



MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Aus der Universitätskinderklinik Magdeburg  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

# **Respiratory Disturbance Index und Sauerstoffsättigung in der Polysomnographie bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)  
an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christina Wagenknecht  
aus Emden  
Magdeburg 2021

Dekanin:

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

Referent:

Prof. Dr. med. Gerhard Jorch

# Dokumentationsblatt

## Bibliographische Beschreibung:

Wagenknecht, Christina:

Respiratory Disturbance Index und Sauerstoffsättigung in der Polysomnographie bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung. – 2021. 56 Bl., 12 Abb., 14 Tab., 0 Anl.

## Kurzreferat

Polysomnographien kommen in der Diagnostik zur Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität bei Kindern und Erwachsenen zum Einsatz. Studien zu Polysomnographien an Frühgeborenen und entsprechende Normwerte existieren bisher nicht. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Bereitstellung repräsentativer Daten zum Respiratory Disturbance Index (RDI) sowie zum Verhalten der Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) in Polysomnographien von Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung im Zeitraum von 2014 bis 2016. Zudem wurden potenzielle Einflussfaktoren wie das Gestationsalter, Geschlecht sowie pulmonale und zerebrale Schädigungen auf Zusammenhänge mit den Outcomeparametern geprüft.

Die 106 eingeschlossenen Frühgeborenen unterliefen die Polysomnographie mit einem medianen postmenstruellen Alter von 38 + 6 Wochen. Der mediane RDI lag bei 28,6 Ereignissen/Stunde (Spannweite 1,5-182,3), die minimale Sauerstoffsättigung ( $\text{minSaO}_2$ ) betrug im Median 86% (Spannweite 62-99%). Das Geschlecht sowie die Dauer von Sauerstoffgabe und Beatmung hatten jeweils Einfluss auf die  $\text{minSaO}_2$  und  $\text{SaO}_2$ -Abfälle < 90% ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ). Der RDI stand mit keinem der Einflussfaktoren in Zusammenhang.

Es wurden repräsentative Daten für den RDI und die  $\text{SaO}_2$  bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben. Dabei ergeben sich Hinweise dafür, dass pulmonale Faktoren einen größeren Einfluss auf die respiratorische Stabilität haben als zerebrale Schädigungen. Die  $\text{SaO}_2$  erscheint hierbei als der sensitivere Parameter in der Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität im Vergleich zum RDI.

## **Schlüsselwörter**

Respiratory Disturbance Index, RDI, Sauerstoffsättigung,  $\text{SaO}_2$ , Sauerstoffsättigungsabfall, Frühgeborene, Gestationsalter, Polysomnographie, PSG, Apnoe-Bradykardie-Syndrom, AOP, Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, ANS, Bronchopulmonale Dysplasie, BPD, Intraventrikuläre Hämorrhagie, IVH, Beatmung, Continuous positive airway pressure, CPAP, Entlassung

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Stichprobenselektion aus allen Säuglingen, die zwischen 2014 und 2016 in einer PSG vor der Entlassung aus der klinischen Versorgung untersucht wurden .....	23
Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten von Einzel- und Mehrlingsschwangerschaften im untersuchten Patientenkollektiv .....	24
Abbildung 3: Absolute Häufigkeiten des 1., 2. und 3. Kindes der Mehrlings-schwangerschaften im untersuchten Patientenkollektiv .....	24
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters .....	24
Abbildung 5: Gegenüberstellung der absoluten Häufigkeiten einer Sauerstoffgabe bezogen auf die unterschiedlichen Beatmungsgruppen .....	28
Abbildung 6: Boxplot zur Darstellung der Beatmungsdauer in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer BPD und deren Schweregrad .....	30
Abbildung 7: Häufigkeiten des korrigierten Gestationsalters zum Zeitpunkt der Polysomnographie.....	31
Abbildung 8: Absolute Häufigkeiten von $\text{SaO}_2 < 90\%$ und $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ .....	33
Abbildung 9: Gekreuzte Häufigkeiten von Geschlecht und der Stärke der $\text{SaO}_2$ -Abfälle.....	34
Abbildung 10: Darstellung der absoluten Häufigkeiten unterschiedlich starker $\text{SaO}_2$ -Abfälle für verschiedene Gestationsalter .....	36
Abbildung 11: Darstellung der absoluten Häufigkeiten unterschiedlich starker $\text{SaO}_2$ -Abfälle bezogen auf die Dauer der Sauerstoffgabe .....	37
Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten unterschiedlich starker $\text{SaO}_2$ -Abfälle in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer .....	38

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Bronchopulmonalen Dysplasie nach Jobe und Bancalari (2001).....	9
Tabelle 2: Klassifikation der Intraventrikulären Hämorrhagie nach Papile et al. (1978).....	10
Tabelle 3: Modifizierte Klassifikation der Intraventrikulären Hämorrhagie nach dem Konsens der pädiatrischen Sektion der DEGUM 1998 in Magdeburg nach Deeg et al. (1999).....	11
Tabelle 4: Klassifizierung und Häufigkeiten des Geburtsgewichts .....	25
Tabelle 5: Absolute Häufigkeiten der Dauer der O <sub>2</sub> -Gabe bei Kindern, die zu einem Zeitpunkt O <sub>2</sub> erhielten .....	26
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von Beatmung und ihren Anwendungsformen .....	26
Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten der Beatmungsdauer bei Kindern, die zu einem Zeitpunkt beatmet wurden.....	27
Tabelle 8: Absolute Häufigkeiten der IVH und ihrer Schweregrade.....	28
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der BPD und ihrer Schweregrade.....	29
Tabelle 10: Patientendaten zum Zeitpunkt der Untersuchung in Tagen.....	31
Tabelle 11: RDI in der Gesamtgruppe und in Untergruppen mit unterschiedlich starken SaO <sub>2</sub> -Abfällen .....	32
Tabelle 12: minSaO <sub>2</sub> in der Gesamtgruppe und in Untergruppen mit unterschiedlich starken SaO <sub>2</sub> -Abfällen.....	32
Tabelle 13: <i>p</i> -Werte der Patientencharakteristika bezogen auf RDI, minSaO <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> < 90% aus univariaten Analysen .....	35
Tabelle 14: <i>p</i> -Werte der Einflussfaktoren O <sub>2</sub> , Beatmung, IVH und BPD bezogen auf den RDI, minSaO <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> < 90%.....	39

# Inhaltsverzeichnis

<b>Dokumentationsblatt</b> .....	<b>I</b>
<b>Schlüsselwörter</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Apnoe-Bradykardie-Syndrom des Frühgeborenen .....	1
1.1.1 Definition der Apnoe .....	1
1.1.2 Pathophysiologie des Apnoe-Bradykardie-Syndroms des Frühgeborenen .....	2
1.1.3 Epidemiologie der Frühgeborenenapnoe.....	4
1.1.4 Therapie des Apnoe-Bradykardie-Syndroms .....	5
1.2 Einflussfaktoren während der Entwicklung Frühgeborener.....	6
1.2.1 Pulmonale Faktoren .....	7
1.2.1.1 <i>Beatmung und Sauerstofftherapie</i> .....	7
1.2.1.2 <i>Bronchopulmonale Dysplasie</i> .....	8
1.2.2 Schädigungen des zentralen Nervensystems .....	9
1.2.2.1 <i>Intraventrikuläre Hämorrhagie</i> .....	9
1.3 Polysomnographie .....	11
1.3.1 Indikationen zur Polysomnographie bei Neugeborenen in Magdeburg .....	12
1.4 Respiratory Disturbance Index .....	12
1.5 Sauerstoffsättigung .....	13
1.6 Überlegungen und Ziele der Studie.....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	16
2.1.1 Rekrutierung und Einschlusskriterien.....	16
2.1.2 Datenerhebung.....	16
2.2 Polysomnographie .....	17
2.2.1 Grundsätze der Durchführung der PSG im pädiatrischen Schlaflabor.....	17
2.2.2 Durchführung.....	18
2.2.3 Auswertung .....	19
2.2.3.1 <i>Respiratory Disturbance Index</i> .....	20
2.2.3.2 <i>Sauerstoffsättigungsabfälle</i> .....	21
2.3 Datenaufbereitung und statistische Analysen.....	21
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	23

3.1.1 Datenauswertung .....	23
3.1.2 Patientencharakteristika .....	23
3.1.3 Erfolgte Behandlungsmaßnahmen .....	25
3.1.4 Diagnosestellung IVH, PVL und BPD .....	28
3.2 Ergebnisse der Polysomnographie.....	31
3.2.1 Patientencharakteristika .....	31
3.2.2 Ergebnisse der Outcome-Parameter .....	32
3.2.2.1 <i>Respiratory Disturbance Index</i> .....	32
3.2.2.2 <i>Minimale Sauerstoffsättigung</i> .....	32
3.3 Untersuchung der Auswirkung der Einflussparameter auf RDI und SaO <sub>2</sub> .....	34
3.3.1 Patientencharakteristika .....	34
3.3.2 Erfolgte Behandlungsmaßnahmen .....	37
3.3.3 Einflussfaktoren IVH und BPD.....	39
3.4 Multivariate Analysen.....	39
3.4.1 Respiratory Disturbance Index.....	39
3.4.2 Sauerstoffsättigungsabfälle .....	40
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1 Outcomeparameter .....	41
4.1.1 Respiratory Disturbance Index.....	41
4.1.2 Sauerstoffsättigungsabfälle .....	45
4.2 Auswirkung der Einflussparameter auf RDI und SaO <sub>2</sub> .....	48
4.2.1 Patientencharakteristika .....	48
4.2.2 Erfolgte Behandlungsmaßnahmen .....	50
4.2.3 Einflussfaktoren IVH und BPD.....	51
4.3 Limitationen .....	52
4.4 Fazit.....	54
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Danksagungen.....</b>	<b>XVI</b>
<b>Ehrenerklärung.....</b>	<b>XVII</b>
<b>Darstellung des Bildungsweges.....</b>	<b>XVIII</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AASM</b>	American Academy of Sleep Medicine
<b>ALTE</b>	Apparent Life-Threatening Event
<b>ANS</b>	Atemnotsyndrom des Frühgeborenen
<b>AOP</b>	Apnea of prematurity, Frühgeborenenapnoe
<b>AQUA-Institut</b>	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
<b>BPD</b>	Bronchopulmonale Dysplasie
<b>cAMP</b>	Cyclisches Adenosinmonophosphat, zellulärer Botenstoff in der Signaltransduktion
<b>CAP</b>	Caffeine for Apnea of Prematurity-Studie
<b>cGMP</b>	Cyclisches Guanosinmonophosphat, zellulärer Botenstoff in der Signaltransduktion
<b>COT</b>	Canadian Oxygen Trial
<b>CPAP</b>	Continuous positive airway pressure
<b>DEGUM</b>	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
<b>DGSM</b>	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
<b>DSI</b>	Desaturation Index; Entsättigungs-Index
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ELBW</b>	Extremely Low Birth Weight; Geburtsgewicht < 1000 g
<b>EMG</b>	Elektromyographie
<b>EOG</b>	Elektrookulographie
<b>FiO<sub>2</sub></b>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
<b>GA</b>	Gestationsalter
<b>INSURE</b>	Intubation, Surfactant, Extubation
<b>IVH</b>	Intraventrikuläre Hämorrhagie
<b>KiGGS</b>	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
<b>LBW</b>	Low Birth Weight; Geburtsgewicht < 2500 g
<b>LISA</b>	Less Invasive Surfactant Administration
<b>minSaO<sub>2</sub></b>	minimaler gemessener Wert der peripheren Sauerstoffsättigung
<b>NEC</b>	Nekrotisierende Enterokolitis
<b>nIPPV</b>	non-invasive positive pressure ventilation; nicht invasive Beatmung mit intermittierend positivem Druck
<b>p.c.</b>	post conceptionem
<b>PCA</b>	postkonzeptionelles Alter (in Wochen), veraltet, $\cong$ PMA – 2 Wochen



<b>PDA</b>	persistierender Ductus arteriosus
<b>PMA</b>	postmenstruelles Alter (in Wochen)
<b>PSG</b>	Polysomnographie
<b>PVL</b>	Periventrikuläre Leukomalazie
<b>RDI</b>	Respiratory Disturbance Index
<b>RDS</b>	Respiratory distress syndrome, entspricht im Deutschen dem ANS
<b>RERA</b>	Respiratory related arousal
<b>ROP</b>	Retinopathy of Prematurity; Frühgeborenen-Retinopathie
<b>SaO<sub>2</sub></b>	periphere Sauerstoffsättigung
<b>SaO<sub>2</sub> &lt; 90%</b>	Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung unter 90%
<b>SaO<sub>2</sub> ≥ 90%</b>	Periphere Sauerstoffättigung kontinuierlich über 90%
<b>SIDS</b>	Sudden Infant Death Syndrome, Plötzlicher Säuglingstod
<b>SSW</b>	abgeschlossene Schwangerschaftswochen
<b>SUPPORT</b>	Surfactant, Positive Pressure, and Oxygenation Randomized Trial
<b>TST</b>	Total Sleep Time
<b>VLBW</b>	Very Low Birth Weight; Geburtsgewicht < 1500 g

# 1. Einführung

## 1.1 Apnoe-Bradykardie-Syndrom des Frühgeborenen

Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom des Frühgeborenen (englisch: Apnea of Prematurity, AOP) bezeichnet eine reifebedingte Instabilität des respiratorischen Systems, welche bei einem hohen Prozentsatz der Frühgeborenen (Neugeborene mit einem Gestationsalter (GA)  $< 37 + 0$  Schwangerschaftswochen (SSW)) vorliegt und durch prolongierte Atemaussetzer in Erscheinung tritt. Die unterschiedlich langen Atempausen können mit Abfällen der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) einhergehen. Mit zunehmendem GA und damit dem Ausreifen der jeweiligen Organsysteme des Kindes sistieren die Apnoen meist spontan.

### 1.1.1 Definition der Apnoe

Die Einstufung prolongierter Atempausen bei Frühgeborenen als Apnoe erfolgt in der Literatur in vielen Fällen willkürlich. Die Bewertung wird teils anhand der reinen Dauer einer Atempause vorgenommen, andernfalls werden auch Bradykardien und Hypoxämien, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer prolongierten Atempause stehen, in die Bewertung mit einbezogen. Eine international einheitliche Apnoe-Definition existiert bisher nicht [1]. Die idiopathischen Apnoen des Apnoe-Bradykardie-Syndroms müssen zwingend von Atempausen unterschieden werden, welche einen klaren Auslöser haben oder im Rahmen einer Grunderkrankung in Erscheinung treten und durch Behandlung dieser Ursache sistieren. Zu entsprechenden Auslösern zählen unter anderem Elektrolytverschiebungen (z.B. Hyponatriämie, Hypokalziämie), Hypoglykämie, Infektionen [2], Hirnblutung, Anfallsgeschehen und Hypo- oder Hyperthermie [3,4].

Die Mindestdauer, ab der ein Ereignis als Apnoe gewertet wird, umfasst je nach Studie zwischen 2 s und 20 s. Häufig werden kürzere Episoden entsprechend eingestuft, sofern sie in Verbindung mit Hypoxämien oder Bradykardien unterschiedlicher Definitionen (z.B.  $< 100$  Schläge/Minute,  $< 80$  Schläge/Minute oder einem willkürlich gewählten prozentualen Abfall im Vergleich zum Vorwert) stehen [1,5].

2013 untersuchten Elder et al. verschiedene angewandte Definitionen. Zwischen 1972 und 2007 wurde am häufigsten eine Apnoe-Dauer von  $\geq 3$  s genutzt, insbesondere in Studien, die die Ursachen des plötzlichen Kindstodes (SIDS) untersuchten. In Arbeiten, in denen das Augenmerk auf die Frühgeborenen- und neonatale Apnoen gerichtet war, lag eine breitere Streuung der Definitionen vor. Die meistgenutzte Dauer umfasste zwischen 10 s und 14 s, dicht gefolgt von Episoden  $< 5$  s oder  $\geq 20$  s. Einige Autoren unterscheiden zudem zwischen prolongierten Atempausen und Apnoen, wobei die Dauer der Atempausen noch als im

Rahmen der normalen Variabilität gewertet werden, Apnoen jedoch das normale Maß überschreiten und als klinisch signifikant gelten. Auch hierfür gibt es jedoch keine evidenzbasierten Daten, die die Wertung als solche hinreichend begründen.

Seltener wird die Anzahl an verpassten Atemzyklen (z.B. zwei Atemzüge) als Maßstab für die Einstufung als Apnoe genutzt. Untersuchungen ergaben, dass zwei Atemzüge im Säuglingsalter in etwa 3 Sekunden gemacht werden [1].

### 1.1.2 Pathophysiologie des Apnoe-Bradykardie-Syndroms des Frühgeborenen

Die Pathophysiologie des Apnoe-Bradykardie-Syndroms ist heutzutage ein viel erforschtes Thema und gilt dennoch nicht als vollständig verstanden. Als ausschlaggebender Faktor wurde lange Zeit ein unreifes Atemzentrum als zentraler Taktgeber im noch nicht vollständig ausgebildeten Hirnstamm bei Frühgeborenen angesehen. Die Pons führt dabei die noch fetalen, eher inhibitorischen Reaktionsmuster aus, die zu große Intervalle zwischen zwei Atemzügen verursachen können [6]. Es besteht ein inverser Zusammenhang mit dem GA, welches dementsprechend als Risikofaktor für Frühgeborenenapnoen gilt: Je geringer das GA, desto weniger ausgereift ist der Hirnstamm und desto häufiger das Auftreten der Frühgeborenenapnoe [7,8]. Eine weitere Rolle spielen die peripheren arteriellen Chemorezeptoren. Deren erhöhte Aktivität birgt bei Frühgeborenen das Risiko für eine periodische Atmung und das Auftreten plötzlicher Apnoen schon durch geringgradig gestiegenen Sauerstoffpartialdruck [6]. Daneben besteht für die Frühgeborenen aufgrund der hohen Compliance der Brustwand ein Nachteil für ihre Atemmechanik, sodass ein deutlich höherer Energieaufwand im Zwerchfell als bei reifgeborenen Kindern notwendig ist. Eine Ermüdung der Zwerchfellmuskulatur kann daher eine Komponente in der Entstehung von Apnoen darstellen [9].

Es bestehen zudem Anzeichen für eine genetische Prädisposition der Frühgeborenenapnoe, insbesondere bei männlichen Individuen, wie die Auswertung von Daten ein- und zweieiiger Zwillingspaare hervorbrachte. Weitere Risikofaktoren umfassen die Entbindung per Sectio cesarea sowie eine In-vitro-Fertilisation [7].

Hypoxämien kommen bei Frühgeborenen häufig während Fütterphasen vor. Hierbei wurden SaO<sub>2</sub>-Abfälle vermehrt während der Fütterung per Flasche im Vergleich zur Ernährung über eine nasogastrale Sonde (Bolusgabe oder Sondierung über 1 Stunde) aufgezeigt. Es wurde dagegen kein Einfluss des Fütterns auf die Häufigkeit von Apnoen oder Bradykardien gefunden [10]. Als mögliche Erklärung kann der noch unreife laryngeale Chemoreflex gesehen werden, der bei der Flaschenfütterung durch direkten Kontakt der Milch mit der Rachen- und Larynxschleimhaut ausgelöst und bei Sondenernährung umgangen wird [6]. Lange Zeit wurde auch das Auftreten von gastroösophagealen Refluxen als prädisponierender Faktor für

Apnoen vermutet. In neueren Arbeiten konnte jedoch kein kausaler oder zeitlicher Zusammenhang nachgewiesen werden [11,12]. Weiterhin untersuchten Kimball und Carlton (2001) den Einsatz von Antirefluxmedikamenten zur Behandlung der Frühgeborenenapnoe, wobei sie keinen positiven Effekt sahen [13].

Apnoen werden unterteilt in zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen. Die gängige Einteilung basiert dabei auf dem Nachweis von Thoraxexkursionen. Setzt der oronasale Luftstrom aus und zeigt das Kind keine Thoraxexkursionen, geht man von einer zentral bedingten Apnoe ohne Atemantrieb aus. Dagegen können bei obstruktiven Apnoen noch Atemanstrengungen in Form von Thoraxexkursionen gemessen werden, welche aufgrund einer Verlegung der Atemwege nicht zu einem oronasalen Luftstrom führen. Gemischte Apnoen zeigen sowohl zentrale als auch obstruktive Anteile [14].

Neuere Untersuchungen zeigten auf, dass eine Obstruktion der Atemwege auch Ursache für ein Aussetzen der Atemanstrengungen sein kann [15]. Lemke et al. fanden in ihrer Arbeit von 1998 Anzeichen dafür, dass während zentraler Apnoen ein plötzlicher Verlust des Muskeltonus in den oberen Atemwegen auftritt. Daraus können längere Atempausen resultieren und damit verbundene Bradykardien und Hypoxämien verschärft werden [16]. Praud und Reix (2005) beobachteten wiederum an neugeborenen Säugetieren, dass die Glottis während zentraler Apnoen teils auch aktiv verschlossen wird, sodass durch die Obstruktion ein hohes Lungenvolumen erhalten bleibt und der Grad der Entsättigung vermindert wird [17]. Insgesamt sind die genauen Abläufe und Interaktionen während Apnoephasen weiterhin unklar. Eine disjunkte Einteilung in zentrale und obstruktive Apnoen scheint sich jedoch nicht vornehmen zu lassen.

Relevant wird das Aussetzen der Atemanstrengung im Rahmen von Apnoen, sobald sie mit Abfällen der  $\text{SaO}_2$  sowie der Herzfrequenz einhergehen. Vorausgegangene Untersuchungen begründeten das Auftreten von Hypoxämien mit einer verringerten funktionellen Residualkapazität während einer Apnoe, sodass die Sauerstoffreserven bei fehlender Inspiration schnell verbraucht sind. Dabei konnte ein inverser Zusammenhang festgestellt werden: je geringer die funktionelle Residualkapazität der Lunge des Frühgeborenen, desto schneller tritt der Abfall der  $\text{SaO}_2$  ein [18].

Zur Klärung der zeitlichen Bezüge zwischen dem Einsetzen von Apnoe, Hypoxämie und Herzfrequenzabfall unternahm Hiatt et al. 1981 transkutane Messungen des Sauerstoffpartialdrucks ( $\text{tcPO}_2$  in mmHg) über dem Ductus arteriosus. Sowohl Abfälle des  $\text{tcPO}_2$  als auch Bradykardien traten erst nach Einsetzen der Apnoe auf. Weiterhin beobachteten die Autoren, dass der Sauerstoffpartialdruck nach Aussetzen der Atmung deutlich schneller abfiel als dass er sich nach Wiedereinsetzen der Atemanstrengungen

erholte [19]. Die Untersuchungen von Poets et al. zeigten für den Großteil der aufgezeichneten Apnoe-Bradykardie-Episoden, dass zunächst ein Abfall der  $\text{SaO}_2$  und erst danach eine Bradykardie eintrat. Dabei standen > 80% der Bradykardien in Zusammenhang mit Apnoen und/oder Hypoxämien. Als mögliche Ursachen der Bradykardie diskutierten die Autoren sowohl den fehlenden Dehnungsreiz der Lunge bei Inspiration als Auslöser eines Herzfrequenzanstiegs als auch eine reflektorische Verminderung der Herzfrequenz als Reaktion der Chemorezeptoren auf eine Hypoxämie [6,20].

### 1.1.3 Epidemiologie der Frühgeborenenapnoe

Bereits 1981 wurde durch Henderson-Smart ein inverser Zusammenhang zwischen dem GA bei Geburt und dem Auftreten von Apnoen bei Frühgeborenen aufgezeigt. Dabei nahm die Inzidenz der Apnoen mit abnehmendem GA zu. Vor allem Kinder mit einem GA < 32 SSW waren von wiederkehrenden Apnoen betroffen, das Maximum lag bei Kindern mit 26 und 27 SSW GA bei 78% [8]. Alden et al. berichteten 1972 über Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g, von denen 84% Apnoen zeigten [21]. Barrington und Finer (1991) untersuchten eine Gruppe von 20 Frühgeborenen mit einem GA < 34 SSW ohne ausgeprägte respiratorische Erkrankung, sodass keine therapeutischen Maßnahmen über eine  $\text{O}_2$ -Gabe mit maximaler inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ) von 30% hinaus angewandt wurden. Bei allen Frühgeborenen ließen sich bereits am ersten Lebenstag relevante Apnoen nachweisen [5].

In den meisten Fällen lassen sich Apnoen schon innerhalb der ersten zwei Lebenstage beobachten [5,8,22], ein erstmaliges Auftreten nach mehr als sieben Lebenstagen gilt dagegen als unwahrscheinlich [8]. Eine mechanische Beatmung der Frühgeborenen kann vorhandene Apnoen zunächst verschleiern [8,22]. Die Häufigkeit und Dauer von Apnoen nehmen mit zunehmendem postmenstruellem Alter (PMA) ab [2,22,23].

