

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. med. Ania C. Muntau

Analyse des postnatalen Herzfrequenzverlaufs bei sehr kleinen Frühgeborenen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lisa Pauline Huth
aus Mainz

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.04.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Torsten Christ

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dominique Singer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<i>Frühgeburtlichkeit</i>	5
1.2	<i>Zusammenhang von Herzfrequenz und Körpergewicht bei Säugetieren</i>	6
1.3	<i>Herzfrequenzverlauf vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz.....</i>	9
1.4	<i>Herzfrequenzverlauf beim Fetus und reifen Neugeborenen</i>	11
1.5	<i>Fragestellung und Formulierung der Hypothesen.....</i>	13
2	Material und Methoden	14
2.1	<i>Studiendesign</i>	14
2.2	<i>Studienparameter</i>	15
2.3	<i>Studiendurchführung</i>	16
2.4	<i>Datenauswertung.....</i>	17
3	Ergebnisse	18
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	18
3.2	<i>Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Lebensalter</i>	19
3.3	<i>Verlauf des Körpergewichts in Abhängigkeit vom Lebensalter</i>	20
3.4	<i>Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Körpergewicht</i>	21
3.5	<i>Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Körpertemperatur.....</i>	26
4	Diskussion	27
4.1	<i>Methodenkritik.....</i>	27

4.2	<i>Postnataler Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen: Vergleich mit reifen Neugeborenen</i>	29
4.3	<i>Postnataler Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen: Beziehung zum Körpergewicht</i>	31
4.4	<i>Postnataler Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen: Einfluss der Körpertemperatur</i>	34
4.5	<i>Relative Bradykardie der Frühgeburtlichkeit</i>	35
5	Schlussfolgerung	37
6	Zusammenfassung	38
7	Abkürzungsverzeichnis	40
8	Abbildungsverzeichnis	42
9	Tabellenverzeichnis	43
10	Literaturverzeichnis	44
11	Anhang	56
11.1	<i>Statistische Ausarbeitung</i>	56
11.2	<i>Formulare</i>	72
12	Danksagung	79
13	Lebenslauf	80
14	Eidesstattliche Versicherung	81

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

In Deutschland liegt die Zahl der Frühgeborenen (Geburt vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche [SSW]) auf einem stabilen Niveau von knapp unter 9 % (Goldenberg et al. 2008, Euro-Peristat Project 2018, Berger et al. 2019, IQTIG 2021). Seit 2015 kommen in Deutschland jährlich circa 10 000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1 500 Gramm (g) (bezeichnet als very low birth weight infants [VLBWI]) auf die Welt (IQTIG 2016, IQTIG 2017, IQTIG 2018, IQTIG 2019, IQTIG 2020, IQTIG 2021). Im European Perinatal Health Report 2015 wird die Rate an Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1 500 g für Deutschland mit 1,3 % angegeben (Euro-Peristat Project 2018).

Die Ätiologie von Frühgeburtlichkeit lässt sich einteilen in:

1. vorzeitige Entbindung aus maternaler oder fetaler Indikation bei 30–35 % (Entbindung eingeleitet oder Sectio caesarea),
2. vorzeitige spontane Wehen ohne Blasensprung bei 40–45 %,
3. früher vorzeitiger Blasensprung (preterm premature rupture of the membranes [PPROM]) bei 25–30 % (Goldenberg et al. 2008).

Die letzten beiden Gruppen werden zusammengefasst als spontane Frühgeburt (Weichert et al. 2015). Eine häufige Ursache für Frühgeburten ist eine teilweise asymptotische intraamniotische Infektion, welche bei 25 % aller Frühgeborenen nachgewiesen werden kann (Berger 2022).

Die Überlebensrate von sehr kleinen Frühgeborenen hat sich im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte maßgeblich erhöht. Dies ist vor allem auf den seit den 1970er Jahren zunehmenden Einsatz von maschineller Atemunterstützung zurückzuführen (Saigal und Doyle 2008). Ebenso spielen die Gaben von pränatalen Kortikosteroiden und vor allem der Einsatz von postnatalem Surfactant seit den 1980er Jahren eine bedeutende Rolle (Halliday 2017, Singer et al. 2021). Seit Mitte der 1990er Jahre ist es daher zu einer

deutlichen Verbesserung der Überlebensrate von Frühgeborenen unterhalb der 28. SSW gekommen (Saigal und Doyle 2008).

In einer Metaanalyse von Myrhaug et al. wird unter allen lebend geborenen Frühgeborenen eine Überlebensrate von ca. 54 % bei Geburten in der 24. SSW ansteigend bis auf ca. 90 % in der 27. SSW angegeben (Myrhaug et al. 2019, Bühner et al. 2020). In Deutschland lag die Überlebensrate von Frühgeborenen unter 1 500 g in der 24. SSW im Jahr 2010 bei 71 % und im Jahr 2013 bei 78 %; in der 27. SSW stieg diese in den Jahren 2010 und 2013 auf 93 % bzw. 95 % an (AQUA 2011, Trotter 2021). Somit lässt sich ein Trend ablesen, wobei vor allem in der Gruppe der VLBWI der 24. SSW eine Steigerung der Überlebensrate zu sehen ist.

Trotz der zunehmend höheren Überlebensrate versterben einige Frühgeborene. Häufige Todesursachen hierbei sind: Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (RDS), Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis (NEC), intraventrikuläre Blutung (IVH) oder bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (Humberg et al. 2020). In der großen Gruppe der überlebenden Frühgeborenen lassen sich teilweise schon bei Entlassung aus der Klinik Folgekomplikationen feststellen. Dazu gehören unter anderem die Frühgeborenenretinopathie (ROP) sowie neurologische Auffälligkeiten unterschiedlicher Ausprägung und Genese (Singer 2012).

1.2 Zusammenhang von Herzfrequenz und Körpergewicht bei Säugetieren

Bei Säugetieren kommt es physiologisch mit zunehmendem Körpergewicht zu einer Abnahme der Herzfrequenz (Schmidt-Nielsen 1984, Levine 1997, Schmidt-Nielsen 1997) (siehe Abbildung 1). Eine Spitzmaus hat mit einem Körpergewicht von 3 g eine Herzfrequenz von ca. 600/min, wohingegen ein Elefant mit einem Körpergewicht von 3 000 Kilogramm (kg) eine Herzfrequenz von ca. 25/min hat (Schmidt-Nielsen 1997). Dieser Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Herzfrequenz gilt auch für den Menschen: Neugeborene haben eine deutlich höhere Herzfrequenz als Erwachsene.

Mathematisch lässt sich der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht bei Säugetieren mit folgender Formel darstellen:

$$f_h = 241 \times M_b^{-0,25}$$

(f_h = Herzfrequenz/min, M_b = Masse/Körpergewicht in kg) (Stahl 1967, Schmidt-Nielsen 1984).

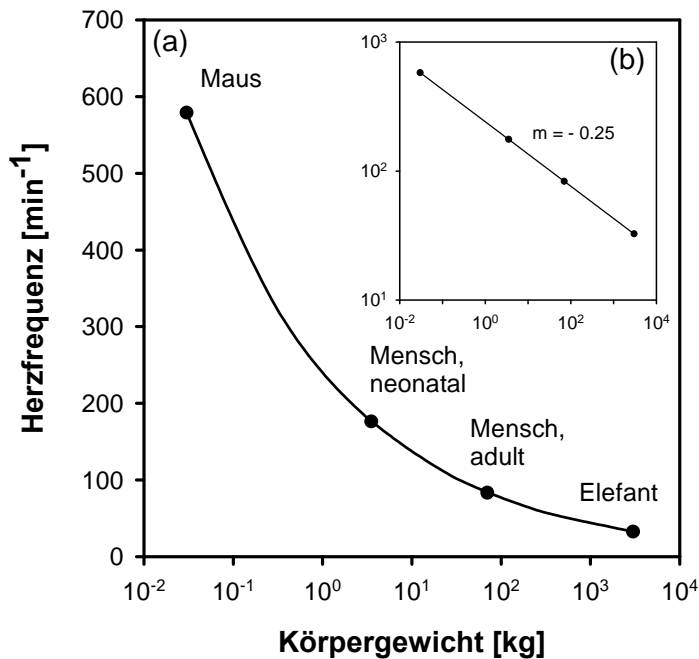


Abbildung 1: (a) Herzfrequenz versus Körpergewicht von Säugetieren (Maus bis Elefant) sowie von menschlichen Neugeborenen und Erwachsenen (halblogarithmische Darstellung). Bei zunehmendem Körpergewicht zeigt sich eine Abnahme der Herzfrequenz. Auf einer doppelt logarithmierten Skala (b) ändert sich die Potenzfunktion (mit einem Exponenten von $-0,25$) in eine lineare Beziehung mit einer Steigung von $m = -0,25$.

Bei der Herzfrequenz handelt es sich um einen Faktor des Herzzeitvolumens (HZV = Herzfrequenz x Schlagvolumen) (Vincent 2008). Das Herzzeitvolumen wiederum korreliert mit der Stoffwechselrate (Young 2010). Die spezifische (d. h. gewichtskorrigierte) Stoffwechselrate (in Watt pro kg) sinkt bei steigendem Körpergewicht von Säugetieren („Gesetz der Stoffwechselreduktion“) (Lehmann 1951, Singer 2006). Da die Herzgröße von Säugetieren nahezu proportional (isometrisch) zur Körpergröße ist (Schmidt-Nielsen 1997,

Singer 2006), spiegelt die Abnahme der Herzfrequenz bei größeren Säugetieren die nicht proportionale (sogenannte allometrische) Körpergrößenbeziehung der Stoffwechselrate wider (Schmidt-Nielsen 1984).

Der Zusammenhang von Stoffwechselrate und Körpergewicht wurde mehrfach beschrieben, jedoch werden die Ergebnisse bis heute kontrovers diskutiert. Mathematisch kann dieser Zusammenhang mit folgender Formel dargestellt werden:

$$BMR [W kg^{-1}] = M [kg]^b$$

(*BMR* = basal metabolic rate / basale Stoffwechselrate, *M* = Masse/Körpergewicht, *W* = Watt, *b* = Exponent) (White und Seymour 2003, Singer 2006).

Zunächst wurde der Zusammenhang von Stoffwechselrate und Körpergewicht vor allem mit der Körperoberfläche von unterschiedlich großen Säugetieren begründet. Die als ‚Rubner’s surface law‘ (Oberflächenregel) bezeichnete Beziehung wurde im Jahr 1883 von Max Rubner veröffentlicht. Hierbei beschreibt er, dass die Stoffwechselrate in Beziehung zur Körperoberfläche steht (Rubner 1883). Kleinere Säugetiere haben im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht bzw. -volumen eine größere Körperoberfläche und verlieren darüber mehr Wärme an die Umgebung (Rubner 1883). Um eine gleichbleibende Körpertemperatur zu gewährleisten, müssen sie dementsprechend mehr Wärme produzieren (Singer 2004). Daraus folgt, dass die spezifische Stoffwechselrate bei kleineren Säugetieren höher ist als bei größeren Säugetieren. Die Körperoberfläche entspricht der $2/3$ -Potenz des Körpergewichts (Kleiber 1947, Randall et al. 1997). Daher beschreibt Rubner den Zusammenhang der basalen Stoffwechselrate (*BMR*) mit dem Körpergewicht (*M*) als $BMR = \alpha M^{2/3}$ (White und Seymour 2003, Salafia und Yampolsky 2009).

Die Oberflächenregel wurde im Verlauf der Zeit in Frage gestellt. Im Jahr 1932 veröffentlichte Max Kleiber die Beziehung von Körpergewicht und Stoffwechselrate (Kleiber 1932). Dafür nutzte er bereits bestehende Daten der basalen Stoffwechselrate von Säugetieren unterschiedlicher Spezies und stellte diese der Körperoberfläche und dem Körpergewicht gegenüber. Hier zeigte sich ein engerer Zusammenhang der

Stoffwechselrate zur $3/4$ -Potenz des Körpergewichts ($BMR = \alpha M^{3/4}$) (Kleiber 1932, White und Seymour 2003). Es unterscheidet sich der von Kleiber empirisch bestimmte Exponent von dem nach Rubners Oberflächenregel zu erwartende Exponent.

Hinzu kommt, dass sich die allometrische (nicht-proportionale) Beziehung von Körpergewicht und Stoffwechselrate auch bei wechselwarmen und sogar wirbellosen Tieren findet, die keine gleichbleibende Körpertemperatur aufrechterhalten müssen (Singer 2006).

1.3 Herzfrequenzverlauf vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz

Die Herzfrequenz ändert sich im Verlauf des Lebens eines Menschen. Vom Säuglingsalter bis zur Adoleszenz fällt die Herzfrequenz kontinuierlichen ab, bis sie sich schließlich der Herzfrequenz des Erwachsenen angleicht (Davignon et al. 1980, Salameh et al. 2008, Fleming et al. 2011, Paul et al. 2019). Hierbei verhält sich die Herzfrequenz-Körpergewichtsbeziehung beim Menschen so, wie sie bei anderen Säugetieren mit vergleichbarem Körpergewicht beschrieben ist. Ab dem Säuglingsalter entspricht die Standard-Herzfrequenz in etwa der gemäß dem jeweiligen Körpergewicht erwarteten Herzfrequenz (siehe Abbildung 2).

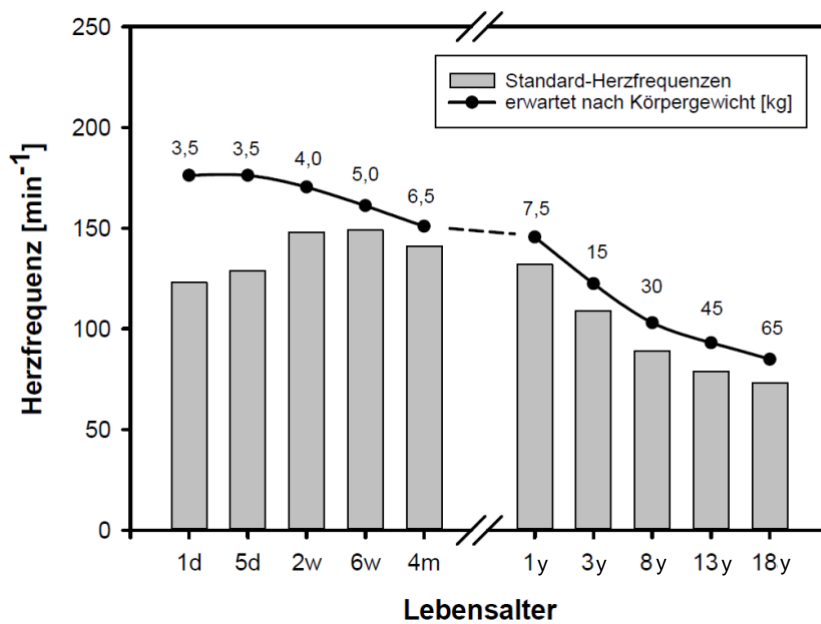


Abbildung 2: Standard-Herzfrequenzen von Säuglingen und Kindern unterschiedlichen Alters (Säulen; d = days, w = weeks, m = months, y = years) (nach Paul et al. 2019) im Vergleich zu den gemäß des Körpergewichts zu erwartenden Herzfrequenzen (ermittelt mit $f_h = 241 \times M_b^{-0,25}$) (Punkte). Wie in Abbildung 1 für Säugetiere mit steigendem Körpergewicht gezeigt, sinkt die Herzfrequenz von Säuglingen und Kindern mit zunehmendem Alter. Lediglich in der Neugeborenenperiode steigt die Standard-Herzfrequenz zunächst auf das Level an, welches bei korrespondierendem Körpergewicht zu erwarten wäre.

Die Herzfrequenz in der Neugeborenenperiode ist zunächst niedriger, als die gemäß des Körpergewichts zu erwartende, mathematisch ermittelte Herzfrequenz. In der Literatur wird die Herzfrequenz kurz nach der Geburt mit 123/min angegeben (Paul et al. 2019). In Abhängigkeit vom Körpergewicht wäre jedoch eine höhere Herzfrequenz zu erwarten (siehe Abbildung 2). Die initial ‚zu niedrige‘ Herzfrequenz bei Neugeborenen wird verständlich, wenn man sich die Herzfrequenzverhältnisse des Embryos/Fetus vor Augen führt. Während der Schwangerschaft weicht nämlich die fetale Herzfrequenz von der üblichen Körpergewichtsbeziehung ab.

1.4 Herzfrequenzverlauf beim Fetus und reifen Neugeborenen

Ein Herzschlag beim Embryo lässt sich ca. ab der 6. SSW mittels Ultraschall nachweisen (Doubilet und Benson 1995). Die Frequenz wird in der Literatur beispielsweise in dieser SSW mit 110/min (Standardabweichung [SD] = 15/min) (Doubilet und Benson 1995) und in der 7. SSW mit 125/min (SD = 12,5/min) (Hanprasertpong und Phupong 2006) angegeben. Im Verlauf der Embryonal- und frühen Fetalperiode kommt es zu einem steilen Anstieg der Herzfrequenz bis auf ein Maximum von 175–179/min in der 9. SSW (Hanprasertpong und Phupong 2006, OBGYN.net Staff 2011). Anschließend fällt die Herzfrequenz und hält sich ab der 16. SSW relativ konstant bei 145/min (± 25 /min) (OBGYN.net Staff 2011) mit einer leicht sinkenden Tendenz zum Ende der Schwangerschaft auf ungefähr 135/min (Pildner von Steinburg et al. 2013).

Die embryonale bzw. fetale Herzfrequenz ist von der Herzfrequenz-Körpergewichtsbeziehung abgekoppelt. Als Beispiel: Ein 100 g schweres adultes Säugetier (entspricht einem menschlichen Fetus der 16. SSW) hat eine Herzfrequenz >400 /min (Schmidt-Nielsen 1984). Somit liegen die intrauterinen Herzfrequenzen über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft deutlich unterhalb derer, die bei adulten Säugetieren mit vergleichbarem Körpergewicht zu erwarten wären (siehe Abbildung 3) (Schmidt-Nielsen 1984, OBGYN.net Staff 2011).