Weiterhin nimmt mit zunehmendem GA bei der Geburt das postnatale Alter ab, in dem die letzten Apnoen auftreten [8]. Bezüglich des tatsächlichen Sistierens der Apnoen und Hypopnoen wird in der Literatur Verschiedenes berichtet. Während die Untersuchung von Henderson-Smart (1981) ergab, dass im Alter von 37 Wochen post conceptionem (p.c./PCA, veraltet; entspricht 39 Wochen PMA) 92% keine Apnoen mehr zeigten [8], ermittelten Pillekamp et al. (2007) für ihr untersuchtes Patientenkollektiv ein mittleres Alter von 36 Wochen PMA beim Auftreten der letzten Apnoe-Bradykardie-Episode [22]. Wieder andere Studien berichten darüber, dass die Frequenz der Apnoen mit zunehmendem GA zwar abnimmt, im normalen Reifealter (ca. 38 Wochen PMA) jedoch weiterhin regelmäßige Apnoen auftreten [2,24]. Die maximale tägliche Anzahl sowie die totale Anzahl von Apnoe-Bradykardie-Episoden und damit die Häufigkeit der Apnoen korrelieren mit dem GA [22,25], wohingegen das PMA

bei Auftreten der letzten Apnoe vor allem mit dem Geburtsgewicht in Zusammenhang steht [22].

#### 1.1.4 Therapie des Apnoe-Bradykardie-Syndroms

Klare Aussagen, ab welchem Punkt ein Apnoe-Bradykardie-Syndrom als therapiebedürftig gilt, sind in der Literatur nicht zu finden. Heutzutage kommt jedoch schon der Prophylaxe eine große Rolle zu. Insgesamt umfasst die Therapie der Apnoen die drei Pfeiler Lagerung, pulmonale Unterstützung (Sauerstoffgabe, nasale Atemhilfen, ggf. Intubation) und medikamentöse Therapie.

Eine Oberkörperhochlagerung um 15° wird für Frühgeborene, die bisher weder medikamentös noch atmungsunterstützend behandelt werden, nach Leitlinie empfohlen [26]. Die medikamentöse Therapiesäule besteht aus dem Einsatz von Methylxanthinen. Dabei soll Coffein als Medikament der Wahl Anwendung finden. Dies beruht auf der besseren Wirksamkeit bei Bradykardien und der größeren therapeutischen Breite im Vergleich zu Theophyllin. Genutzt wird die zentrale Wirkung der Methylxanthine als kompetitive Adenosinrezeptor-Antagonisten (A<sub>1</sub>- und A<sub>2A</sub>-Rezeptoren) [27,28], woraus eine gesteigerte Empfindlichkeit der Chemorezeptoren in der Medulla oblongata resultiert und der Atemantrieb getriggert wird. In der Peripherie steigen zudem Herzfrequenz und Blutdruck, weiterhin werden eine Bronchodilatation, erhöhte Atemfrequenz, Zunahme des Atemminutenvolumens sowie Anregung der Diurese erwirkt [27]. Aufgrund der großen therapeutischen Breite des Coffeins treten toxische Spiegel in sehr geringer Frequenz auf. In diesen Fällen kommt es zu einer intrazellulären Erhöhung der Calciumkonzentration sowie einer unspezifischen Hemmung der Phosphodiesterase mit in der Folge verlangsamtem Abbau von cAMP und cGMP, was sich durch Tachykardien und Herzrhythmusstörungen ausdrückt [27,28].

In der großen Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity Studie (CAP-Trial) offenbarten sich die Vorteile der Coffein-Therapie: es konnte eine um ca. eine Woche verkürzte Beatmungsdauer im Vergleich zur Placebo-behandelten Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Die Sauerstoffgabe konnte bei mit Coffein behandelten Kindern jeweils früher beendet werden. Zudem traten in der Gruppe weniger Fälle mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) auf [29]. Kontrolluntersuchungen im Alter von 18-21 Monaten ergaben ein besseres Überleben ohne neurologisch-kognitive Beeinträchtigungen für Kinder, deren Behandlung des Apnoe-Bradykardie-Syndroms eine Coffein-Gabe mit einschloss [30]. Die Erhebung des Langzeit-Outcomes im Alter von 11 Jahren ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe Vorteile in der motorischen Entwicklung. Bei Betrachtung der gesamten Entwicklung (Intelligenz, motorische Funktion und Sozialverhalten) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen [31].

Teilweise wird Coffein(zitrat) bereits vor Auftreten des Apnoe-Bradykardie-Syndroms innerhalb der ersten drei Lebenstage verordnet. Dies wird in der aktuellen Leitlinie vor allem für Frühgeborene  $\leq 29$  SSW oder  $\leq 1250$  g, die beatmet werden, empfohlen [26]. Ein Therapiebeginn mit Coffein noch am Tag der Geburt erbringt dabei keinen nennenswerten Vorteil gegenüber einem Beginn zwischen dem 1. und 6. Lebenstag, insbesondere konnte eine invasive Beatmung oder Surfactant-Therapie nach zunächst ausschließlicher Atemunterstützung mit continuous positive airway pressure (CPAP) nicht suffizient verhindert werden [32].

Ein weiteres Medikament, welches insbesondere bei schwerem Apnoe-Bradykardie-Syndrom verabreicht wird, ist Doxapram. Aufgrund seiner exzitatorischen Wirkung auf das Atemzentrum im Hirnstamm fördert es den Atemantrieb, wobei sich in der Literatur eine Dosis-Wirkungsbeziehung abzeichnet. In der aktuellen Leitlinie wird durch die Autoren aufgrund eines heterogenen Wirkungs-Nebenwirkungsprofils des Doxaprams keine eindeutige Empfehlung zum Einsatz des Medikaments ausgesprochen [26].

Sofern der Atemantrieb ggf. auch unter medikamentöser Therapie nicht ausreicht, um eine akzeptable Oxygenierung des Hämoglobins zu erwirken, kommen Maßnahmen zur Atemunterstützung zum Einsatz. Hier werden insbesondere das binasale CPAP oder eine nicht invasive Beatmung mit intermittierend positivem Druck (nIPPV) genutzt, wobei die synchronisierte nIPPV von größerem Nutzen ist, wenn es darum geht, eine (Re-)Intubation zu vermeiden [33,34]. Weitere Beatmungsmethoden stellen die nasale Hochfrequenzoszillation oder nasaler High Flow dar [26].

## **1.2 Einflussfaktoren während der Entwicklung Frühgeborener**

Obwohl in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der medizinischen Versorgung Schwangerer mit einem Risiko für Frühgeburten erreicht werden konnten, wird in Deutschland ca. jedes 10. Kind mit einem GA  $< 37 + 0$  SSW geboren und zählt damit zu den Frühgeborenen. 2014 lag die Rate an Frühgeborenen in Deutschland laut Qualitätsreport des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA-Institut) bei 8,87% [35]. Im Report der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) von 2015, welcher auf einer repräsentativen, deutschlandweiten Umfrage basiert, konnten in den gesammelten Daten von Kindern, die zwischen 1985 und 2006 geboren wurden, sogar bis max. 14,9% Frühgeburten/Jahr aufgezeigt werden. Aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Organausreifung geht die vorzeitige Entbindung in einem hohen Prozentsatz mit typischen Komplikationen einher, woraus noch immer eine hohe Morbidität und auch Mortalität insbesondere bei Frühgeborenen  $< 28$  SSW resultiert [36]. Die klinische Versorgung von Frühgeborenen stellt daher besondere Ansprüche an das

medizinische Personal, um das Überleben des Kindes zu sichern und das Risiko für Folgeerkrankungen zu minimieren. Typische Komplikationen nach Frühgeburten stellen ein Persistierender Ductus arteriosus (PDA), die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) sowie die Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) dar, aber auch das Ernährungsmanagement mit dem Ziel einer physiologischen Gewichtszunahme ist von essenzieller Bedeutung. Daneben spielen insbesondere die pulmonale und zentrale Unreife des Kindes eine große Rolle in der weiteren Entwicklung, die im Folgenden etwas genauer beleuchtet werden.

### 1.2.1 Pulmonale Faktoren

#### 1.2.1.1 *Beatmung und Sauerstofftherapie*

Insbesondere bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, sogenannten very low birth weight Kindern (VLBW), tritt in bis zu 90% der Fälle ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS, englisch Respiratory distress syndrome) auf.

Das ANS beruht auf der noch unreifen Lunge des Neugeborenen, welche nach der Geburt nicht in der Lage ist, die noch enthaltene Flüssigkeit in vollem Umfang zu resorbieren. Weiterhin kann die frühgeborene Lunge keine hinreichende Menge Surfactant produzieren. Ein adäquater Gasaustausch kann dadurch nicht ohne Hilfe von außen erfolgen. Ohne Behandlung äußert sich das ANS klinisch meist zügig durch progrediente Zeichen eines respiratorischen Versagens mit steigendem Sauerstoffbedarf zum Aufrechterhalten einer adäquaten Oxygenierung. Zur Diagnosestellung eines ANS bedarf es ebenso typischer radiologischer Zeichen im Röntgen-Thorax [37], welche aufgrund der heute bereits präventiv getroffenen Maßnahmen jedoch nur noch selten in voller Ausprägung zu sehen sind [38].

Das ANS erfordert eine schnelle Behandlung, zumeist noch im Kreissaal. Zur Prävention eines ANS findet das verzögerte Abnabeln Anwendung (> 60 Sekunden nach Geburt). Daneben kann die postpartale Anpassung des Kindes bei spontaner Atmung in den meisten Fällen mit einer CPAP-Atemmaske oder -nasenbrille mit kontinuierlich erhöhtem endexpiratorischen Druck in Kombination mit einer erhöhten Sauerstoffkonzentration in der Inspirationsluft unterstützt werden [38,39]. Aktuell wird empfohlen, die Einstellung der  $FiO_2$  zu Beginn am GA zu orientieren und anschließend entsprechend der Symptomatik zu titrieren [38], um den in der Leitlinie empfohlenen Zielbereich der  $SaO_2$  von 90-94% zu erreichen. Sofern keine Stabilisierung erwirkt werden kann, sollte frühzeitig eine Surfactantgabe erfolgen [37], welche mit der LISA- (Less Invasive Surfactant Administration) oder INSURE-Methode (Intubation, Surfactant, Extubation) und anschließender CPAP-Beatmung umgesetzt werden kann [38,40].

Die Behandlung des ANS beginnt nach den heutigen Standards, wenn möglich, jedoch noch vor der Geburt im Sinne einer Prophylaxe. Bei drohender Frühgeburt (insbesondere < 34



SSW) ist die einzeitige intramuskuläre Verabreichung von Glukokortikoiden an die Mutter zur Induktion der Lungenreife, wenn möglich 24 Stunden bis max. 7 Tage vor Geburt, indiziert. Weiterhin sollte die Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum veranlasst werden [38]. Entsprechende Behandlungen mit Dexamethason oder Betamethason senken das Risiko für das Auftreten eines ANS und bewirken weiterhin, dass Frühgeborene weniger häufig einer Surfactant-Therapie bedürfen. Zudem fällt die Beatmungszeit kürzer aus [38,41]. Nicht nur die Mortalität, sondern auch die Morbidität kann vor allem durch die Kombination von Glukokortikoid- und Surfactantgabe gesenkt werden. Nach entsprechender Behandlung konnte insbesondere für die frühkindlichen Schädigungen des Gehirns durch intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ein geringeres Vorkommen aufgezeigt werden [41].

Weitere Behandlungsmöglichkeiten bestehen in der Gabe von postnatalen Glukokortikoiden oder Coffein zur Atemstimulation und vereinfachtem Weaning nach mechanischer Beatmung [38]. Nichtsdestotrotz bleibt das ANS des Frühgeborenen eine häufige Komplikation, die die Anwendung nicht-invasiver und invasiver Beatmung notwendig macht. Sofern eine maschinelle Beatmung über einen Tubus erfolgen muss, sollte immer versucht werden, diese über das Tidalvolumen zu steuern und so kurz wie möglich zu halten. Falls erforderlich, wird eine weiterführende nicht-invasive Beatmung über CPAP angeschlossen [39].

#### *1.2.1.2 Bronchopulmonale Dysplasie*

Bei invasiver Beatmung besteht ein großes Risiko für Schädigungen der Frühgeborenen-Lunge [37]. Während einer Langzeitbeatmung über einen Tubus ist die Lunge Volumen- und Barotraumen ausgesetzt, die Umbauprozesse der Lungenstruktur initiieren können [39]. Bei langer Beatmungsdauer und Sauerstoffzufuhr hoher Konzentrationen besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung einer BPD, der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen [37,39]. Sie ist durch narbige Umbauprozesse, Atelektasen und größere Entfernungen der Blutgefäße von den Alveolen gekennzeichnet, wodurch der Gasaustausch erschwert wird [39]. Im Röntgen-Thorax zeigen sich typische Veränderungen von milchglasartiger Trübung über Atelektasen bis hin zur sogenannten Wabenlunge. Die radiologische Stadieneinteilung folgt dabei der Erstbeschreibung durch Northway et al. im Jahr 1967, welcher auch den kausalen Zusammenhang mit der Toxizität hoher Sauerstoffkonzentrationen aufzeigte [42]. Seither ist die BPD bis heute ein viel beforschtes Thema der Frühgeborenenmedizin. Die aktuell gültigen diagnostischen Kriterien der BPD orientieren sich an einer Definition von Jobe und Bancalari von 2001, in der drei Schweregrade unterschieden werden (s. Tab.1.)[43].

Betroffene Kinder neigen zu pulmonalen Infektionen und daraus folgenden Komplikationen [39]. Untersuchungen zu den Langzeitfolgen der BPD und der Entwicklung der betroffenen

Kinder gaben Hinweise darauf, dass sie in den ersten zwei Lebensjahren in ihrer Größe und dem Körpergewicht sowie ihrer mentalen Entwicklung signifikant hinter gesunden Kleinkindern derselben Altersstufe zurückbleiben [44].

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Bronchopulmonalen Dysplasie nach Jobe und Bancalari (2001)

GA	< 32 SSW <sup>a</sup>	≥ 32 SSW <sup>a</sup>
<b>Zeitpunkt der Untersuchung</b> (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit 36 Wochen PMA<sup>b</sup></li> <li>• oder bei Entlassung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 28 Tage nach Geburt, aber &lt; 56 Tage nach Geburt</li> <li>• oder bei Entlassung</li> </ul>
<b>BPD<sup>c</sup>-Grade</b>	≥ 28 Tage Behandlung mit Sauerstoffkonzentration > 21% +	
<b>Milde BPD<sup>c</sup></b>	Raumluft mit 36 Wochen PMA <sup>b</sup> oder bei Entlassung	Raumluft im Alter von 56 Tagen oder bei Entlassung
<b>Moderate BPD<sup>c</sup></b>	Sauerstoffkonzentration < 30% mit 36 Wochen PMA <sup>b</sup> oder bei Entlassung	Sauerstoffkonzentration < 30% im Alter von 56 Tagen oder bei Entlassung
<b>Schwere BPD<sup>c</sup></b>	Sauerstoffkonzentration ≥ 30% und/oder positiver Atemwegsdruck mit 36 Wochen PMA <sup>b</sup> oder bei Entlassung	Sauerstoffkonzentration ≥ 30% und/oder positiver Atemwegsdruck im Alter von 56 Tagen oder bei Entlassung

<sup>a</sup>SSW = Schwangerschaftswochen, <sup>b</sup>PMA = postmenstruelles Alter, <sup>c</sup>BPD = Bronchopulmonale Dysplasie

## 1.2.2 Schädigungen des zentralen Nervensystems

### 1.2.2.1 Intraventrikuläre Hämorrhagie

Die IVH beschreibt eine von der germinalen Matrix ausgehende Blutung in die Ventrikel [45] und tritt häufig bei Frühgeborenen auf. 1978 entwickelten Papile et al. eine Einteilung der IVH in die Schweregrade I – IV anhand wiederholter CT-Untersuchungen bei einer Gruppe von Kindern, die mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g auf die Welt gekommen waren (Tab. 2) [46]. Die Einteilung wurde im Jahr 1998 durch die pädiatrische Sektion der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) modifiziert, nach der nur noch 3 Grade einer IVH unterschieden werden und die zuvor als Grad-IV-Blutung betitelte Parenchymschädigung durch die Ausdehnung einer Ventrikelblutung als gesonderte Entität betrachtet wird (Tab. 3). Dabei wird davon ausgegangen, dass die Parenchymschädigung Folge einer hämorrhagischen Infarzierung ist, welche wiederum durch einen periventrikulär verminderten

venösen Blutrückstrom bedingt wird. Die Blockade des Blutabflusses tritt dabei häufig nach ausgedehnten IVHs mit Ventrikeltamponade auf [47]. Die modifizierte Klassifikation gilt heute als offizieller Standard zur Einteilung von IVHs, im klinischen Alltag findet jedoch vielerorts weiterhin die Klassifikation nach Papile Anwendung.

Klinisch fallen vor allem schwere IVHs durch neurologische Symptome wie Krampfanfälle auf. Zudem kann es zu schnellen Verhaltensänderungen des Kindes kommen und eine muskuläre Hypotonie sowie Apathie beobachtet werden. In vielen Fällen bleiben IVHs jedoch klinisch inapparent [46] und fallen erst in bildgebenden Untersuchungen auf. 90% der Blutungen treten binnen der ersten 72 Lebensstunden ein, sodass in diesem Zeitraum bei allen Frühgeborenen  $\leq 32$  SSW oder einem Geburtsgewicht  $\leq 1500$  g (VLBW) eine zerebrale Sonographie als Standarduntersuchung zur Detektion von IVHs durchgeführt werden sollte [47].

Eine bereits eingetretene IVH lässt sich nicht therapieren, der Schwerpunkt der Behandlung liegt daher in der Prävention (z.B. pränatale Glukokortikoide [41], postnatale Indometacin-Gabe, Begrenzung manipulativer Maßnahmen am Kind auf das Minimum, Stabilisierung von  $pO_2$  und  $pCO_2$ , zeitgerechter Verschluss des Ductus arteriosus) [45], um typische Folgeschädigungen höhergradiger Hämorrhagien wie Zerebralparese, mentale Retardierung oder Hydrozephalus zu vermeiden [48–50].

Tabelle 2: Klassifikation der Intraventrikulären Hämorrhagie nach Papile et al. (1978)

<b>Schweregrad der IVH<sup>a</sup></b>	<b>Definition</b>
Grad I	Subependymale Blutung
Grad II	Blutung bricht in den/die Ventrikel ein; ohne Ventrikelerweiterung
Grad III	Blutung bricht in den/die Ventrikel ein; mit Ventrikelerweiterung
Grad IV	Blutung bricht in den/die Ventrikel ein mit Blutung ins Hirnparenchym

<sup>a</sup>IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie

Tabelle 3: Modifizierte Klassifikation der Intraventrikulären Hämorrhagie nach dem Konsens der pädiatrischen Sektion der DEGUM 1998 in Magdeburg nach Deeg et al. (1999)

<b>Schweregrad der IVH<sup>a</sup></b>	<b>Definition</b>
Grad I	Subependymale Blutung
Grad II	Ventrikeleinbruchsblutung, < 50% des Ventrikellumens (leicht bis mäßig)
Grad III	Ventrikeleinbruchsblutung > 50% des Ventrikellumens (schwer)
Eigene Entitäten:	Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms Blutung in andere Hirnareale (Basalganglien, Kleinhirn, Hirnstamm) Posthämorrhagischer Hydrozephalus

<sup>a</sup>IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie

### 1.3 Polysomnographie

Die Polysomnographie (PSG) ist ein diagnostisches Werkzeug, welches häufig zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Stabilität von Kindern und Erwachsenen während des Schlafs genutzt wird [51,52]. In der Kinder- und Jugendmedizin kommen Untersuchungen im Schlaflabor vor allem in der Diagnostik von obstruktiven und zentral bedingten Atemregulationsstörungen zum Einsatz, insbesondere wenn der Verdacht auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom vorliegt [51]. Zu den Indikationen einer PSG im pädiatrischen Schlaflabor zählen zudem das Vorliegen von Fehlbildungssyndromen, schlafbezogener Epilepsien und kongenitaler Herzfehler [14]. Weiterhin kann die PSG nach begonnener Methylxanthintherapie als sensitives Kontrollinstrument im Drug-Monitoring eingesetzt werden [53]. Auch in der Frühgeborenenmedizin werden PSGs angewandt, vorzugsweise zur Objektivierung und Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität zum Zeitpunkt der Entlassung aus der klinischen Versorgung. So können die Kinder identifiziert werden, welche einer Heimtherapie mit Sauerstoff oder, bei bestehendem Risiko für ein sogenanntes apparent life-threatening event (ALTE) oder SIDS, einem zuhause fortgeführten Monitoring bedürfen [54,55].

Die Auswertung der PSG wird dadurch erschwert, dass einheitliche national und international gültige Definitionen der möglichen respiratorischen Ereignisse bisher fehlen, ebenso Normwerte für die Einstufung und Interpretation der Ergebnisse [51,56]. Weiterhin unterscheiden sich die Durchführungen der PSGs in verschiedenen Schlaflaboren mitunter deutlich, worunter die Vergleichbarkeit leidet [51].

Verschiedene Autorenguppen haben es sich in ihren Arbeiten zur Aufgabe gemacht, mögliche Referenzwerte für PSGs bei gesunden Kindern und Jugendlichen bereitzustellen [57,58]. Deutlich weniger Studien betrachteten zudem auch Säuglinge. Schlüter et al. stellten 2001

Referenzkurven für gesunde Säuglinge und Kleinkinder des ersten und zweiten Lebensjahres auf [59], während Niewerth und Wiater mit der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) im Jahr 2000 Empfehlungen für ein standardisiertes Vorgehen in deutschen pädiatrischen Schlaflaboren veröffentlichten, mit dem Ziel, eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erwirken. Zudem trugen sie Messwerte aus vorausgegangenen Studien zusammen und vereinten sie zu Vorschlägen für Normwerte bei PSGs im Säuglings- und Kindesalter (Niewerth 1996, Schäfer 1989, Schlüter 1997 zitiert nach Niewerth und Wiater 2000 [14]). Frühgeborene wurden jedoch in keiner der genannten Studien eingeschlossen.

### 1.3.1 Indikationen zur Polysomnographie bei Neugeborenen in Magdeburg

In der Universitätskinderklinik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg wird die kardiorespiratorische Stabilität bei allen Kindern mit einem GA  $\leq$  28 SSW in einer PSG kurz vor der Entlassung aus der klinischen Versorgung objektiviert. Auch Früh- und Neugeborene mit einem höheren GA erhalten eine solche Untersuchung, sofern Herzrhythmusstörungen aufgetreten sind, sie ein Fehlbildungssyndrom (z.B. Arnold-Chiari-Malformation, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Pierre-Robin-Sequenz) zeigen oder Risikofaktoren wie bekannte Fälle von ALTE- oder SIDS in der Familie, eine vorausgegangene Reanimation oder Asphyxie vorliegen. Als Ergebnisparameter werden dabei vor allem der RDI und der Abfall der SaO<sub>2</sub> betrachtet.

## 1.4 Respiratory Disturbance Index

Der RDI ist einer der am häufigsten genutzten Parameter, um das Ausmaß von Atemstörungen während des Schlafs zu beurteilen [60]. Er setzt sich aus allen registrierten Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf zusammen und kann, je nach angewandter Definition, auch atmungsanstrengungsbezogene Weckreaktionen (Respiratory related arousals, RERAs) oder definierte SaO<sub>2</sub>-Abfälle umfassen [61,62]. Dabei stellen RERAs eine Störung des Schlafs mit im EEG sichtbaren abrupten Wechseln zu niedrigeren Schlafstadien dar, welche mit einem respiratorischen Ereignis in Verbindung gebracht werden können [63,64]. Als RERAs sollen nach Empfehlung der American Academy of Sleep Medicine (AASM) Ereignisse von mindestens 3 s Dauer gewertet werden [64], um eine ausreichend hohe Interscorervalidität zu ermöglichen [65]. Vorausgehende Studien zeigten auf, dass die Verlässlichkeit des RDI abhängig von der zugrundeliegenden Definition ist. Sofern alle Personen, die einen RDI bestimmen sollen, eine einheitliche Definition nutzen, ist der RDI reliabel [60,61].

SaO<sub>2</sub>-Abfälle lassen sich über ein Pulsoxymeter gut registrieren. Über ein Plethysmographiesignal kann die Qualität der ermittelten SaO<sub>2</sub>-Werte geprüft werden [14] und

auch bei der Auswertung durch unterschiedliche Personen ergibt sich eine hohe Verlässlichkeit für RDI-Definitionen, welche für das Einstufen eines respiratorischen Ereignisses als Apnoe oder Hypopnoe einen SaO<sub>2</sub>-Abfall als Kriterium voraussetzen [60–62]. Redline et al. (2000) bezogen in ihren Vergleich verschiedener RDIs aus unterschiedlichen Event-Definitionen auch eine Variante mit ein, die sich laut der Autoren an die Durchführung von PSGs und Definition der Ereignisse vieler Schlaflabore anlehnt. Dabei wurden Apnoen als reines Aussetzen des Atemflusses definiert ohne Assoziation mit SaO<sub>2</sub>-Abfall oder RERA. Hypopnoen mussten dagegen mit einem SaO<sub>2</sub>-Abfall  $\geq 4\%$  einhergehen, um als solche markiert zu werden. Für diese RDI-Definition fanden die Autoren ebenfalls eine gute Korrelation mit dem RDI, welcher sowohl für Apnoen als auch Hypopnoen einen assoziierten SaO<sub>2</sub>-Abfall  $\geq 4\%$  voraussetzte [62].

Whitney et al. betonten in ihrer Studie von 1998, dass RERAs im Vergleich zu Apnoen und Hypopnoen nicht leicht zu identifizieren und als solche zu bewerten seien [61]. Für den Nachweis von RERAs sind entweder eine Ösophagusmanometrie oder eine nasale Staudruckmessung erforderlich, die beide mit erhöhtem Aufwand verbunden sind [51] und die Säuglinge zudem durch mechanische Irritation in ihrem Schlaf beeinträchtigen können. Für RDI-Definitionen, welche RERAs in die Berechnung mit einbezogen, nicht aber SaO<sub>2</sub>-Abfälle, wurde eine deutlich geringere Reliabilität ermittelt [61].

Im Gegensatz zur Reliabilität des RDI, finden sich in der Literatur keine Angaben über die Validität des RDI in der Abschlussdiagnostik Frühgeborener. Der diesbezügliche diagnostische Wert des RDI ist weitgehend unerforscht.

## **1.5 Sauerstoffsättigung**

Die SaO<sub>2</sub> ist ein Maß für die Oxygenierung des Hämoglobins im Blut und deren Überwachung ein probates Mittel zur Einschätzung der respiratorischen Stabilität von Patienten aller Altersgruppen. Die Pulsoxymetrie wird in der klinischen Versorgung von Kindern heutzutage ubiquitär eingesetzt. Durch technische Fortschritte nimmt die Qualität der Signableitung stetig zu und auch kleinste Schwankungen der SaO<sub>2</sub> können mittlerweile aufgezeichnet werden. In der Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität von Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung aus der klinischen Versorgung kommt der SaO<sub>2</sub> allein jedoch weniger Bedeutung zu, vielmehr wird seit Jahren das Hauptaugenmerk auf die Häufigkeit von Atempausen unterschiedlicher Dauer gelegt.

Insbesondere in der klinischen Versorgung von Frühgeborenen stellt das Monitoring der SaO<sub>2</sub> ein zentrales Werkzeug dar, welches zur Entscheidung über eine zusätzliche Sauerstoffgabe oder den Einsatz von Methylxanthinen in der Therapie des Apnoe-Bradykardie-Syndroms beiträgt. In der Literatur finden sich einige Untersuchungen zum optimalen Zielbereich für die

SaO<sub>2</sub> in der Behandlung Frühgeborener, um sowohl langfristige hypoxische Schädigungen mit der Folge von Entwicklungsverzögerungen bis hin zum Tod als auch toxische Schäden wie die ROP zu vermeiden. In der Canadian Oxygen Trial (COT) erwiesen sich SaO<sub>2</sub>-Werte zwischen 85 und 95% als vergleichbar tolerabel, nachdem zwei Gruppen von Frühgeborenen mit unterschiedlichen Zielbereichen der SaO<sub>2</sub> verglichen wurden (85-89% vs. 91-95%). Für den niedrigeren Zielbereich konnte weder eine erhöhte Mortalität noch eine höhere Rate an Entwicklungsverzögerungen festgestellt werden. Die Gruppe an Frühgeborenen mit höherem SaO<sub>2</sub>-Bereich wies dagegen auch keine erhöhte Rate an BPD-, ROP- oder NEC-Fällen auf [66]. Die SUPPORT-Studie (Surfactant, positive pressure, and oxygenation randomized trial) nutzte die gleichen SaO<sub>2</sub>-Zielbereiche in der Untersuchung Frühgeborener, wobei die Inzidenz für ROP in der Gruppe mit niedrigerem Zielbereich geringer war. Es zeigte sich in dieser Gruppe jedoch auch eine erhöhte Mortalität [67]. In einer separaten Auswertung fiel zudem auf, dass intermittierende Hypoxämien < 80% für mindestens 10 s häufiger bei den Frühgeborenen auftraten, deren SaO<sub>2</sub> im Zielbereich von 85-89% gehalten wurde als in der Vergleichsgruppe mit höherer Ziel-SaO<sub>2</sub> [68]. Entsprechend wird sowohl in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Früh- und Reifgeborenen als auch in der europäischen Richtlinie zur Behandlung des ANS ein Zielbereich der SaO<sub>2</sub> zwischen 91-95% [26] respektive 90-94% [38] empfohlen.

Im Rahmen einiger Studien wurde in den letzten Jahren versucht Referenzwerte für die SaO<sub>2</sub> gesunder Frühgeborener bereitzustellen, insbesondere, um eine Orientierungshilfe in der Entscheidung über die Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe zu ermöglichen. Britische Autoren stellten Referenzkurven für die SaO<sub>2</sub> gesunder Frühgeborener (medianes GA 33 SSW, medianes Alter zum Zeitpunkt der Messung 14 Tage) bei Verwendung zweier unterschiedlicher Pulsoxymetertypen (Ohmeda, Boulder, Colorado vs. Nellcor, Tyco Healthcare Group LP, Pleasanton, California) zusammen. Ermittelt wurden die Referenzkurven durch die Analyse von 4-stündigen pulsoxymetrischen Aufzeichnungen [69,70]. Rhein et al. (2012) verglichen gesunde reifgeborene Kinder innerhalb der ersten 3 Lebenstage mit gesunden Frühgeborenen < 32 SSW kurz vor der Entlassung (medianes PMA zum Zeitpunkt der Messung 35 SSW) und konnten zeigen, dass beide Gruppen ähnliche Werte für die mittlere und mediane SaO<sub>2</sub> aufwiesen (mittlere SaO<sub>2</sub> für reife Neugeborene 98,9% vs. 98,8% bei gesunden Frühgeborenen vor Entlassung; mediane SaO<sub>2</sub> jeweils 99%). In der Gruppe der Frühgeborenen wurden signifikant häufiger SaO<sub>2</sub>-Abfälle ≤ 4% und ≤ 10% aufgezeichnet, der prozentuale Anteil der gemessenen Zeit mit einer SaO<sub>2</sub> ≤ 90% war jedoch in beiden Gruppen gering und es lag kein signifikanter Unterschied vor [71]. In der Arbeit von Wellington et al. (2019a) wird ebenfalls von häufigen SaO<sub>2</sub>-Abfällen um 3% oder 4% bei

gesunden Frühgeborenen vor Entlassung berichtet. Die Frequenz der SaO<sub>2</sub>-Abfälle nimmt dabei mit zunehmendem Alter ab [72].

## **1.6 Überlegungen und Ziele der Studie**

Bisher existieren nur wenige Studien, in denen Daten zu PSGs bei Frühgeborenen kurz vor der Entlassung veröffentlicht wurden. Weiterhin ist die Validität des RDI hinsichtlich seines diagnostischen Werts nicht ausreichend erforscht. Es ist unklar, ob der RDI zum Zeitpunkt des erreichten Reifealters respiratorisch stabile von nicht stabilen Kindern unterscheiden kann.

In der vorliegenden Arbeit werden daher in der Routinediagnostik erhobene PSG-Daten bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung mit Hinblick auf folgende Ziele retrospektiv ausgewertet:

- die Bereitstellung repräsentativer Daten, erhoben in PSGs bei Frühgeborenen kurz vor der Entlassung aus der klinischen Versorgung mit besonderer Betrachtung der Ergebnisse des RDI und der peripheren Sauerstoffsättigung, SaO<sub>2</sub>
- die Bewertung der Auswirkungen ausgewählter Einflussfaktoren auf die Ergebnisparameter RDI und SaO<sub>2</sub>
- die Untersuchung des diagnostischen Werts des RDI im Vergleich zur SaO<sub>2</sub> hinsichtlich der Unterscheidung respiratorisch stabiler und nicht stabiler Frühgeborener kurz vor der Entlassung.



## 2. Material und Methoden

Es wurde eine Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datenanalyse durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Daten genutzt, die in der klinischen Routineversorgung und -diagnostik erhoben und gespeichert wurden. Die Daten wurden anonymisiert und den Datenschutzrichtlinien entsprechend verarbeitet.

### 2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

#### 2.1.1 Rekrutierung und Einschlusskriterien

Im Rahmen der Patientenrekrutierung wurden zunächst alle 158 Säuglinge ausgewählt, die zwischen 2014 und 2016 eine polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor der Universitätskinderklinik Magdeburg vor ihrer Entlassung durchlaufen hatten. Im Anschluss daran wurden die ausgewählten Patienten auf das Erfüllen der folgenden Einschlusskriterien geprüft:

- ein GA < 37 SSW zum Zeitpunkt der Geburt (= Frühgeburt)
- eine standardisiert durchgeführte PSG kurz vor Entlassung des Kindes aus dem ersten Krankenhausaufenthalt nach der Geburt
- das Vorliegen eines vollständigen Datensatzes bezüglich der zu untersuchenden Einflussparameter und Outcome-Parameter

Weder das Vorliegen chromosomaler Aberrationen noch angeborener Fehlbildungen noch angeborener oder perinatal erworbener Infektionen galten als Ausschlusskriterium.

#### 2.1.2 Datenerhebung

Die für die vorliegende Arbeit notwendigen Daten stammen aus dem Datenarchiv der neonatologischen Intensivstation der Universitätsfrauenklinik in Magdeburg, auf der die ausgewählten Kinder nach ihrer Geburt bis zur PSG und ihrer Entlassung versorgt wurden. Dazu wurden für jedes Kind die folgenden charakteristischen Merkmale notiert:

- Geschlecht
- GA zum Zeitpunkt der Geburt
- Geburtsgewicht
- Mehrlings- oder Einzelgeburt

Weiterhin wurde der Erhalt folgender Behandlungsmaßnahmen zu einem Zeitpunkt sowie deren Dauer festgehalten:

- Durchführung und Dauer einer O<sub>2</sub>-Zufuhr
- Vorliegen und Dauer einer maschinellen Beatmung
- Unterscheidung der Beatmung in zwei Formen:
  - über einen endotrachealen Tubus, anschließend oder vorausgehend über eine CPAP-Atemhilfe; nachfolgend als ‚invasive Beatmung‘ betitelt
  - ausschließliche Atemunterstützung mittels CPAP; nachfolgend ‚CPAP‘ genannt

War eine der folgenden Erkrankungen diagnostiziert worden, wurde das Vorliegen dieser und ggf. der Schweregrad dokumentiert:

- Vorliegen und Schweregrad einer BPD
- Vorliegen und Schweregrad einer IVH (der Übersichtlichkeit halber wurde die Einteilung nach Papile inklusive Grad IV-Blutung verwendet)
- Vorliegen einer PVL

Die im Schlaflabor während der PSG aufgezeichneten Daten wurden aus dem Speicher der Universitätskinderklinik zusammengetragen. Dabei waren die folgenden Charakteristika und Ergebnisse der PSG von Belang:

- korrigiertes GA des Säuglings zum Zeitpunkt der PSG
- der in der PSG ermittelte RDI
- die minimale aufgezeichnete SaO<sub>2</sub> während der PSG.

## **2.2 Polysomnographie**

### **2.2.1 Grundsätze der Durchführung der PSG im pädiatrischen Schlaflabor**

Die PSG wurde für jeden Patienten kurz vor der geplanten Entlassung aus der Klinik durchgeführt. Das Vorgehen im Schlaflabor der Universitätskinderklinik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg orientiert sich dabei an den im Jahr 2000 von der Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM entworfenen Standards für die Durchführung und Auswertung von PSGs bei Säuglingen und Kindern. Das Einhalten dieser Standards dient dem Zweck einer guten Datenqualität sowie einer Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen deutschen Schlaflaboren [14]. Sowohl die Messungen als auch die Auswertungen der

aufgezeichneten Daten wurden zum Aufrechterhalten einer hohen Ergebnisqualität ausschließlich durch das Team des Schlaflabors, bestehend aus einer Oberärztin und drei erfahrenen Schwestern, vorgenommen.

### 2.2.2 Durchführung

Die Messungen wurden tagsüber oder nachts im Schlaflabor der Universitätskinderklinik als klinische Routinediagnostik durchgeführt. Die Patienten wurden dafür mit einem speziell ausgestatteten Transport aus der örtlich entfernten Universitätsfrauenklinik, in der sich die neonatologische Intensivstation befindet, zum Schlaflabor in der Universitätskinderklinik gebracht. Weder beim Transport noch während der Untersuchung waren Elternteile des Kindes anwesend.

Für die Messungen wurde ausschließlich der natürliche Schlaf der Frühgeborenen genutzt, sedierende Medikamente kamen nicht zum Einsatz. Die Zieldauer der Untersuchung betrug jeweils 6 Stunden.

Die PSGs wurden zwischen 2014 und 2016 mit dem Polysomnographie-System Alice 3.5 bzw. Alice 5 (Heinen + Löwenstein, Bad Ems, Deutschland) sowie systemkonformen Ableitmaterialien ausgeführt. Als Pulsoxymeter wurde ein RAD 9 Pulsoxymeter mit SET-Technologie ((Signal Extraction Pulsoxymeter) Masimo, Irvine, California, USA) verwendet, die Mittelungszeit war auf 8 Sekunden eingestellt.

In jeder PSG wurde ein Zwei-Kanal-Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet, C3A2 und C4A1. Zwei weitere Elektroden (E1 temporal cranial des linken Auges, E2 temporal caudal des rechten Auges) dienten der Ableitung eines Elektrookulogramms (EOG) zur Messung der Augenbewegungen. Sowohl für das EEG als auch das EOG dienten die auf dem rechten und linken Mastoid des Säuglings platzierten Elektroden A1 und A2 als Referenzelektroden. Ein Elektromyogramm (EMG) wurde über zwei submental angebrachte Elektroden aufgezeichnet. Die Erdungselektrode für EEG, EOG und EMG wurde mittig frontal zwischen den Elektroden C3 und C4 platziert.

Die Aufzeichnung eines Ein-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte über drei auf dem Brustkorb des Patienten platzierte Elektroden. Gleichzeitig wurden durch das kontinuierliche Verändern der Abstände zwischen diesen Elektroden die Thoraxexkursionen bei Atembewegungen gemessen.

Über einen Thermistor wurde der oronasale Atemfluss registriert. Der Thermistor wurde dafür zwischen Mund- und Nasenöffnung angebracht, sodass der Luftstrom bei In- und Expiration die Temperatursensoren passierte. Die Sensoren verzeichneten Temperaturschwankungen zwischen der kälteren Luft bei der Inspiration und der angewärmten Atemluft bei der

Expiration und werteten diese periodischen Schwankungen als Atmung durch Nase oder Mund.

Als Hilfestellung für die spätere Schlafstadienbestimmung wurde auch ein Aktometer verwendet. Der genutzte Sensor wurde dafür am Handgelenk des Kindes angebracht, sodass Hand- und Armbewegungen während Wachperioden und Phasen des aktiven Schlafes aufgezeichnet werden konnten und als Maß für die motorische Aktivität herangezogen wurden.

Die SaO<sub>2</sub> wurde jeweils mittels eines Pulsoxymeters am Fuß des Säuglings gemessen. Da es bei Strampelbewegungen des Kindes zu Messfehlern kommen kann [52], wurden die numerischen Werte der Pulsoxymetrie durch ein Plethysmographiesignal überprüft. Bei einem regelmäßigen Signal war davon auszugehen, dass die SaO<sub>2</sub> korrekt gemessen wurde. Bewegte sich das Kind jedoch viel und das Plethysmographiesignal war dementsprechend unregelmäßig, so wurden angezeigte SaO<sub>2</sub>-Abfälle ggf. nicht als solche, sondern als Artefakte gewertet.

Fütter- und Schreiphasen sowie eventuell aufgetretene Besonderheiten während der Aufnahmezeit wurden durch die jeweils anwesende Schwester des Schlaflabors in einem Buch und im aufzeichnenden Computerprogramm mit der genauen Uhrzeit des Ereignisses notiert.

### 2.2.3 Auswertung

Eine vorläufige Auswertung der gemessenen Daten wurde durch das Polysomnographie-System Alice 3.5 bzw. Alice 5 vorgenommen. Dabei wurden durch das Programm Einteilungen für die Schlafstadien vorgeschlagen und Apnoen, Bradykardien sowie SaO<sub>2</sub>-Abfälle markiert.

Atempausen  $\geq 3$  s Dauer wurden als Apnoen gewertet. Dabei ordnete das Programm die Apnoen direkt einem Typ, also zentral, obstruktiv oder gemischt zu. Als zentrale Apnoe wurden solche Atemaussetzer bezeichnet, bei denen weder Thoraxexkursionen noch ein oronasaler Luftstrom verzeichnet werden konnten. Hingegen wurden Ereignisse, bei denen Thoraxexkursionen weiterhin vorhanden waren, aber kein Atemfluss gemessen werden konnte, den obstruktiven Apnoen zugeordnet. Ereignisse, die sowohl zentrale als auch obstruktive Anteile beinhalteten, wurden als gemischte Apnoe markiert. Hypopnoen waren als Reduktion des Atemflusses  $\geq 50\%$  in Kombination mit einem SaO<sub>2</sub>-Abfall  $\geq 4\%$  definiert.

Anschließend wurde jede Untersuchung von einer geschulten, erfahrenen Person des Schlaflabors manuell ausgewertet. Die Schlafstadien wurden im 30-Sekunden-Fenster überprüft und ggf. neu eingestuft, wobei die Einteilung in aktiven, ruhigen und indeterminierten Schlaf erfolgte [73]. Zur Schlafstadien-Bestimmung wurden die Augenbewegungen, die Wellen im EEG, das EMG, das Signal der Atmung sowie die Aktigraphie betrachtet. Das EMG konnte

in der Unterscheidung von Schlaf- und Wachphasen vor allem für Abschnitte des Fütterns oder Schreiphasen unterstützend zu den manuellen Eintragungen Aufschluss geben.

Zusätzlich wurde jedes Ereignis, welches durch das Computerprogramm als Apnoe oder Hypopnoe eingestuft wurde, individuell bewertet, begleitende SaO<sub>2</sub>-Abfälle oder Bradykardien überprüft und in ihrer Schwere und Dauer ggf. korrigiert. Durch das Programm erkannte Artefakte wurden dementsprechend gekennzeichnet und nicht mit in die Berechnung des RDI aufgenommen. Zuletzt wurde die gesamte Messzeit nochmals manuell im 120-Sekunden-Fenster auf unerkannte Ereignisse und Besonderheiten durchgesehen. Fielen hierbei Atemaussetzer, Bradykardien oder SaO<sub>2</sub>-Abfälle auf, die den jeweiligen Kriterien entsprachen, wurden sie im 30-Sekunden-Fenster genauer betrachtet und bewertet.

Die PSG wurde als gültig gewertet, sofern mindestens zwei Tiefschlafphasen während der gesamten Messzeit registriert wurden. Die gesamte Schlafdauer (Total sleep time, TST) wurde durch das Programm Alice 3.5 bzw. 5 nach Abzug der Dauer von Wachphasen berechnet.

#### *2.2.3.1 Respiratory Disturbance Index*

In der vorliegenden Arbeit soll das Hauptaugenmerk auf der Auswertung der Ergebnisse einer PSG kurz vor der Entlassung eines Frühgeborenen liegen und diese Ergebnisse in Abhängigkeit ausgewählter Einflussfaktoren betrachtet werden. Ein wichtiger Outcome-Parameter der PSG ist dabei der RDI.

Bedeutende Störquellen in der Nutzung und Vergleichbarkeit des RDI wurden bereits in Abschnitt 1.4 beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb eine einheitliche Definition verwendet, die in der Auswertung aller PSGs Anwendung fand. Der RDI setzt sich aus der Gesamtanzahl aller Apnoen und Hypopnoen zusammen, die während der berechneten TST auftraten und von den auswertenden Personen auch als solche bestätigt wurden. Der RDI wurde damit durch das Programm Alice 3.5 bzw. 5 wie folgt berechnet:

$$\mathbf{RDI} = \frac{(\sum \text{Apnoen} + \sum \text{Hypopnoen})}{\text{Total sleep time}}$$

Sowohl zentrale und obstruktive als auch gemischte Apnoen wurden gewertet. Ausgenommen waren jedoch Ereignisse, die während Wachphasen und damit auch während des Fütterns aufgezeichnet wurden.

### 2.2.3.2 Sauerstoffsättigungsabfälle

Neben dem RDI soll auch der Abfall der peripheren SaO<sub>2</sub> als primärer Outcome-Parameter betrachtet werden. Aus den Messungen der PSG wurde daher jeweils die

**minSaO<sub>2</sub>** = minimale gemessene Sauerstoffsättigung

ermittelt. Zudem wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt, die auf Zusammenhänge mit den ausgewählten Einflussparametern untersucht werden sollten. Dabei erfolgte die Einteilung basierend darauf, ob die SaO<sub>2</sub> zu einem Zeitpunkt unter einen Grenzwert von 90% fiel oder nicht:

**SaO<sub>2</sub> < 90%** = SaO<sub>2</sub> fiel während der PSG mindestens einmal unter 90%

vs.

**SaO<sub>2</sub> ≥ 90%** = SaO<sub>2</sub> lag während der PSG kontinuierlich bei 90% oder höher.

## 2.3 Datenaufbereitung und statistische Analysen

Für die Datenaufbereitung und die weitere Verarbeitung wurden die Programme Excel 2010 für Windows (Microsoft Office 14) und SPSS (Version 24 Software Package, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) genutzt. Die Datenauswertung wurde durch das Institut für Biometrie und medizinische Informatik der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unterstützt.

Die Angabe der Ergebnisse erfolgt über den Median und die zugehörige Spannweite (range). Zunächst wurden die zu untersuchenden Einflussfaktoren separat mit Hilfe von univariaten Analysen auf signifikante Zusammenhänge mit den Outcome-Parametern geprüft. Für die Outcome-Parameter RDI und minSaO<sub>2</sub> wurden linear gemischte Modelle [74] und für SaO<sub>2</sub> < 90% verallgemeinerte linear gemischte Modelle [75] angewandt. Diese Formen der Analysen wurden gewählt, um mögliche Abhängigkeiten in den Parameterwerten von Mehrlingen zu vermeiden.

Anschließend wurden für die Zielparameter minSaO<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> < 90% zusätzlich multivariate Analysen durchgeführt, wobei all jene Einflussparameter mit einbezogen wurden, deren *p*-Wert in den univariaten Analysen *p* < 0,1 war. Zudem wurden GA und Geburtsgewicht in die multivariaten Analysen eingeschlossen, da diese zentrale Einflussfaktoren für Frühgeborene darstellen. Ziel der multivariaten Analysen war die Prüfung auf Zusammenhänge der Einflussfaktoren untereinander. Eine mögliche Überbewertung der Einzelergebnisse sollte dadurch vermieden werden.

Aufgrund des explorativen Charakters der univariaten Analysen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  festgelegt, sodass alle Vergleiche mit Werten für  $p < 0,05$  als signifikant gewertet wurden.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

#### 3.1.1 Datenauswertung

Insgesamt 158 Säuglinge unterliefen zwischen 2014 und 2016 eine PSG am Ende ihres Aufenthaltes in der Neonatologie der Universitätskinderklinik Magdeburg. Die erhobenen Datensets von 37 Patienten waren unvollständig, sodass diese aus den Analysen ausgeschlossen wurden. Von den verbliebenen 121 Säuglingen waren 15 Kinder mit einem  $GA \geq 37$  SSW zur Welt gekommen und erfüllten somit das Einschlusskriterium  $GA < 37$  SSW nicht. Die hier dargestellten Ergebnisse basieren folglich auf der Analyse der Daten von  $n = 106$  Kindern, die allesamt ein  $GA < 37$  SSW aufwiesen (s. Abb. 1).

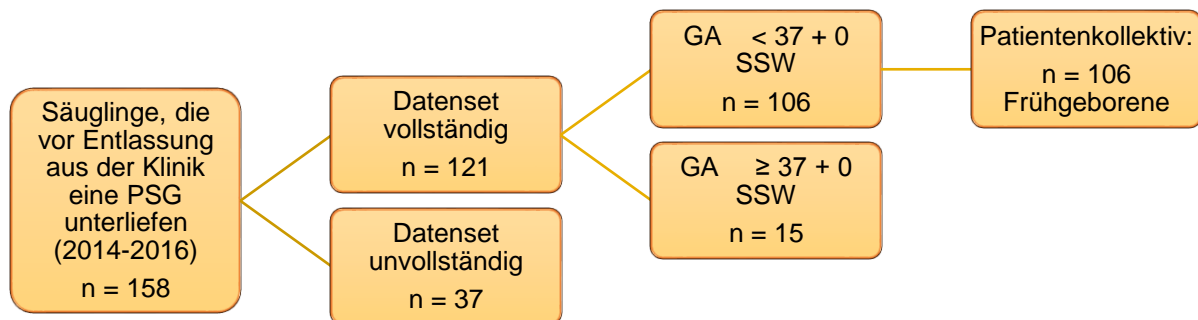
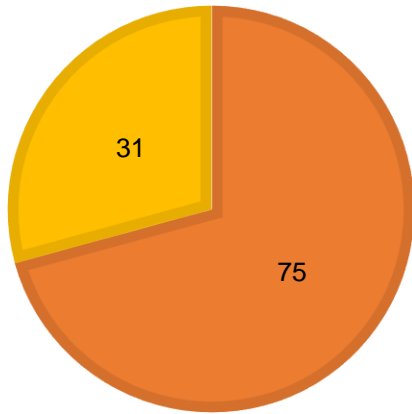


Abbildung 1: Flussdiagramm der Stichprobenselektion aus allen Säuglingen, die zwischen 2014 und 2016 in einer PSG vor der Entlassung aus der klinischen Versorgung untersucht wurden

#### 3.1.2 Patientencharakteristika

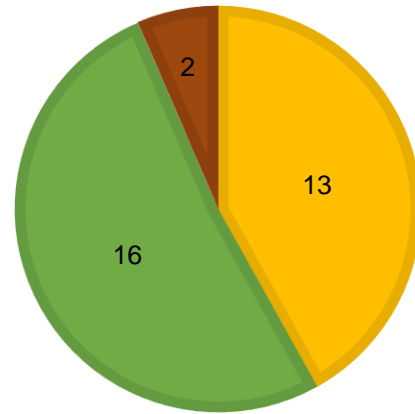
54 (50,9%) der 106 untersuchten Frühgeborenen waren männlichen und 52 (49,1%) weiblichen Geschlechts. Alle betrachteten Patienten waren zwischen Januar 2014 und Juni 2016 zur Welt gekommen. 43 (40,6%) von ihnen wurden im Jahr 2014 und 42 (39,6%) im Jahr 2015 untersucht, 21 (19,8%) im Jahr 2016. In 31 Fällen (29,2%) handelte es sich um Mehrlinge, der Anteil an zweitgeborenen Kindern im untersuchten Patientenkollektiv am größten war (Abb. 2 und 3).