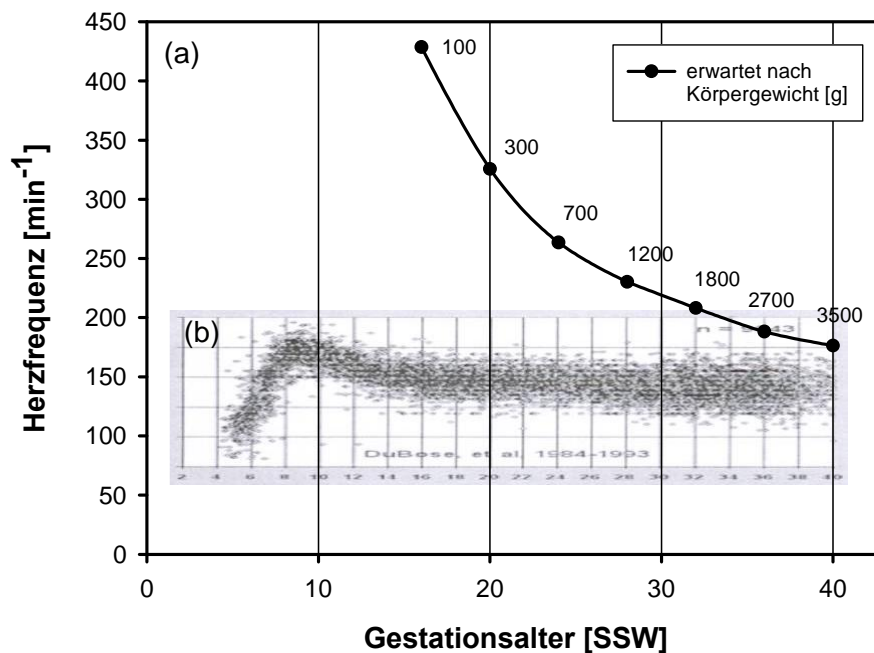


Abbildung 3: Embryonale bzw. fetale Herzfrequenz während der Schwangerschaft (b) gegenüber den erwarteten Werten (a) des korrespondierenden embryonalen/fetalen Körpergewichts in g (berechnet mit $f_h = 241 \times M_b^{-0,25}$). Die Herzfrequenz menschlicher Embryonen/Feten steigt im ersten Trimester an, mit nachfolgend fallender Herzfrequenz und einem Plateau bis zum erwarteten Geburtstag. Hierbei sind die Herzfrequenzen signifikant niedriger als es bei adulten Säugetieren vergleichbaren Körpergewichts zu erwarten wäre. Embryonale/fetale Herzfrequenzen (b): OBGYN.net Staff 2011 nach DuBose.

Im Verlauf der ersten Lebensstage und -wochen kommt es dann, wie in Abbildung 2 dargestellt, zu einem Anstieg der Herzfrequenz.

Für Reifgeborene gibt es Perzentilen, welche z. B. in den Pediatric Advanced Life Support (PALS) Leitlinien veröffentlicht wurden (Fleming et al. 2011, Van de Voorde et al. 2021). In dem zugrundeliegenden Review von Fleming et al. sowie weiteren Studien wurde beschrieben, dass die Herzfrequenz im Verlauf der ersten Lebenswochen zunächst ansteigt mit einem Maximum am Ende des ersten Lebensmonats. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem stetigen Abfall der Herzfrequenz (Gemelli et al. 1990, Semizel et al. 2008, Fleming et al. 2011).

Da sich die Herzfrequenz ab der 16. SSW auf einem Niveau von 135–145/min bis zum Ende der Schwangerschaft hält (OBGYN.net Staff 2011, Pildner von Steinburg et al. 2013),

liegt auch bei Frühgeborenen eine Herzfrequenz vor, die unterhalb der erwarteten Herzfrequenz bei adulten Säugetieren mit vergleichbarem Körpergewicht ist. Je kleiner und unreifer ein Frühgeborenes ist, desto weiter liegt die Herzfrequenz unterhalb der gemäß dem Körpergewicht zu erwartenden Herzfrequenz. Aus dieser Feststellung ergibt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

1.5 Fragestellung und Formulierung der Hypothesen

Über den Verlauf und die Veränderung der Herzfrequenz sehr kleiner Frühgeborener ist bisher wenig bekannt. Bereits beschrieben ist, dass die Herzfrequenz von Frühgeborenen, bedingt durch verschiedene endogene und exogene Faktoren, im Großen und Ganzen höher liegt als die von Reifgeborenen (Katona und Egbert 1978). In der Literatur wurde in den letzten Jahren jedoch vor allem die Herzfrequenzvariabilität bei Frühgeborenen beschrieben (Fyfe et al. 2014, Javorka et al. 2017, Lavanga et al. 2021), der zeitliche Verlauf und die postnatalen Veränderungen der Herzfrequenz bei Frühgeborenen sind bislang wenig untersucht.

Die folgende Dissertation beschäftigt sich daher mit dem postnatalen Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 500 g. Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf der Herzfrequenz über die ersten vier Lebenswochen in Abhängigkeit von den Parametern Lebensalter, Körpergewicht und Körpertemperatur zu analysieren. Es wird untersucht, ob und zu welchem Zeitpunkt sich die Herzfrequenz an das aufgrund des Körpergewichts zu erwartende Niveau annähert.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Herzfrequenz bei Frühgeborenen in den ersten 28 Lebenstagen wurde folgende Hypothese formuliert:

Hypothese 1: Die Herzfrequenz steigt im Verlauf der Aufzeichnungsperiode (auf die anhand der Körpergewichte zu erwartenden Werte) an.

Hinsichtlich der Beziehung zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht wurde postuliert:

Hypothese 2: Es bildet sich ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht gemäß dem ‚Gesetz der Allometrie‘ (abfallende Herzfrequenz mit ansteigendem Körpergewicht) heraus.

Um den Einfluss der Körpertemperatur auf die Herzfrequenz zu berücksichtigen, wurde außerdem angenommen:

Hypothese 3: Es besteht eine positive Korrelation zwischen Herzfrequenz und Körpertemperatur (Anstieg der Herzfrequenz mit ansteigender Körpertemperatur).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 500 g (VLBWI), welche postnatal über einen Zeitraum von 28 Tagen verfolgt wurden.

Für eine Aufnahme in die Studie galten folgende Einschlusskriterien:

1. Geburtsgewicht unter 1 500 g,
2. Postnatal erwarteter stationärer Aufenthalt von mindestens 28 Tagen auf der neonatologischen Intensiv- bzw. Frühgeborenenstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Zum Einschluss musste eine schriftliche Einwilligungserklärung beider Eltern bzw. Sorgeberechtigten vorliegen (siehe Anhang Kapitel 11.2). Ausschlusskriterien waren eine schwere neonatale Sepsis und eine IVH >Grad II.

Die Rekrutierung begann nach Erhalt des positiven Votums der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (PV5814).

Die Stichprobengröße wurde auf $n = 30$ festgelegt, um eine ausreichend große Anzahl an Patienten mit unterschiedlichem Gestationsalter und Geburtsgewicht bei Gleichverteilung

der Geschlechter zu gewährleisten. Über den Studienverlauf von vier Monaten und 20 Tagen wurden insgesamt 33 Patienten rekrutiert.

Drei Frühgeborene wurden aufgrund der festgelegten Kriterien nicht berücksichtigt: Bei einem Frühgeborenen wurde der Beobachtungszeitraum von 28 Tagen auf der neonatologischen Intensiv- bzw. Frühgeborenenstation wegen vorzeitiger Entlassung unterschritten. Bei einem anderen Patienten zeigte sich eine IVH Grad III. Ein weiteres Frühgeborenes wurde wegen schwerer neonataler Sepsis ausgeschlossen. Bei zwei Frühgeborenen war kein Zugriff auf die Patientenakte möglich, sie gingen daher ebenfalls nicht in die Analyse ein.

2.2 Studienparameter

Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Parameter erhoben:

- *Gestationsalter*: Das Gestationsalter wurde von der Geburtshilfe bestimmt und in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) angegeben.
- *Lebensalter*: Der Tag der Geburt wurde als Tag 0 festgelegt. Jeder an der Studie teilnehmende Patient hatte demnach ein Lebensalter von 0 bis 28 Tagen.
- *Geburtsgewicht*: Das Geburtsgewicht wurde unmittelbar postnatal in Gramm (g) erfasst.
- *Körpergewicht*: Das aktuelle Körpergewicht wurde einmal täglich mittels einer in den Inkubator integrierten Waage oder mittels einer Neugeborenenwaage (der Firma Seca) bestimmt. Die Messung wurde, soweit möglich, ohne Windel oder Atemhilfe durchgeführt. Die Angabe erfolgte ebenfalls in Gramm (g).
- *Geschlecht*: Das Geschlecht wurde entsprechend dem Eintrag in der Geburtsurkunde zugeordnet.
- *Herzfrequenz*: Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich mit den Überwachungsmonitoren der Philips IntelliVue Serie (IntelliVue MP70, IntelliVue MP30 oder IntelliVue X2) erfasst und, falls nötig, durch manuelle Aufzeichnungen ergänzt. Die Ableitung der Herzfrequenz erfolgte üblicherweise mittels Elektrokardiographie (EKG-Elektroden Kinder/Neugeborene

der Firma Dahlhausen). Bei sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen wurde die Herzfrequenz gelegentlich auch über den Sauerstoffsättigungssensor (Neonatal/Infant/Adult Disposable SpO₂-Sensor M1133A der Firma Philips) und somit über die Pulsfrequenz ermittelt. Beide erfassten Parameter wurden in der Endauswertung unter dem Begriff Herzfrequenz, gemessen in beats per minute (bpm), zusammengefasst. Für die Studie festgelegt war eine stündliche Erfassung der Herzfrequenz, somit ergaben sich 24 dokumentierte Herzfrequenz-Werte pro Tag.

- *Körpertemperatur:* Die Körpertemperatur wurde dreimal täglich als Rektaltemperatur mittels Digitalthermometer (Thermoval® Standard Thermometer der Firma Hartmann) gemessen. In Ausnahmefällen wurde auf die Bestimmung der Hauttemperatur zurückgegriffen. Diese wurde mithilfe einer Hauttemperatursonde (Thermotrace Core MX 11000 Elektrode der Firma Dräger), welche auf dem Abdomen positioniert war, bestimmt. In seltenen Fällen wurde auch die axilläre Temperatur ermittelt. Die Angabe der Temperatur erfolgte in °C.

2.3 Studiendurchführung

Während des stationären Aufenthalts waren die Frühgeborenen in Inkubatoren oder Wärmebetten untergebracht: Caleo® (der Firma Dräger), Babyleo® TN500 (der Firma Dräger), Babytherm 8000 (der Firma Dräger), Giraffe™ OmniBed (der Firma GE Healthcare) sowie Thermocare K (der Firma Weyer). Die Inkubatoreinstellungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit) wurden individuell und je nach Reife der Frühgeborenen eingestellt und mit zunehmendem postnatalem Alter zur Aufrechterhaltung der Zielkörpertemperatur von 37,0–37,5 °C angepasst.

Die kontinuierlich erfassten Vitalparameter wurden über einen zentralen Stationsmonitor für insgesamt sieben Tage gespeichert. Sie wurden einmal wöchentlich ausgedruckt, in eine eigens für die Studie entwickelte Excel-Tabelle übertragen und, falls erforderlich, durch manuelle Aufzeichnungen ergänzt.

Zunächst wurde mit dem Programm Microsoft Excel Workbook eine Pseudonymisierungstabelle erstellt, in die der Name, das Geburtsdatum, das Gestationsalter sowie das Geburtsgewicht der Patienten eingetragen wurde. Jedem Patienten wurde sodann eine Identifikationsnummer, bestehend aus einer mehrstelligen Zahlenkombination, zugeordnet. Diese Tabelle wurde passwortgeschützt nur ausgewählten Mitarbeiter/-innen der Studie zur Verfügung gestellt. In einer zweiten Tabelle erfolgte die Erfassung aller weiteren, oben beschriebenen Parameter unter derselben Identifikationsnummer. Anhand dieser pseudonymisierten Erfassungstabelle erfolgte dann die statistische Auswertung der Daten.

2.4 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels inferenzstatistischer Zeitreihenanalysen, um die Herzfrequenz im Verlauf sowie deren Zusammenhang mit Körpergewicht und Körpertemperatur zu untersuchen. (Kurze) Zeiträume, in denen die Patienten Katecholamine erhalten hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die Auswertung der Herzfrequenzen erfolgte anhand einer komplexen Zeitreihenanalyse mittels Dekomposition und Auflösung in die einzelnen Komponenten (hier v. a. ‚Trendkomponente‘) individuell für jeden Patienten. Zum Ausgleich interindividueller Unterschiede wurde dann eine mittlere Herzfrequenz-Zeitreihe ($x_{\text{mittel}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$) errechnet (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildungen A 1–6). Auf diese wurde ein adaptiertes Regressionsmodell angewendet, um die Aussagekraft statistisch zu untermauern (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildungen A 7+8). Des Weiteren wurde der Zusammenhang von Herzfrequenz und Körpergewicht analysiert (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildungen A 9+10). Hierfür wurden die Herzfrequenz- und Körpergewichts-Zeitreihen in einem doppelt logarithmischen Diagramm gegeneinander aufgetragen und mittels linearer Regression untersucht (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildungen A 11).

Auf Grundlage der im ersten Schritt durchgeführten Analyse erfolgten weitere explorative Auswertungen (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildungen A 12–15).

Dazu wurde die Stichprobe in Frühgeborene mit einem Gestationsalter oberhalb und unterhalb des medianen Gestationsalters unterteilt und die Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe getrennt für die erste, zweite und dritte Lebenswoche für die Gesamtgruppe und die beiden Subgruppen untersucht. Diese Zusammenhänge wurden schließlich erneut mittels Regressionsanalysen verifiziert (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildungen A 13–15). Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpertemperatur in Form eines Streudiagramms dargestellt und ebenfalls mittels Regressionsanalyse untersucht (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 16).

Für eine ausführliche Darstellung und detaillierte Erläuterung des statistischen Vorgehens siehe Anhang Kapitel 11.1.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Daten von 28 Frühgeborenen wurden in die endgültige Auswertung eingeschlossen. Von diesen waren zwölf männlich und 16 weiblich. Das Gestationsalter lag zwischen 24+1 und 33+3 SSW, mit einem arithmetischen Mittel von 29+0 SSW (Median 29+3 SSW). Das Geburtsgewicht betrug zwischen 590 und 1 495 g mit einem arithmetischen Mittel von 1 134 g und einer Standardabweichung von 269 g (Median 1 190 g).

Bei den männlichen Frühgeborenen lag das Gestationsalter zwischen 24+4 und 33+3 SSW mit einem arithmetischen Mittel von 29+3 SSW (Median 30+0 SSW). Sie wogen zum Zeitpunkt der Geburt zwischen 890 und 1 480 g mit einem arithmetischen Mittel von 1 145 g und einer Standardabweichung von 175 g (Median 1 190 g). Die weiblichen Frühgeborenen hatten ein Gestationsalter zwischen 24+1 und 31+3 SSW mit einem arithmetischen Mittel von 28+5 SSW (Median 29+3 SSW). Das Geburtsgewicht lag zwischen 590 und 1 495 g

mit einem arithmetischen Mittel von 1 128 g und einer Standardabweichung von 319 g (Median 1 180 g).

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der Studienpopulation im Überblick.

Geschlecht	N				%			
Männlich	12				42,9			
Weiblich	16				57,1			
	Min	Max	Mean	SD	Q1	Median	Q3	VarK
GA (d)	169	234	203	16,53	190	206	215	0,08
GA (SSW)	24+1	33+3	29+0	2+3	27+1	29+3	30+5	0,08
GG (g)	590	1 495	1 134	269	954	1 190	1 385	0,24

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienpopulation. GA = Gestationsalter, d = days (postmenstruelle Tage), SSW = Schwangerschaftswochen, GG = Geburtsgewicht, Mean = arithmetisches Mittel, SD = Standardabweichung, Q1 = erstes Quartil, Q3 = drittes Quartil, VarK = Variationskoeffizient.

3.2 Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Lebensalter

Für den Verlauf der Herzfrequenz in den ersten 28 Lebenstagen ließ sich folgender Zusammenhang ermitteln: Am ersten Lebenstag liegt die durchschnittliche Herzfrequenz bei 148/min. Das Maximum der Herzfrequenz von 168/min wird bei 395 Stunden erreicht, entsprechend einem Lebensalter von 16 Tagen und 11 Stunden (17. Lebenstag). Nach einer Plateauphase sinkt gegen Ende des Beobachtungszeitraums die Herzfrequenz wieder leicht auf einen Wert von 164/min ab (siehe Abbildung 4).

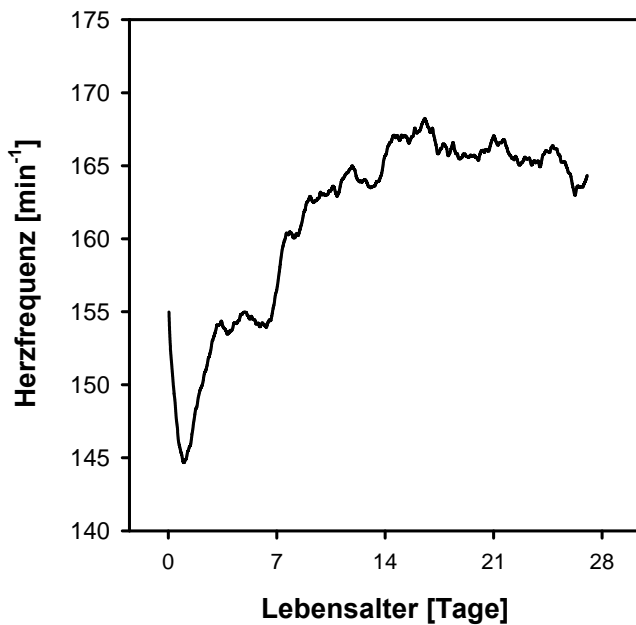


Abbildung 4: Verlauf der Trendkomponente der mittleren Herzfrequenz-Zeitreihe x_{mittel} .

Um diesen Verlauf (Anstieg, Plateau, Absinken der mittleren Herzfrequenz) statistisch zu belegen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Schon das initiale Regressionsmodell, welches auf die mittlere Herzfrequenzreihe angewandt wurde, war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 7). Sodann erfolgte eine Anpassung der Modellfunktion, welche anschließend auf Validität überprüft wurde. Mit $r = 0,977$ ergibt sich für das angepasste Regressionsmodell ein starker Zusammenhang, welcher sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$) erweist (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 8). Damit bestätigt sich, dass es sich bei dem vorgeschriebenen Verlauf der Herzfrequenz um ein echtes biologisches Phänomen handelt, welches nicht auf ein statistisches ‚Rauschen‘ zurückzuführen ist.

3.3 Verlauf des Körpergewichts in Abhängigkeit vom Lebensalter

Zur Darstellung des Gewichtsverlaufs wurde zunächst eine Interpolation des Körpergewichts über die gesamte Stichprobe durchgeführt (siehe Abbildung 5) (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 9+10).

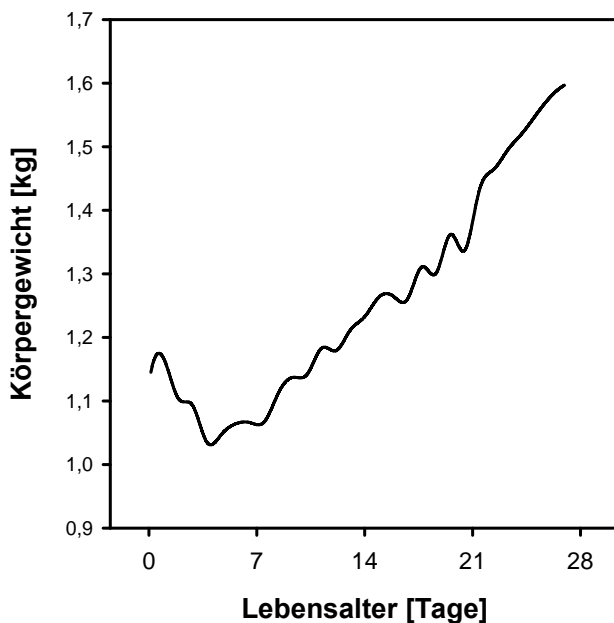


Abbildung 5: Verlauf des gemittelten Körpergewichts der gesamten Stichprobe (nach Interpolation): postnatale physiologische Gewichtsabnahme bis zum 4. Lebenstag mit nachfolgendem Anstieg des Körpergewichts bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Hierbei zeigt sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 1 134 g. Postnatal sinkt das Körpergewicht bis zum vierten Lebenstag ab. Anschließend steigt es bis zu einem Maximum von 1 597 g am 28. Lebenstag an. Der initiale Abfall des Gewichts lässt sich mit dem physiologischen Gewichtsverlust erklären, welcher postnatal sowohl bei Reifgeborenen als auch bei Frühgeborenen auftritt. Er entsteht im Rahmen der postnatalen Adaptationsprozesse, bei denen es unter anderem zu Flüssigkeitsverlusten kommt (Speer 2019).