■ Kein Mehrling ■ Mehrling

Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten von Einzel- und Mehrlingsschwangerschaften im untersuchten Patientenkollektiv



■ Kind 1 ■ Kind 2 ■ Kind 3

Abbildung 3: Absolute Häufigkeiten des 1., 2. und 3. Kindes der Mehrlingsschwangerschaften im untersuchten Patientenkollektiv

Das minimale GA lag bei 23+3 SSW, das maximale GA betrug 35+3 SSW.

28 + 3 SSW wurde als das mediane GA ermittelt. Die Häufigkeitsverteilung des GA in SSW ist für die 106 Frühgeborenen in Abb. 4 dargestellt, wobei sich mit 20 Kindern (18,9%) ein Maximum bei 27 vollendeten SSW zeigt.

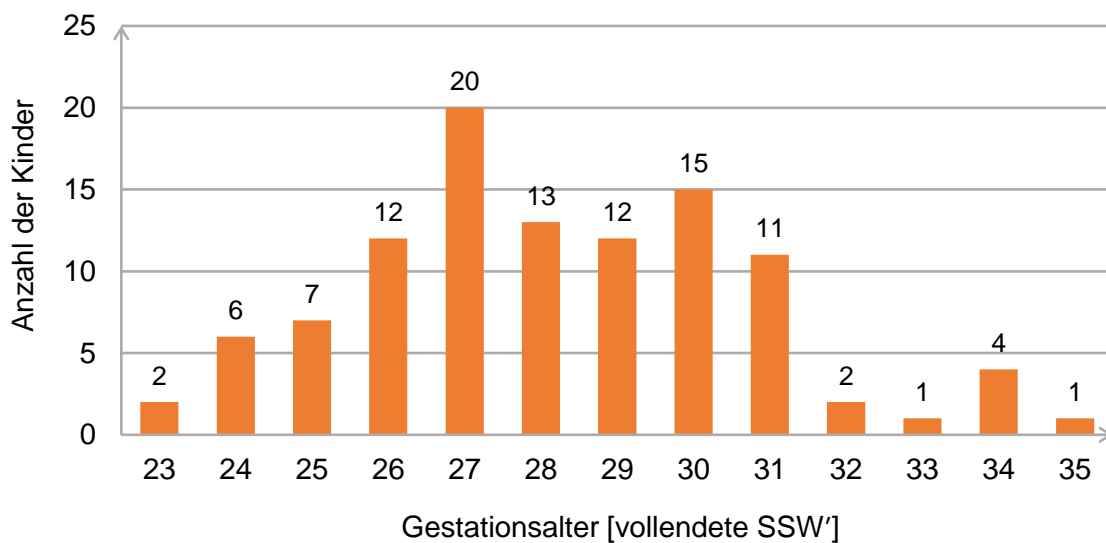


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters

'SSW = Schwangerschaftswochen

Rechnet man die Schwangerschaftswochen in Gestationstage um, so ergibt sich ein Median von 199 Tagen mit einem Minimum von 164 und einem Maximum von 248 Tagen. Die Umrechnung in Gestationstage wurde vor allem für eine einfache Handhabung in der statistischen Auswertung gewählt.

Das minimale Geburtsgewicht von 490 g erreichte ein Junge, der in der 27 + 4 SSW zur Welt kam. Ein ebenfalls männliches Frühgeborenes mit einem GA von 31 + 4 SSW hatte ein Geburtsgewicht von 3000 g, welches das Maximum darstellt.

Insgesamt wurden 104 der 106 Frühgeborenen (98,1%) mit einem Geburtsgewicht < 2500 g geboren. 16 (15,1%) Kinder sind als Low Birth Weight (LBW), 33 (31,1%) als Very Low Birth Weight und weitere 55 Frühgeborene (51,9%) als Extremely Low Birth Weight Infants (ELBW) einzustufen (Tab. 4).

Tabelle 4: Klassifizierung und Häufigkeiten des Geburtsgewichts (n = 106)

<b>Bezeichnung</b>	<b>Normal</b>	<b>LBW<sup>a</sup></b>	<b>VLBW<sup>b</sup></b>	<b>ELBW<sup>c</sup></b>	<b>Gesamt</b>
<b>Geburtsgewicht</b>	> 2500 g	1500 – 2499 g	1000 – 1499 g	< 1000 g	106
<b>Häufigkeit</b>	2	16	33	55	106
<b>Prozentualer Anteil</b>	1,9%	15,1%	31,1%	51,9%	100,0%

<sup>a</sup>LBW = Low birth weight, <sup>b</sup>VLBW = Very low birth weight, <sup>c</sup>ELBW = Extremely low birth weight

### 3.1.3 Erfolgte Behandlungsmaßnahmen

75 Kinder (70,8%) wurden zwischenzeitlich unterstützend mit Sauerstoff therapiert. Dabei begann die Sauerstoffgabe für alle 75 Kinder an Tag 1 ihres Lebens. 31 Kindern (29,2%) wurde dagegen zu keinem Zeitpunkt Sauerstoff zugeführt.

21 der 75 Kinder (28,0%) erhielten den Sauerstoff nur am ersten Tag ihres Lebens. 22 der 75 Kinder (29,3%) bekamen zusätzlichen Sauerstoff für mindestens 22 Tage (Tab. 5). Der Median der Dauer der O<sub>2</sub>-Gabe aller Kinder, inklusiver derer, die nicht mit Sauerstoff behandelt wurden, liegt bei 2 Tagen. Die maximale Dauer einer Sauerstoffgabe betrug 124 Tage.

Tabelle 5: Absolute Häufigkeiten der Dauer der O<sub>2</sub>-Gabe bei Kindern, die zu einem Zeitpunkt O<sub>2</sub> erhielten (n = 75)

Dauer der O <sub>2</sub> -Gabe	Anzahl der Kinder	Prozentualer Anteil
1 Tag	21	28,0%
2 Tage	10	13,3%
3 – 7 Tage	15	20,0%
8 – 21 Tage	7	9,3%
> 21 Tage	22	29,3%
Gesamt	75	100,0%

4 (3,8%) der 106 Frühgeborenen wurden letztlich mit fortgeführter Sauerstoffgabe aus der Behandlung auf der neonatologischen Intensivstation in die familiäre Häuslichkeit entlassen.

Insgesamt wurden 101 (95,3%) der 106 Kinder beatmet. Dabei wurden 44 (41,5%) der Säuglinge ausschließlich über eine nicht-invasive Form im Sinne einer CPAP-Atemhilfe unterstützt, wohingegen 57 (53,8%) Frühgeborene zu einem Zeitpunkt invasiv kontrolliert beatmet wurden (Tab. 6). Dabei setzt sich die Bezeichnung der invasiven Beatmung wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben aus einer kontrollierten Beatmung über einen endotrachealen Tubus und einer vorausgegangenen oder gefolgt CPAP-Atemhilfe zusammen.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von Beatmung und ihren Anwendungsformen (n = 106)

Art der Beatmung	Anzahl der Kinder	Prozentualer Anteil
Keine Beatmung	5	4,7%
CPAP <sup>a</sup>	44	41,5%
Invasive Beatmung <sup>b</sup>	57	53,8%
Gesamt	106	100,0%

<sup>a</sup>CPAP = Continuous positive airway pressure, <sup>b</sup>Invasive Beatmung = kontrollierte Beatmung über endotrachealen Tubus und vorausgehend oder anschließende Beatmung mit CPAP<sup>a</sup>

Für die Verteilung der Beatmungsdauer der Kinder werden die Gruppen ‚CPAP‘ und ‚Invasive Beatmung‘ zusammen betrachtet. In der tabellarischen Darstellung wurden zu Vergleichszwecken für die Beatmungsdauer die gleichen zeitlichen Kategorien gewählt wie für die Dauer der O<sub>2</sub>-Gabe. 6 der 101 Säuglinge wurden kurzfristig für 1 (1 Kind, 1%) bzw. 2 Tage (5 Kinder, 4,9%) beatmet. Dagegen wurden 23 (22,8%) Kinder zwischen 8 und 21 Tage lang in ihrer Atmung unterstützt. Den größten Anteil hatten mit 56,4% 57 Kinder, die jeweils länger als 21 Tage beatmet wurden (Tab. 7). Der Bereich ‚> 21 Tage‘ umfasst dabei

Beatmungsdauern von 23 Tagen bis zu einer maximal erhobenen Beatmungsdauer von 104 Tagen.

Der Median der Beatmungsdauer bei Betrachtung aller 106 Kinder lag bei 26 Tagen.

Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten der Beatmungsdauer bei Kindern, die zu einem Zeitpunkt beatmet wurden (n = 101)

<b>Dauer der Beatmung</b>	<b>Anzahl der Kinder</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
1 Tag	1	1%
2 Tage	5	4,9%
3 – 7 Tage	15	14,9%
8 – 21 Tage	23	22,8%
> 21 Tage	57	56,4%
<b>Gesamt</b>	<b>101</b>	<b>100,0%</b>

Keines der 5 nicht beatmeten Kinder erhielt zu einem Zeitpunkt Sauerstoff. Dagegen wurden 54,5% der mit CPAP beatmeten Kinder durch eine Sauerstoffgabe in ihrer Atmung unterstützt. Unter den Kindern mit invasiver Beatmung ist der Anteil derer, die zumindest zeitweise Sauerstoff bekamen mit 89,5% aller Kinder am höchsten (Abb. 5).

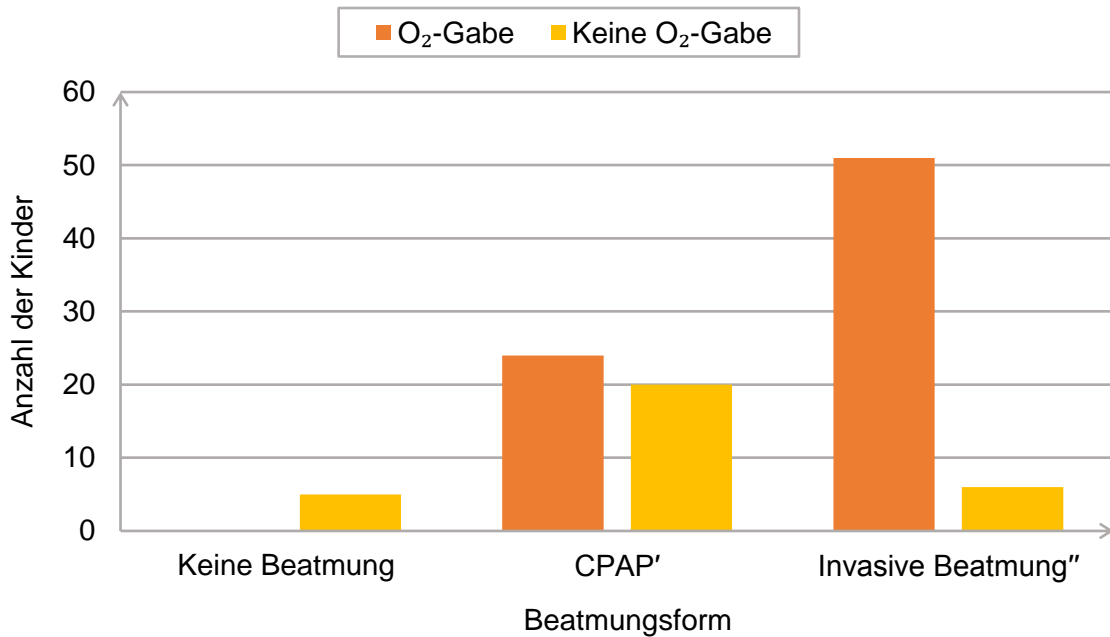


Abbildung 5: Gegenüberstellung der absoluten Häufigkeiten einer Sauerstoffgabe bezogen auf die unterschiedlichen Beatmungsgruppen

'CPAP = continuous positive airway pressure, "Invasive Beatmung = kontrollierte Beatmung über endotrachealen Tubus und vorausgehende oder anschließende Beatmung mit CPAP

### 3.1.4 Diagnosestellung IVH, PVL und BPD

Bei 21 Kindern (19,8%) trat eine intraventrikuläre Hämorrhagie auf, 84 Frühgeborene (79,2%) blieben von einer solchen verschont. Zu einem Kind (0,9%) konnte keine Angabe gemacht werden, sodass für die weiteren Berechnungen der Einflussgröße IVH nur 105 Patienten betrachtet werden. Unter den Kindern mit IVH hatten 3 Kinder eine IVH I. Grades, 2 Kinder eine IVH II. Grades, 5 Kinder eine IVH III. Grades und 11 Kinder eine IVH Grad IV (Tab. 8).

Tabelle 8: Absolute Häufigkeiten der IVH<sup>a</sup> und ihrer Schweregrade (n = 105)

Einteilung	Anzahl der Kinder	Prozentualer Anteil
Keine IVH <sup>a</sup>	84	80,0%
IVH <sup>a</sup> Grad I	3	2,8%
IVH <sup>a</sup> Grad II	2	1,9%
IVH <sup>a</sup> Grad III	5	4,8%
IVH <sup>a</sup> Grad IV	11	10,5%
Gesamt	105	100%

<sup>a</sup>IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie

105 Kinder (99,1%) waren nicht von einer periventrikulären Leukomalazie betroffen. Zu Patient 106 kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage getroffen werden. Da im Patientenkollektiv kein Fall mit PVL verzeichnet war, wurde diese potenzielle Einflussgröße nicht in die nachfolgenden statistischen Analysen mit einbezogen.

Während ihres Aufenthalts auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Magdeburg entwickelten 10 (9,4%) der 106 Frühgeborenen eine Bronchopulmonale Dysplasie. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Kinder mit leichter und moderater BPD in einer Gruppe zusammengefasst, welche im Folgenden als ‚leichte BPD‘ geführt wird. (Tab. 9).

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der BPD<sup>a</sup> und ihrer Schweregrade (n = 106)

<b>Einteilung</b>	<b>Anzahl der Kinder</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
Keine BPD <sup>a</sup>	96	90,6%
Leichte BPD <sup>a</sup>	6	5,6%
Schwere BPD <sup>a</sup>	4	3,8%
Gesamt	106	100%

<sup>a</sup>BPD = Bronchopulmonale Dysplasie

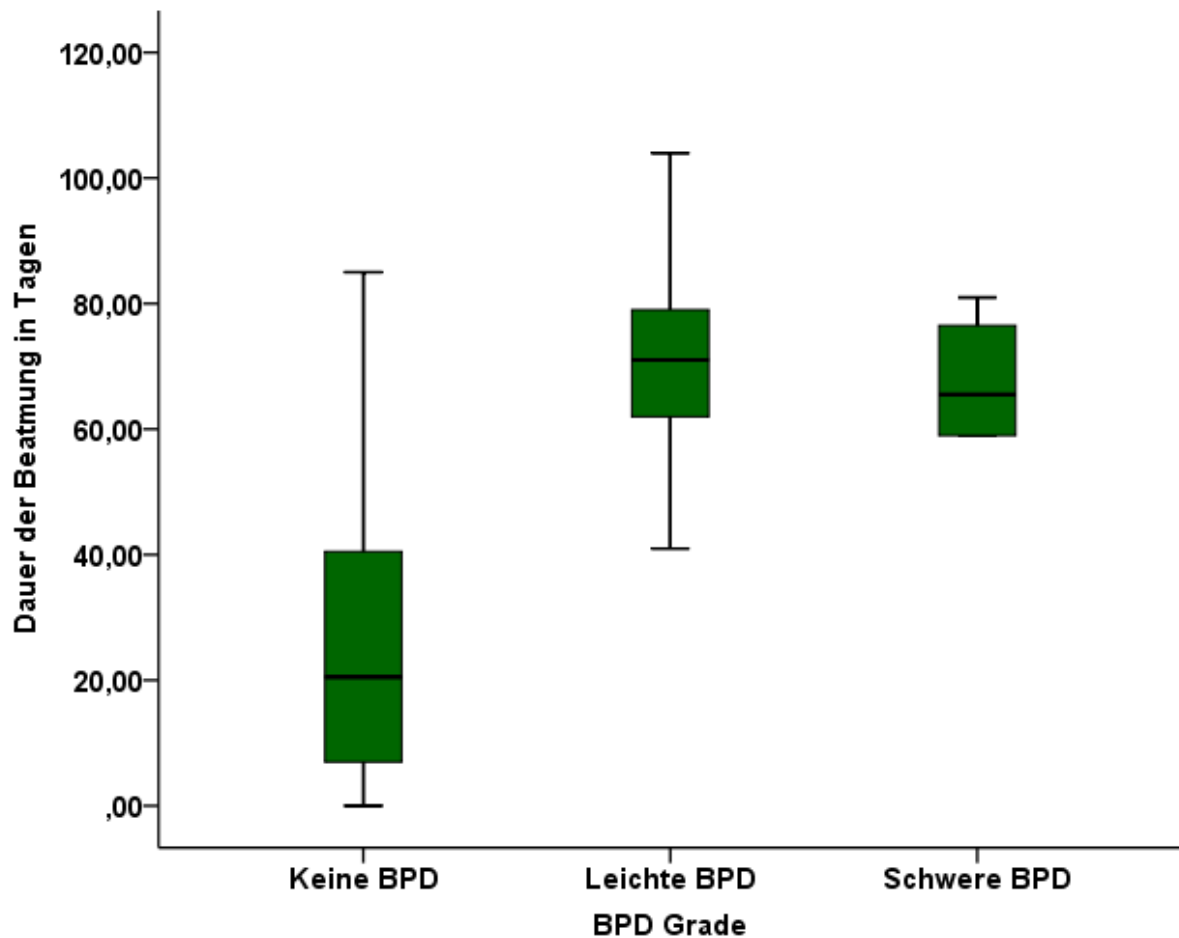


Abbildung 6: Boxplot zur Darstellung der Beatmungsdauer in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer BPD und deren Schweregrad

BPD = Bronchopulmonale Dysplasie

Die mediane Beatmungszeit lag für Kinder, die von einer BPD betroffen sind, signifikant höher als für Patienten ohne BPD ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben), wie Abb. 6 entnommen werden kann. Patienten ohne BPD erreichten demnach eine mediane Beatmungsdauer von 20,5 Tagen, während der Median für die Gruppe der Kinder mit einer leichten BPD bei 71 Tagen und für solche mit der Diagnose einer schweren BPD bei 65,5 Tagen lag. Im Verhältnis war die Streubreite besonders für die Frühgeborenen mit leichter BPD mit einer Beatmungsdauer zwischen 41 und 104 Tagen beatmet groß.

## 3.2 Ergebnisse der Polysomnographie

### 3.2.1 Patientencharakteristika

Zum Zeitpunkt der PSG lag das mediane Untersuchungsalter der Frühgeborenen bei 70 Tagen. Die PSG wurde in nahem zeitlichem Zusammenhang mit der bevorstehenden Entlassung der Kinder durchgeführt. Das mediane korrigierte GA der Patienten am Tag der PSG lag bei 272 Tagen, umgerechnet 38 + 6 SSW (Tab. 10). Das GA bei Geburt wurde zu Vergleichszwecken nochmals in die nachfolgende Tabelle aufgenommen, dabei beziehen sich alle angegebenen Werte auf 106 Kinder.

In Abb. 7 ist die Häufigkeitsverteilung des korrigierten GA aufgezeigt. Dabei erfolgte die Gruppeneinteilung orientierend an der Reifeeinteilung für Neugeborene nach GA in früh geborene, reif geborene und übertragene Kinder.

Tabelle 10: Patientendaten zum Zeitpunkt der Untersuchung in Tagen (n = 106)

<b>Einflussgröße</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
GA <sup>a</sup> bei Geburt	199	164	248
Alter bei PSG <sup>b</sup>	70	14	156
Korrigiertes GA <sup>a</sup> bei PSG <sup>b</sup>	272	249	328

<sup>a</sup>GA = Gestationsalter, <sup>b</sup>PSG = Polysomnographie

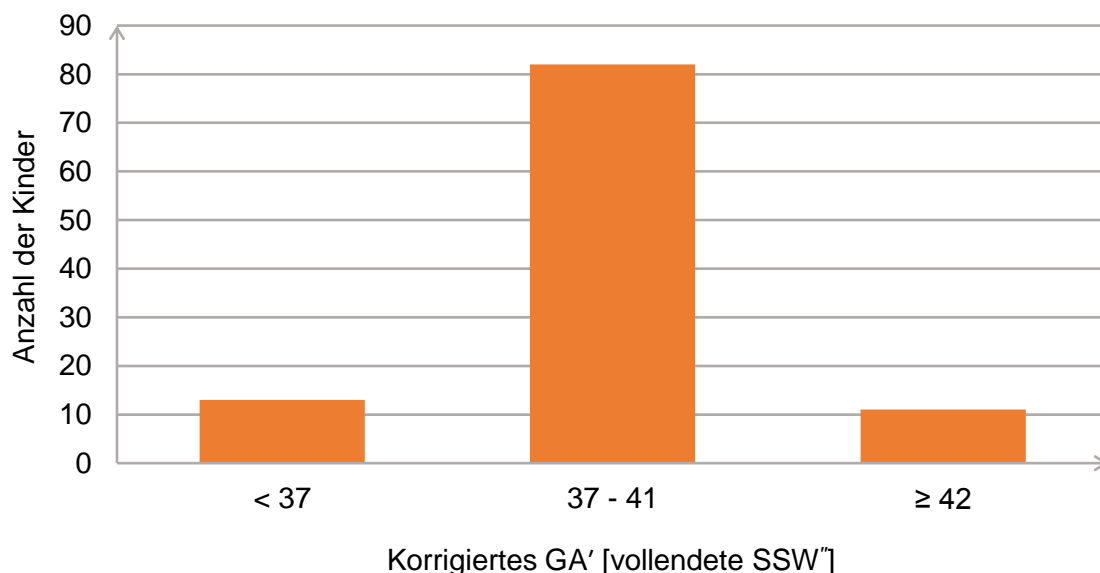


Abbildung 7: Häufigkeiten des korrigierten Gestationsalters zum Zeitpunkt der Polysomnographie

<sup>a</sup>GA = Gestationsalter, <sup>b</sup>SSW = Schwangerschaftswochen



### 3.2.2 Ergebnisse der Outcome-Parameter

#### 3.2.2.1 Respiratory Disturbance Index

Die in der PSG für den RDI ermittelten Werte umfassten eine Spannweite von 1,5 Ereignissen bis maximal 182,3 Ereignissen pro Stunde. Der Median lag bei 28,6/h.

Betrachtet man den medianen RDI zusammen mit der Unterteilung der SaO<sub>2</sub>-Abfälle in < 90% und ≥ 90%, so ergab sich für die Gruppe ‚SaO<sub>2</sub> < 90%‘ ein Median von 35,1/h. Für die Kinder der Gruppe ‚SaO<sub>2</sub> ≥ 90%‘ betrug der mediane RDI nur 24,9/h, wie Tab. 11 zu entnehmen ist. Dieser Unterschied im RDI zwischen den Gruppen erwies sich im Mann-Whitney-U-Test als statistisch signifikant,  $p = 0,019$ .

Tabelle 11: RDI<sup>a</sup> in der Gesamtgruppe und in Untergruppen mit unterschiedlich starken SaO<sub>2</sub>-Abfällen [Ereignisse/h] (n = 106)

Betrachtete Gruppe	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	28,6	1,5	182,3
SaO <sub>2</sub> < 90% <sup>b</sup>	35,1	1,5	159,9
SaO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>c</sup>	24,9	1,8	182,3

<sup>a</sup>RDI = Respiratory Disturbance Index, <sup>b</sup>SaO<sub>2</sub> < 90% = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden,

<sup>c</sup>SaO<sub>2</sub> ≥ 90% = Sauerstoffsättigung durchgehend ≥ 90%

#### 3.2.2.2 Minimale Sauerstoffsättigung

Die minSaO<sub>2</sub> beschreibt den Wert des größten Abfalls der SaO<sub>2</sub> und lag im Median für alle 106 Kinder bei 86,0% mit einer Spannweite von 62% bis 99%. (Tab. 12).

Tabelle 12: minSaO<sub>2</sub><sup>a</sup> in der Gesamtgruppe und in Untergruppen mit unterschiedlich starken SaO<sub>2</sub>-Abfällen [%] (n = 106)

Betrachtete Gruppe	Median	Minimum	Maximum
Gesamt	86,0	62,0	99,0
SaO <sub>2</sub> < 90% <sup>b</sup>	83,0	62,0	89,0
SaO <sub>2</sub> ≥ 90% <sup>c</sup>	93,0	90,0	99,0

<sup>a</sup>minSaO<sub>2</sub> = minimale gemessene Sauerstoffsättigung, <sup>b</sup>SaO<sub>2</sub> < 90% = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden, <sup>c</sup>SaO<sub>2</sub> ≥ 90% = Sauerstoffsättigung durchgehend ≥ 90%

Insgesamt fiel die SaO<sub>2</sub> während der Aufzeichnungen der PSG bei 70 (66,0%) von 106 Kindern zwischenzeitlich unter 90%, womit eine Zuweisung zur Gruppe ‚SaO<sub>2</sub> < 90%‘ erfolgte (Abb. 8). Dabei lag der Median der minSaO<sub>2</sub> dieser Gruppe bei 83,0%.

36 Patienten (34,0%) zeigten während der gesamten Messdauer keinen einzigen Abfall ihrer  $\text{SaO}_2 < 90\%$  und bilden somit die Gruppe ‚ $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ ‘. Die mediane  $\text{minSaO}_2$  der Gruppe lag bei 93,0% (Tab. 12).

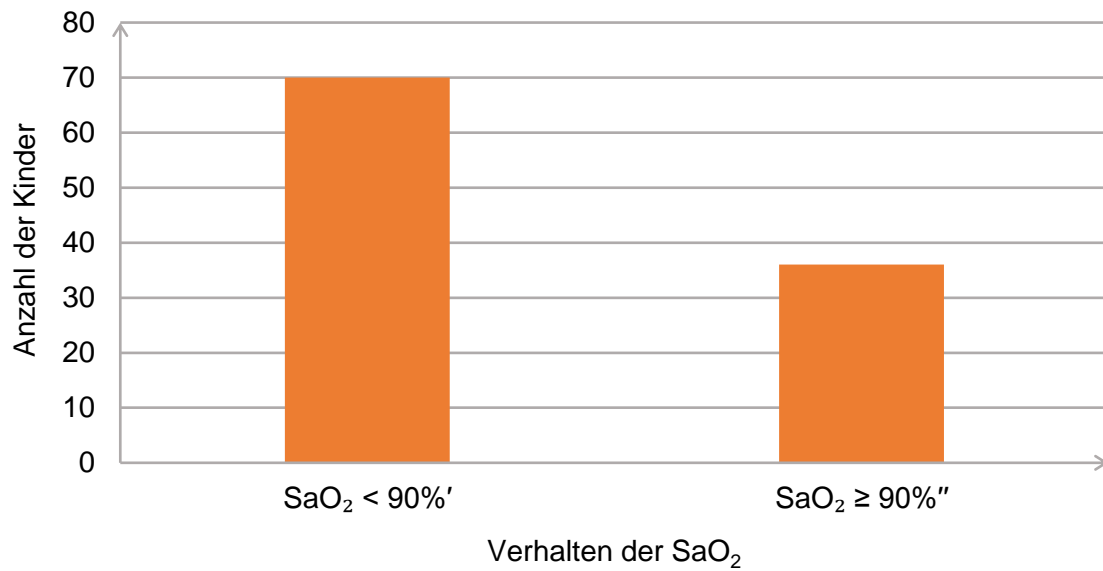


Abbildung 8: Absolute Häufigkeiten von  $\text{SaO}_2 < 90\%$  und  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$

‘ $\text{SaO}_2 < 90\%$  = Abfall der Sauerstoffsättigung  $< 90\%$  vorhanden, “ $\text{SaO}_2 \geq 90\%$  = Sauerstoffsättigung durchgehend  $\geq 90\%$

### 3.3 Untersuchung der Auswirkung der Einflussparameter auf RDI und SaO<sub>2</sub>

#### 3.3.1 Patientencharakteristika

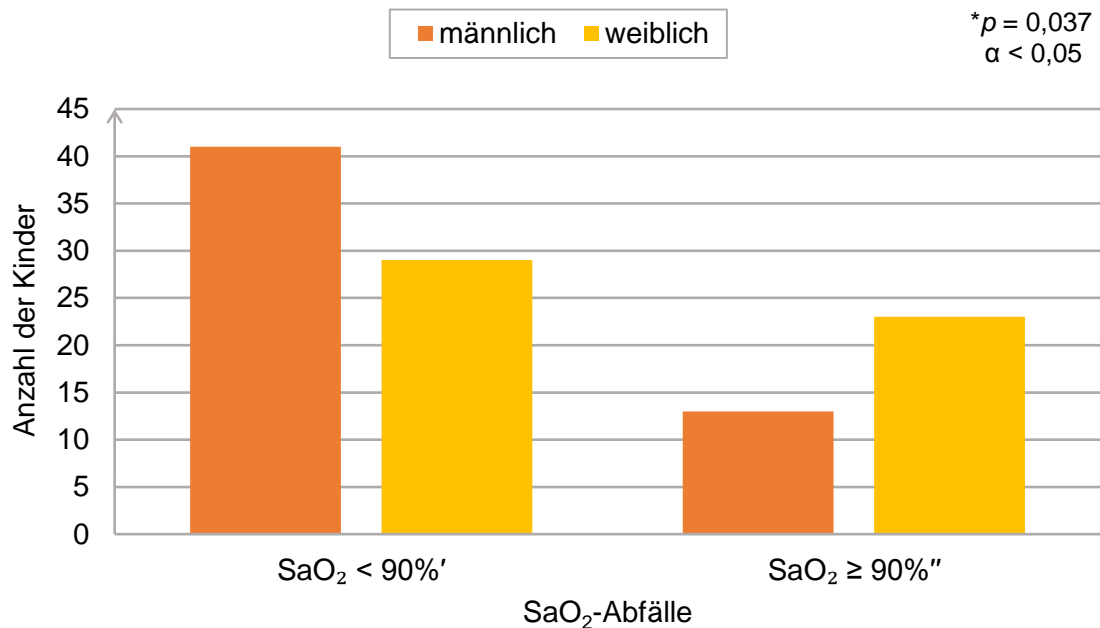


Abbildung 9: Gekreuzte Häufigkeiten von Geschlecht und der Stärke der SaO<sub>2</sub>-Abfälle

'SaO<sub>2</sub> < 90%' = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden, "SaO<sub>2</sub> ≥ 90%" = Sauerstoffsättigung durchgehend ≥ 90%

Abb. 9 zeigt die Geschlechterverteilung der Frühgeborenen für verschieden starke SaO<sub>2</sub>-Abfälle. Die SaO<sub>2</sub> der männlichen Patienten fiel mit 41 (75,9%) von 54 Säuglingen deutlich häufiger unter 90%, während sich die Häufigkeiten für SaO<sub>2</sub> < 90% und SaO<sub>2</sub> ≥ 90% bei den weiblichen Kindern weniger stark unterschieden (29 (55,8%) vs. 23 (44,2%) von 52 Kindern). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern für beide Gruppen der SaO<sub>2</sub>-Abfälle war mit  $p = 0,037$  signifikant.

Hinsichtlich des RDI waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen zu verzeichnen, in den univariaten Analysen konnte kein Zusammenhang zwischen dem Einflussfaktor Geschlecht und dem RDI ermittelt werden ( $p = 0,831$ ) (Tab. 13).

Für das Geburtsjahr, den Faktor Mehrling oder auch die Position eines Säuglings in der Mehrlings-Reihenfolge (Kind 1, 2 oder 3) konnten weder mit dem RDI noch mit der minSaO<sub>2</sub> Zusammenhänge gefunden werden. Für die Position des Kindes in der Mehrlingsreihenfolge nahm die prozentuale Häufigkeit von SaO<sub>2</sub> < 90% mit späterer Position zu (Kind 1 46,2%, Kind

2 68,8% und Kind 3 100% SaO<sub>2</sub> < 90%). Statistisch konnte dies jedoch nicht bestätigt werden ( $p = 0,548$ ). Die zugehörigen  $p$ -Werte können Tab. 13 entnommen werden.

Tabelle 13:  $p$ -Werte der Patientencharakteristika bezogen auf RDI<sup>a</sup>, minSaO<sub>2</sub><sup>b</sup> und SaO<sub>2</sub> < 90%<sup>c</sup> aus univariaten Analysen

<b>Einflussfaktor</b>	<b>RDI<sup>a</sup></b>	<b>minSaO<sub>2</sub><sup>b</sup></b>	<b>SaO<sub>2</sub> &lt; 90%<sup>c</sup></b>
Geschlecht	0,831	0,038*	0,037*
Geburtsjahr	0,932	0,351	0,623
Mehrling	0,299	0,623	0,537
Position Mehrling	0,507	0,241	0,548
GA <sup>d</sup> Tage	0,911	0,127	0,224
Geburtsgewicht	0,480	0,586	0,976
Untersuchungsalter	0,981	0,036*	0,090
Korrigiertes GA <sup>d</sup>	0,868	0,084**	0,154

\* Signifikant bei einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$

\*\* Signifikant bei einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$

<sup>a</sup>RDI = Respiratory Disturbance Index, <sup>b</sup>minSaO<sub>2</sub> = minimale gemessene Sauerstoffsättigung, <sup>c</sup>SaO<sub>2</sub> < 90% = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden, <sup>d</sup>GA = Gestationsalter

Bei 14 (93,3%) der 15 Kinder mit einem GA von 23 bis 25 SSW fiel die SaO<sub>2</sub> während der PSG mindestens einmal unter den 90%-Grenzwert ab. Die Verteilung in den verbliebenen GA-Gruppen ist bezüglich SaO<sub>2</sub> < 90% und SaO<sub>2</sub> ≥ 90% insgesamt ausgeglichener, wobei jeweils über die Hälfte der Kinder (58% bis 66%) SaO<sub>2</sub>-Abfälle < 90% hatten. Verdeutlicht wird dies in Abb. 10, in den univariaten Analysen ließ sich jedoch kein Zusammenhang herstellen.

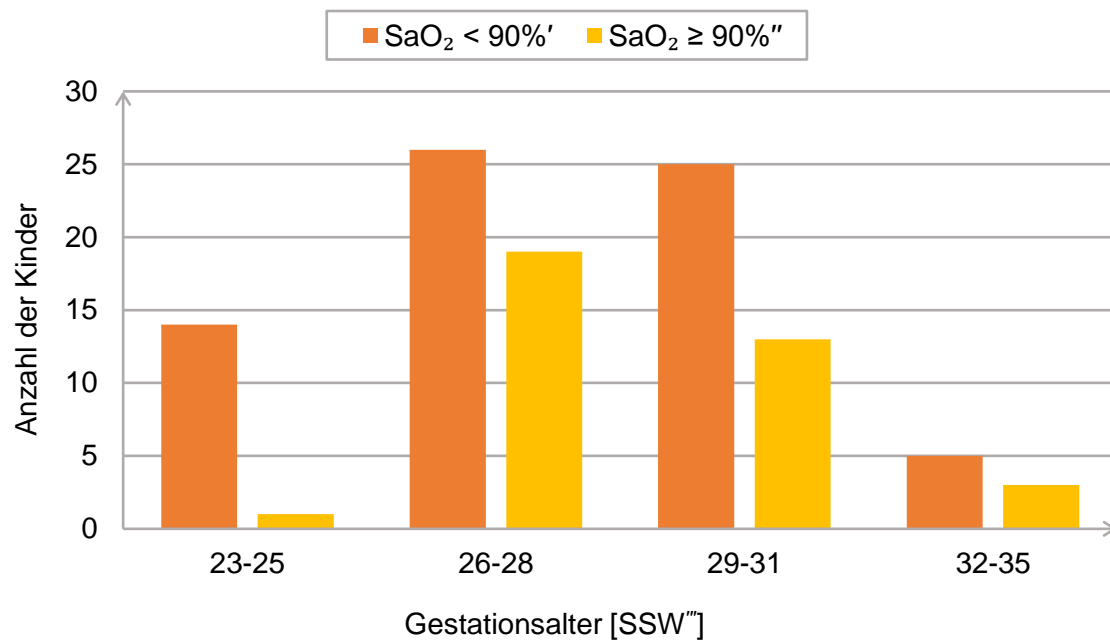


Abbildung 10: Darstellung der absoluten Häufigkeiten unterschiedlich starker SaO<sub>2</sub>-Abfälle für verschiedene Gestationsalter

'SaO<sub>2</sub> < 90%' = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden, "SaO<sub>2</sub> ≥ 90%" = Sauerstoffsättigung durchgehend ≥ 90%, "SSW = Schwangerschaftswochen

Für die statistische Auswertung wurde das GA, wie schon unter 3.1.2 erwähnt, in Tage umgerechnet. Es zeigte sich in den Analysen jedoch keine Signifikanz für die unabhängige Variable GA in Tagen, weder für die minSaO<sub>2</sub> noch für die SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,127$  und  $p = 0,224$ ). Zwischen dem GA und den jeweiligen RDI-Werten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang,  $p = 0,911$  (Tab. 13).

Auch für das Geburtsgewicht der Frühgeborenen < 37 SSW fand sich kein Zusammenhang mit dem RDI ( $p = 0,480$ ), der minSaO<sub>2</sub> ( $p = 0,586$ ) und SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,976$ ).

Dahingegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Untersuchungsalter und minSaO<sub>2</sub>,  $p = 0,036$ . Für RDI ( $p = 0,981$ ) und SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,090$ ) ergaben sich keine Signifikanzen.

Zwischen dem korrigierten GA zum Zeitpunkt der Untersuchung und der minSaO<sub>2</sub> ( $p = 0,084$ ) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang nur bei Anwendung eines Signifikanzniveaus  $\alpha < 0,1$ , ansonsten keinerlei Zusammenhang mit RDI ( $p = 0,868$ ) oder SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,154$ ) (Tab. 13).

### 3.3.2 Erfolgte Behandlungsmaßnahmen

Bereits für den Faktor, ob überhaupt zu einem Zeitpunkt Sauerstoff verabreicht wurde oder nicht (,O<sub>2</sub>-Gabe') ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit minSaO<sub>2</sub> als auch SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,041$  und  $p = 0,007$ ). Eine Auswirkung der Variable ,O<sub>2</sub>-Gabe' auf den RDI konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,264$ ) (Tab. 14).

Als ebenfalls signifikant erwies sich der Zusammenhang zwischen der Dauer der O<sub>2</sub>-Gabe mit minSaO<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> < 90%. Zur Veranschaulichung sind in Abb. 11 die absoluten Zahlen der SaO<sub>2</sub>-Abfälle < 90% und ≥ 90% aufgeführt. Hier war vor allem der Unterschied zwischen den beiden Extremen ,kein O<sub>2</sub>' und ,> 21 Tage' augenscheinlich. Während 55% der Kinder, die zu keinem Zeitpunkt Sauerstoff erhielten, auch keine SaO<sub>2</sub>-Abfälle aufwiesen, waren es in der Gruppe ,1 Tag' nur noch knapp über 30% und nur noch 9,1% der Kinder, die > 21 Tage Sauerstoff erhielten.

In der Betrachtung aller Gruppen, deren Kinder zwischenzeitlich mit O<sub>2</sub> unterstützt wurden, zeigte sich mit Ausnahme der Gruppe ,3 bis 7 Tage' ein stetiger Anstieg der relativen Häufigkeiten der SaO<sub>2</sub>-Abfälle < 90%. Auch statistisch konnte der Zusammenhang zwischen SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,040$ ) sowie minSaO<sub>2</sub> ( $p = 0,024$ ) und der Dauer der O<sub>2</sub>-Gabe belegt werden (Tab. 14).

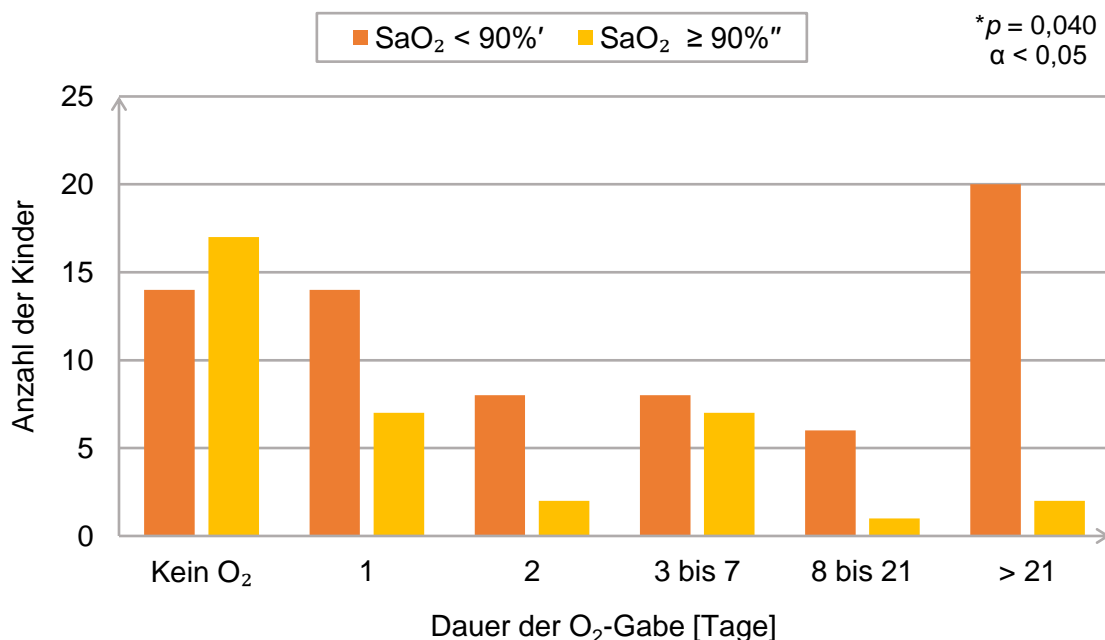


Abbildung 11: Darstellung der absoluten Häufigkeiten unterschiedlich starker SaO<sub>2</sub>-Abfälle bezogen auf die Dauer der Sauerstoffgabe

'SaO<sub>2</sub> < 90%' = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden, "SaO<sub>2</sub> ≥ 90%" = Sauerstoffsättigung durchgehend ≥ 90%

Anders als für die ‚O<sub>2</sub>-Gabe‘ und die ‚O<sub>2</sub>-Dauer‘ ergab sich für die unabhängige Variable ‚Beatmung‘ für keinen der drei betrachteten Outcome-Parameter eine Signifikanz (RDI  $p = 0,621$ ; minSaO<sub>2</sub>  $p = 0,768$ ; SaO<sub>2</sub> < 90%  $p = 0,245$ ). Gleiches gilt für die jeweilige Beatmungsform, auch diese Einteilung stand weder mit dem RDI ( $p = 0,649$ ) noch mit minSaO<sub>2</sub> ( $p = 0,649$ ) oder SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,503$ ) in Zusammenhang (Tab. 14).

Mit Werten von  $p = 0,001$  und  $p = 0,006$  zeigte sich jedoch die Beatmungsdauer als wichtiger Einflussfaktor auf minSaO<sub>2</sub> sowie auf SaO<sub>2</sub> < 90% (Tab. 14). Dies wird auch durch die Häufigkeitsverteilung verschieden starker SaO<sub>2</sub>-Abfälle < 90% in Abb. 12 verdeutlicht.

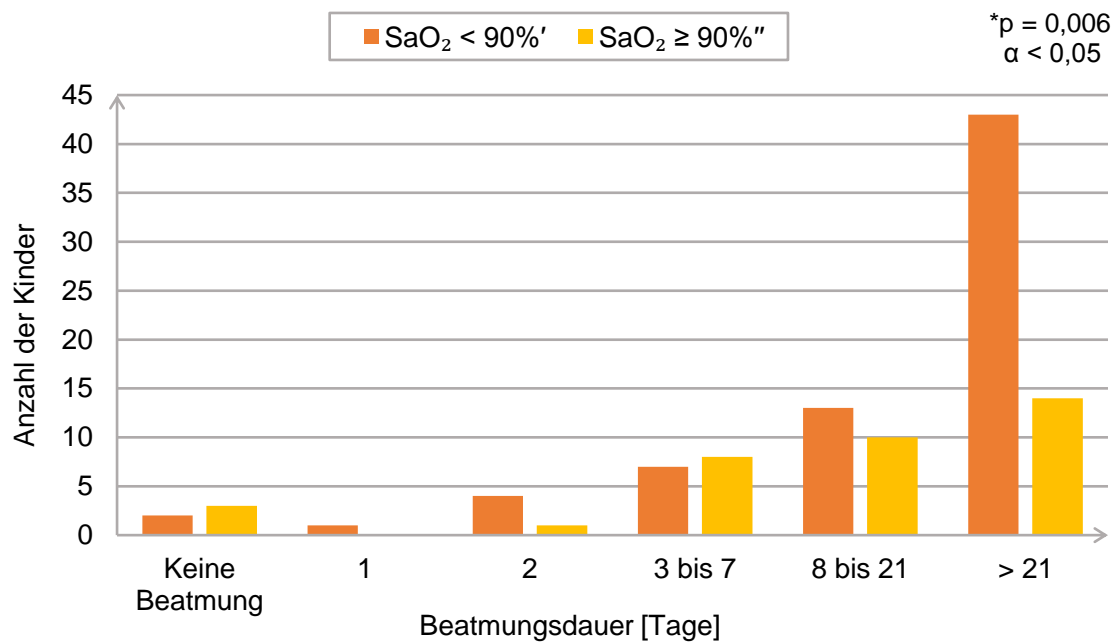


Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten unterschiedlich starker SaO<sub>2</sub>-Abfälle in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer

‘SaO<sub>2</sub> < 90% = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden, ‘SaO<sub>2</sub> ≥ 90% = Sauerstoffsättigung durchgehend ≥ 90%

Bereits aus der Häufigkeitsverteilung der Beatmungsdauer (Tab. 7) ist bekannt, dass mehr als die Hälfte der Kinder länger als 21 Tage beatmet wurden. Anhand der Abb. 12 kann man erkennen, dass bei Beatmungen bis zu 7 Tagen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen SaO<sub>2</sub> < 90% und SaO<sub>2</sub> ≥ 90% vorlagen, sie kamen etwa gleich häufig vor. Dabei umfasste der Zeitraum zwischen 0 und 7 Tagen insgesamt 26 Kinder. Bei einer Beatmungsdauer von 8 bis 21 Tagen zeigte sich bereits eine leichte Tendenz in Richtung der Zunahme von SaO<sub>2</sub> < 90% verglichen mit SaO<sub>2</sub> ≥ 90%. Bei mehr als 21 Tagen Beatmungsdauer überwogen die SaO<sub>2</sub>-Abfälle < 90% deutlich. Von 57 Frühgeborenen, die

länger als 21 Tage beatmet wurden, erlitten 43 (75,4%) SaO<sub>2</sub>-Abfälle < 90%, während nur 14 Kinder (24,6%) mit ihrer O<sub>2</sub>-Sättigung kontinuierlich über 90% lagen (Abb. 12).

Tabelle 14: *p*-Werte der Einflussfaktoren O<sub>2</sub>, Beatmung, IVH<sup>a</sup> und BPD<sup>b</sup> bezogen auf den RDI<sup>c</sup>, minSaO<sub>2</sub><sup>d</sup> und SaO<sub>2</sub> < 90%<sup>e</sup>

<b>Einflussfaktor</b>	<b>RDI<sup>c</sup></b>	<b>minSaO<sub>2</sub><sup>d</sup></b>	<b>SaO<sub>2</sub> &lt; 90%<sup>e</sup></b>
O <sub>2</sub> -Gabe	0,264	0,041*	0,007*
O <sub>2</sub> -Dauer	0,460	0,024*	0,040*
Beatmung	0,621	0,768	0,245
Beatmungsform	0,649	0,649	0,503
Beatmungsdauer	0,409	0,001*	0,006*
IVH <sup>a</sup>	0,550	0,449	0,276
IVH <sup>a</sup> Schweregrade	0,712	0,863	0,933
BPD <sup>b</sup>	0,216	0,053**	0,904

\* Signifikant bei einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$

\*\* Signifikant bei einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,1$

<sup>a</sup>IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie, <sup>b</sup>BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, <sup>c</sup>RDI = Respiratory Disturbance Index, <sup>d</sup>minSaO<sub>2</sub> = minimale gemessene Sauerstoffsättigung, <sup>e</sup>SaO<sub>2</sub> < 90% = Abfall der Sauerstoffsättigung < 90% vorhanden

### 3.3.3 Einflussfaktoren IVH und BPD

Weder für das Vorliegen einer IVH (RDI  $p = 0,550$ ; minSaO<sub>2</sub>  $p = 0,449$ ; SaO<sub>2</sub> < 90%  $p = 0,276$ ) noch für die unterschiedlichen Schweregrade innerhalb der IVH-Gruppe (RDI  $p = 0,712$ ; minSaO<sub>2</sub>  $p = 0,863$ ; SaO<sub>2</sub> < 90%  $p = 0,933$ ) zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit dem RDI, der minSaO<sub>2</sub> oder SaO<sub>2</sub> < 90% (Tab.14).

Auch für die BPD ergab die statistische Testung weder einen signifikanten Zusammenhang mit dem RDI ( $p = 0,216$ ) noch mit SaO<sub>2</sub> < 90% ( $p = 0,904$ ). Für den Zusammenhang mit der minSaO<sub>2</sub> ergab sich ein  $p$ -Wert von 0,053, welcher knapp über dem Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  liegt und damit als Tendenz gewertet werden kann. (Tab. 14).

## 3.4 Multivariate Analysen

### 3.4.1 Respiratory Disturbance Index

In den univariaten Analysen konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen und dem RDI ermittelt werden. Multivariate Analysen wurden deshalb nicht als sinnvoll erachtet und für den RDI nicht durchgeführt.



### 3.4.2 Sauerstoffsättigungsabfälle

Sowohl für  $\text{minSaO}_2$  als auch für  $\text{SaO}_2 < 90\%$  wurden multivariate Analysen mit allen Variablen durchgeführt, welche in den univariaten Analysen  $p$ -Werte  $< 0,1$  aufwiesen. Außerdem wurden GA und Geburtsgewicht als wichtige Einflussgrößen bei Frühgeborenen in die Analysen mit einbezogen. Letztlich blieb in diesen Analysen nur der Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und  $\text{minSaO}_2$  und  $\text{SaO}_2 < 90\%$  signifikant. Die zugehörigen  $p$ -Werte waren dabei  $p = 0,008$  für  $\text{minSaO}_2$  und  $p = 0,023$  für  $\text{SaO}_2 < 90\%$ .