3.4 Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Zur Analyse der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe wurden die Parameter in einem doppelt logarithmischen Diagramm aufgetragen (siehe Abbildung 6), wodurch der Exponent der zugrundeliegenden Potenzfunktion zur Steigung der Regressionsgeraden wird (Singer 2006). Eine Steigung von $\delta = -0,25$ wäre gemäß dem Allometriegesetz (abfallende

Herzfrequenz mit ansteigendem Körpergewicht) bei Vorliegen dieses Zusammenhangs zu erwarten.

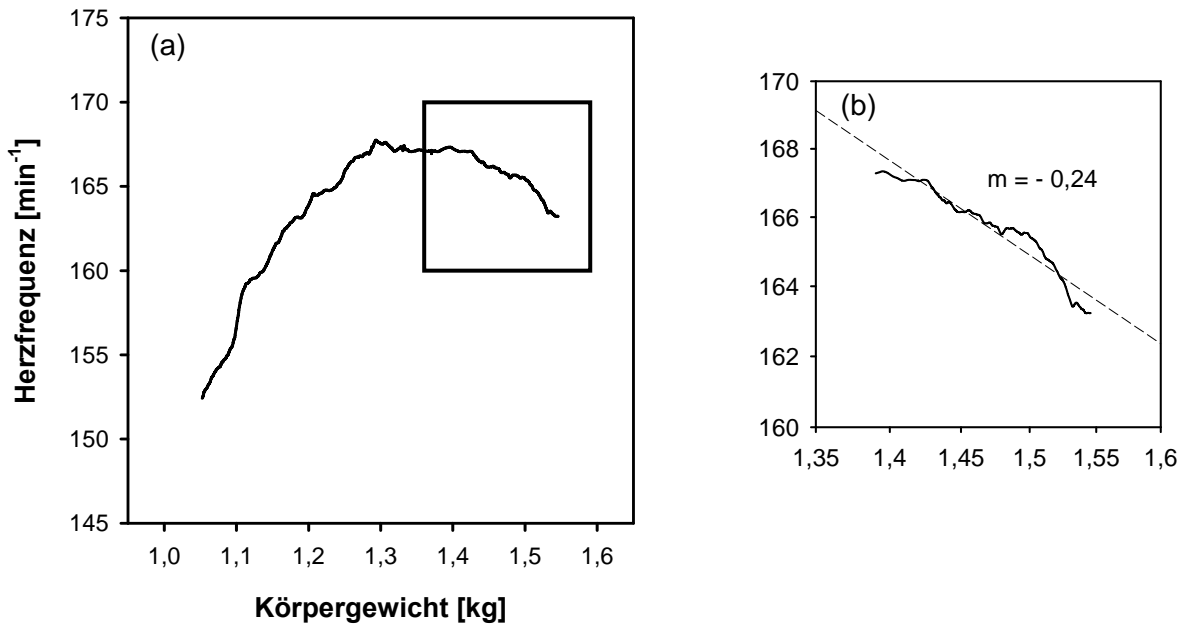


Abbildung 6: Doppelt logarithmierter Plot der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe; (a) initialer Anstieg der Herzfrequenz mit nachfolgendem Plateau und anschließendem Absinken der mittleren Herzfrequenz; (b) Ausschnitt der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe mit annähernd allometrischem Verlauf ab der 500. Lebensstunde (entsprechend einem Körpergewicht von 1 500 g).

In Abbildung 6 a zeigt sich bei zunehmendem Körpergewicht zunächst ein Anstieg der Herzfrequenz mit darauffolgendem Plateau. Anschließend ist ein Absinken der Herzfrequenz zu erkennen. Abbildung 6 b zeigt eine Ausschnittvergrößerung der Herzfrequenz-Körpergewichts-Beziehung in dem Bereich, in dem die Herzfrequenz bei steigendem Körpergewicht absinkt. Es ergibt sich eine negative lineare Beziehung, welche dem gemäß des Allometriegesetzes zu erwartenden Verlauf ähnelt.

Es wurde eine Regressionsanalyse zur genauen Betrachtung des Zusammenhangs der Herzfrequenz mit dem Körpergewicht im Bereich der absinkenden Kurve durchgeführt, welche mit $p < 0,001$ statistisch signifikant ist. Im doppelt logarithmischen Diagramm beträgt die Steigung ab der 500. Lebensstunde (entsprechend einem Lebensalter von 20 Tagen und 20 Stunden) $\delta = -0,243$. Dieser Wert entspricht annähernd der oben genannten

Steigung von $\delta = -0,25$. Zusammenfassend stellt sich zwischen der Herzfrequenz und dem Körpergewicht der Frühgeborenen im Verlauf (vorbehaltlich der vergleichsweise kurzen Beobachtungsdauer) ein Verhältnis ein, welches gemäß dem Allometriegesetz zu erwarten ist. Es kommt dann bei weiter zunehmendem Körpergewicht zu einer Abnahme der Herzfrequenz.

Da im Verlauf der Zeitreihen deutliche interindividuelle Unterschiede zu erkennen waren, erfolgte zusätzlich eine Auswertung für jeden einzelnen Patienten (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 12). Fünf Frühgeborene, bei denen eine hohe Anzahl von Werten fehlte, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 2 zeigt für jeden einzelnen Patienten, zu welchem Zeitpunkt und bei welchem Körpergewicht ein Steigungskoeffizient gemäß dem Allometriegesetz (angenommen bei Werten zwischen $\delta_{unten} = -0,275$ und $\delta_{oben} = -0,225$) eingetreten ist.

Patient	Steigung	Körpergewicht (g)	Zeit (h)	R^2
101	-0,274	776	251	0,58
102	-0,228	1 291	378	0,306
104	-	-	-	-
107	-0,256	1 233	251	0,575
108	-	-	-	-
109	-	-	-	-
110	-0,23	1 488	393	0,287
111	-0,228	1 080	289	0,341
112	-	-	-	-
113	-0,226	1 615	394	0,268
115	-0,258	744	251	0,788
116	-0,223	1 682	422	0,226
119	-	-	-	-
120	-0,247	1 189	251	0,482
122	-	-	-	-
124	-0,229	1 383	376	0,199
125	-0,272	1 227	383	0,722
127	-	-	-	-
129	-0,251	1 276	251	0,816
130	-0,227	1 187	363	0,639
131	-	-	-	-
132	-	-	-	-
133	-	-	-	-

Tabelle 2: Individuelle Betrachtung der Allometrie für jeden Patienten $n = 13$ mit Steigung, Körpergewicht, Zeit und R^2 (- = keine Allometrie eingetreten).

Ein Zusammenhang der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe im Sinne der Allometrie konnte bei 13 Patienten nachgewiesen werden, was die biologische Gültigkeit dieses Zusammenhangs weiter untermauert. Die Allometrie tritt bei diesen individuell ausgewerteten Patienten ($n = 13$) gemittelt nach 327,5 Stunden ($SD = 69,289$) bei einem Körpergewicht von 1 234 g ($SD = 276$ g) ein.

In einem zweiten Schritt erfolgte eine explorative Auswertung mittels Regressionsanalyse zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht getrennt für jede der ersten drei Lebenswochen für die gesamte Stichprobe und nach Gestationsalter stratifiziert. Hierbei wurde unterschieden zwischen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter- bzw. oberhalb des Medians von 29+3 SSW. Das Gestationsalter von zwölf Frühgeborenen lag unterhalb und von 16 Frühgeborenen oberhalb des medianen Gestationsalters.

In der ersten Lebenswoche kommt es in der gesamten Stichprobe ($\beta_1 = -0,698$) sowie in den Subgruppen bei steigendem Gewicht zunächst zu einer Abnahme der Herzfrequenz (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 13). In der zweiten Lebenswoche zeigt sich, gegensätzlich zur ersten Lebenswoche, dass sowohl bei der gesamten Stichprobe ($\beta_1 = 0,774$) als auch in den nach Gestationsalter stratifizierten Subgruppen eine Zunahme des Körpergewichts mit einer Zunahme der Herzfrequenz einhergeht (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 14). Auch in der dritten Lebenswoche gilt für die gesamte Stichprobe ($\beta_1 = 0,976$) und die Subgruppen, dass eine Zunahme des Körpergewichts mit einem Anstieg der Herzfrequenz zusammenhängt (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A 15). Wie bereits beschrieben verändert sich für die gesamte Stichprobe ab Lebensstunde 500, entsprechend 20 Tagen und 20 Stunden, dieser Zusammenhang. Es stellt sich ein Verlauf entsprechend dem Allometriegesetz ein, wobei es mit steigendem Körpergewicht zu einer Abnahme der Herzfrequenz kommt. Alle für die ersten drei Lebenswochen untersuchten Zusammenhänge sind statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.5 Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Körpertemperatur

Der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpertemperatur wurde vor und nach dem Einsetzen der Allometrie, also vor und nach Lebensstunde 500, untersucht. Hierbei zeigt sich weder in dem einen noch in dem anderen Fall ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und der Herzfrequenz ($p = 0,229$ und $p = 0,632$) (siehe Anhang Kapitel 11.1 Abbildung A16).

In Abbildung 7 ist die Abhängigkeit der Herzfrequenz von der Körpertemperatur vor (Abbildung 7a) und nach (Abbildung 7b) dem Eintritt der Allometrie in Form eines Streudiagramms dargestellt. Vor dem Einsetzen der Allometrie liegt die mittlere Körpertemperatur bei $37,2\text{ °C}$ ($SD = 0,4\text{ °C}$). Bei dieser Temperatur beträgt der Mittelwert der Herzfrequenz $160/\text{min}$ ($SD = 7/\text{min}$). Nach dem Einsetzen der Allometrie, also nach Lebensstunde 500, ergibt sich für die Körpertemperatur ein Mittelwert von $37,1\text{ °C}$ ($SD = 0,3\text{ °C}$). Hier liegt die Herzfrequenz bei einem Mittelwert von $166/\text{min}$ ($SD = 3/\text{min}$).

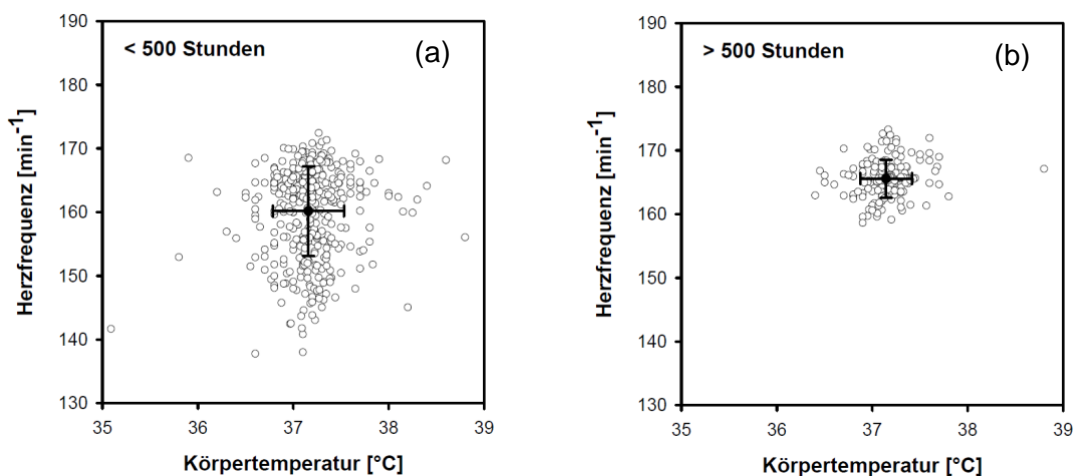


Abbildung 7: Zusammenhang von Herzfrequenz und Körpertemperatur vor (a) und nach (b) dem Einsetzen der Allometrie (Lebensstunde 500). < 500 Stunden (a): minimal niedrigere Herzfrequenz ($160/\text{min}$) mit stärkerer Streuung. > 500 Stunden (b): minimal höhere Herzfrequenz ($166/\text{min}$) mit geringerer Streuung.

Bei nahezu identischer Körpertemperatur vor und nach dem Einsetzen der Allometrie liegt die Herzfrequenz nach Stunde 500 also auf einem leicht höheren Niveau und zeigt eine etwas geringere Streuung.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Verlauf der Herzfrequenz über die ersten vier Lebenswochen bei sehr kleinen Frühgeborenen zu analysieren. Dabei sollte der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht untersucht werden mit der Frage, ob die Herzfrequenz die körpergewichtsabhängigen Erwartungswerte erreicht.

4.1 Methodenkritik

Beobachtungsdauer

Der Beobachtungszeitraum von 28 Tagen wurde gewählt, um die frühen Veränderungen der Herzfrequenz bei Frühgeborenen abzubilden. Dieser Zeitraum zeigt die unmittelbar postnatal messbare Herzfrequenz auf und lässt erste Rückschlüsse über den Verlauf der Herzfrequenz vor und nach dem Eintreten der Allometrie zu. Die Beobachtungsdauer ist jedoch zu kurz, um eine endgültige Schlussfolgerung zum Verlauf der Herzfrequenz nach dem Eintreten der Allometrie (am 21. Lebenstag) zu ziehen. Weiterhin wäre es interessant zu beobachten, wie sich die Herzfrequenz nach dem Erreichen des errechneten Geburtstermins verhält. Hierfür wären weitere Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum notwendig.

Patientenauswahl

In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem Geburtsgewicht unter 1 500 g, unabhängig von ihrem Gestationsalter, welches zwischen der 25. und 34. SSW lag. Dieses Patientenkollektiv bildet ein breites Spektrum von Frühgeborenen ab. Beachtet werden muss jedoch, dass die körperlichen Voraussetzungen sowie die Entwicklung der Organe bei extrem kleinen Frühgeborenen unter der 28. SSW deutlich hinter denjenigen von Frühgeborenen oberhalb der 28. SSW liegen. Daher wäre eine weiterführende Studie mit einer Stratifizierung in Gruppen nach Geburtsgewicht (z. B. <1 000 g und 1 000–1 500 g) oder nach Gestationsalter wichtig, um den Verlauf der Herzfrequenz in Abhängigkeit von

der bestehenden Unreife besser zu verstehen. Hiermit könnte untersucht werden, wie sich die verschiedenen Subgruppen im Vergleich zu Reifgeborenen verhalten, insbesondere mit Bezug auf die Frage, inwieweit die Herzfrequenz unterhalb der Erwartungswerte liegt.

Frühgeborenenanämie

Ein Faktor, welcher nicht in die Studie einbezogen wurde, ist der postnatale Hämoglobinwert. Da während der intrauterinen Versorgung durch die Plazenta der Mutter eine ‚relative Hypoxie‘ vorliegt, bildet der Fetus vermehrt fetales Hämoglobin (HbF) mit einer hohen Sauerstoffaffinität (Saito-Benz et al. 2020, Cibulskis et al. 2021, Lara-Cantón et al. 2022). Postnatal kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffangebot (O_2 -Angebot), sodass die Hämatopoese zunächst ruht (Saito-Benz et al. 2020). Zudem sorgen regelmäßige Blutentnahmen und eine kürzere Lebenszeit der Erythrozyten für einen raschen Abfall der Hämoglobin-Werte (Saito-Benz et al. 2020). Aufgrund der noch unreifen Chemorezeptoren in Leber und Nieren bleibt die EPO-Produktion trotz niedriger Hb-Werte vorerst reduziert und steigt erst im Verlauf nach 6–12 Wochen an (Saito-Benz et al. 2020).

Die Sauerstoffversorgung des Gewebes wird zum einen durch das Herzzeitvolumen und zum anderen durch die O_2 -Transportkapazität bestimmt (Cibulskis et al. 2021). Kommt es durch eine Anämie zu einer verminderten O_2 -Transportkapazität, besteht die Kompensation in einer Erhöhung des Herzzeitvolumens und damit einem Anstieg der Herzfrequenz (Cibulskis et al. 2021). Da die Frühgeborenenanämie ihren Höhepunkt jedoch meist erst im Verlauf (jenseits des Zeitpunkts, zu dem nach unseren Beobachtungen die Herzfrequenzen bereits wieder abzufallen beginnen) erreicht, dürfte hier zumindest kein unmittelbarer Kausalzusammenhang bestehen.

Coffeincitrat-Medikation

Neben der Temperatur und dem Hämoglobinwert gibt es weitere Parameter, die die Herzfrequenz außerhalb von Reifegrad und Körpergewicht beeinflussen können. Es

handelt sich unter anderem um Stress, Schmerzen, Schlafposition, Schlafstatus und Beatmung (Tuladhar et al. 2003, Tuladhar et al. 2005, Yiallourou et al. 2008, Witcombe et al. 2008, de Boode 2010). Um viele verschiedene Parameter bei der Analyse des postnatalen Herzfrequenzverlaufs zu berücksichtigen, wäre eine weiterführende Studie mit einer deutlich größeren Stichprobe notwendig, bei welcher die entsprechenden Parameter erfasst würden.

Gemäß dem Standard der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie gemäß den geltenden Leitlinien erhielten die Frühgeborenen beginnend mit dem ersten Lebenstag eine Coffeincitrat-Therapie zur Vorbeugung bzw. Behandlung der Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik (ABHS) (Poets et al. 2020). Coffeincitrat führt bekanntermaßen zu einer Blutdrucksteigerung, einer Bronchodilatation und zu einem Anstieg der Herzfrequenz (Schmidt et al. 2006, Soloveychik et al. 2009). Da es sich bei unserem Patientenkollektiv um VLBW-Frühgeborene handelt, wurde in der gesamten Stichprobe Coffeincitrat verabreicht. Der Anstieg der Herzfrequenz durch eine Coffeincitrat-Therapie könnte den Schluss zulassen, dass die in dieser Studie ermittelten Herzfrequenzen ohne Coffeincitrat noch weiter unter den körpergrößenabhängigen Erwartungswerten gelegen hätten, was ein zusätzliches Argument für den protektiven Nutzen von Coffeincitrat wäre.

4.2 Postnataler Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen:

Vergleich mit reifen Neugeborenen

Für die gesamte Stichprobe liegt die Herzfrequenz am ersten Lebenstag durchschnittlich bei 148/min. In den ersten Lebenswochen zeigt sich ein Anstieg der Herzfrequenz mit einem Maximum von 168/min am 17. Lebenstag gefolgt von einer Plateauphase. Gegen Ende der vierten Lebenswoche kommt es zu einem minimalen Absinken der Herzfrequenz. Dieser Verlauf ähnelt dem in der Literatur beschriebenen Herzfrequenzverlauf von Reifgeborenen, bei denen es nach einem Anstieg mit einem Maximum in der vierten

Lebenswoche zu einem kontinuierlichen Abfall der Herzfrequenz kommt (Harper et al. 1976, Davignon et al. 1980, Gemelli et al. 1990, Semizel et al. 2008, Fleming et al. 2011). Der vergleichbare Verlauf der Herzfrequenz von Reif- und Frühgeborenen legt die Vermutung nahe, dass dieser von postnatalen Umständen und nicht vom Gestationsalter abhängt (Fyfe et al. 2014). Das Maximum der Herzfrequenz bei Reifgeborenen ist nach etwa vier Lebenswochen erreicht, im Gegensatz dazu liegt das Herzfrequenzmaximum bei den Frühgeborenen unserer Studie bereits in der dritten Lebenswoche (17. Lebenstag). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass die Bestimmung in der Literatur teilweise in deutlich größeren Messintervallen erfolgte als in unserer Studie.

In einer Studie von Katona und Egbert wurde 1978 ein Vergleich der Herzfrequenzen von Reif- und Frühgeborenen durchgeführt (Katona und Egbert 1978). Die Herzfrequenz von Frühgeborenen ($140 \pm 5/\text{min}$) in der zweiten Lebenswoche war höher als die von Reifgeborenen ($133 \pm 2/\text{min}$). Auch in unserer Studie ist die Herzfrequenz der Frühgeborenen in der zweiten Lebenswoche höher als die beschriebene Herzfrequenz von Reifgeborenen. Sie liegt sogar oberhalb der in der Literatur aufgeführten Herzfrequenz von Frühgeborenen. Die Studie von Katona und Egbert ist allerdings limitiert durch eine sehr kleine Studienpopulation mit acht Früh- und 13 Reifgeborenen. Außerdem ist sie nur bedingt vergleichbar mit unserer Studienpopulation, da die Frühgeborenen im Mittel ein höheres Gestationsalter und Geburtsgewicht aufwiesen, wodurch sich die Abweichung erklären könnte.

In Bezug auf das gemittelte Gestationsalter zeigt sich eine bessere Übereinstimmung unserer Studienpopulation mit der von Siassi et al. 1979, in der ebenfalls die Herzfrequenz von Reif- und Frühgeborenen unmittelbar postnatal untersucht wurde. Hier lag die Herzfrequenz der Frühgeborenen innerhalb der ersten Lebenstage bei ca. 150–155/min (Siassi et al. 1979), was mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist (knapp 150/min). Bei Reifgeborenen zeigte sich postnatal mit ca. 130/min eine deutlich niedrigere Herzfrequenz (Siassi et al. 1979).

Auch aktuellere Studien beschreiben, dass Frühgeborene mit einem niedrigen Gestationsalter eine höhere Herzfrequenz als Reifgeborene aufweisen (Golder et al. 2013, Fyfe et al. 2014, Javorka et al. 2017). Zum einen wird dies durch die Unreife des autonomen Nervensystems erklärt (Fyfe et al. 2015, Cardoso et al. 2017, Javorka et al. 2017), denn die Entwicklung des parasympathischen Zweigs überwiegt erst in der 25.–30. SSW (Fyfe et al. 2014). Zum anderen wird dies auf die Notwendigkeit zurückgeführt, den erhöhten metabolischen Bedarf der Frühgeborenen zu decken (Javorka et al. 2017). Die Autoren schlussfolgern, dass bei der Höhe der Herzfrequenz das Gestationsalter und nicht das postnatale Alter ausschlaggebend ist (Fyfe et al. 2014).

Aufgrund der in dieser Arbeit beschriebenen Allometrie ist überdies zu erwarten, dass kleinere Frühgeborene eine höhere Herzfrequenz haben als größere Reifgeborene. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie und die der bestehenden Literatur, dass die Herzfrequenz von Frühgeborenen postnatal ansteigt und im Durchschnitt höher ist als die von Reifgeborenen. Es wird jedoch in der Literatur nicht Bezug darauf genommen, ob diese höhere Herzfrequenz die körpergrößenabhängigen Erwartungswerte erreicht.

4.3 Postnataler Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen: Beziehung zum Körpergewicht

In unserer Studie zeigt sich postnatal bei steigendem Körpergewicht zunächst ein Anstieg der Herzfrequenz. Im Verlauf kommt es zu einem Plateau, anschließend kehrt sich dieser Zusammenhang um. Die Herzfrequenz sinkt nun bei weiter steigendem Körpergewicht, sodass ab der Lebensstunde 500 (entsprechend einem Körpergewicht von ungefähr 1 500 g) die Steigung der zugehörigen Regressionsgerade im doppelt logarithmischen Diagramm $\delta = -0,243$ beträgt (siehe Abbildung 6 a und 6 b). Dies entspricht annähernd der Steigung von $\delta = -0,25$, die gemäß dem Allometriegesetz zu erwarten ist.

In der Herzfrequenz spiegelt sich demnach die postnatale Aktivierung der üblichen Körpergrößen-Beziehung wider, wie sie auch für die Stoffwechselrate beschrieben ist. Nach dem Gesetz der Stoffwechselreduktion kommt es bei steigendem Körpergewicht üblicherweise zu einer Abnahme der spezifischen Stoffwechselrate (Schmidt-Nielsen 1984, Schmidt-Nielsen 1997).

Diese metabolische Allometrie wird mit folgender Formel (Kleiber-Formel) dargestellt:

$$BMR [W kg^{-1}] = 3,4 \times M [kg]^{-0,25}$$

(*BMR* = basal metabolic rate / basale Stoffwechselrate, *M* = Masse/Körpergewicht, *W* = Watt) (Kleiber 1947, Singer 2006).

Intrauterin hingegen entspricht die spezifische Stoffwechselrate von Säugetierfeten nicht dem aufgrund des Körpergewichts zu erwartenden Wert, sondern befindet sich eher auf maternalem Niveau; der Fetus verhält sich gewissermaßen wie ‚ein Organ der Mutter‘ (Bohr 1900, Kleiber et al. 1943, Singer 2006) (siehe Abbildung 8). Dementsprechend ist die spezifische Stoffwechselrate von Feten deutlich niedriger, als dies anhand des Körpergewichts zu erwarten wäre (Kleiber et al. 1943). Eine Erklärung hierfür ist, dass der Fetus durch seine Umgebung (ernährt durch die Plazenta und umgeben von Fruchtwasser) passiv thermoreguliert wird. Somit muss er trotz relativ großer Körperoberfläche weniger Energie aufwenden, um seine Körpertemperatur konstant zu halten (Singer 2006). Die herabgesetzte Stoffwechselrate kann außerdem als Anpassung an das niedrige intrauterine Sauerstoffangebot verstanden werden (Singer und Mühlfeld 2007, Singer 2021).

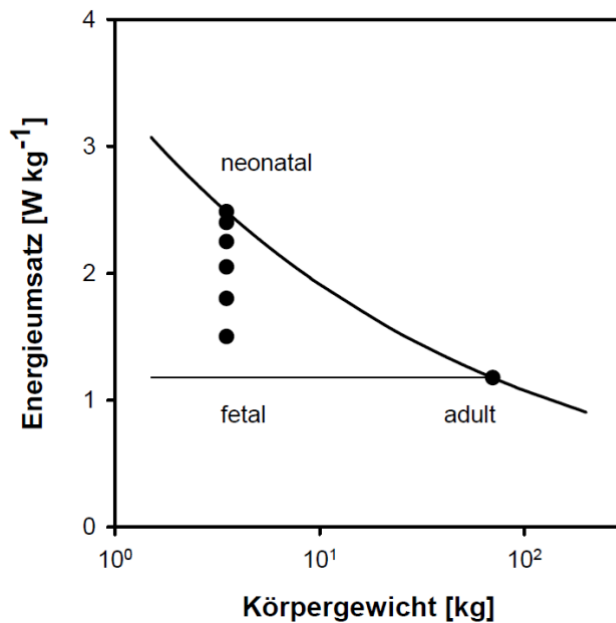


Abbildung 8: Darstellung der spezifischen Stoffwechselrate (in Watt pro kg Körpergewicht) prä- und postnatal beim Menschen. Die spezifische Stoffwechselrate sinkt mit steigendem Körpergewicht (vergleichbar mit der Herzfrequenz siehe Abbildung 1) nach dem Gesetz der Stoffwechselreduktion. Die Stoffwechselrate des Fetus hingegen entspricht dem Energieumsatz der Mutter (dünne horizontale Linie). Postnatal kommt es zu einem raschen Anstieg der spezifischen Stoffwechselrate (schwarze Punkte) auf das Niveau, welches anhand des Körpergewichts zu erwarten ist (ermittelt mit: $BMR [W kg^{-1}] = 3,4 \times M [kg]^{-0,25}$). Nach: Singer 2004, Singer 2006, Singer und Mühlfeld 2007, Singer 2017, Singer 2021.

Nach der Geburt kommt es zu einem Anstieg der spezifischen Stoffwechselrate auf das gemäß der Körpergröße zu erwartende Niveau.

Bei Reifgeborenen hat die spezifische Stoffwechselrate innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen den körpergrößenabhängigen Erwartungswert erreicht bzw. liegt zeitweise sogar darüber (Hill und Rahimtulla 1965, Wieser 1984, Singer 2004). Bei Frühgeborenen kommt es postnatal ebenfalls zu einem Anstieg der Stoffwechselrate. Dieser Anstieg auf die körpergrößenabhängigen Erwartungswerte verläuft jedoch langsamer und dauert rund drei Wochen (Bauer et al. 2003a, Bauer et al. 2003b, Hering 2009, Beckmann 2019). Auch bei Frühgeborenen liegt die Stoffwechselrate am Ende des Anstiegs etwas oberhalb der körpergrößenabhängigen Erwartungswerte, was mit der hohen Wachstumsrate erklärt wird

(Bauer et al. 2003a, Bauer et al. 2003b, Hering 2009, Beckmann 2019). Der postnatale Herzfrequenzanstieg folgt dieser ‚Einschaltung‘ der metabolischen Allometrie.

4.4 Postnataler Herzfrequenzverlauf bei sehr kleinen Frühgeborenen: Einfluss der Körpertemperatur

Die Körpertemperatur kann einen Einfluss auf die Herzfrequenz haben (Knobel et al. 2010). In unserer Studie wurde daher der Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und Herzfrequenz untersucht, vor allem im Hinblick auf die Zeiträume vor und nach dem Einsetzen der Allometrie in Lebensstunde 500. In der Regressionsanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang beider Parameter. In Abbildung 7 ist jedoch zu sehen, dass die Herzfrequenz bei nahezu identischer Körpertemperatur (37,2 °C vor gegenüber 37,1 °C nach Allometrie) nach dem Einsetzen der Allometrie auf einem etwas höheren Niveau (166/min) liegt als davor (160/min). Außerdem ist die Streuung der Herzfrequenz nach der 500. Lebensstunde geringer als zuvor.

In der Literatur ist beschrieben, dass die Körpertemperatur des Fetus in utero vermutlich um 0,5–1,0 °C höher als die der Mutter und somit bei 37,5–38,0 °C liegt (Adamson und Towell 1965, Laburn et al. 1992, Asakura 2004, Singer et al. 2020). Die Zieltemperatur von Frühgeborenen ist auf der neonatologischen Intensivstation meist auf 37,0 °C (36,6–37,4 °C) festgelegt (World Health Organization 1997, Perez et al. 2019). Die postnatal angestrebte Temperatur des Frühgeborenen liegt somit um 0,5–1,0 °C unterhalb der Temperatur, die der Fetus in utero gehabt hätte. Bekannt ist, dass die Herzfrequenz mit höherer Körpertemperatur ansteigt – pro 1,0 °C um rund 10/min (Davies und Maconochie 2009, Kirschen et al. 2020) – und man könnte postulieren, dass die Herzfrequenzen von Frühgeborenen bei etwas wärmeren Körpertemperaturen etwas höher (und möglicherweise etwas näher an den körpergrößenabhängigen Erwartungswerten) lägen. Dagegen spricht jedoch eine niedrige intrauterine Herzfrequenz trotz einer höheren Körpertemperatur des Fetus. Zudem kommt es postnatal trotz gleichbleibender bzw. leicht sinkender

Körpertemperatur zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Die Temperatur dürfte somit bei Frühgeborenen unmittelbar postnatal eine eher untergeordnete Rolle für den Verlauf der Herzfrequenz spielen.

4.5 Relative Bradykardie der Frühgeburtlichkeit

Die tatsächliche Herzfrequenz liegt unmittelbar pränatal deutlich unterhalb der erwarteten Herzfrequenz (siehe Abbildung 3). Postnatal kommt es zwar zu einem Anstieg der Herzfrequenz, vergleichbar mit dem Verlauf der Stoffwechselrate im Sinne einer Aktivierung der metabolischen Allometrie, diese erreicht jedoch nicht die aufgrund des Körpergewichts zu erwartenden Werte. Abbildung 9 vergleicht die Höhe der Herzfrequenz unserer Studie mit der berechneten Herzfrequenz adulter Säugetiere ($f_h = 241 \times M_b^{-0,25}$) mit vergleichbarem Körpergewicht.

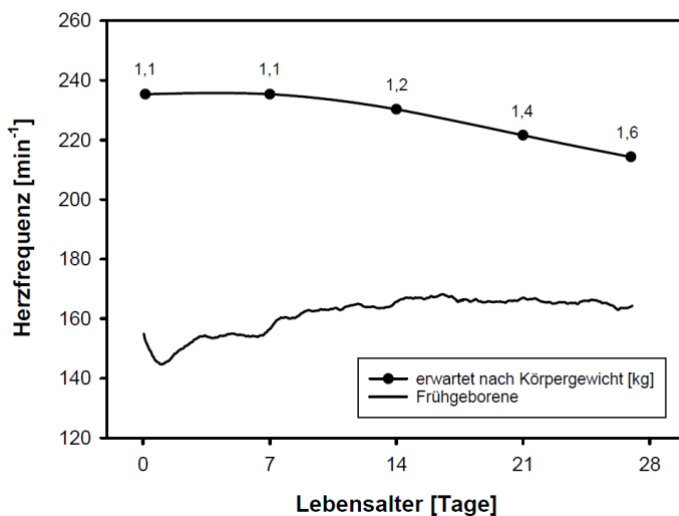


Abbildung 9: Verlauf der Herzfrequenz von Frühgeborenen in den ersten 28 Lebenstagen im Vergleich zur Herzfrequenz, welche gemäß dem Körpergewicht zu erwarten wäre ($f_h = 241 \times M_b^{-0,25}$) (mittleres Körpergewicht zum Zeitpunkt 0., 7., 14., 21., 28. Lebenstag aus Abbildung 5). Über den gesamten Zeitraum liegt die Herzfrequenz der Frühgeborenen deutlich unterhalb der Referenzwerte von adulten Säugetieren mit vergleichbarem Körpergewicht.

Die Abweichung zwischen der tatsächlichen und der erwarteten Herzfrequenz am ersten Tag postnatal ist bei Frühgeborenen bei knapp 90/min (148/min gegenüber 235/min). Bei Reifgeborenen zeigt sich diese Differenz deutlich geringer mit 50/min (125/min gegenüber 175/min) (siehe Abbildung 2) (Paul et al. 2019). Am Ende der zweiten Lebenswoche verringert sich diese Differenz bei Frühgeborenen zwar auf 65/min (165/min gegenüber 230/min) bleibt aber – anders als bei Reifgeborenen, wo sie das körpergrößenadäquate Niveau nach ca. drei Wochen erreicht hat – dauerhaft hinter den gemäß des Körpergewichts zu erwartenden Werten zurück (siehe Abbildung 9).

Eine niedrige Herzfrequenz wäre plausibel, wenn eine niedrigere als die zu erwartende spezifische Stoffwechselrate vorliegen würde. Allerdings ist in der Literatur wiederholt beschrieben, dass die spezifische Stoffwechselrate postnatal mindestens auf die zu erwartenden Werte oder sogar leicht darüber (s. o.), ansteigt (Bauer et al. 2003a, Bauer et al. 2003b, Hering 2009, Beckmann 2019). Somit steht eine steigende bzw. körpergrößenabhängige Stoffwechselrate einer im Verhältnis ‚zu niedrigen‘ Herzfrequenz gegenüber, es kommt zu einer ‚Dissoziation‘ zwischen Herzfrequenz und Stoffwechselrate. Die Herzfrequenz ist derjenige Faktor, welcher das Herzzeitvolumen direkt beeinflusst (Vincent 2008). Offenbar reicht das Herzzeitvolumen bei Frühgeborenen trotz ihrer vergleichsweise niedrigen Herzfrequenzen gerade noch aus, um den Energieumsatz zu decken.

Hierbei könnte auch eine Rolle spielen, dass die Sauerstoffsättigung (SpO_2), die pränatal bei 65–70 % liegt, in den ersten Lebensminuten auf 90–95 % ansteigt (Dawson et al. 2010, Lara-Cantón et al. 2022). So kann das niedrige Herzzeitvolumen postnatal möglicherweise durch das im Vergleich zum fetalen Kreislauf erhöhte pO_2/sO_2 kompensiert werden, um das Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Steigt jedoch die Stoffwechselrate im Verlauf auf die körpergrößenabhängigen Erwartungswerte an, könnten Frühgeborene, beispielsweise zu Beginn einer Sepsis, sehr schnell an die Grenzen einer ausreichenden Gewebeoxygenierung stoßen und deswegen, wie allgemein bekannt ist, rasch eine Laktatazidose entwickeln (Escourrou et al. 2017). Hierin könnte auch der Grund dafür

liegen, dass Versuche, die Sauerstoffzielsättigung zu reduzieren, um z. B. der Frühgeborenenretinopathie (ROP) vorzubeugen, zu einem erhöhten Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) geführt haben, welche sich jenseits der dritten Lebenswoche manifestierte (Askie et al. 2017, Askie et al. 2018, Saugstad 2018). Der Vergleich der Herzfrequenzen mit den körpergrößenabhängigen Erwartungswerten bei Säugetieren vergleichbarer Körpergröße macht also auf eine ‚relative Bradykardie‘ als weiteres, bislang unterschätztes Unreifezeichen von Frühgeborenen aufmerksam.

5 Schlussfolgerung

In unserer Studie wurde untersucht, wie sich die Herzfrequenz von Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen verhält und ob bzw. ab welchem Zeitpunkt sich diese an die zu erwartende, körperrgewichtabhängige Herzfrequenz annähert.

Es zeigt sich, dass die Herzfrequenz unmittelbar postnatal bis zu einem Maximum am 17. Lebenstag ansteigt. Ab der 500. Lebensstunde folgen Herzfrequenz und Körpergewicht dann der Allometrie; mit steigendem Körpergewicht sinkt die Herzfrequenz ab. Durch den postnatalen Anstieg der Herzfrequenz nähert sich diese zwar den erwarteten körperrgewichtabhängigen Werten an, bleibt jedoch auch nach dem Eintritt der Allometrie hinter diesen zurück. Das Frühgeborene zeigt somit eine ‚relative Bradykardie‘, die als Zeichen hämodynamischer Unreife gewertet werden kann.