## 4. Diskussion

Die hier vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, repräsentative Daten für den RDI und die SaO<sub>2</sub> in polysomnographischen Untersuchungen von Frühgeborenen zum Zeitpunkt ihrer Entlassung aus der klinischen Versorgung bereitzustellen. Weiterhin wurden in der Arbeit Zusammenhänge von RDI und SaO<sub>2</sub> mit ausgewählten Variablen untersucht, um den Wert dieser beiden Parameter in der klinischen Diagnostik zu charakterisieren.

### 4.1 Outcomeparameter

#### 4.1.1 Respiratory Disturbance Index

Der RDI ist ein vielgenutzter Parameter in der Schlaflabordiagnostik zur Einschätzung der kardiorespiratorischen Stabilität, sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen. Die Summe aus Apnoen und Hypopnoen und teils auch RERAs bildet dabei eine Bewertungsgrundlage, um beispielsweise die Notwendigkeit eines Heimmonitorings oder sogar einer zusätzlichen Sauerstoffgabe in der Häuslichkeit aufzuzeigen. Dabei wird der absolute Wert des RDI maßgeblich durch den jeweiligen Untersucher bedingt. Vorausgegangene Arbeiten ermittelten eine große Variabilität je nach Definition des RDI und Erfahrung der einschätzenden Person [60,61]. Um diese Störquellen in der Auswertung der PSGs zu vermeiden und eine adäquate Vergleichbarkeit zwischen den ermittelten RDIs zu ermöglichen, wurde für den zu untersuchenden RDI in dieser Studie eine feste Definition verwendet. Zudem waren nur vier geschulte und erfahrene Mitarbeiter des pädiatrischen Schlaflabors der Universitätskinderklinik Magdeburg an der Auswertung aller PSGs beteiligt, um eine gleichbleibend hohe Qualität zu gewährleisten. Alle Aufzeichnungen wurden manuell in kleinen Zeitfenstern geprüft, um das Risiko für Fehleinstufungen durch die Computersoftware (sowohl falsch positive als auch falsch negative Ereignisse) zu minimieren.

In den 106 erfolgten Untersuchungen ergab sich für den RDI eine große Spannbreite in den Messwerten. Jedes Kind erlitt im Mittel mindestens 1,5 Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde. Dabei klärte keine der untersuchten unabhängigen Variablen einen signifikanten Anteil an der Varianz der Messwerte auf. Im Vergleich der beiden Outcomeparameter RDI und SaO<sub>2</sub> < 90% ergab sich für die Gruppe der Kinder mit mindestens einem SaO<sub>2</sub>-Aabfall unter 90% ein um ca. 10 Ereignisse/Stunde höherer Median für den RDI als für die Vergleichsgruppe (SaO<sub>2</sub> < 90% 35,1/h vs. SaO<sub>2</sub> ≥ 90% 24,9/h). Insgesamt muss unter der Betrachtung der sehr großen Variabilität der Messwerte bei Nutzung dieser RDI-Definition festgehalten werden, dass eine Differenzierung zwischen stabilen und instabilen gesunden Frühgeborenen anhand des hier beschriebenen RDI nicht sicher getroffen werden kann.

Tang et al. (2002) gaben in ihrer Arbeit zu bedenken, dass bereits geringfügig unterschiedliche Definitionen zur Einstufung respiratorischer Ereignisse (z.B. das Ausmaß von SaO<sub>2</sub>-Abfällen betreffend) zu einer ausgeprägten Variabilität in der Klassifikation der Kinder als auffällig oder unauffällig führen können. Je nach Definitionen und festgesetzten Schwellenwerten resultieren daraus unterschiedliche Ergebnisse [60] und damit auch unterschiedliche Bewertungen der kardiorespiratorischen Stabilität. Dabei werteten die Autoren zwar Daten von Kindern im Alter von 8 bis 11 Jahren aus, trotzdem können die Aussagen bezogen auf den RDI auch für die hier vorliegende Arbeit diskutiert werden. Im Hinblick auf die verwendeten Definitionskriterien für Apnoen und Hypopnoen mit teilweise sehr kurzer Ereignisdauer ist es damit sogar wahrscheinlich, dass die ermittelten Werte für den RDI auch Ereignisse beinhalteten, die das Kind nicht negativ beeinflussten und das Risiko für ein ALTE nicht erhöhten, die aber aufgrund der verwendeten Definitionen als Apnoe oder Hypopnoe gewertet wurden.

Vor allem die Apnoe-Definition sollte dahingehend kritisch betrachtet werden. Die Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM gibt eine Apnoe-Dauer  $\geq 3$  s bei Säuglingen vor [14]. Im Vergleich dazu sprechen jedoch viele andere Studien erst dann von klinisch relevanten oder schwerwiegenden Apnoen, wenn diese eine Dauer von 10 s, 15 s [5] oder sogar 20 s [1,8,25,76] überschreiten. Die Apnea-of-Prematurity Group um Finer et. al gab 2006 die Notwendigkeit einer einheitlichen Definition für Studien rund um die Frühgeborenenapnoe an, wobei Ereignisse als Apnoe gewertet werden sollen, die eine Dauer von 20 s überschreiten oder  $> 10$  s anhalten und von einem SaO<sub>2</sub>-Abfall  $< 80\%$  oder einer Bradykardie  $< 80/\text{min}$  begleitet werden. Dabei wurde jedoch auch diskutiert, dass mit einer solchen Definition möglicherweise klinisch bereits relevante Ereignisse mit einer Dauer  $< 10$  s missachtet werden würden [76].

Wie in der Einführung bereits erwähnt, veröffentlichte die Arbeitsgruppe Pädiatrie der DGSM im Jahr 2000 erste Referenzwerte für PSGs bei Säuglingen und Kindern. Demnach zeigten auch gesunde Säuglinge im Alter von 0 bis 1,5 Monaten in 50 % der Fälle mindestens 16 zentrale Apnoen  $\geq 3$  s pro Stunde Schlaf [14]. Referenzdaten für Hypopnoen wurden nicht gegeben. Der Median des RDI für die vor der Entlassung stehenden Frühgeborenen lag in der hier vorliegenden Arbeit bei 28,6 Ereignissen/h, der minimale RDI bei 1,5 Ereignissen/h. Auch Schlüter et al. (2001) merkten in ihrer Arbeit an, dass die Häufigkeit des Auftretens von Apnoen von der gewählten Definition abhängig ist. Sie gaben für verschiedene Mindestdauern von Atempausen jeweils mögliche Referenzperzentilen für gesunde Säuglinge an, wobei auch diese im ersten Lebensmonat im Median 16,1 Ereignisse/h zeigten, die alle Atempausen  $\geq 3$  s umfassten. Nach dem zweiten Lebensjahr lag der Median dann nur noch bei 3,8 Ereignissen/h. Dagegen fanden sich in dieser Untersuchung bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern nur selten Apnoen mit einer Dauer  $> 10$  s [59]. Es wäre demnach denkbar, dass

sich eine RDI-Definition, welche nur Apnoen  $\geq 10$  s Dauer mit einbezieht, in der Unterscheidung von stabilen und nicht stabilen Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung als wirksamer erweisen würde als der hier untersuchte RDI. Dagegen spricht die Untersuchung von Hofstetter et al. (2008), die das Augenmerk ebenfalls auf die kardiorespiratorische Entwicklung richteten und Frühgeborene mit einem GA zwischen 23 und 28 SSW bis zur Entlassung und zum Erreichen des normalen Reifealters von ca. 38 Wochen PCA ( $\cong$  40 Wochen PMA) betrachteten. Sie konnten in etwa wöchentlichen Untersuchungen mittels Impedanzpneumographie einen Abfall der Apnoehäufigkeit mit zunehmendem Alter feststellen. Sie ermittelten jedoch trotz Anwendung der strengeren Definition von mindestens 10 s Dauer für Apnoen und Hypopnoen bei 67% der Kinder noch regelmäßig auftretende Apnoen und Hypopnoen auch zum Zeitpunkt der Entlassung und in der Häuslichkeit [2].

Sofern ein so großer Anteil sonst gesunder Frühgeborener zum Zeitpunkt der Entlassung wiederkehrend respiratorische Ereignisse unterschiedlicher Längen zeigt, sollte überdacht werden, ob der Parameter RDI in dieser Form zur Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität überhaupt sinnvoll eingesetzt werden kann. Dies ist anzuzweifeln, zumal Apnoen und Hypopnoen erst dann relevant werden, wenn die Sauerstoffversorgung des Organismus nicht mehr optimal gewährleistet werden kann und es zu Hypoxämie und Bradykardie kommt. Auch diese Parameter gehen teilweise in den RDI mit ein, allerdings kommt in den meisten RDI-Definitionen bereits bloßen Atempausen von bestimmter Dauer eine große Rolle zu. Dies zeigt sich auch darin, dass Frühgeborene, deren  $\text{SaO}_2$  während der Messung zu keinem Zeitpunkt unter den Schwellenwert von 90% fiel, trotzdem alle einen vergleichbar hohen RDI-Wert aufwiesen, wie Frühgeborene der Gruppe  $\text{SaO}_2 < 90\%$ . Diese These wird ebenfalls durch die Ergebnisse von Elder et al. (2011) gestützt, die in einer klein angelegten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie Frühgeborene mit klinisch auffälligen Apnoen als Fallgruppe mit solchen ohne Apnoen desselben GAs ( $\geq 24$  SSW,  $< 32$  SSW) vor der Entlassung verglichen. In polysomnographischen Aufzeichnungen über 6 Stunden war zwar die Dauer der längsten Apnoe in der Fallgruppe signifikant länger, doch wurden in beiden Gruppen ähnliche Anzahlen an obstruktiven und zentralen Apnoen  $> 5$  s Dauer gemessen. In der Fallgruppe fielen insbesondere ausgeprägtere  $\text{SaO}_2$ -Abfälle auf, die minimale  $\text{SaO}_2$  war zudem signifikant geringer. Daneben beschrieben sie, dass bedrohliche  $\text{SaO}_2$ -Abfälle auch nach wiederholten kurzen Atempausen  $< 10$  s Dauer auftreten [77]. Es ergeben sich damit weitere Hinweise darauf, dass das Hauptaugenmerk in Untersuchungen zur kardiorespiratorischen Stabilität auf das Verhalten der  $\text{SaO}_2$  gerichtet werden sollte. Die reine Dauer von Atempausen sowie das bloße Auftreten von Apnoen ohne begleitende Hypoxämien sollten dagegen untergeordnet betrachtet werden.

In der neonatologischen Versorgung wird empfohlen, die SaO<sub>2</sub> im Zielbereich von 91 bis 95% zu halten [66–68], um sowohl toxische Schäden als auch solche durch Hypoxämien zu vermeiden. Da in diesem Zielbereich eine regelrechte Entwicklung der Frühgeborenen möglich ist, ist anzunehmen, dass die aufgezeichneten respiratorischen Ereignisse der Gruppe der Frühgeborenen mit SaO<sub>2</sub> > 90% in hohem Maße klinisch nicht relevant waren. Eine Bedeutsamkeit der Ereignisse kann allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden, da in dieser Arbeit nur die Gesamtzahl der Ereignisse ausgewertet wurde. Der Anteil der gemessenen Instabilitäten im kardiorespiratorischen System, welche nicht relevant sind und im Klinikalltag in vielen Fällen unbemerkt bleiben ist vermutlich umfassend, lässt sich jedoch nur schwer quantifizieren. In der hier vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung eines repräsentativen Cut-Off-Werts, der zwischen normalen bzw. als physiologisch erachteten Werten und als pathologisch geltenden Werten unterscheidet, daher nicht möglich.

Bereits 1979 untersuchten Guilleminault et al. den Nutzen von Polygraphie und einem Apnoe-Index in der Bewertung des ALTE- und SIDS-Risikos und verglichen Säuglinge nach einem sogenannten Near-Miss-SIDS (heute wahrscheinlich als ALTE bezeichnet) und gleichaltrige gesunde Säuglinge in einem Fall-Kontroll-Ansatz in einer 24h-Polygraphie. Als alleiniger signifikanter Unterschied zeigten sich mehr obstruktive und gemischte Apnoen in der Near-miss-Gruppe als in der Kontrollgruppe. 20 von 29 untersuchten Near-Miss-Kindern zeigten auch nach der Untersuchung noch mindestens ein lebensbedrohliches Ereignis, wobei in den polygraphischen Untersuchungen keine auffälligen Unterschiede zwischen diesen Säuglingen und denen gefunden werden konnten, welche kein erneutes Ereignis erlitten. Die Apnoe-Indices waren für die beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich [78]. Auch die American Thoracic Society gab 1996 zu bedenken, dass obstruktive Apnoen bei gesunden Kindern selten sind und ihnen deshalb bei gehäuftem Auftreten eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Nichtsdestotrotz sah die American Thoracic Society keinen Anlass dafür, die regelhafte Durchführung einer PSG bei allen Kindern mit einem unkomplizierten ALTE zu empfehlen, um das Wiederholungsrisiko zu bestimmen [79]. Sofern nur der RDI betrachtet wird, zählt allein die Summe aller Apnoe-Formen und Hypopnoen, die Unterscheidung in obstruktiv und zentral wird hierbei nicht berücksichtigt. Dabei sollte immer auch evaluiert werden, welche Form der Apnoe gehäuft auftritt, um deren möglichen Krankheitswert einzuschätzen. Dies liefert einen weiteren Hinweis darauf, dass eine Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität allein anhand des RDI nicht sinnvoll erscheint, weder zum Entlassungszeitpunkt aus der klinischen Versorgung noch nach bereits stattgehabtem ALTE.

Festzuhalten ist, dass für eine bessere Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und Behandlungserfolgen unabhängig von der gewählten Untersuchungsmethode sowohl Apnoen im Allgemeinen als auch der RDI international einheitlich definiert werden sollten.

#### 4.1.2 Sauerstoffsättigungsabfälle

Die SaO<sub>2</sub> ist als Bestandteil der sogenannten Vitalparameter ein weiterer Messwert, der in der klinischen Versorgung aller Patienten im Standardmonitoring geprüft wird, um Veränderungen im respiratorischen und hämodynamischen System zeitnah zu detektieren. Sie bildet die Oxygenierung des Hämoglobins im Blut ab und zeigt mit Apnoen sowie Hypopnoen einhergehende Hypoxämien zeitnah an. Da sie schon seit vielen Jahren zum Standard der Überwachung gehört und viele Erfahrungen bezüglich des Monitorings gesammelt werden konnten, sodass der klinische Umgang als sicher eingeschätzt werden kann, wurde die SaO<sub>2</sub> in dieser Arbeit als Vergleichsparameter für den RDI herangezogen.

Für Kinder, deren SaO<sub>2</sub> in der klinischen Versorgung in einem Zielbereich von 85 bis 89% gehalten wurde, ergaben sich in der SUPPORT-Studie Hinweise auf eine erhöhte Mortalität sowie ein höheres Risiko für intermittierende Hypoxämien < 80% [67,68]. Zur Bewertung der SaO<sub>2</sub> während der PSG wurde daher in zwei Gruppen ‚SaO<sub>2</sub> < 90%‘ und ‚SaO<sub>2</sub> ≥ 90%‘ unterschieden. Bei zwei Drittel der Kinder trat während der PSG mindestens eine Episode mit einem Abfall der SaO<sub>2</sub> < 90% auf. Damit erscheint eine Unterscheidung kardiorespiratorisch stabiler Kinder, die kontinuierlich eine ausreichende Oxygenierung aufrechterhalten können, von instabilen Kindern im Vergleich zum hier eingesetzten RDI zunächst einfacher möglich. Nichtsdestotrotz bleibt der Anteil von 66% aller Frühgeborenen zum Zeitpunkt des korrigierten Reifealters hoch und es lässt sich nicht ausschließen, dass sich unter den aufgezeichneten Abfällen der SaO<sub>2</sub> sehr kurze Episoden befinden, die dem jeweiligen Kind keinen Schaden zufügen. Dies kann jedoch nicht genauer differenziert werden, da die Dauer und die Absolutwerte der einzelnen Messungen nicht genauer betrachtet wurden. Als interessanter Parameter lässt sich die Dauer von SaO<sub>2</sub>-Abfällen unter einen bestimmten Grenzwert betrachten, wie in der Arbeit von Rhein et al. (2012) vorgenommen. Während in ihrer Arbeit ebenfalls häufige intermittierende SaO<sub>2</sub>-Abfälle ≥ 4% bei gesunden Frühgeborenen kurz vor der Entlassung registriert wurden, konnten die Autoren aufzeigen, dass der aufsummierte Zeitanteil der SaO<sub>2</sub> < 90% an der gesamten Messdauer insgesamt gering und vergleichbar mit dem Zeitanteil von gesunden reif geborenen Kindern [71]. Damit bietet sich die Gesamtdauer von SaO<sub>2</sub>-Abfällen unter einen bestimmten Grenzwert als Parameter für weitere Untersuchungen zur Unterscheidung zwischen kardiorespiratorisch stabilen und nicht stabilen Frühgeborenen an. Es ist denkbar, dass bei instabilen Frühgeborenen mit häufigen, klinisch

relevanten SaO<sub>2</sub>-Abfällen ein größerer Zeitanteil mit SaO<sub>2</sub>-Werten unterhalb eines Grenzwerts von z.B. 90% aufgezeichnet werden würde.

Einige vorausgegangenen Arbeiten gaben Hinweise darauf, dass Veränderungen in der SaO<sub>2</sub> sensibler reagieren und im Vergleich mit dem RDI den relevanteren Parameter darstellen. So zum Beispiel die Arbeit von Elder et al. (2011), in der Frühgeborene mit klinisch relevanten Apnoen einen ähnlichen RDI wie kardiorespiratorisch stabile Frühgeborene hatten, jedoch deutlich häufiger relevante SaO<sub>2</sub>-Abfälle zeigten [77]. Roberts et al. (2017) verglichen Ergebnisse modifizierter sogenannter Nap-Polysomnographien mit in 24-stündiger Oxymetrie gewonnenen Entsättigungsindices (Desaturation index, DSI) bei Frühgeborenen kurz vor der Entlassung. Nach zunächst erfolgter Nap-Polysomnographie wurden die Kinder entweder als stabil oder nicht stabil gewertet (nicht stabil, sobald eine Apnoe > 20 s oder > 10 obstruktive Apnoen pro Stunde registriert wurden), um dann zu prüfen, ob sich die Ergebnisse der 24h-Oxymetrie (3%-DSIs bzw. 4%-DSIs) signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. Es fanden sich signifikant höhere 3%- und 4%-DSIs bei den als nicht stabil klassifizierten Säuglingen als bei den stabilen [56]. In weiterführenden Untersuchungen der Autorengruppe wurde jedoch aufgezeigt, dass gesunde Frühgeborene jeden GAs zum Zeitpunkt der Entlassung noch hohe Werte des 3%-DSI (Median 77 Ereignisse/h) als auch des 4%-DSI (Median 51 Ereignisse/h) aufwiesen [72], ähnlich zu den Ergebnissen des RDI in der hier vorliegenden Arbeit. Somit lässt sich auch mit dem 3%-DSI und 4%-DSI der Status der kardiorespiratorischen Stabilität bisher nicht eindeutig einschätzen und es bleibt zu untersuchen, ob mit höheren Schwellenwerten der Entsättigungsindices, z.B. ein 8%-DSI, sensibler zwischen stabilen und instabilen Frühgeborenen unterschieden werden könnte. Alternativ könnte ein Schwellenwert der SaO<sub>2</sub>, der für eine relevante Entsättigung unterschritten werden muss, festgelegt und dessen Nutzen geprüft werden. Die Autoren konnten anhand der erneuten Untersuchung einer kleinen Gruppe von Frühgeborenen < 32 SSW GA 4 Wochen nach Entlassung aus der Klinik nachweisen, dass mit zunehmendem Alter der Kinder weniger intermittierende Hypoxämien auftraten und die Werte für 3%-DSI und 4%-DSI geringer ausfielen [72]. Insgesamt unterstützen die Arbeiten die Ergebnisse der vorliegenden Studie dahingehend, dass sie ebenfalls feststellten, dass die Veränderung der SaO<sub>2</sub> mindestens so sensibel reagiert wie auch Apnoe-Indices [56].

In der Ableitungsqualität der SaO<sub>2</sub> liegt ein weiterer Schwerpunkt der aktuellen Forschung. Einige Studien befassten sich mit dem Vergleich unterschiedlicher Mittelungszeiten zum Erfassen der SaO<sub>2</sub>. Die weithin geltende und viel genutzte Standardeinstellung beträgt 8 s, welche auch in der aktuellen Leitlinie zum Apnoe-Bradykardie-Syndrom bei Frühgeborenen vorgeschlagen wird (8-10 s) [26] und in der hier vorliegenden Arbeit Anwendung fand. Die Ergebnisse zeigen einheitlich, dass die Wahl längerer Mittelungszeiten (≥ 8 s) das Risiko birgt,

kurze, aber relevante SaO<sub>2</sub>-Abfälle zu verpassen. Mittelungszeiten von 16 s zeichnen zudem häufiger prolongierte Hypoxämien auf, die zum Teil jedoch aus mehreren kurzen Ereignissen bestehen, sodass die kurzen Episoden ggf. fälschlicherweise als schwer eingestuft werden [80–82]. Hingegen führen bei kurzen Mittelungszeiten (2-4 s) auch nur sehr kurz andauernde SaO<sub>2</sub>-Abfälle zu einem Alarmsignal, sodass die Autoren ein Verzögerungsintervall bis zum Einsetzen des Alarmsignals vorschlagen, nach dem ein SaO<sub>2</sub>-Abfall als relevant gewertet werden sollte [81]. Damit soll verhindert werden, dass zu häufige Alarmsignale, die keine kritischen SaO<sub>2</sub>-Abfälle markieren, zur Desensibilisierung der Personen führen, die die Pulsoxymetrie überwachen. Eine Desensibilisierung birgt das Risiko der Ignoranz von Alarmsignalen, die sich im Nachgang als kritische Ereignisse herausstellen.

Die Verwendung kurzer Mittelungszeiten erscheint insbesondere in der initialen Überwachung der Frühgeborenen im klinischen Setting sinnvoll, da das unreife Kreislaufsystem sehr empfindlich reagiert, sodass es zu schnellen Sättigungsänderungen kommen kann, die bei längeren Mittelungszeiten ggf. nicht erfasst werden würden. Im Gegensatz dazu ist mit zunehmendem Alter und damit auch zum Zeitpunkt der Entlassung sowie der PSG nicht mehr jede einzelne Schwankung der SaO<sub>2</sub> von Relevanz, sodass zur Vermeidung einer falsch niedrig eingeschätzten kardiorespiratorischen Stabilität der Einsatz einer Mittelungszeit von 8 s, wie in der vorliegenden Arbeit erfolgt, gerechtfertigt erscheint. Sofern ein Vergleich mit anderen Studienergebnissen vorgenommen werden soll, welche auf kürzeren oder längeren Mittelungszeiten basieren, so können die gemessenen Sättigungswerte anhand des Konzepts von Vagedes et al. (2014) umgerechnet [83].

Insgesamt ist die PSG als sinnvolle Abschlussuntersuchung zu werten, nicht nur, um die Kinder mit Bedarf für ein Heimmonitoring zu ermitteln, sondern auch, um ggf. eine frühzeitige Entlassung der Frühgeborenen zu ermöglichen [55]. Neben der zeitnahen intensiven Einbindung der Eltern in die Versorgung ihres Kindes kann so auch der Weg für eine Entwicklung der Kinder ohne Störeinflüsse eines Klinikaufenthaltes, z.B. in Form eines gestörten Tag-Nachtrhythmus durch ständig erleuchtete Lichtquellen, Störgeräusche der Monitoren etc., gebahnt werden [84].

Vorausgegangene Studien ergaben Hinweise darauf, dass respiratorische Störungen im Schlaf in Zukunft ggf. mit tragbaren Monitorsystemen ausreichend gut erhoben werden können, sodass eine vollständige PSG, welche mit hohem Arbeitsaufwand verbunden ist, im Hinblick auf die Bestimmung von RDI und SaO<sub>2</sub>-Veränderungen verzichtbar wäre. Roberts et al. ermittelten vergleichbare Werte für die Häufigkeiten von SaO<sub>2</sub>-Abfällen bei Frühgeborenen während Nap-Polysomnographie und 24-Stunden-Oxymetrie vor der Entlassung [56]. Die Verwendung einer kontinuierlichen Oxymetrie über 24 Stunden [56,72] oder auch 12 Stunden



über Nacht [85] könnte demnach ein diagnostisches Mittel bieten, um die respiratorische Stabilität vor der Entlassung zu objektivieren.

Die Arbeit von Redline et al. (1991) verglich die mit einem tragbaren Monitorsystem erhobenen RDIs mit denen aus einer im klinischen Aufenthalt durchgeführten PSG und ermittelten eine gute Korrelation ( $r = 0,96$ ) [86]. Es wurden nur Erwachsene untersucht. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass langfristig auch Untersuchungen an Kindern, Säuglingen und sogar Frühgeborenen durch tragbare Systeme vereinfacht und im häuslichen Umfeld durchgeführt werden könnten, um so z.B. Störeinflüssen während des Klinikaufenthalts vorzubeugen.