Selbst wenn die Körpertemperatur von Frühgeborenen, analog zu den intrauterinen Verhältnissen, bei 37,5–38,0 °C eingestellt würde, würde die zu erwartende ‚Tachykardie‘ immer noch deutlich hinter den größenabhängigen Erwartungswerten von adulten Säugetieren vergleichbarer Körpergröße zurückbleiben.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die Herzfrequenz (HF) von Kindern liegt im Vergleich zu Erwachsenen höher. Diese universale Zunahme der HF mit abnehmendem Körpergewicht zeigt sich ebenfalls in der spezifischen (gewichtskorrigierten) Stoffwechselrate, welche sich u. a. durch eine gesteigerte Thermogenese ergibt. Ausgenommen von dieser universalen Zunahme ist die Fetalperiode, bei der die HF im zweiten und dritten Trimenon bei 140/min liegt. Die Annäherung an die körpergrößenabhängigen Erwartungswerte erfolgt postnatal nach einem HF-Anstieg. Es stellt sich die Frage, wie schnell und in welchem Umfang bei Frühgeborenen (FG) eine Annäherung an die zum Gewicht ‚passende‘ HF erfolgt.

Material und Methoden: In dieser monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie wurde die HF von FG unter 1 500 g innerhalb der ersten 28 Lebenstage aus der intensivstationären Monitorüberwachung analysiert. Anschließend erfolgte eine statistische Aufarbeitung mittels Zeitreihenanalyse. Die ermittelte Trendkurve wurde der universalen HF-Körpergewichts-Beziehung gegenübergestellt.

Ergebnisse: Es wurden 28 FG mit einem Geburtsgewicht zwischen 590 und 1 495 g und einem Gestationsalter von 24+1 bis 33+3 Schwangerschaftswochen eingeschlossen. Es zeigt sich ein Anstieg der HF innerhalb der ersten 17. Lebenstage (von rund 150/min auf knapp 170/min) mit einer anschließenden Plateauphase. Ab Lebensstunde 500 beginnt die HF zu sinken, passend zum Verlauf der universalen Körpergrößenbeziehung. Die Absolutwerte der HF bleiben beim FG jedoch hinter den Erwartungswerten der universalen HF-Körpergewichts-Beziehung zurück.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Fetalperiode stellt mit ihrer unverhältnismäßig niedrigen HF eine Besonderheit da, welche sich durch einen gedrosselten Energieumsatz intrauterin erklären lässt. Die postnatal einsetzende Thermogenese führt zu einem Anstieg der Stoffwechselrate auf die erwarteten Werte. Die HF erreicht diese zum Körpergewicht passenden Werte nicht. Daher bewegt sich das Herzzeitvolumen vermutlich an einer unteren Toleranzgrenze, um den Energieumsatz zu decken. Dies lässt die hohe Vulnerabilität und rasche Dekompensation der FG bspw. bei einer Late-onset-Sepsis erklären. Die ‚relative Bradykardie‘ in der Neonatalperiode kann als hämodynamisches Unreifezeichen gewertet werden.

Summary

Background: In children, heart rates (HR) are generally higher than in adults. This universal increase in HR with decreasing body weight is also reflected in the specific (weight-adjusted) metabolic rate, which is partially attributed to heightened thermogenesis. One notable exception to this universal trend occurs during the fetal period when the HR is around 140 bpm during the second and third trimesters. The transition towards the expected HR values based on body size occurs postnatally following an increase in HR. This leads to the question of how quickly and to what extent premature infants approach the 'expected' HR for their weight.

Methods: A monocentric prospective observational study was conducted. This study focused on analyzing the HR of premature infants weighing less than 1 500 g during their first 28 days of life using intensive care monitoring. A statistical analysis was performed using time series analysis. The resulting trend curve was then compared to the universal relationship between HR and body weight.

Results: The study included a total of 28 premature infants, with birth weights ranging from 590 to 1 495 g and gestational ages between 24+1 and 33+3 weeks of pregnancy. An initial increase in HR during the first 17 days of life was observed, ranging from approximately 150 bpm to just below 170 bpm, followed by a plateau phase. Starting from the 500th hour, the HR began to decrease, aligning with the universal body size relationship. However, the absolute HR values in premature infants remained below the expected values based on the universal relationship between HR and body weight.

Conclusion: The fetal period stands out as a unique phase characterized by disproportionately low HR, likely attributed to reduced intrauterine energy expenditure. Postnatally, thermogenesis becomes active, leading to an increase in metabolic rate that approaches the expected values. Nevertheless, the HR does not reach these weight-appropriate values. It's likely that the cardiac output operates at a lower tolerance threshold to meet energy demands. This observation may help explain the vulnerability and rapid decompensation of premature infants, particularly in cases of late-onset sepsis. The presence of 'relative bradycardia' during the neonatal period can be viewed as a marker of hemodynamic immaturity.

7 Abkürzungsverzeichnis

ABHS	Apnoe-Bradykardie-Hypoxämie-Symptomatik
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
BMR	Basal metabolic rate / basale Stoffwechselrate
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	Beats per minute
d	Days
EKG	Elektrokardiographie
EPO	Erythropoetin
et al.	und andere
FG	Frühgeborene
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
h	Stunden
HbF	Fetales Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HR	Heart rate
HZV	Herzzeitvolumen
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IVH	Intraventrikuläre Blutung
kg	Kilogramm
M	Masse/Körpergewicht
m	Months
Max	Maximum
Mean	Arithmetisches Mittel
Min	Minimum

min	Minute
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
O ₂	Sauerstoff
PALS	Pediatric Advanced Life Support
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPROM	Preterm premature rupture of the membranes
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RDS	Atemnotsyndrom des Frühgeborenen
ROP	Frühgeborenenretinopathie
SD	Standardabweichung
SpO ₂ /sO ₂	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VarK	Variationskoeffizient
VLBW(I)	Very low birth weight (infants)
W	Watt
w	Weeks
y	Years

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzfrequenz versus Körpergewicht von Säugetieren (Maus bis Elefant) sowie von menschlichen Neugeborenen und Erwachsenen.....	7
Abbildung 2: Standard-Herzfrequenzen von Säuglingen und Kindern unterschiedlichen Alters im Vergleich zu den gemäß des Körpergewichts erwarteten Herzfrequenzen.....	10
Abbildung 3: embryonale bzw. fetale Herzfrequenz während der Schwangerschaft gegenüber den erwarteten Werten des korrespondierenden fetalen Körpergewichts.....	12
Abbildung 4: Verlauf der Trendkomponente der mittleren Herzfrequenz-Zeitreihe.....	20
Abbildung 5: Verlauf des gemittelten Körpergewichts der gesamten Stichprobe.....	21
Abbildung 6: Doppelt logarithmisches Diagramm der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe.....	22
Abbildung 7: Zusammenhang von Herzfrequenz und Körpertemperatur vor und nach dem Einsetzen der Allometrie.....	26
Abbildung 8: Darstellung der spezifischen Stoffwechselrate (in Watt pro kg Körpergewicht) prä- und postnatal beim Menschen.....	33
Abbildung 9: Verlauf der Herzfrequenz von Frühgeborenen in den ersten 28 Lebenstagen im Vergleich zu den gemäß des Körpergewichts erwarteten Herzfrequenzen.....	35

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: *Demographische Daten der Studienpopulation*.....19

Tabelle 2: *Individuelle Betrachtung der Allometrie für jeden Patienten*.....24

10 Literaturverzeichnis

Adamson SK Jr & Towell ME (1965) Thermal homeostasis in the fetus and newborn. *Anesthesiology*. 26(4):531-548.

AQUA (2011) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2010 NEO- Neonatologie Qualitätsindikatoren.

[Online im Internet.] URL:

https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu_Gesamt_NEO_2010.pdf [Stand: 13. Sep. 2023, 15:19].

Asakura H (2004) Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch*. 71(6):360-370.

Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, Whyte R (2017) Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017 Apr 11, 4(4).

Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmitz B, Stenson B, Tarnow-Mordi W, Davis PG, Carlo WA, Brocklehurst P, Davies LC, Das A, Rich W, Gantz MG, Roberts RS, Whyte RK, Costantini L, Poets C, Asztalos E, Battin M, Halliday HL, Marlow N, Tin W, King A, Juszczak E, Morley CJ, Doyle LW, Gebiski V, Hunter KE, Simes RJ (2018) Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*. 319(21):2190-2201.

Bauer J, Maier K, Hellstern G, Linderkamp O (2003a) Longitudinal evaluation of energy expenditure in preterm infants with birth weight less than 1000 g. *Br J Nutr*. 89(4):533-537.

Bauer K, Laurenz M, Ketteler J, Versmold H (2003b) Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks. *J Pediatr* 142(4):390-396.

Beckmann AK (2019) Stoffwechselmonitoring bei Frühgeborenen: Vergleich von indirekter Kalorimetrie, Wärmeflussmessung und Rechenalgorithmen. *Med. Dissertation*, Universität Hamburg.

Berger R (2022) Prävention und Therapie der Frühgeburt. *AWMF online (Register Nr. 015/025) Entwicklungsstufe S2k*.

[Online im Internet.] URL:

https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025I_S2k_Praevention-Therapie-Fruehgeburt_2022-09.pdf [Stand: 13. Sep. 2023, 20:01].

Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H (2019) Risikobezogene Prävention der Frühgeburt in der ambulanten Versorgung. *Dtsch Arztebl Int.* 116(50):858-864.

Bohr C (1900) Der respiratorische Stoffwechsel des Säugethierembryo. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie.* 10(1): 413-424.

Bührer C, Felderhoff-Müser U, Gembruch U, Hecher K, Kainer F, Kehl S, Kidszun A, Kribs A, Krones T, Lipp V, Maier RF, Mitschdörfer B, Nicin T, Roll C, Schindler M (2020) Frühgeborene an der Grenze zur Überlebensfähigkeit. *AWMF online (Register Nr. 024/019) Entwicklungsstufe S2k*.

[Online im Internet.] URL:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019I_S2k_Fruehgeburt_Grenze_Lebensfaehigkeit_2021-01.pdf [Stand: 24. März 2021, 17:34].

Cardoso S, Silva MJ, Guimarães H (2017) Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability. *Childs Nerv Syst.* 33(7):1053–1063.

Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM (2021) Anemia of prematurity: how low is too low?. *J Perinatol.* 41(6):1244–1257.

Cohen J, (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Aufl., *Lawrence Erlbaum Associates*, New York.

Davies P, Maconochie I (2009) The relationship between body temperature, heart rate and respiratory rate in children. *Emerg Med J.* 26(9): 641-643.

Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A (1980) Normal ECG Standards for Infants and Children. *Pediatr Cardiol.* 1(2):123-131.

Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ (2010) Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics*, 125(6):1340-1347.

De Boode WP (2010) Clinical monitoring of systemic hemodynamics in critically ill newborns. *Early Hum Dev.* 86(3):137-141.

Doubilet PM, Benson CB (1995) Embryonic Heart Rate in the Early First Trimester: What Rate is Normal?. *J Ultrasound in Med.* 14(6):431-434.

Eckstein P, Götze W, Hartl F, Rönz B, Strohe HG (1994) Kapitel D. In: Lexikon Statistik. Rönz B, Strohe HG (Hrg.) *Gabler Verlag*, Wiesbaden.

Escourrou G, Renesme L, Zana E, Rideau A, Marcoux MO, Lopez E, Gascoin G, Kuhn P, Tourneux P, Guellec I, Flamant C (2017) How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life?. *J Perinatol.* 37(9):987-993.

Euro-Peristat Project (2018) European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015.

[Online im Internet.] URL:

https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf

[Stand: 23. März 2021, 18:36].

Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D (2011) Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 377(9770):1011-1018.

Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Horne RS (2014) The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants. *Sleep Med Rev.* 18(4):299-310.

Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Odoi A, Walker AM, Horne RS (2015) Gestational Age at Birth Affects Maturation of Baroreflex Control. *J Pediatr.* 166(3):559-565.

Gemelli M, Manganaro R, Mami C, De Luca F (1990) Longitudinal study of blood pressure during the 1st year of life. *Eur J Pediatr.* 149(5): 318-320.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 371(9606):75-84.

Golder V, Hepponstall M, Yiallourou SR, Odoi A, Horn RS (2013) Autonomic cardiovascular control in hypotensive critically ill preterm infants is impaired during the first days of life. *Early Hum Dev.* 89(6):419-423.

Halliday HL (2017) The fascinating story of surfactant. *J Paediatr Child Health.* 53(4):327-332.

Hanprasertpong T, Phupong V (2006) First trimester embryonic/fetal heart rate in normal pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 274(5):257-260.

Harper RM, Hoppenbrouwers T, Sterman MB, McGinty DJ, Hodgman J (1976) Polygraphic Studies of Normal Infants during the First Six Months of Life. I. Heart Rate and Variability as a Function of State. *Pediatr Res.* 10(11):945-951.

Hering J (2009) Der postnatale Energieumsatzanstieg Frühgeborener: Biologische Konstante oder alimentäre Variable?. *Med. Dissertation.* Universität Würzburg.

Hill JR, Rahimtulla KA (1965) Heat balance and the metabolic rate of new-born babies in relation to environmental temperature; and the effect of age and of weight on basal metabolic rate. *J Physiol.* 180(2):239-265.

Humberg A, Härtel C, Rausch TK, Stichtenoth G, Jung P, Wieg C, Kribs A, von der Wense A, Weller U, Höhn T, Olbertz DM, Felderhoff-Müser U, Rossi R, Teig N, Heitmann F, Schmidtke S, Bohnhorst B, Vochem M, Segerer H, Möller J, Eichhorn JG, Wintgens J, Böttger R, Hubert M, Dördelmann M, Hillebrand G, Roll C, Jensen R, Zemlin M, Mögel M, Werner C, Schäfer S, Schaible T, Franz A, Heldmann M, Ehlers S, Kannt O, Orlikowsky T, Gerleve H, Schneider K, Haase R, Böckenholt K, Linnemann K, Herting E, Göpel W (2020) Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 105(2):190-195.

IQTIG (2016) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 Neonatologie Qualitätsindikatoren.

[Online im Internet.] URL:

https://iqtig.org/downloads/auswertung/2015/neo/QSKH_NEO_2015_BUAW_V02_2016-07-07.pdf [Stand: 25. März 2021, 18:11].

IQTIG (2017) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Neonatologie Qualitätsindikatoren.

[Online im Internet.] URL:

https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/neo/QSKH_NEO_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf [Stand: 25. März 2021, 18:12].

IQTIG (2018) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Neonatologie Qualitätsindikatoren.

[Online im Internet.] URL:

https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/neo/QSKH_NEO_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf [Stand: 25. März 2021, 18:13].

IQTIG (2019) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018 Neonatologie
Qualitätsindikatoren und Kennzahlen.

[Online im Internet.] URL:

https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/neo/QSKH_NEO_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf [Stand: 25. März 2021, 18:14].

IQTIG (2020) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 Neonatologie
Qualitätsindikatoren und Kennzahlen.

[Online im Internet.] URL:

https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/neo/QSKH_NEO_2019_BUAW_V03_2020-09-24.pdf [Stand: 25. März 2021, 18:16].

IQTIG (2021) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Neonatologie
Qualitätsindikatoren und Kennzahlen.

[Online im Internet.] URL:

https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/neo/QSKH_NEO_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf [Stand: 06. Januar 2022, 13:42].

Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, Uhrikova Z, Kolaroviszki B, Javorka M, Zibolen M (2017) Heart Rate Variability in Newborns. *Physiol Res.* 66(2):203-214.

Katona PG, Egbert JR (1978) Heart Rate and Respiratory Rate Differences Between Preterm and Full-Term Infants During Quiet Sleep: Possible Implications for Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics.* 62(1):91-95.

Kirschen GW, Singer DD, Thode HC Jr, Singer AJ (2020) Relationship between body temperature and heart rate in adults and children: A local and national study. *Am J Emerg Med.* 38(5):929-933.

Kleiber M (1932) Body size and metabolism. *Hilgardia: J Agricultural Science.* 6(11):315-353.

Kleiber M (1947) Body size and metabolic rate. *Physiol Rev.* 27(4):511-541.

Kleiber M, Cole HH, Smith AH (1943) Metabolic Rate Of Rat Fetuses In Vitro. *J Cell Physiol.* 22(2):167-176.

Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwarz TA (2010) Optimal Body Temperature in Transitional Extremely Low Birth Weight Infants Using Heart Rate and Temperature as Indicators. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 39(1):3-14.

Laburn HP, Mitchell D, Goelst K (1992) Fetal and maternal body temperatures measured by radiotelemetry in near-term sheep during thermal stress. *J Appl Physiol (1985).* 72(3):894-900.

Lara-Cantón I, Badurdeen S, Dekker J, Davis P, Roberts C, te Pas A, Vento M (2022) Oxygen saturation and heart rate in healthy term and late preterm infants with delayed cord clamping. *Pediatr Res.* 2022 Jan 7. 1-6.

Lavanga M, Heremans E, Moeyersons J, Bollen B, Jansen K, Ortibus E, Naulaers G, Van Huffel S, Caicedo A (2021) Maturation of the Autonomic Nervous System in Premature Infants: Estimating Development Based on Heart-Rate Variability Analysis. *Front Physiol.* 11:581250.

Lehmann G (1951) Das Gesetz der Stoffwechselreduktion in der höheren Tierwelt. *Z. Naturforschg. B.* 6(4):216-223.

Levine HJ (1997) Rest Heart Rate and Life Expectancy. *J Am Coll Cardiol.* 30(4):1104-1106.

Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T (2019) Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics,* 143(2):1-12.

OBGYN.net Staff (2011) Embryonic Heart Rates Compared in Assisted and Non-Assisted Pregnancies. *Contemporary OB/GYN.*

[Online im Internet.] URL:

<https://www.contemporaryobgyn.net/view/embryonic-heart-rates-compared-assisted-and-non-assisted-pregnancies> [Stand: 11. März 2021, 14:46].

Paul T, Ruschewski W, Janousek J (2019) Bradykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler (EMAH). *AWMF online (Register Nr. 023/023) Entwicklungsstufe S2k*.

[Online im Internet.] URL:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-023l_S2k_Bradykarde-Herzrhythmusstoerungen-Kinder-Jugendliche_junge_Erwachsenen-EMAH_2019-10.pdf

[Stand: 10. März 2021, 13:54].

Perez A, van der Meer F, Dominique S (2019) Target Body Temperature in Very Low Birth Weight Infants: Clinical Consensus in Place of Scientific Evidence. *Front Pediatr.* 7:227.

Pildner von Steinburg S, Boulesteix A, Lederer C, Grunow S, Schiermeier S, Hatzmann W, Schneider KM, Daumer M (2013) What is the “normal” fetal heart rate?. *PeerJ.* 1:e82.

Poets CF, Bohnhorst B, Kerst G (2020) Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Früh- und Reifgeborenen. *AWMF online (Register Nr. 024/013) Entwicklungsstufe S2k*.

[Online im Internet.] URL:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-013l_S2k_Idiopathische_Apnoen_Bradykardien_Hypoxämien_Frühgeborene_2020-06.pdf [Stand: 15. Okt. 2022, 20:49].

Randall D, Burggren W, French K (1997) Eckert Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations. 4. Aufl., *W.H. Freeman and Company*, New York.

Rubner M (1883) Ueber den Einfluss der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel. *Zeitschrift für Biologie.* 19:535-562.

Saigal S, Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 37(9608):261-269.

Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ (2020) Management of anaemia in pre-term infants. *Br J Haematol.* 188(3):354-366.

- Salafia CM, Yampolsky M (2009) Metabolic scaling law for fetus and placenta. *Placenta*. 30(5):468-471.
- Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, Vít P, Reich O, Janousek J (2008) Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young*. 18(5):467-472.
- Saugstad OD (2018) Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology*. 114(1):69-75.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2006) Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med*. 354(20):2112-21.
- Schmidt-Nielsen K (1984) Scaling: Why is animal size so important?. 1. Aufl., *Cambridge University Press*, Cambridge.
- Schmidt-Nielsen K (1997) Animal Physiology: Adaptation and Environment. 5. Aufl., *Cambridge University Press*, Cambridge.
- Semizel E, Oztürk B, Bostan OM, Cil E, Ediz B (2008) The effect of age and gender on the electrocardiogram in children. *Cardiol Young*. 18(1):26-40.
- Siassi B, Hodgman JE, Cabal L, Hon EH (1979) Cardiac and Respiratory Activity in Relation to Gestation and Sleep States in Newborn Infants. *Pediatr Res*. 13(10):1163-1166.
- Singer D (2004) Metabolic adaptation to hypoxia: cost and benefit of being small. *Respir Physiol Neurobiol*. 141(3):215-228.
- Singer D (2006) Size relationship of metabolic rate: Oxygen availability as the “missing link” between structure and function?. *Thermochimica Acta*. 446(1-2):20-28.
- Singer D (2012) Langzeitüberleben von Frühgeborenen. *Bundesgesundheitsbl*. 55(4):568-575.

Singer D (2017) Physiologie der Atmung im Kindesalter. In: Beatmung von Kindern, Neugeborenen und Frühgeborenen: Ein Leitfaden für Pädiater, Neonatologen und Anästhesisten. Humberg A, Herting E, Göpel W, Härtel C (Hrg.) *Georg Thieme Verlag KG*, Stuttgart. 33-56.

Singer D (2021) Den Mangel überleben: Natürliche Anpassungen bei Neugeborenen. *Z Geburtshilfe und Neonatol.* 225(3):203-215.

Singer D, Mühlfeld C (2007) Perinatal adaptation in mammals: The impact of metabolic rate. *Comp Biochem and Physiol A Mol Integr Physiol.* 148(4):780-784.

Singer D, van der Meer F, Perez A (2020) What Is the Right Temperature for a Neonate?. In: Pediatric and Adolescent Medicine: Innovations and Frontiers in Neonatology. Herting E, Kiess W (Hrg.) Vol. 20. *Karger*, Basel. 95-111.

Singer D, Thiede LP, Perez A (2021) Erwachsene mit Frühgeburtsanamnese: Gesundheitliche Langzeitrisiken von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen. *Dtsch Arztebl Int.* 118:521-527.

Soloveychik V, Bin-Nun A, Ionchev A, Sriram S, Meadow W (2009) Acute hemodynamic effects of caffeine administration in premature infants. *J Perinatol.* 29(3):205-208.

Speer CP (2019) Neonatologie. In: Pädiatrie. Speer CP, Gahr M, Dötsch J (Hrg.) *Springer-Verlag*, Berlin, Heidelberg. 77-133.

Stahl WR (1967) Scaling of respiratory variables in mammals. *J Appl Physiol.* 22(3):453-460.

Trotter A (2021) Qualität der Versorgung sehr kleiner Frühgeborener in Deutschland – Auswertung öffentlich verfügbarer Daten der Perinatalzentren von 2014 bis 2018. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 225(1):74-79.

Tuladhar R, Harding R, Cranage SM, Adamson TM, Horne RS (2003) Effects of sleep position, sleep state and age on heart rate responses following provoked arousal in term infants. *Early Hum Dev.* 71(2):157-169.

Tuladhar R, Harding R, Adamson TM, Horne RS (2005) Comparison of postnatal development of heart rate responses to trigeminal stimulation in sleeping preterm and term infants. *J Sleep Res.* 14(1):29-36.

Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D, Bingham R, Brissaud O, Hoffmann F, Johannesdottir GB, Lauritsen T, Maconochie I. (2021) Lebensrettende Maßnahmen bei Kindern (Paediatric Life Support, PLS) Leitlinien des European Resuscitation Council 2021. *Notf Rett Med.* 24(4):650-719.

Vincent JL (2008) Understanding cardiac output. *Crit Care.* 12(4):174.

Vogel J (2015) Prognose von Zeitreihen: Eine Einführung für Wirtschaftswissenschaftler. *Springer Gabler*, Wiesbaden.

Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE (2015) Einflussfaktoren auf die Frühgeburt in Deutschland – Analyse der für Deutschland repräsentativen KiGGS-Daten. *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* 75(8):819-826.

White CR, Seymour RS (2003) Mammalian basal metabolic rate is proportional to body mass $2/3$. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(7):4046-9.

Wieser W (1984) A distribution must be made between the ontogeny and the phylogeny of metabolism in order to understand the mass exponent of energy metabolism. *Respir Physiol.* 55(1):1-9.

Witcombe NB, Yiallourou SR, Walker AM, Horne RS (2008) Blood Pressure and Heart Rate Patterns During Sleep Are Altered in Preterm-Born Infants: Implications for Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics.* 122(6):e1242-48.

World Health Organization (1997) Thermal Protection of the Newborn: A Practical Guide. *World Health Organization* (Maternal and Newborn Health / Safe Motherhood Unit), Geneva.

Yiallourou SR, Walker AM, Horne, RS (2008) Effects of sleeping position on development of infant cardiovascular control. *Arch Dis Child.* 93(10):868-872.

Young DB (2010) Control of Cardiac Output. *Morgan & Claypool Life Sciences*, San Rafael.

11 Anhang

11.1 Statistische Ausarbeitung

Zunächst wird die Verteilung der Daten mittels deskriptiver Statistik untersucht, wobei Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, erstes Quartil, Median, drittes Quartil und Variationskoeffizient bestimmt werden.

Hypothese 1: „Die Herzfrequenz steigt im Verlauf der Aufzeichnungsperiode (auf die anhand der Körpergewichte zu erwartenden Werte) an.“

Zur Prüfung der Hypothese werden inferenzstatistische Analysen durchgeführt. Statistisch erfolgt die Betrachtung und Auswertung anhand einer komplexen Zeitreihenanalyse. Hierfür wird eine Dekomposition individuell für jeden Patienten durch ein Mehrkomponentenmodell der Zeitreihenanalyse durchgeführt:

$$x_t = m_t^1 + k_t^2 + s_t^3 + u_t^4$$

Bei einer Dekomposition handelt es sich um die Zerlegung einer Zeitreihe in unterschiedliche Komponenten (Eckstein et al. 1994). Es wird die Auflösung in eine glatte und eine zyklische Komponente durchgeführt. Die sogenannte glatte Komponente wird dabei mit $g_t = m_t + k_t$ und die zyklische Komponente mit $z_t = k_t + s_t$ beschrieben.

Die Abbildungen A 1–3 zeigen die Dekomposition der Zeitreihe beispielhaft für drei Patienten. Bei der weiteren Auswertung ist die genauere Betrachtung der Trendkomponente (Parameter der glatten Komponente) für die hier durchzuführende Analyse relevant. Bei einem Trend handelt es sich um die langfristige Veränderung der mittleren Datenreihe innerhalb einer Zeitreihe (Vogel 2015).

¹ m = Trendkomponente

² k = Konjunkturkomponente

³ s = Saisonkomponente

⁴ u = irreguläre Komponente

Es sind deutliche interindividuelle Unterschiede in den Trendkomponenten der Zeitreihen zu sehen:

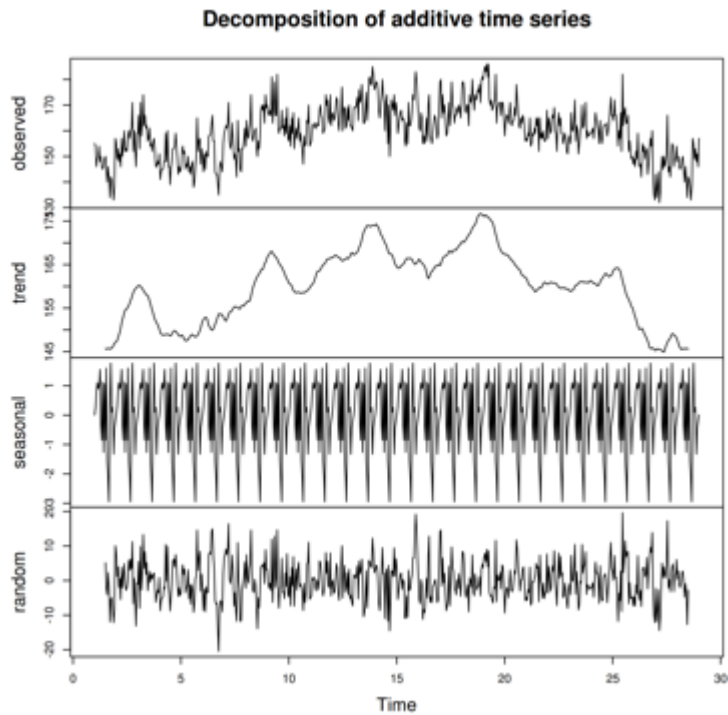


Abbildung A 1: Dekomposition einer additiven Zeitreihe beispielhaft für Patient 101 (Trendkomponente siehe zweite Zeile).

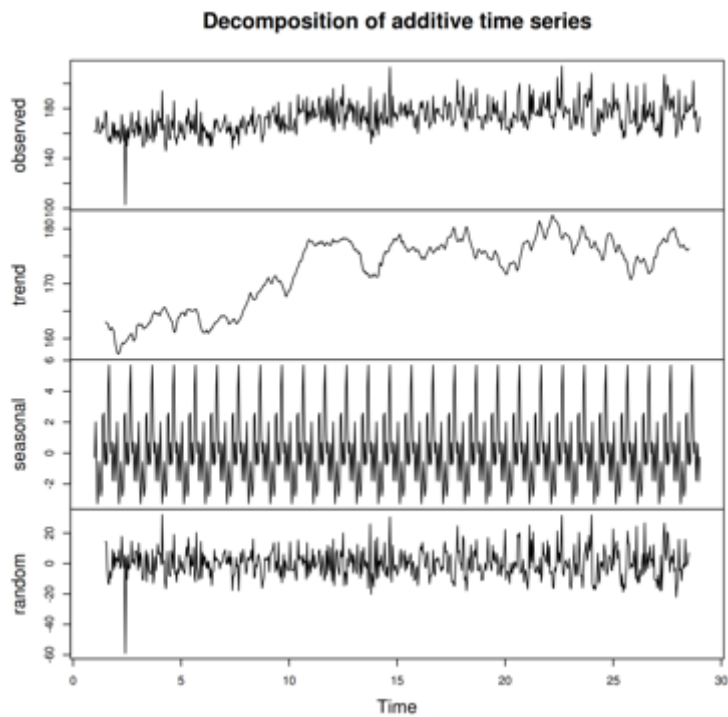


Abbildung A 2: Dekomposition einer additiven Zeitreihe beispielhaft für Patient 132 (Trendkomponente siehe zweite Zeile).

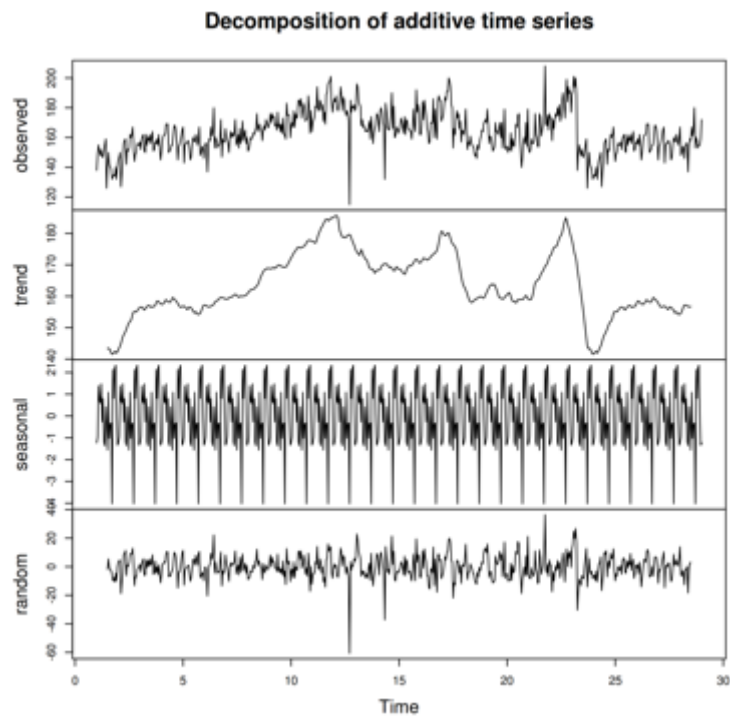


Abbildung A 3: Dekomposition einer additiven Zeitreihe beispielhaft für Patient 128 (Trendkomponente siehe zweite Zeile).

Aufgrund dieser interindividuellen Unterschiede wird die Zeitreihe gemittelt über alle eingeschlossenen Patienten (mittlere Herzfrequenz-Zeitreihe) verwendet (siehe Abbildung A 4), gemäß:

$$x_{\text{mittel}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i.$$

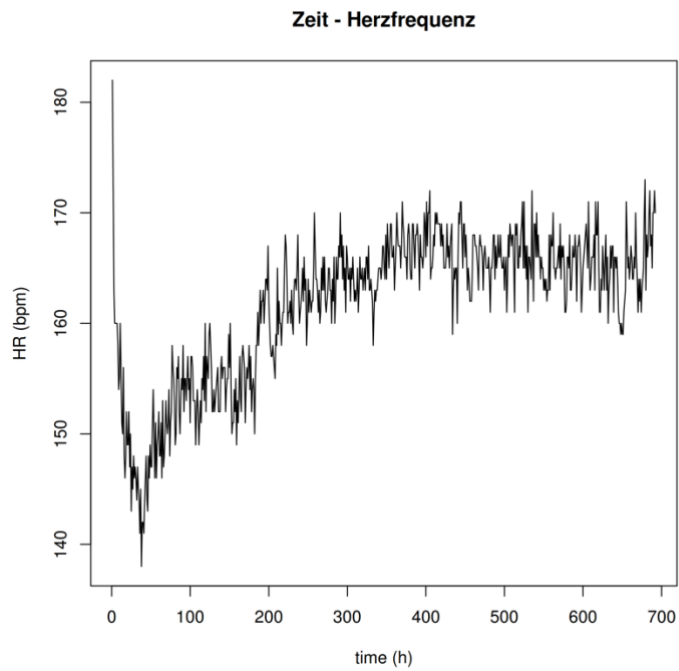


Abbildung A 4: Herzfrequenz-Zeitreihe gemittelt über die gesamte Stichprobe (x_{mittel}).

Die Zeitreihe x_{mittel} wird ebenfalls mittels Dekomposition in ihre zyklische und in ihre glatte Komponente aufgelöst. Abbildung A 5 zeigt die durch die beschriebene Zeitreihenanalyse ermittelte Trendkomponente der Zeitreihe x_{mittel} .

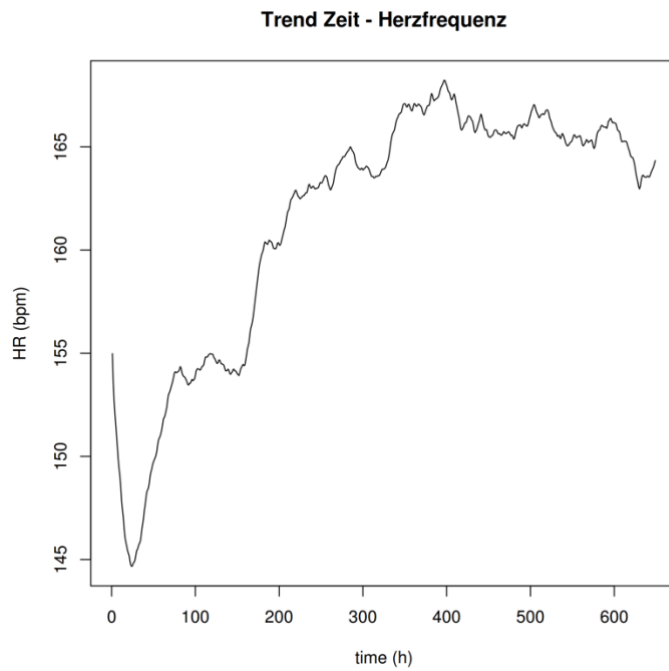


Abbildung A 5: Trendkomponente der Herzfrequenz-Zeitreihe von x_{mittel} .

Zur Überprüfung, ob die Dekomposition des Mehrkomponentenmodells eine geeignete Methode zur Datenaufbereitung von x_{mittel} darstellt, wird die Anwendung eines Glättungsfilters (Moving Average Filter) mit Fensterbreite $\eta = 25$ gewählt (siehe Abbildung A 6).

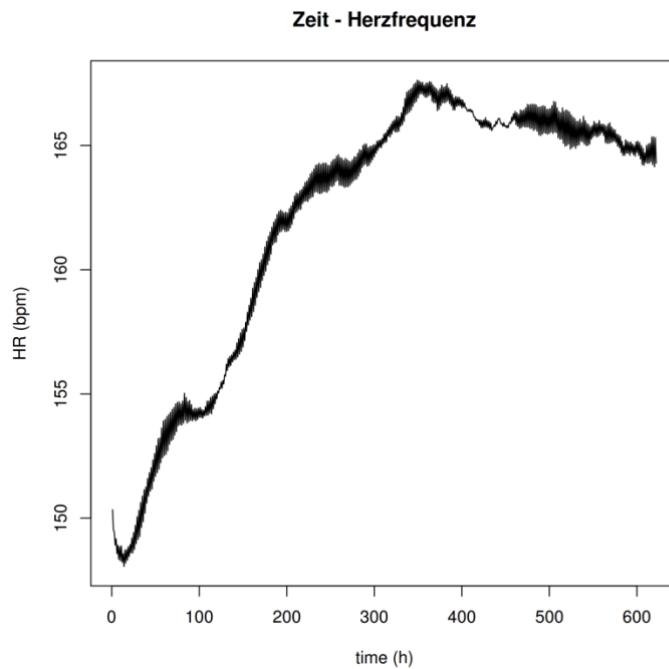


Abbildung A 6: Zeitreihe x_{mittel} bearbeitet mit einem Glättungsfiler $x_{\text{mittelglatt}}$ (Moving average filter; Fensterbreite $\eta = 25$).

Die Zeitreihen $x_{\text{mittelglatt}}$ und x_{mittel} zeigen grafisch grundsätzliche Übereinstimmungen, sodass die Dekomposition eine geeignete Methode zur Aufbereitung der ermittelten Daten darstellt. Auf die Zeitreihe x_{mittel} wird ein Regressionsmodell angewendet, um zu prüfen, ob sich der grafisch dargestellte Verlauf der Herzfrequenz-Zeitreihe (initialer Anstieg, darauffolgendes Plateau und anschließender Abfall) statistisch absichern lässt (siehe Abbildung A 7).