## **4.2 Auswirkung der Einflussparameter auf RDI und SaO<sub>2</sub>**

### **4.2.1 Patientencharakteristika**

In vorausgegangenen Studien sistierten Apnoen in den meisten Fällen der untersuchten Frühgeborenen mit einem Alter von 37 bis 40 Wochen p.c. (39 bis 42 Wochen PMA) [8] und der Zeitpunkt des letzten Auftretens einer Apnoe stand invers in Zusammenhang mit dem GA zum Zeitpunkt der Geburt [8,24]. Eichenwald et al. (1997) fanden heraus, dass Apnoen bei Kindern, deren Schwangerschaftsdauer bis zur Geburt nur 24 bis 28 Wochen umfasste, häufig auch über den Zeitpunkt des reifen GAs hinaus noch auftraten [24]. Äquivalente Ergebnisse erbrachte auch die Untersuchung von Hofstetter et al. aus dem Jahr 2008 [2]. Ergebnisse von Pillekamp et al. deuteten 2007 hingegen darauf hin, dass das Geburtsgewicht von Frühgeborenen in wesentlich engerem Zusammenhang mit dem PMA zum Zeitpunkt der letzten Apnoe steht als das GA [22]. In der hier vorliegenden Studie lag das mediane korrigierte GA der Säuglinge an dem jeweiligen Untersuchungstag bei  $38 + 6$  SSW, welches per Definitionem einem reifen Säugling entspricht, und die Entlassung aus der klinischen Versorgung stand kurz bevor. Die untersuchten Kinder wiesen somit nach den subjektiven Eindrücken des behandelnden Klinikpersonals alle zur selbstständigen Lebenssicherung notwendigen Fähigkeiten auf. Trotzdem ergab sich für jedes der untersuchten Frühgeborenen ein RDI von mindestens 1,5 respiratorischen Ereignissen/h. Auch statistisch konnte weder für das GA bei Geburt noch das Geburtsgewicht ein Zusammenhang mit den Outcome-Parametern hergestellt werden. Dies ist wahrscheinlich darin begründet, dass die Säuglinge zum Zeitpunkt der Untersuchung bei einem korrigierten GA zwischen 249 und 328 Tagen, (entspricht  $35 + 4$  und  $46 + 6$  SSW) ähnliche Reifegrade aufwiesen. Lediglich in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem GA zwischen 23 und 25 SSW zeigte sich in der graphischen Darstellung bei über 90% (14 von 15 Kindern) mindestens ein registrierter Abfall der SaO<sub>2</sub> < 90% während der PSG. Dies erscheint im Zusammenhang mit der noch ausgeprägteren Unreife der Lunge und einem GA an der Grenze zur Überlebensfähigkeit als logisch, ließ sich über die Betrachtung der Gruppe aller GA jedoch statistisch nicht belegen. Fehlende

Zusammenhänge zwischen dem GA bei Geburt und SaO<sub>2</sub>-Veränderungen sowie dem Geburtsgewicht und SaO<sub>2</sub>-Veränderungen wurden auch in früheren Studien berichtet [87,88].

Statistisch signifikant zeigte sich in der hier vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und SaO<sub>2</sub>-Veränderungen in der PSG, wobei männliche Frühgeborene signifikant niedrigere minSaO<sub>2</sub>-Werte sowie deutlich häufiger Abfälle der SaO<sub>2</sub> < 90% aufwiesen als weibliche ( $p = 0,038$  für minSaO<sub>2</sub>,  $p = 0,037$  für SaO<sub>2</sub> < 90%). Das männliche Geschlecht wurde in der Forschung der vergangenen Jahre bereits als Risikofaktor für spontane Frühgeburten ermittelt [89,90]. Zudem wurde ein höheres Risiko für neonatale Erkrankungen wie Sepsis, IVH, NEC oder ANS für männliche Kinder mit einem GA  $\geq 29$  SSW im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen aufgezeigt [89]. Condò et al. beschrieben ein erhöhtes Risiko für männliche Neugeborene über alle GA-Klassen für die Entwicklung eines ANS nach der Geburt, verglichen mit weiblichen Neugeborenen. Dabei trat das ANS für beide Geschlechter mit zunehmendem GA deutlich seltener auf, bei Frühgeborenen mit 24 SSW in 86,8% aller Fälle, mit einem GA von 28 SSW waren noch 80,7% betroffen. Im Alter von 32 SSW bei Geburt hatten 33,1% der Kinder ein ANS, bei reif geborenen Kindern  $\geq 37$  SSW nur noch bis zu 0,5% der Kinder [91]. Ein bereits bestehender Reifeunterschied zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen ähnlichen GA zum Zeitpunkt der Geburt legt die Vermutung nahe, dass dieser Reifeunterschied auch im Verlauf der ersten Lebenswochen noch bestehen kann und die höheren SaO<sub>2</sub>-Abfälle bei männlichen Frühgeborenen in PSGs kurz vor der Entlassung aus der klinischen Versorgung daraus resultieren können. Zudem wurde kürzlich in der Literatur eine möglicherweise schneller voranschreitende Ausreifung des weiblichen respiratorischen Systems diskutiert, welche diese Überlegung stützen könnte [92]. Dabei hatten Bairam et al. eine retrospektive Auswertung der Daten aus dem Canadian Neonatal Network von 24.387 Frühgeborenen mit einem GA zwischen 24 und 34 SSW vorgenommen. Die Ergebnisse zeigten, dass weibliche Frühgeborene zwar insgesamt häufiger die Diagnose einer Frühgeborenenapnoe erhielten, aber auch, dass die vorgenommene Coffein-Therapie deutlich früher beendet werden konnte als bei den männlichen Frühgeborenen mit ähnlichem GA. Das Einstellen der Coffein-Therapie wurde durch die Autoren dem Endpunkt des Vorkommens von Apnoen gleichgesetzt, woraus geschlossen wurde, dass vor allem in der Gruppe GA < 27 SSW der Zeitpunkt des Auftretens der letzten Apnoe-Episode bei weiblichen Kindern deutlich früher erreicht war als bei den männlichen [92].

Der Faktor der Mehrlingsgeburt steht in der hier vorliegenden Arbeit nicht in Zusammenhang mit der Höhe des RDI oder der minSaO<sub>2</sub>. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse von denen Kirkbys et al., welche ein signifikant höheres Vorkommen von Apnoen bei Mehrlingsfrühgeborenen im Vergleich zu sonst ähnlich entwickelten Frühgeborenen aus

Einlingsschwangerschaften zeigten. Dabei wurde eine deutlich größere Stichprobe untersucht (3792 Einlinge, 1391 Zwillinge, 324 Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften  $\geq 3$  Mehrlingen), allerdings war die Beatmungszeit der Mehrlingsfrühgeborenen kürzer, sodass die Autoren zu bedenken gaben, dass die tatsächliche Frequenz der Apnoen bei den Einlingen durch die längere Beatmungszeit ggf. falsch niedrig ausfiel [93].

#### 4.2.2 Erfolgte Behandlungsmaßnahmen

Sowohl die Behandlung der Frühgeborenen mit  $O_2$  allein als auch die Dauer der jeweiligen  $O_2$ -Gabe zeigten in den Analysen einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit  $\min SaO_2$  und  $SaO_2 < 90\%$  in der PSG. Noch stärker ins Gewicht fiel die Dauer der Beatmung, da es sich um den einzigen Faktor handelt, welcher auch nach der multivariaten Analyse signifikant blieb. Je länger die Beatmungsdauer war, desto höher war der Anteil der Kinder, die während der PSG mindestens einen  $SaO_2$ -Abfall  $< 90\%$  erlitten. Die Faktoren ‚ $O_2$ -Gabe‘ und ‚Beatmung‘ sind dabei Konsequenz der fehlenden Lungenreife bei Frühgeborenen und wurden meist im Rahmen des Auftretens eines ANS notwendige Behandlungsmaßnahmen [37,43,44]. Während die Dauer der Beatmung sich als äußerst wichtiger Faktor in der Beeinflussung der  $SaO_2$  darstellte, konnte für die alleinige Betrachtung dessen, ob überhaupt eine Beatmung stattfand, keine Assoziation mit den Outcome-Parametern festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die ungleiche Verteilung der Fallzahlen. Da nur 5 der 106 Kinder nicht beatmet wurden, überrascht es nicht, dass sich zwischen den Outcome-Parametern der Gruppen ‚beatmet‘ und ‚nicht beatmet‘ statistisch kein signifikanter Unterschied feststellen ließ. Die unterschiedlichen Formen der Beatmung (invasiv kontrolliert vs. CPAP-Atemhilfe) waren dagegen ausgeglichen verteilt. Nichtsdestotrotz ließ sich auch für diesen Faktor kein signifikanter Einfluss ermitteln. An diesem Punkt bleibt zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde, wie unterschiedlich lang die einzelnen Beatmungsdauern in der CPAP-Gruppe im Vergleich zur Intubations-Gruppe ausfielen, es wurde nur die gesamte Beatmungsdauer betrachtet.

Hofstetter et al. untersuchten ebenfalls, ob ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Faktoren in der Entwicklung Frühgeborener und den kardiorespiratorischen Ereignissen in Form von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde, Bradykardien pro Stunde und Hypoxämien pro Stunde besteht. Für eine Methylxanthin-Therapie, Surfactant-Gabe, BPD, ANS/RDS, PDA, Anämie und, im Unterschied zur hier vorliegenden Arbeit, auch für die Dauer der Beatmung mit CPAP-Atemhilfe und  $O_2$ -Gabe ließen sich keine Zusammenhänge mit den kardiorespiratorischen Ereignissen nachweisen [2]. Dagegen hatte die Beatmungsdauer in der Untersuchung von Pillekamp et al. (2007) den größten Einfluss auf die Apnoe-Häufigkeit im Entwicklungszeitraum Frühgeborener von 31 – 37 Wochen PMA [22].

#### 4.2.3 Einflussfaktoren IVH und BPD

Im Gegensatz zur O<sub>2</sub>-Gabe und der Beatmungsdauer ließ sich für die Faktoren ‚IVH‘ und ‚Schweregrad der IVH‘ kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Outcome-Parametern nachweisen, was sich mit Ergebnissen von Janvier et al. deckt [94]. Dabei ist die Auftretenswahrscheinlichkeit der IVH für die Gesamtheit der Frühgeborenen repräsentativ, die Fallzahl bleibt mit 21 (19,8%) Kindern mit einer IVH jedoch klein, sodass sich etwaige Zusammenhänge statistisch möglicherweise nicht nachweisen ließen.

Die hier vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass pulmonale Faktoren das kardiorespiratorische System möglicherweise stärker beeinflussen als die zentrale Steuerung des Atemzentrums, wie schon diskutiert wurde [24]. Eine Studie von Fairchild et al. konnte einen statistisch nicht signifikanten Trend für Kinder mit einer IVH im Alter von 35 Wochen PMA und einer erhöhten Anzahl an zentralen Apnoen > 10 s in Verbindung mit Bradykardie und SaO<sub>2</sub>-Abfall ermitteln, verglichen mit Kindern desselben PMAs ohne IVH [25].

Die Annahme, dass Hirnschädigungen, die beispielsweise durch eine IVH bedingt sein können, die zentralen respiratorischen Regulationsvorgänge dauerhaft stören und somit die kardiorespiratorische Stabilität der Frühgeborenen gefährden könnten, bestätigen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie nicht.

Die Kinder, bei denen im Laufe der Behandlung eine BPD diagnostiziert worden war, wurden insgesamt signifikant länger beatmet als die Frühgeborenen ohne BPD ( $p < 0,001$ ; Kruskal Wallis). Da die Beatmungsdauer als der wichtigste Einflussfaktor identifiziert werden konnte, wäre eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer BPD und dem Ausmaß der SaO<sub>2</sub>-Abfälle also naheliegend. Für den RDI und SaO<sub>2</sub> < 90% wurde jedoch kein Zusammenhang gefunden. Lediglich für minSaO<sub>2</sub> konnte mit  $p = 0,053$  ein Trend aufgezeigt werden. Ein möglicher Grund für eine fehlende Assoziation könnte die geringe Fallzahl von nur 10 (9,5%) Kindern mit einer diagnostizierten BPD sein. Ähnliche Ergebnisse wurden durch Fairchild et al. publiziert, wobei die Autoren vor allem den Zusammenhang zwischen BPD und zentralen Apnoen mit assoziierter Bradykardie und Sättigungsabfall untersuchten [25]. Kritisch betrachtet werden muss jedoch, dass die Datenauswertung nur von Zeitspannen erfolgte, während derer die Kinder nicht beatmet wurden. Die tatsächliche Anzahl an respiratorischen Ereignissen kann demnach durch eine eventuell länger fortgeführte mechanische Beatmung bei Kindern mit BPD verschleiert worden sein [25]. Eine andere Studie hingegen beschrieb das signifikant erhöhte Vorkommen von zentralen Apnoen sowie SaO<sub>2</sub>-Abfällen < 85% bei stabilen Frühgeborenen mit einer BPD zum Zeitpunkt eines PMA von rund 37 Wochen verglichen mit Frühgeborenen des selben Alters ohne BPD [95]. Eine kürzlich publizierte Arbeit von Ortiz et al. berichtete über die polysomnographische Untersuchung von Kindern mit BPD

im Alter von 0-4 Jahren zur Prüfung, ob eine Therapie mit Sauerstoff aufgrund des Verdachts auf ein Schlafapnoe-Syndrom oder ein gehäuftes Auftreten zentraler Apnoen weiterhin nötig sei. Es zeigten sich für frühgeborene Kinder mit BPD nach der Entlassung erhöhte RDI-Werte, welche mit zunehmendem Alter der Kinder abnahmen, aber auch im Alter von 4 Jahren noch erhöht waren, verglichen mit Normwerten der betreffenden Altersstufe. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine BPD Risikofaktor für das Auftreten von schlafbezogenen Atemstörungen wie Apnoen und Hypopnoen im Kleinkindes- und Kindesalter sein kann [96]. Kritisch angemerkt werden muss jedoch, dass den Patientenfällen keine Kontrollen von ehemals Frühgeborenen ohne BPD gegenübergestellt waren, sondern lediglich der Vergleich mit Normwerten aus vorhergehenden Studien vorgenommen wurde.

### **4.3 Limitationen**

Die Auswahl des Patientenkollektivs betrachtet Frühgeborene jeden GAs bis 36 +6 SSW. Da jedoch nur insgesamt 6 Kinder mit einem GA > 32 SSW einbezogen wurden, sollte für weitere Untersuchungen reevaluiert werden, ob eine Eingrenzung der Gruppe auf die jüngeren Frühgeborenen  $\leq 32$  SSW sinnvoller gewesen wäre.

Zudem stellt das retrospektive Studiendesign der hier vorliegenden Arbeit einen limitierenden Faktor dar. Es konnte ausschließlich auf bereits in der Routinediagnostik erhobene Daten zurückgegriffen werden, sodass weitere sinnvolle Parameter teilweise aufgrund unzureichender Datenlage nicht genauer betrachtet werden konnten. Dazu zählen als etablierte Therapien des ANS bei Frühgeborenen die pränatale Prophylaxe mit Dexamethason sowie die postnatale Gabe von Surfactant, da diese in früheren Untersuchungen eine deutlich kürzere Dauer der Atemunterstützung und der zusätzlichen Sauerstoffgabe erwirken konnten [38,41]. Zudem konnten nach Anwendung der Maßnahmen geringere Fallzahlen für pulmonale Komplikationen und IVHs aufgezeigt werden [41]. Es ist denkbar, dass sich in den univariaten Analysen ein Zusammenhang mit der  $\text{minSaO}_2$  und  $\text{SaO}_2 < 90\%$  nachweisen ließe. Ggf. wären die Faktoren nach multivariater Analyse jedoch nicht mehr ausschlaggebend, da sich Dexamethason, Surfactant und Beatmungsdauer sowie  $\text{O}_2$ -Dauer gegenseitig bedingen.

Auch die Untersuchung der Auswirkung einer Therapie mit Coffein auf den RDI und die  $\text{SaO}_2$ -Abfälle  $< 90\%$  in der PSG als Abschlussuntersuchung vor Entlassung wäre sehr sinnvoll gewesen. Aus den Untersuchungen der CAP-Studie ging hervor, dass sich die Beatmungszeit (invasiv und/oder CPAP) unter Anwendung von Coffein in der Behandlung der Frühgeborenenapnoe im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit Placebobehandlung durchschnittlich um ca. 1 Woche verkürzte [29]. Da die Dauer der Beatmung in der hier vorliegenden Arbeit den wichtigsten Einflussfaktor auf den RDI darstellte, ist es wahrscheinlich, dass sich auch für den Faktor ‚Behandlung mit Coffein bzw.

Methylxanthinen' ein Zusammenhang mit dem RDI nachweisen lassen würde. Jedoch ist auch der weltweit verbreitete Einsatz von Methylxanthinen in der Prophylaxe und Behandlung der Frühgeborenenapnoe [97] zu bedenken, sodass sich bei einer hohen Anwendungsrate im Patientenkollektiv Schwierigkeiten mit einer ausreichend großen behandlungsfreien Kontrollgruppe ergeben könnten und der statistische Nachweis damit erschwert wäre (vgl. Faktor ‚Beatmung ja/nein‘).

Weiterhin wurde in der CAP-Studie eine kürzere Zeit für die Notwendigkeit der Sauerstoffsupplementation ermittelt, welche in Verbindung mit der verminderten Beatmungsdauer auch die geringere Fallzahl für die BPD in der Coffein-Gruppe bedingen kann [29]. Die Ergebnisse der CAP-Studie lassen vermuten, dass sich der mögliche Einflussfaktor ‚Behandlung mit Coffein bzw. Methylxanthinen‘ und die O<sub>2</sub>-Dauer, Beatmungsdauer und BPD-Fallzahl gegenseitig bedingen [30]. Es ist daher fraglich, ob nach Durchführung multivariater Analysen ein Effekt der Methylxanthintherapie bestehen bleiben würde. Nichtsdestotrotz bleibt die Frage nach den Auswirkungen von Methylxanthinen, pränatalen Glukokortikoiden und postnatalem Surfactant bei Frühgeborenen auf RDI und SaO<sub>2</sub> zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem ersten Klinikaufenthalt ein interessanter Ansatzpunkt für nachfolgende Arbeiten.

Einer der wichtigsten Therapieansätze der Apnoe bei Frühgeborenen umfasst die Ernährung der Säuglinge. Für die ausschließliche Fütterung von Muttermilch konnte in der Arbeit von Spiegler et al. gezeigt werden, dass diese mit einem reduzierten Erkrankungsrisiko für BPD, NEC und ROP in Verbindung steht. Interessant ist der positive Einfluss der ausschließlichen Muttermilchernährung auf die Inzidenz der BPD auch deshalb, da diese Kinder im Vergleich zu mit Formulanahrung gefütterten Kindern in den ersten Lebenswochen signifikant weniger an Gewicht zunahmten und eine Gedeihstörung als Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD gilt. Für die IVH konnte kein Unterschied zwischen den Ernährungsgruppen gefunden werden [98]. Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Arbeiten von Sullivan et al. und Cristofalo et. al hinsichtlich der ausschließlichen Ernährung von ELBW-Frühgeborenen durch Muttermilch oder Spendermuttermilch und einer reduzierten Inzidenz der NEC verglichen mit kuhmilch-basierter enteraler Ernährung. Weiterhin konnte die parenterale Ernährung in Gruppen der Fütterung mit humanen Milchprodukten im Vergleich zur Kontrollgruppe früher beendet werden [99,100].

Angeborene Grunderkrankungen wie connatale Herzfehler oder syndromale Erkrankungen waren in der vorliegenden Arbeit keine Ausschlusskriterien, wurden jedoch auch nicht genauer betrachtet. Auch wenn die untersuchten Frühgeborenen von den behandelnden Ärzten als entlassungsfähig eingestuft wurden, so kann beispielsweise eine kardiale Vorerkrankung mit einem verminderten Grundniveau der Oxygenierung des Blutes einhergehen und die Studienergebnisse dementsprechend beeinflussen. Für weiterführende

Untersuchungsansätze sollte der Einschluss dieser Patienten neu bewertet oder zumindest genauer betrachtet werden.

#### 4.4 Fazit

Die hier vorliegende Arbeit stellt repräsentative Daten zum RDI und der SaO<sub>2</sub> bereit, die in 6-stündigen PSGs an Frühgeborenen kurz vor der Entlassung aus der klinischen Behandlung der Universitätskinderklinik Magdeburg erhoben wurden.

Zeitgleich wurde untersucht, ob Variablen wie das GA bei Geburt, Geburtsgewicht, Beatmung und O<sub>2</sub>-Gabe einen Einfluss auf den RDI und die SaO<sub>2</sub> haben. Die Messergebnisse des RDI erbrachten dabei eine große Streubreite, ohne dass ein Zusammenhang mit einer der untersuchten Variablen nachgewiesen werden konnte.

Dagegen ließen sich in der Betrachtung der SaO<sub>2</sub> Zusammenhänge mit einzelnen unabhängigen Variablen aufzeigen, wie z.B. ‚Geschlecht‘, ‚O<sub>2</sub>-Dauer‘ und ‚Beatmungsdauer‘.

Für die primären Outcome-Parameter lässt sich festhalten, dass der in dieser Arbeit eingesetzte RDI nicht als alleiniger Parameter zur Bewertung der kardiorespiratorischen Stabilität Frühgeborener zum Zeitpunkt der Entlassung herangezogen werden kann, da er auch Ereignisse sehr kurzer Dauer mit einbezieht, von denen ein Großteil wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz ist und damit auch keine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Aufgrund der weit gestreuten Ergebnisse und des fehlenden Zusammenhangs mit den untersuchten unabhängigen Variablen lässt sich nicht ableiten, ab welchem Wert der RDI als pathologisch eingestuft werden sollte.

Die SaO<sub>2</sub> erscheint in dieser Arbeit der relevantere Parameter zu sein, um Kinder zu detektieren, deren kardiorespiratorische Regulation noch instabile Phasen aufweist. Insbesondere die minSaO<sub>2</sub> konnte mit der Beatmungsdauer in Zusammenhang gebracht werden, die Unterschiede aller weiteren Einflussvariablen blieben nach den multivariaten Analysen ohne statistische Signifikanz.

Da jedoch bei ca. zwei Drittel aller Kinder mindestens ein SaO<sub>2</sub>-Abfall < 90% in der Ableitung aufgezeichnet wurde, erscheint eine klare Trennung in instabile und stabile Frühgeborene auch durch die hier gewählte Unterteilung in SaO<sub>2</sub> < 90% und SaO<sub>2</sub> ≥ 90% weiterhin nicht möglich. Viel mehr erscheint es sinnvoll, auch die absolute und prozentuale Dauer der SaO<sub>2</sub> < 90% zu beachten, wie es in der Literatur bereits Erwähnung findet [71].

In der hier vorliegenden Arbeit konnte ausschließlich für pulmonale Faktoren ein Zusammenhang mit der minSaO<sub>2</sub> und dem Vorkommen von SaO<sub>2</sub>-Abfällen < 90% aufgezeigt werden. Hirnschädigungen in Folge von IVHs hatten dagegen keinen Einfluss. Es ergeben sich damit Hinweise darauf, dass die Ausreifung der frühgeborenen Lunge sowie pulmonale

Schädigungen einen größeren Einfluss auf die respiratorische Stabilität der Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung haben als zerebrale Schäden mit gestörter zentraler Atemregulation nach IVH.

Eine abschließende polysomnographische Untersuchung der Frühgeborenen im Reifestadium eines reifen Neugeborenen vor der ersten Entlassung in die Häuslichkeit erscheint jedoch weiterhin als sinnvolle Maßnahme. Sie sollte insbesondere auch durchgeführt werden, um eine frühzeitige Entlassung der Kinder aus dem häufig sehr langen stationären Aufenthalt zu ermöglichen. In der hier vorliegenden Arbeit ergeben sich jedoch klare Hinweise dafür, dass der Faktor SaO<sub>2</sub>-Abfall stärker gewichtet werden sollte. Die RDI-Definition sollte zudem strenger gefasst werden, wobei insbesondere auch die Formulierung international einheitlicher Definitionen für Apnoen und den RDI einen notwendigen Fortschritt in der Forschung darstellen würde. Konkrete Vorschläge für Definitionen relevanter Atempausen könnten beispielsweise beinhalten, dass ein Ereignis nur als relevant gelten kann und in einen RDI mit einbezogen wird, sofern ein festgelegter Grenzwert für den Abfall der SaO<sub>2</sub> unterschritten wird (z.B. Apnoe/Hypopnoe + SaO<sub>2</sub>-Abfall < 90% oder < 85%). In dieser Hinsicht sind weitere Untersuchungen notwendig, um geeignete Definitionen und Grenzwerte festzulegen.



## 5. Zusammenfassung

Die Polysomnographie (PSG) ist ein diagnostisches Werkzeug, welches häufig zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Stabilität von Kindern während des Schlafs genutzt wird. In der Frühgeborenenmedizin wird die PSG zumeist kurz vor der Entlassung aus der klinischen Versorgung durchgeführt, repräsentative Daten und Normwerte für die Auswertung solcher Untersuchungen wurden in der Literatur bis dato noch nicht veröffentlicht.

Die vorliegende Arbeit soll Ergebnisdaten von PSGs bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt kurz vor ihrer Entlassung liefern. Ein weiteres Ziel war es, die Ergebnisse für den Respiratory Disturbance Index (RDI) sowie die Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) als Bewertungsparameter für PSGs zu untersuchen sowie deren Zusammenhänge mit ausgewählten möglichen Einflussfaktoren zu betrachten.