Das Regressionsmodell, welches auf die mittlere Herzfrequenzreihe angewendet wird, ist mit $F(1,647) = 2474,000$ $R^2 = 0,792$ statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der R^2 Wert zeigt hierbei den Prozentsatz der aufgeklärten Varianz an und liegt bei 79,2 %. Die Regressionslinie steigt zu Beginn der Aufzeichnungsperiode an. Es zeigt sich allerdings, dass insbesondere das Absinken der Herzfrequenz-Zeitreihe zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht abgebildet wird.

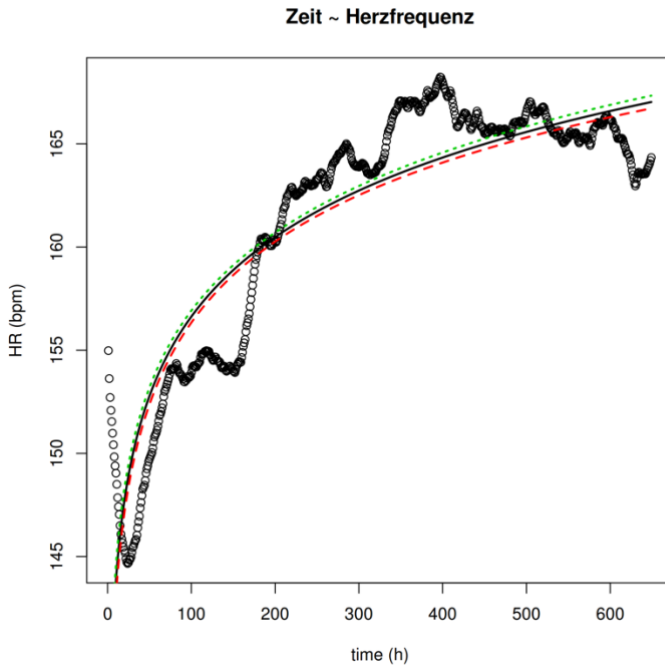


Abbildung A 7: Zeitreihenanalyse x_{mittel} mit initialem Regressionsmodell, der logarithmische Anstieg ist als durchgezogene Linie mit einem Konfidenzintervall dargestellt (gepunktete grüne, gestrichelte rote Kurve).

Um dies besser zu berücksichtigen, erfolgt die Anpassung der Modellfunktion. Das angepasste Regressionsmodell wird mittels Pearsons Produkt-Moment-Korrelation getestet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $r = 0,977$. Die Klassifizierung der Stärke des Zusammenhangs erfolgt traditionell als (Cohen 1988):

$r_{XY} = 0,10$: schwacher Zusammenhang

$r_{XY} = 0,30$: mittlerer Zusammenhang

$r_{XY} = 0,50$: starker Zusammenhang.

Daraus ergibt sich für die Zeitreihe und das angepasste Regressionsmodell ein starker Zusammenhang. Dieser ist mit $t(0,95,645) = 116,397, p < 0,001$ statistisch signifikant. Hierbei kann der initiale Anstieg, das Plateau sowie der Abfall zufriedenstellend abgebildet werden (siehe Abbildung A 8).

Hypothese 1 wird somit bestätigt.

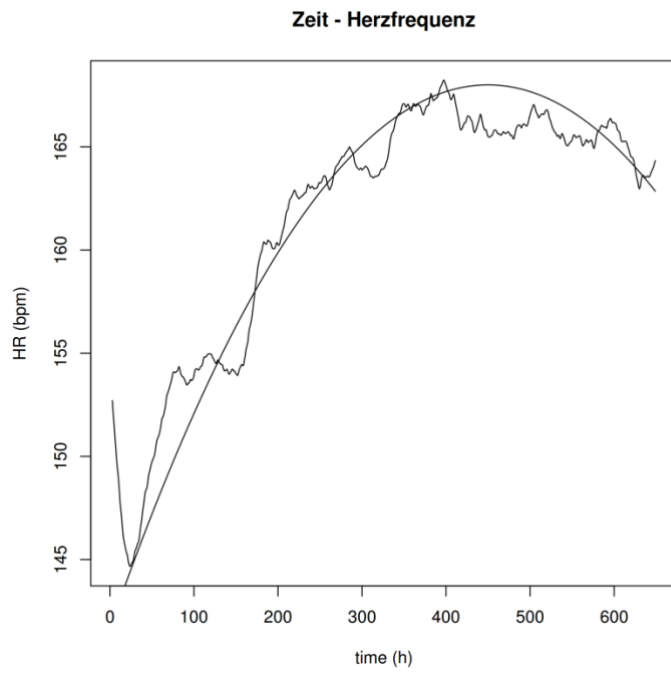


Abbildung A 8: Zeitreihenanalyse x_{mittel} mit angepasstem Regressionsmodell.

Hypothese 2: „Es bildet sich ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht gemäß dem ‚Gesetz der Allometrie‘ (abfallende Herzfrequenz mit ansteigendem Körpergewicht) heraus.“

Der Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Körpergewicht wird untersucht. Im Vergleich zur Herzfrequenz wurde das Körpergewicht nur einmal täglich ermittelt. Somit ergeben sich für das Körpergewicht deutlich weniger Datenpunkte im Vergleich zur Herzfrequenz. Abbildung A 9 zeigt das Gewicht gemittelt über die gesamte Stichprobe dargestellt als Treppenfunktion.

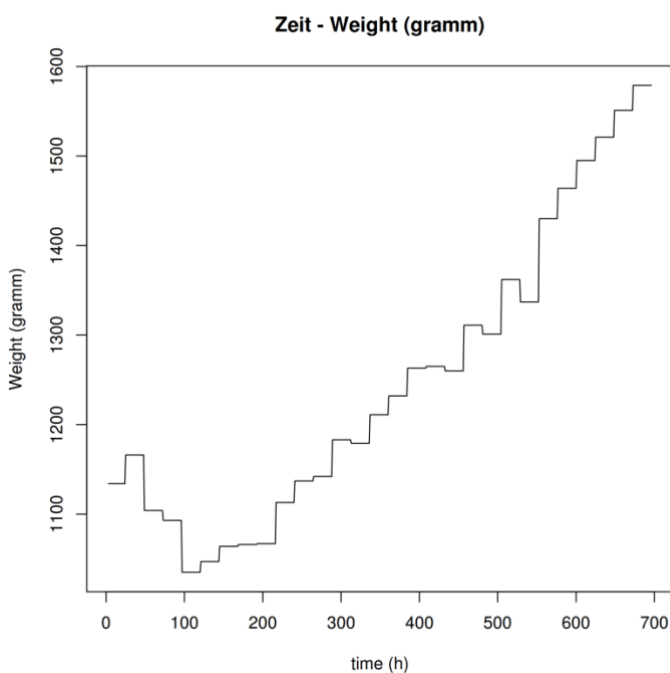


Abbildung A 9: Treppenfunktion der Körpergewichts-Zeitreihe der gesamten Stichprobe.

Methodisch ist die Treppenfunktion z. B. hinsichtlich ihrer Differenzierbarkeit problematisch. Das Gewicht ist ein träger Parameter bei dem stündliche Schwankungen nicht relevant sind. Deshalb werden die Zwischenwerte der Körpergewichts-Zeitreihe durch die Interpolation mit kubistischen Splines ergänzt. In Abbildung A 10 ist die mittlere Körpergewichts-Zeitreihe interpoliert über den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt.

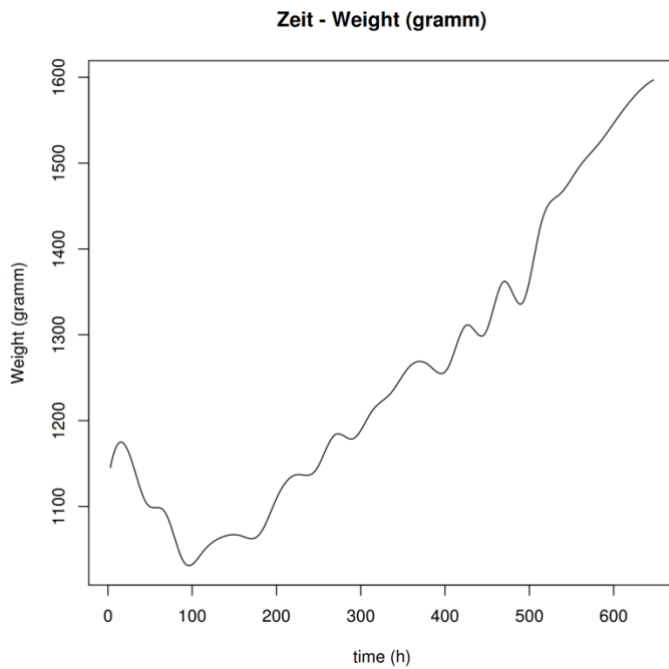


Abbildung A 10: Interpolierte Zeitreihe des gemittelten Körpergewichts der gesamten Stichprobe.

Bei Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen der Herzfrequenz und dem Körpergewicht nach dem Gesetz der Allometrie wäre in einem doppelt logarithmierten Plot eine Steigung von $\delta = -0.25$ zu erwarten. Diese Steigung entspricht dem Exponent der zugrunde liegenden Potenzfunktion. Abbildung A 11a beschreibt den Verlauf der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe in einem doppelt logarithmierten Plot. Die Abbildung A 11b ist ein Ausschnitt der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe ab einem Gewicht von ungefähr 1 400 g.

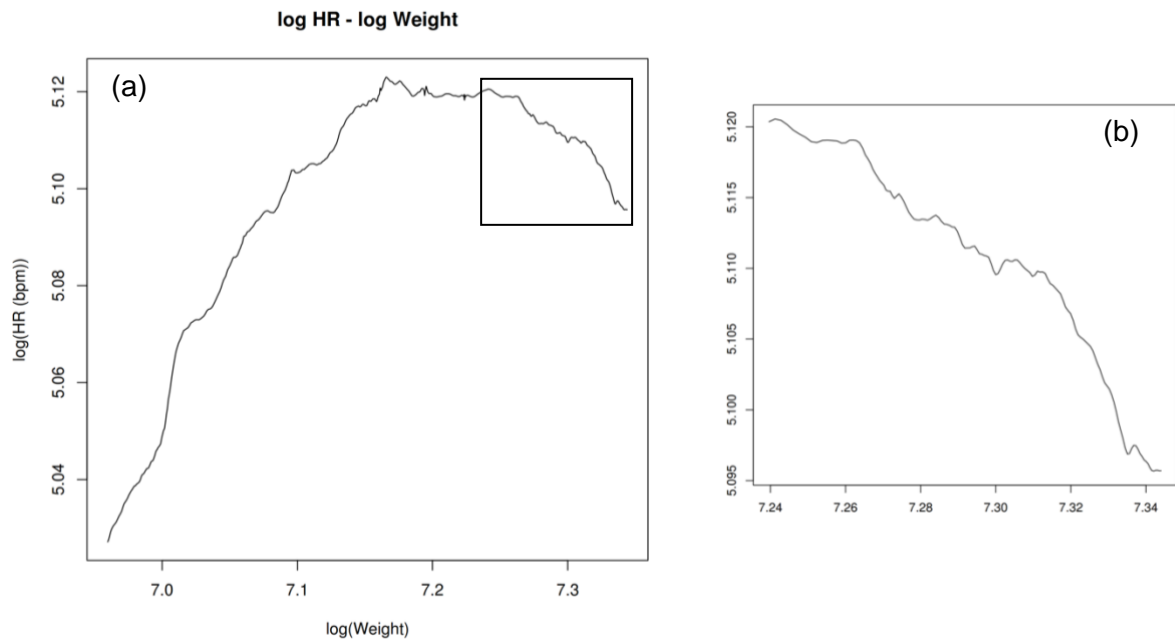


Abbildung A 11: Doppelt logarithmierter Plot der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe; (a) initialer Anstieg der Herzfrequenz mit nachfolgendem Plateau und anschließendem Absinken der mittleren Herzfrequenz; (b) Ausschnitt der Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe mit annähernd allometrischem Verlauf ab der 500. Lebensstunde (entspricht 1 500 g Körpergewicht).

Zur genauen Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Herzfrequenz und Körpergewicht wird eine Regressionsanalyse durchgeführt. Ab der 500. Lebensstunde zeigt sich eine negative lineare Beziehung von Herzfrequenz und Körpergewicht mit einem Steigungskoeffizient von $\delta = -0,243$, der somit annähernd der oben beschriebenen Steigung von $\delta = -0.25$ im Sinne des Allometriegesetzes entspricht. Mit $F(1,143) = 1777,428$; $p < 0,001$ liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Körpergewicht vor.

H_0 kann zugunsten der *Hypothese 2* abgelehnt werden.

Neben der Auswertung der gesamten Stichprobe erfolgt aufgrund der beschriebenen interindividuellen Unterschiede ebenfalls eine Auswertung für jeden einzelnen Patienten.

Für diese Analyse wird ein Algorithmus zur Identifikation von Zusammenhängen gemäß dem Allometriegesetz erstellt. Das Vorliegen der Allometrie wird hier bei Werten zwischen $\delta_{unten} = -0,275$ und $\delta_{oben} = -0,225$ angenommen. Der Algorithmus meldet folgende Parameter zurück: Liegt Allometrie vor?, Steigung, Zeitpunkt, Körpergewicht.

Abbildung A 12 zeigt beispielhaft die Auswertung eines Patienten. In Abbildung A 12a ist der Verlauf der Herzfrequenz-Zeitreihe und in Abbildung A 12b der Verlauf der Körpergewichts-Zeitreihe abgebildet. Dargestellt ist außerdem die Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe in einem doppelt logarithmierten Plot (siehe Abbildung A 12c) mit darauf angewendeter Regressionsanalyse (siehe Abbildung A 12d). In Abbildung A 12d ist die Regressionsgerade mit einem Steigungskoeffizient von $\delta = -0,274$ sowie das Konfidenzintervall abgebildet. Die Allometrie tritt bei diesem Patienten ab Stunde 251 ein.

Patient 101 - Verlauf gem. Allometriegesetz vorhanden (-0.274 ab Stunde 251)

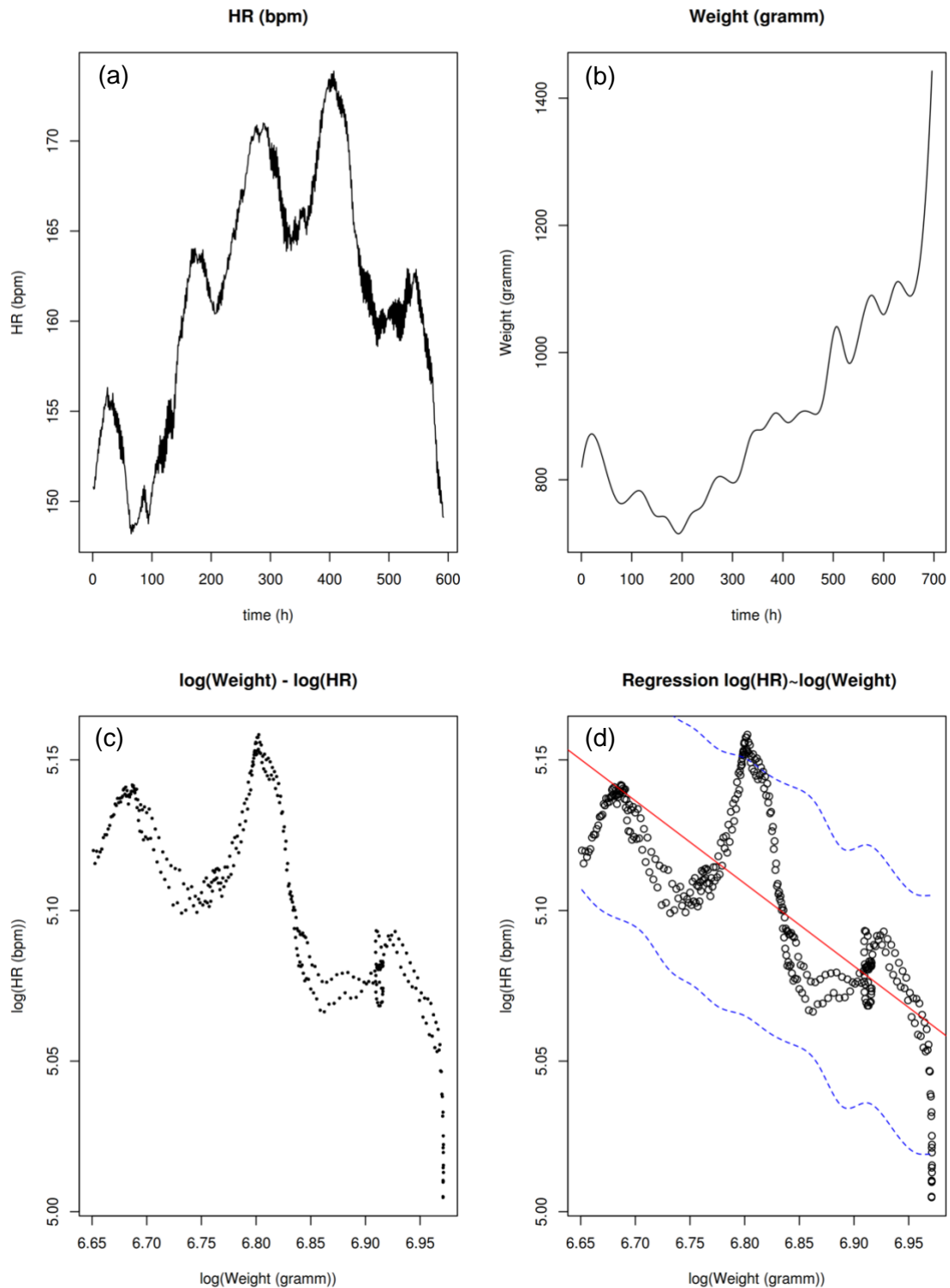


Abbildung A 12: Individuelle Analyse zum Vorliegen der Allometrie beispielhaft an Patient 101; A 12a Verlauf der Herzfrequenz; A 12b Verlauf der Körpergewichtsreihe. Die Herzfrequenz-Körpergewichts-Zeitreihe wurde in einen doppelt logarithmierten Plot überführt (A 12c) und anschließend mittels Regressionsanalyse untersucht (dargestellt mit Konfidenzintervall blau gestrichelte Kurve und Regressionsgerade rote Gerade) (A 12d).

In einem zweiten Schritt wird zur zeitlich genaueren Darstellung des Verlaufs der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Körpergewicht eine weitere Regressionsanalyse unterteilt für die ersten drei Lebenswochen und stratifiziert nach Gestationsalter durchgeführt. Die Abbildungen A 13–15 zeigen die Analysen der einzelnen Lebenswochen für die gesamte Studienpopulation.