Für diese Beobachtungsstudie wurde ausschließlich auf Daten aus der Routinediagnostik der Universitätskinderklinik zugegriffen und diese retrospektiv ausgewertet. Nur Frühgeborene ( $\text{GA} < 37$  SSW) wurden in die Studie eingeschlossen, wobei alle kurz vor ihrer Entlassung in einer 6-stündigen PSG untersucht wurden. Die ausgewählten Einflussfaktoren umfassten u. a. das GA, das Geburtsgewicht, pulmonale Faktoren und Hirnschädigungen.

Univariate und multivariate Analysen wurden für die Einflussfaktoren und die Outcome-Parameter RDI,  $\text{minSaO}_2$  und  $\text{SaO}_2 < 90\%$  durchgeführt.

106 Frühgeborene wurden untersucht. Das mediane korrigierte GA zum Zeitpunkt der PSG lag bei  $38 + 6$  SSW. Der Median des RDI lag bei 28,6 respiratorischen Ereignissen/h (Spannweite 1,5 – 182,3), die mediane  $\text{minSaO}_2$  lag bei 86% (Spannweite 62 – 99%). Für Geschlecht,  $\text{O}_2$ -Gabe (ja/nein) sowie Dauer von  $\text{O}_2$ -Gabe und Beatmung ergaben sich in den univariaten Analysen statistisch signifikante Zusammenhänge mit der  $\text{minSaO}_2$  und  $\text{SaO}_2 < 90\%$ . Im Rahmen der multivariaten Analysen erwies sich einzig die Dauer der Beatmung als statistisch signifikanter Einflussfaktor. Der RDI stand mit keiner der ausgewählten unabhängigen Variablen in Zusammenhang.

Die vorliegende Studie liefert erstmals Ergebnisdaten für PSGs von Frühgeborenen kurz vor ihrer Entlassung. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass pulmonale Reifefaktoren die respiratorische Stabilität zum etwaigen Reifealter bei Frühgeborenen vordringlich beeinflussen, wohingegen Hirnschädigungen womöglich weniger Einfluss haben. Die  $\text{SaO}_2$  stellte im Vergleich zum RDI den besseren Bewertungsparameter dar. Weitere Untersuchungen zum diagnostischen Wert von RDI und  $\text{SaO}_2$  und entsprechenden klinisch relevanten Norm- und Grenzwerten sind nötig.

## Literaturverzeichnis

- [1] **Elder** DE; Campbell, AJ; Galletly, D: Current definitions for neonatal apnoea: are they evidence based? *Journal of paediatrics and child health*. 49. pp. E388-96 (2013).
- [2] **Hofstetter** AO; Legnevall, L; Herlenius, E; Katz-Salamon, M: Cardiorespiratory development in extremely preterm infants. Vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 97. pp. 285–292 (2008).
- [3] **Kriter** KE; Blanchard, J: Management of apnea in infants. *Clinical pharmacy*. 8. pp. 577–587 (1989).
- [4] **Mishra** S; Agarwal, R; Jeevasankar, M; Aggarwal, R; Deorari, AK; Paul, VK: Apnea in the newborn. *Indian journal of pediatrics*. 75. pp. 57–61 (2008).
- [5] **Barrington** K; Finer, N: The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatric research*. 29. pp. 372–375 (1991).
- [6] **Gauda** EB; McLemore, GL; Tolosa, J; Marston-Nelson, J; Kwak, D: Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea. *Seminars in neonatology : SN*. 9. pp. 181–194 (2004).
- [7] **Bloch-Salisbury** E; Hall, MH; Sharma, P; Boyd, T; Bednarek, F; Paydarfar, D: Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics*. 126. pp. e779-87 (2010).
- [8] **Henderson-Smart** DJ: The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Australian paediatric journal*. 17. pp. 273–276 (1981).
- [9] **Heldt** GP: Development of stability of the respiratory system in preterm infants. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 65. pp. 441–444 (1988).
- [10] **Poets** CF; Langner, MU; Bohnhorst, B: Effects of bottle feeding and two different methods of gavage feeding on oxygenation and breathing patterns in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 86. pp. 419–423 (1997).
- [11] **Peter** CS; Sprodowski, N; Bohnhorst, B; Silny, J; Poets, CF: Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics*. 109. pp. 8–11 (2002).
- [12] **Slocum** C; Arko, M; Di Fiore, J; Martin, RJ; Hibbs, AM: Apnea, bradycardia and desaturation in preterm infants before and after feeding. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 29. pp. 209–212 (2009).
- [13] **Kimball** AL; Carlton, DP: Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants. *The Journal of pediatrics*. 138. pp. 355–360 (2001).
- [14] **Niewerth** HJ; Wiater, A: Polysomnographische Untersuchungen für Säuglinge und Kinder Anleitung für die Laborarbeit. *Polysomnographic Studies for Infants and Children Laboratory Instructions. Somnologie*. 4. pp. 43–52 (2000).
- [15] **Upton** CJ; Milner, AD; Stokes, GM: Response to external obstruction in preterm infants with apnea. *Pediatric pulmonology*. 14. pp. 233–238 (1992).

- [16] **Lemke** RP; Idiong, N; Al-Saedi, S; Kwiatkowski, K; Cates, DB; Rigatto, H: Evidence of a critical period of airway instability during central apneas in preterm infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 157. pp. 470–474 (1998).
- [17] **Praud** J-P; Reix, P: Upper airways and neonatal respiration. *Respiratory physiology & neurobiology*. 149. pp. 131–141 (2005).
- [18] **Poets** CF; Rau, GA; Neuber, K; Gappa, M; Seidenberg, J: Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 155. pp. 649–653 (1997).
- [19] **Hiatt** IM; Hegyi, T; Indyk, L; Dangman, BC; James, LS: Continuous monitoring of PO<sub>2</sub> during apnea of prematurity. *The Journal of pediatrics*. 98. pp. 288–291 (1981).
- [20] **Poets** CF; Stebbens, VA; Samuels, MP; Southall, DP: The relationship between bradycardia, apnea, and hypoxemia in preterm infants. *Pediatric research*. 34. pp. 144–147 (1993).
- [21] **Alden** ER; Mandelkorn, T; Woodrum, DE; Wennberg, RP; Parks, CR; Hodson, WA: Morbidity and mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics*. 50. pp. 40–49 (1972).
- [22] **Pillekamp** F; Hermann, C; Keller, T; Gontard, Av; Kribs, A; Roth, B: Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - Implications for neurodevelopment. *Neonatology*. 91. pp. 155–161 (2007).
- [23] **Lee** D; Caces, R; Kwiatkowski, K; Cates, D; Rigatto, H: A developmental study on types and frequency distribution of short apneas (3 to 15 seconds) in term and preterm infants. *Pediatric research*. 22. pp. 344–349 (1987).
- [24] **Eichenwald** EC; Aina, A; Stark, AR: Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics*. 100. pp. 354–359 (1997).
- [25] **Fairchild** K; Mohr, M; Paget-Brown, A; Tabacaru, C; Lake, D; Delos, J; Moorman, JR; Kattwinkel, J: Clinical associations of immature breathing in preterm infants: part 1-central apnea. *Pediatric research*. 80. pp. 21–27 (2016).
- [26] **Poets** CF; Bohnhorst, B; Kerst, G: S2k-Leitlinie: Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Früh- und Reifgeborenen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/013. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-013l\\_S2k\\_Idiopathische\\_Apnoen\\_Bradykardien\\_Hypoxämien\\_Frühgeborene\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-013l_S2k_Idiopathische_Apnoen_Bradykardien_Hypoxämien_Frühgeborene_2020-06.pdf), zuletzt geprüft am: 25.10.2020.
- [27] **Comer** AM; Perry, CM.; Figgitt, DP: Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatric drugs*. 3. pp. 61–79 (2001).
- [28] **Ammon** HP: Neue Aspekte zum Mechanismus der zentral erregenden Wirkung von Coffein. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 109. pp. 1491–1494 (1984).
- [29] **Schmidt** B; Roberts, RS; Davis, P; Doyle, LW; Barrington, KJ; Ohlsson, A; Solimano, A; Tin, W: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*. 354. pp. 2112–2121 (2006).

- [30] **Schmidt B**; Roberts, RS; Davis, P; Doyle, LW; Barrington, KJ; Ohlsson, A; Solimano, A; Tin, W: Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*. 357. pp. 1893–1902 (2007).
- [31] **Schmidt B**; Roberts, RS; Anderson, PJ; Asztalos, E V.; Costantini, L; Davis, PG; Dewey, D; D'Ilario, J; Doyle, LW; Grunau, RE; Moddemann, D; Nelson, H; Ohlsson, A; Solimano, A; Tin, W: Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 171. pp. 564–572 (2017).
- [32] **Patel RM**; Zimmerman, K; Carlton, DP; Clark, R; Benjamin, DK; Smith, PB: Early Caffeine Prophylaxis and Risk of Failure of Initial Continuous Positive Airway Pressure in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of pediatrics*. 190. pp. 108-111.e1 (2017).
- [33] **Esmaeilnia T**; Nayeri, F; Taheritafti, R; Shariat, M; Moghimpour-Bijani, F: Comparison of Complications and Efficacy of NIPPV and Nasal CPAP in Preterm Infants With RDS. *Iranian journal of pediatrics*. 26. pp. e2352 (2016).
- [34] **Lemyre B**; Davis, PG; Paoli, AGd; Kirpalani, H: Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2. pp. CD003212 (2017).
- [35] **Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH**: Qualitätsreport 2014.  
<https://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2014/AQUA-Qualitaetsreport-2014.pdf>, zuletzt geprüft am: 25.08.2020.
- [36] **Weichert A**; Weichert, TM; Bergmann, RL; Henrich, W; Kalache, KD; Richter, R; Neymeyer, J; Bergmann, KE: Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 75. pp. 819–826 (2015).
- [37] **Flemmer AW**: Neonatologie. Pulmonale Erkrankungen des Frühgeborenen. In: M. Griese; T. Nicolai (eds.): *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Therapie. Behandlung, Rehabilitation, Prophylaxe - Fallbeispiele*. pp. 128–138. Thieme. Stuttgart, New York, NY (2013).
- [38] **Sweet DG**; Carnielli, V; Greisen, G; Hallman, M; Ozek, E; Te Pas, A; Plavka, R; Roehr, CC; Saugstad, OD; Simeoni, U; Speer, CP; Vento, M; Visser, GHA; Halliday, HL: European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 115. pp. 432–450 (2019).
- [39] **Stockhausen HBv**: Die Langzeitversorgung Frühgeborener - Intensivmedizin. In: W. Künzel (ed.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Geburt II. Vol. 7*. pp. 237–255. Urban & Fischer. München (2003).
- [40] **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin**: S2k-Leitlinie: Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS).  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-021I\\_S2k\\_Surfactanttherapie\\_2017-04\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-021I_S2k_Surfactanttherapie_2017-04_01.pdf), zuletzt geprüft am: 08.04.2019.

- [41] **Kari** MA; Hallman, M; Eronen, M; Teramo, K; Virtanen, M; Koivisto, M; Ikonen, RS: Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics*. 93. pp. 730–736 (1994).
- [42] **Northway** WH; Rosan, RC; Porter, DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England journal of medicine*. 276. pp. 357–368 (1967).
- [43] **Jobe** AH; Bancalari, E: Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 163. pp. 1723–1729 (2001).
- [44] **Meisels** SJ; Plunkett, JW; Roloff, DW; Pasick, PL; Stiefel, GS: Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 77. pp. 345–352 (1986).
- [45] **Ballabh** P: Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clinics in perinatology*. 41. pp. 47–67 (2014).
- [46] **Papile** LA; Burstein, J; Burstein, R; Koffler, H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics*. 92. pp. 529–534 (1978).
- [47] **Deeg** KH; Staudt, F; Rohden, Lv: Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 20. pp. 165–170 (1999).
- [48] **Luu** TM; Ment, LR; Schneider, KC; Katz, KH; Allan, WC; Vohr, BR: Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics*. 123. pp. 1037–1044 (2009).
- [49] **Sherlock** RL; Anderson, PJ; Doyle, LW: Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early human development*. 81. pp. 909–916 (2005).
- [50] **Papile** LA; Munsick-Bruno, G; Schaefer, A: Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *The Journal of pediatrics*. 103. pp. 273–277 (1983).
- [51] **La Chaux** Rd: Schlafmedizin. In: T. Nicolai;,M. Griese (eds.): *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Diagnostik. Rationale Differenzialdiagnostik*. pp. 318–332. Thieme. Stuttgart (2011).
- [52] **Crowell** DH; CHIME Study Group: *An Atlas of polysomnography*. pp. 168. Parthenon Pub. Group. Boca Raton (2003).
- [53] **Erler** T; Wischniewski, E: Sleep medicine in infants--practicability and limitations. *Early human development*. 63. pp. 23–35 (2001).
- [54] **Joosten** K; Goederen, Rd; Pijpers, A; Allegaert, K: Sleep related breathing disorders and indications for polysomnography in preterm infants. *Early human development*. 113. pp. 114–119 (2017).

- [55] **Daniëls** H; Naulaers, G; Deroost, F; Devlieger, H: Polysomnography and home documented monitoring of cardiorespiratory pattern. *Archives of disease in childhood*. 81. pp. 434–436 (1999).
- [56] **Roberts** T; Campbell, A; Larsen, P; Elder, DE: Preterm infants at discharge: nap polysomnography versus 24-hour oximetry. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. pp. 1754–1759 (2017).
- [57] **Marcus** CL; Omlin, KJ; Basinki, DJ; Bailey, SL; Rachal, AB; Pechmann, WSv; Keens, TG; Ward, SL: Normal polysomnographic values for children and adolescents. *The American review of respiratory disease*. 146. pp. 1235–1239 (1992).
- [58] **Scholle** S; Beyer, U; Bernhard, M; Eichholz, S; Eler, T; Graness, P; Goldmann-Schnalke, B; Heisch, K; Kirchhoff, F; Klementz, K; Koch, G; Kramer, A; Schmidlein, C; Schneider, B; Walther, B; Wiater, A; Scholle, HC: Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep medicine*. 12. pp. 542–549 (2011).
- [59] **Schlüter** B; Buschatz, D; Trowitzsch, E: Polysomnographic reference curves for the first and second year of life. *Somnologie*. 5. pp. 3–16 (2001).
- [60] **Tang** JPL; Rosen, CL; Larkin, EK; DiFiore, JM; Arnold, JL; Surovec, SA; Youngblut, JM; Redline, S: Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep*. 25. pp. 72–79 (2002).
- [61] **Whitney** CW; Gottlieb, DJ; Redline, S; Norman, RG; Dodge, RR; Shahar, E; Surovec, S; Nieto, FJ: Reliability of scoring respiratory disturbance indices and sleep staging. *Sleep*. 21. pp. 749–757 (1998).
- [62] **Redline** S; Kapur, VK; Sanders, MH; Quan, SF; Gottlieb, DJ; Rapoport, DM; Bonekat, WH; Smith, PL; Kiley, JP; Iber, C: Effects of varying approaches for identifying respiratory disturbances on sleep apnea assessment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 161. pp. 369–374 (2000).
- [63] **Paruthi** S; Chervin, RD: Approaches to the assessment of arousals and sleep disturbance in children. *Sleep medicine*. 11. pp. 622–627 (2010).
- [64] **Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen**. Regeln, Technologie und technische Spezifikationen. Vol. 1. Aufl. Steinkopff. Heidelberg, Neckar (2007).
- [65] **Wong** TK; Galster, P; Lau, TS; Lutz, JM; Marcus, CL: Reliability of scoring arousals in normal children and children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 27. pp. 1139–1145 (2004).
- [66] **Schmidt** B; Whyte, RK; Asztalos, EV; Moddemann, D; Poets, CF; Rabi, Y; Solimano, A; Roberts, RS: Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 309. pp. 2111–2120 (2013).

- [67] **Carlo** WA; **Finer**, NN; **Walsh**, MC; **Rich**, W; **Gantz**, MG; **Laptook**, AR; **Yoder**, BA; **Faix**, RG; **Das**, A; **Poole**, WK; **Schibler**, K; **Newman**, NS; **Ambalavanan**, N; **Frantz**, ID; **Piazza**, Anthony J; **Sánchez**, PJ; **Morris**, BH; **Laroia**, N; **Phelps**, DL; **Poindexter**, BB; **Cotten**, CM; **Meurs**, KPv; **Duara**, S; **Narendran**, V; **Sood**, BG; **O'Shea**, TM; **Bell**, EF; **Ehrenkranz**, RA; **Watterberg**, KL; **Higgins**, RD: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*. 362. pp. 1959–1969 (2010).
- [68] **Di Fiore** JM; **Walsh**, M; **Wrage**, L; **Rich**, W; **Finer**, NN; **Carlo**, WA; **Martin**, RJ: Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *The Journal of pediatrics*. 161. pp. 1047–1052 (2012).
- [69] **Ng** A; **Subhedar**, N; **Primhak**, RA; **Shaw**, NJ: Arterial oxygen saturation profiles in healthy preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 79. pp. F64-6 (1998).
- [70] **Harigopal** S; **Satish**, HP; **Taktak**, AFG; **Southern**, KW; **Shaw**, NJ: Oxygen saturation profile in healthy preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 96. pp. F339-42 (2011).
- [71] **Rhein** L; **Simoneau**, T; **Davis**, J; **Correia**, C; **Ferrari**, D; **Monuteaux**, M; **Gregory**, M: Reference values of nocturnal oxygenation for use in outpatient oxygen weaning protocols in premature infants. *Pediatric pulmonology*. 47. pp. 453–459 (2012).
- [72] **Wellington** G; **Campbell**, A; **Elder**, DE: Intermittent hypoxia in preterm infants: Measurement using the desaturation index. *Pediatric pulmonology*. 54. pp. 865–872 (2019).
- [73] **Anders** T; **Emde**, R; **Parmelee**, A (eds.): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Criteria for Scoring of States of Sleep and Wakefulness in Newborn Infants*. UCLA Brain Information Service/BRI Publications Office, NINDS Neurological Information Network (1971).
- [74] **McLean** RA; **Sanders**, WL; **Stroup**, Walter W: *A Unified Approach to Mixed Linear Models*. *The American Statistician*. 45. pp. 54–64 (1991).
- [75] **Nelder** JA; **Wedderburn**, RWM: *Generalized Linear Models*. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*. 135. pp. 370–384 (1972).
- [76] **Finer** NN; **Higgins**, R; **Kattwinkel**, J; **Martin**, RJ: Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics*. 117. pp. S47-51 (2006).
- [77] **Elder** DE; **Whale**, J; **Galletly**, D; **Campbell**, AJ: Respiratory events in preterm infants prior to discharge: with and without clinically concerning apnoea. *Sleep & breathing*. 15. pp. 867–873 (2011).
- [78] **Guilleminault** C; **Ariagno**, R; **Korobkin**, R; **Nagel**, L; **Baldwin**, R; **Coons**, S; **Owen**, M: Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome: 2. Comparison of near miss and normal control infants by age. *Pediatrics*. 64. pp. 882–891 (1979).
- [79] **American Thoracic Society**: Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 153. pp. 866–878 (1996).
- [80] **Ahmed** SJM; **Rich**, W; **Finer**, NN: The effect of averaging time on oximetry values in the premature infant. *Pediatrics*. 125. pp. e115-21 (2010).

- [81] **McClure** C; Jang, SY; Fairchild, K: Alarms, oxygen saturations, and SpO<sub>2</sub> averaging time in the NICU. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 9. pp. 357–362 (2016).
- [82] **Vagedes** J; Poets, CF; Dietz, K: Averaging time, desaturation level, duration and extent. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 98. pp. F265-6 (2013).
- [83] **Vagedes** J; Bialkowski, A; Wiechers, C; Poets, CF; Dietz, K: A conversion formula for comparing pulse oximeter desaturation rates obtained with different averaging times. *PLoS one*. 9. pp. e87280 (2014).
- [84] **Merritt** TA; Pillers, D; Prows, SL: Early NICU discharge of very low birth weight infants. A critical review and analysis. *Seminars in Neonatology*. 8. pp. 95–115 (2003).
- [85] **Wellington** G; Campbell, AJ; Elder, DE: Comparison of 12-hour and 24-hour oximetry recordings in preterm infants. *Journal of paediatrics and child health*. 55. pp. 938–942 (2019).
- [86] **Redline** S; Tosteson, T; Boucher, MA; Millman, RP: Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies; Assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest*. 100. pp. 1281–1286 (1991).
- [87] **Barrington** KJ; Finer, NN; Li, D: Predischage respiratory recordings in very low birth weight newborn infants. *The Journal of pediatrics*. 129. pp. 934–940 (1996).
- [88] **Poets** CF; Stebbens, VA; Alexander, JR; Arrowsmith, WA; Salfield, SA; Southall, DP: Oxygen saturation and breathing patterns in infancy. 2. Preterm infants at discharge from special care. *Archives of disease in childhood*. 66. pp. 574–578 (1991).
- [89] **Peelen** MJCS; Kazemier, BM; Ravelli, ACJ; Groot, CJMd; Post, JAMvd; Mol, BWJ; Hajenius, PJ; Kok, M: Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 95. pp. 1034–1041 (2016).
- [90] **Harlow** BL; Frigoletto, FD; Cramer, DW; Evans, JK; LeFevre, ML; Bain, RP; McNellis, D.: Determinants of preterm delivery in low-risk pregnancies. The RADIUS Study Group. *Journal of clinical epidemiology*. 49. pp. 441–448 (1996).
- [91] **Condò** V; Cipriani, S; Colnaghi, M; Bellù, R; Zanini, R; Bulfoni, C; Parazzini, F; Mosca, F: Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 30. pp. 1267–1272 (2017).
- [92] **Bairam** A; Laflamme, N; Drolet, C; Piedboeuf, B; Shah, PS; Kinkead, R: Sex-based differences in apnoea of prematurity: A retrospective cohort study. *Experimental physiology*. 103. pp. 1403–1411 (2018).
- [93] **Kirkby** S; Genen, L; Turenne, W; Dysart, K: Outcomes and milestone achievement differences for very low-birth-weight multiples compared with singleton infants. *American journal of perinatology*. 27. pp. 439–444 (2010).
- [94] **Janvier** A; Khairy, M; Kokkotis, A; Cormier, C; Messmer, D; Barrington, KJ: Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 24. pp. 763–768 (2004).



- [95] **Sekar** KC; Duke, JC: Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*. 10. pp. 112–116 (1991).
- [96] **Ortiz** LE; McGrath-Morrow, SA; Sterni, LM; Collaco, JM: Sleep disordered breathing in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*. 52. pp. 1583–1591 (2017).
- [97] **Abu Jawdeh** EG; O'Riordan, M; Limrungsikul, A; Bandyopadhyay, A; Argus, BM; Nakad, PE; Supapannachart, S; Yunis, KA; Davis, PG; Martin, RJ: Methylxanthine use for apnea of prematurity among an international cohort of neonatologists. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 6. pp. 251–256 (2013).
- [98] **Spiegler** J; Preuß, M; Gebauer, C; Bendiks, M; Herting, E; Göpel, W: Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 169. pp. 76-80.e4 (2016).
- [99] **Cristofalo** EA; Schanler, RJ, Cynthia L; Sullivan, S; Trawoeger, R; Kiechl-Kohlendorfer, U; Dudell, G; Rechtman, DJ; Lee, ML; Lucas, A; Abrams, S: Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *The Journal of pediatrics*. 163. pp. 1592-1595.e1 (2013).
- [100] **Sullivan** S; Schanler, RJ; Kim, JH; Patel, AL; Trawöger, R; Kiechl-Kohlendorfer, U; Chan, GM; Blanco, CL; Abrams, S; Cotten, CM; Laroia, N; Ehrenkranz, RA; Dudell, G; Cristofalo, EA; Meier, P; Lee, ML; Rechtman, DJ; Lucas, A: An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *The Journal of pediatrics*. 156. pp. 562-7.e1 (2010).

## Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Gerhard Jorch bedanken für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Betreuung und Unterstützung während der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Ich habe mich stets gut aufgehoben gefühlt.

Frau Dr. Uta Beyer danke ich vielmals für die Bereitstellung der Daten, der Hilfestellung bei Fragen sowie für die konstruktiven Kritiken während des Erarbeitungsprozesses.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem gesamten Team des pädiatrischen Schlaflabors für die freundliche Aufnahme während laufender Untersuchungen und der ausführlichen Demonstrationen.

Ich bedanke mich zudem bei Herrn Prof. Siegfried Kropf für die freundliche Beratung und die große Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Danken möchte ich auch dem Team des Instituts für IT und Medizintechnik, und dabei insbesondere Frau Lea Erhard nennen, für den Einsatz in der Beantwortung meiner technischen Fragen.

Zuletzt danke ich meinem Partner Marc-Antoine Bernardeau, meinen Eltern Isa und Jens Wagenknecht, meinen Geschwistern Imke, Thea und Nils Wagenknecht und meinen Freundinnen, insbesondere Chantal Neusel und Leona Wilken-Fricke. Eure unermüdliche Unterstützung, Motivation und Ermutigungen haben es mir möglich gemacht, diese Arbeit erfolgreich abzuschließen, ich danke euch von Herzen.

# Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

## **Respiratory Disturbance Index und Sauerstoffsättigung in der Polysomnographie bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung**

in der Universitätskinderklinik mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Jorch und Frau Dr. med. Uta Beyer aus der Universitätskinderklinik sowie durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf aus dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 19.04.2021

Christina Wagenknecht

# **Darstellung des Bildungsweges**

**Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.**