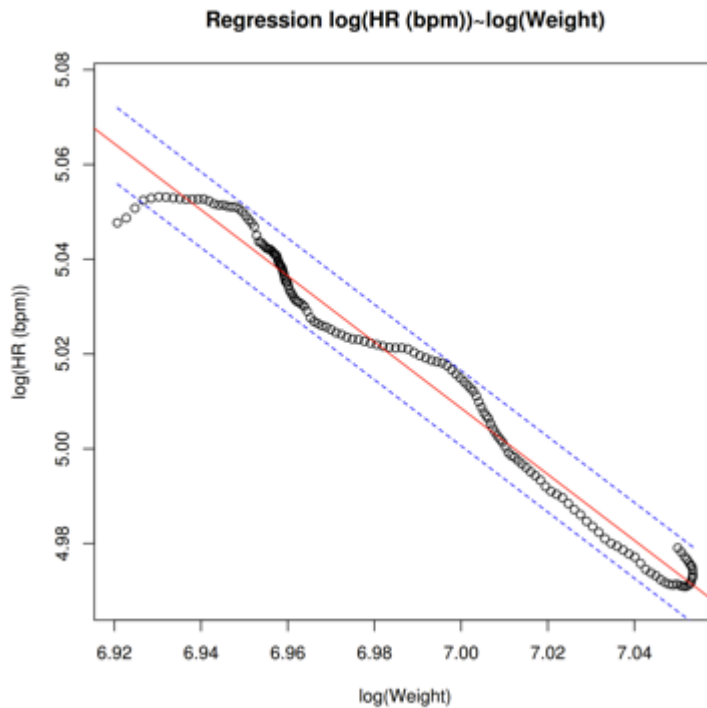


Abbildung A 13: Regressionsgerade der Herzfrequenz-Körpergewichtsreihe (rote Gerade) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (blaue gestrichelte Gerade) von der gesamten Stichprobe in der ersten Lebenswoche ($\beta_1 = -0,698$). Es zeigt sich bei zunehmendem Körpergewicht ein Absinken der Herzfrequenz.

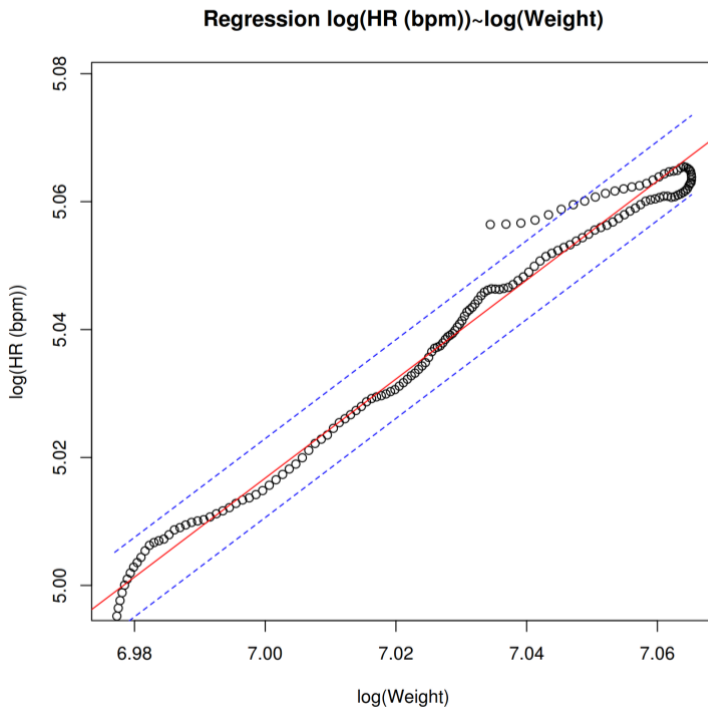


Abbildung A 14: Regressionsgerade der Herzfrequenz-Körpergewichtsreihe (rote Gerade) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (blaue gestrichelte Gerade) von der gesamten Stichprobe in der zweiten Lebenswoche ($\beta_1 = 0,774$). Es zeigt sich bei zunehmendem Körpergewicht ein Anstieg der Herzfrequenz.

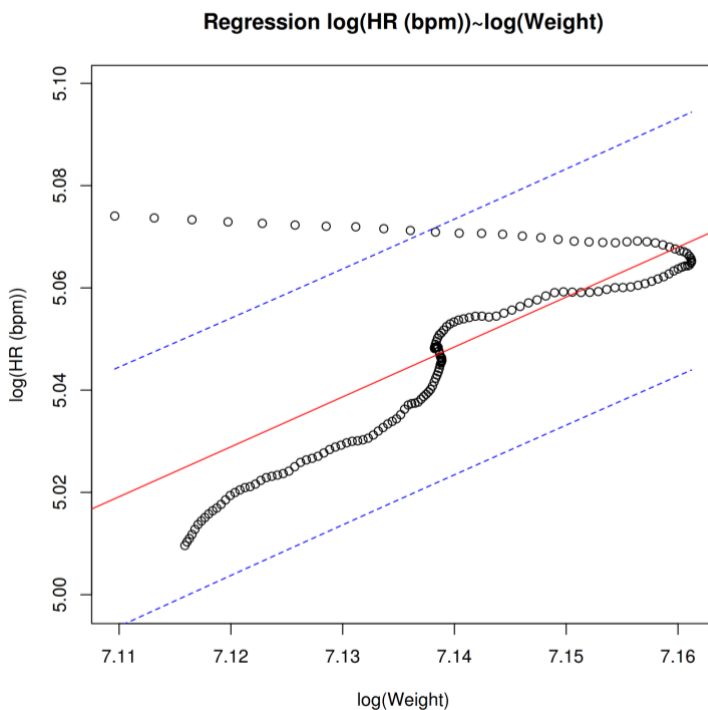


Abbildung A 15: Regressionsgerade der Herzfrequenz-Körpergewichtsreihe (rote Gerade) mit einem 95 %-Konfidenzintervall (blau gestrichelte Gerade) von der gesamten Stichprobe in der dritte Lebenswoche ($\beta_1 = 0,976$). Es zeigt sich bei zunehmendem Körpergewicht ein Anstieg der Herzfrequenz.

Hypothese 3: „Es besteht eine positive Korrelation zwischen Herzfrequenz und Körpertemperatur (Anstieg der Herzfrequenz mit ansteigender Körpertemperatur).“

Der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Körpertemperatur wird für zwei unterschiedliche Zeiträume untersucht: vor und nach dem Eintreten der Allometrie (nach der 500. Lebensstunde). Es wird jeweils eine Regressionsanalyse durchgeführt. In Abbildung A 16a ist die Regressionsgerade mit einem 95 %-Konfidenzintervall vor dem Eintreten der Allometrie dargestellt. Die Regressionsanalyse zeigt mit $F(1, 140) = 1,452$ keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,229$). Für den Zeitraum nach dem Eintreten der Allometrie kann in der Regressionsanalyse mit $F(1, 162) = 0,23$ ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,632$) (siehe Abbildung A 16b).

H_0 kann nicht zugunsten von *Hypothese 3* abgelehnt werden.

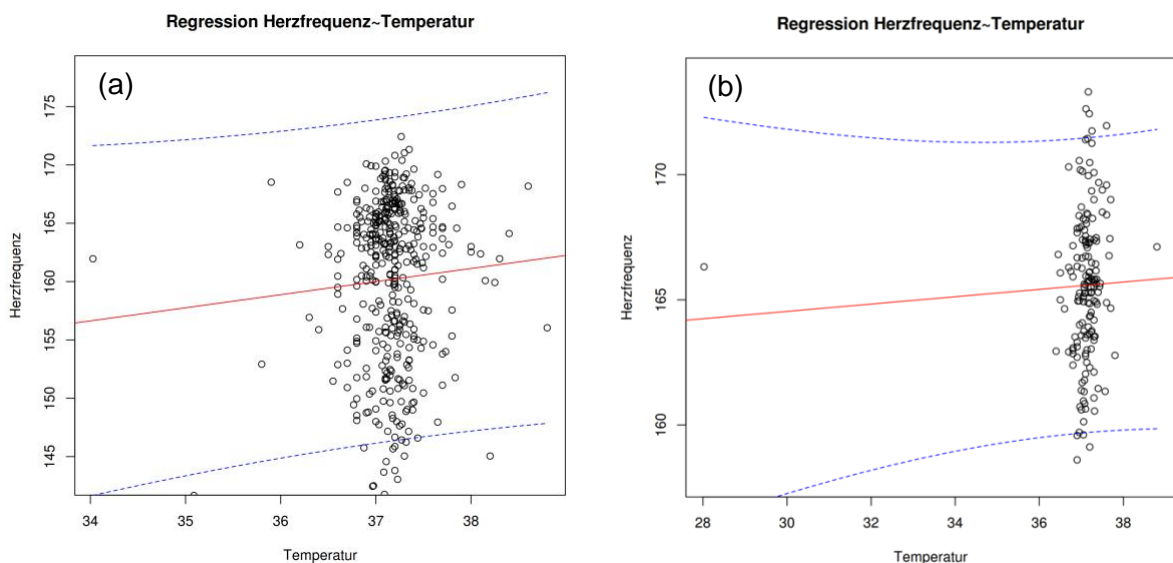


Abbildung A 16: Regressionsanalyse (Regressionsgerade rote Gerade, 95 %-Konfidenzintervall blaue Kurve) sowohl vor (A 16a) als auch nach (A 16b) dem Eintreten der Allometrie.

11.2 Formulare

Informations- und Einwilligungsbogen

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin

Dr. med. Anna Perez, MPH

Fachärztin für Kinder- & Jugendmedizin

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52

D - 20246 Hamburg

Telefon: + 49 (0) 152 22827141

Email: a.perez@uke.de

Information und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Beobachtungsstudie

Analyse der Herzfrequenz von Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht innerhalb der ersten vier Lebenswochen – worauf zielen wir hin?

Sehr geehrte Eltern,

wir laden Sie und Ihr Kind herzlich ein, an unser Beobachtungsstudie zum Thema „*Analyse der Herzfrequenz von Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht innerhalb der ersten vier Lebenswochen*“ teilzunehmen. Sie werden in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch hierüber aufgeklärt und erhalten mit diesem Schreiben die wichtigsten Informationen schriftlich.

Beobachtungsstudien beschäftigen sich mit Patientendaten, welche innerhalb der normalen (Routine-) Patientenversorgung dokumentiert werden. Hierbei werden diese Patientendaten aufgezeichnet und anschließend von dem Studienteam ausgewertet. Diese Studien sind von besonderer Bedeutung, um zusätzliche Erkenntnisse über den derzeitigen Stand der medizinischen Versorgung zu erhalten und so die Behandlung von Patienten stetig zu verbessern.

Ziel des Forschungsprojekts

Derzeit ist die Anzahl der Studien, die sich mit der Herzfrequenz von Frühgeborenen beschäftigt, begrenzt. Es ist zum jetzigen Zeitpunkt lediglich bekannt, dass sich die Herzfrequenz eines reifen Neugeborenen in den ersten Lebenswochen verändert.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Herzfrequenz eines Frühgeborenen innerhalb der ersten vier Lebenswochen zu analysieren. Hierzu wird im Rahmen dieser Studie der Verlauf der Herzfrequenz Ihres Kindes beobachtet.

In diesem Zusammenhang möchten wir außerdem untersuchen, ob das Alter, die Körpertemperatur und weitere Parameter Ihres Kindes einen Einfluss auf die Herzfrequenz haben. Hierdurch erhoffen wir uns eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und den weiteren Faktoren zu erhalten, um die klinische Entwicklung eines Frühgeborenen besser zu verstehen.

Mit der Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie tragen Sie in großem Maße dazu bei, notwendige Kenntnisse über dieses sehr wichtige Thema zu gewinnen.

Ablauf der Studie

Ihr Kind wird während der ersten Lebenswochen auf der neonatologischen Intensivstation fachgerecht behandelt und nach dem derzeitigen medizinischen Standard versorgt. Unabhängig von dieser Studie gehört es zur klinischen Routine, dass während der gesamten Zeit Daten (beispielsweise Herzfrequenz, Gewicht, Alter, Atemfrequenz) Ihres Kindes aufgezeichnet werden. An dieser Studie werden 30 Patienten teilnehmen. Von den Teilnehmern werden die Daten vom 1. Lebenstag beginnend bis zum 28. Lebenstag in einer speziell für diese Studie entwickelten, passwortgeschützten Datenbank übertragen. Nach der Erfassung der Daten werden die Parameter analysiert und ausgewertet.

Die Behandlung Ihres Kindes bleibt während des gesamten Zeitraumes auf der neonatologischen Intensivstation unbeeinflusst.

Risiken der Teilnahme

Die innerhalb dieser Studie erhobenen klinischen Daten werden während des normalen klinischen Alltags ermittelt und notiert. Es werden keine zusätzlichen studienspezifischen Maßnahmen durchgeführt. Da es sich bei der gesamten Erhebung der Daten um Parameter handelt, die zur klinischen Routine gehören, sind keine zusätzlichen Risiken und Belastungen für Ihr Kind durch diese Studie zu erwarten.

Nutzen der Studie

Die Analyse der aufgezeichneten Daten kann zu einem besseren Verständnis des Verlaufs der Herzfrequenz und sie beeinflussender Faktoren bei Frühgeborenen beitragen. Die verbesserte Kenntnis über die Zusammenhänge kann in Zukunft bei Frühgeborenen zu einer genaueren Einschätzung des Gesundheitszustandes führen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie ist freiwillig und unentgeltlich. Für die Teilnahme entstehen Ihnen keine Kosten.

Sollten Sie sich gegen eine Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie entscheiden, entsteht Ihrem Kind dadurch kein Nachteil in der weiteren Behandlung.

Wenn Sie sich für eine Teilnahme Ihres Kindes entscheiden, haben Sie nachfolgend jederzeit das Recht Ihre Einwilligung vollständig oder in Teilen ohne Angaben von Gründen zu widerrufen, ohne dass Ihnen oder Ihrem Kind daraus ein Nachteil entsteht. Durch den Widerruf der Einwilligung wird jedoch die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung nicht berührt. Es gibt Ausnahmen, nach denen die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs erhobenen Daten weiter verarbeitet werden dürfen, z. B. wenn die weitere Datenverarbeitung zur Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich ist.

Datenschutz

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen, persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ für die Dauer von 5 Jahren gespeichert. Die persönlichen Daten werden aus folgenden Quellen erhoben: analoge Patientenakten, Krankenhausinformationssysteme Soarian® und Viewpoint sowie Monitoraufzeichnungen der jeweiligen Studienteilnehmer.

Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z. B. Teile des Geburtsdatums) durch eine mehrstellige Zahlenkombination ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben der Studienleiterin und für die Datenverarbeitung verantwortliche Frau Dr. med. Anna Perez MPH, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin in der Klinik der Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf auch Prof. Dr. med. Dominique Singer, ärztlicher Leiter der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, sowie Lisa Pauline Huth, Studentin der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert².

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter, seine oben beschriebenen Mitarbeiter sowie Herrn Sebastian Runge, statistischer Berater der Studie, erfolgt in pseudonymisierter¹ Form. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt ausschließlich in anonymisierter² Form.

Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DSGVO festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. DSGVO):

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden Patientendaten zu erhalten (auf Wunsch einschließlich einer unentgeltlichen Überlassung einer Kopie) sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung oder Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen.

Sie haben weiter das Recht, von Ihnen bereitgestellte Daten in einem standardisierten elektronischen Format zu erhalten oder an eine von Ihnen genannte Stelle übermittelt zu bekommen (Recht auf Datenübertragbarkeit).

Im Falle eines Widerrufs werden Ihre auf Grundlage der Einwilligung gespeicherten Patientendaten gelöscht. Wenn eine Löschung nicht oder nicht mit zumutbarem technischem Aufwand möglich ist, werden die Patientendaten anonymisiert², indem der zugeordnete Identifizierungscode gelöscht wird. Die Anonymisierung² der Patientendaten kann allerdings eine spätere Zuordnung von Informationen zur Person über andere Quellen niemals völlig ausschließen. Eine Löschung bereits anonymisierter² Daten ist nicht möglich. Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Studienleiter Ihres Prüfzentrums.

Sollten Sie Fragen zur Datenverarbeitung haben, können Sie sich für weitere Auskünfte an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wenden:

Matthias Jaster

Martinistraße 52

20246 Hamburg

Tel. 040/7410 56890

E-Mail:m.jaster@uke.de

Darüber hinaus haben Sie die Möglichkeit, sich mit einer Beschwerde an die zuständige Datenschutzaufsichtsbehörde zu wenden. Dies ist im Regelfall die oder der Landesbeauftragte für den Datenschutz des Bundeslandes, in dem Ihr Kind behandelt wurde. Für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zuständig ist:

Der Hamburgische Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit

Ludwig-Erhard-Straße 22

20459 Hamburg

mailbox@datenschutz.hamburg.de

<https://www.datenschutz-hamburg.de/>

¹ Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

² Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

Einwilligungserklärung

Ich willige in die Teilnahme an dem oben beschriebenen Forschungsvorhaben ein: ja / nein

Ich willige in den oben beschriebenen Datenschutz für dieses Forschungsvorhaben ein: ja / nein

Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet: ja / nein

Mir wurden Abschriften/Kopien der Information und Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Datum	Vor- und Zunahme	Unterschrift der Mutter
-------	------------------	-------------------------

Datum	Vor- und Zunahme	Unterschrift des Vaters
-------	------------------	-------------------------

Ich bestätige, die Eltern aufgeklärt und eine unterzeichnete Kopie des Informationsblattes und der Einwilligungserklärung ausgehändigt zu haben.

Datum	Vor- und Zunahme	Unterschrift der Ärztin / des Arztes
-------	------------------	--------------------------------------

Bei Problemen oder Fragen sind die Studienverantwortlichen jederzeit zu erreichen:

Dr. med. Anna Perez

Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Tel. : + 49 (0) 152 22827141, E-Mail: a.perez@uke.de

12 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dominique Singer für die Bereitstellung des Themas, die tatkräftige Unterstützung sowie seine ausdauernde Geduld bedanken. Ohne seine kompetente und motivierende Art hätte ich die Arbeit nicht durchführen und beenden können.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Anna Perez, die mich während der gesamten Zeit mitbetreut und unterstützt hat. Des Weiteren danke ich Herrn Sebastian Runge für die Hilfe bei der statistischen Ausarbeitung und die Erläuterung der Zeitreihenanalyse. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei dem gesamten Team der neonatologischen Intensiv- und Frühgeborenenstation, die durch ihre unermüdliche tägliche Arbeit diese Studie ermöglicht haben. Ein besonderer Dank gilt den Eltern der Frühgeborenen die sich dazu bereiterklärt haben, bei dieser Studie teilzunehmen.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meiner Schwester, dass sie mir während der gesamten Zeit zur Seite gestanden, die Arbeit korrekturgelesen und wertvolle Ratschläge gegeben haben. Meinen Schwiegereltern danke ich, dass sie mir durch die regelmäßige Betreuung meines Sohnes die Zeit und Ruhe gegeben haben, die Doktorarbeit zu finalisieren.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mich seit Beginn unterstützen, mir das Studium ermöglicht und mir den Rücken freigehalten haben, um diesen Lebensweg zu gehen.

Besonders danke ich meinem Mann, der mich durch die Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet hat. Danke für den nie endenden Zuspruch, die fortwährende Motivation, die beharrliche Geduld und die Freiräume diese Arbeit zu beenden.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Sohn bedanken, der mich über weite Strecken dieser Arbeit begleitet und immer für die nötige Abwechslung gesorgt hat.

13 Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit „*Analyse des postnatalen Herzfrequenzverlaufs bei sehr kleinen Frühgeborenen*“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: