

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen –
sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien
frühzeitig zu erkennen?**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Caterina Francesca Mokwa

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Thomas Meißner

Zweitgutachter: Prof. Dr. phil. nat. Christian Herder

***“Biochemists draw the map of the roads,
clinical investigators try to measure the traffic along them
and the practicing clinician decides on which road to go...”***

Puchalski, M., Russell, T., Karlsen, K., (2018), Neonatal Hypoglycemia:
Is There a Sweet Spot? Crit Care Nurs Clin North Am, 30(4), 467-480

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hoermann, H., Mokwa, A., Roeper, M., Salimi Dafsari, R., Koestner, F., Hagenbeck, C., Mayatepek, E., Kummer, S., Meissner, T., (2022), Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. The Journal of Pediatrics, (245), 22-29 (1)

Zusammenfassung

In diversen nationalen Leitlinien wird ein Blutglukose (BZ) -Screening für Neugeborene mit Risikofaktoren für eine neonatale Hypoglykämie und symptomatische Neugeborene empfohlen. Die Herausforderung dieser Leitlinien besteht einerseits darin hypoglykämische Hirnschädigungen zu vermeiden, andererseits keine unnötigen Kontrollen des BZ-Wertes vorzunehmen.

Symptome, die bei Neugeborenen beobachtet werden, könnten auf einen niedrigen BZ-Wert hinweisen. Bisher gibt es keine Studien, die die Verlässlichkeit spezifischer Symptome zur Erkennung von Hypoglykämien untersucht haben. Außerdem fehlen Kenntnisse über den Zusammenhang von Symptomen und dem Vorhandensein alternativer Energiequellen wie z.B. der Konzentration des Ketonkörpers β -Hydroxybutyrat (BHB) im Blut.

Das Ziel dieser Dissertation war es zu überprüfen, ob Symptome sensitiv genug sind neonatale Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren. Es sollten Erkenntnisse über Symptome bei unterschiedlichen BZ-Wertebereichen sowie die Übereinstimmung der Aussagen verschiedener beurteilender Personen gewonnen werden.

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 145 Neugeborene mit und ohne Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien untersucht. Vor der BZ- und BHB-Messung wurden Videoaufnahmen der Neugeborenen an insgesamt 430 verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden aufgenommen, um mögliche Symptome zu erfassen. Alle Videos wurden jeweils von 8 – 10 Personen (Hebammen, Kinderkrankenpflegerinnen, Neonatologen) analysiert. Mithilfe der Videoaufnahmen war ein sicheres Erkennen selbst eines niedrigen BZ-Wertes (< 30 mg/dl) nicht möglich. Die Sensitivität einen BZ-Wert < 55 mg/dl zu erkennen, lag bei sieben beurteilenden Personen ≤ 30 %. Bei einem BZ-Wert zwischen 46 und 54 mg/dl zeigten Neugeborene bereits signifikant häufiger Symptome als bei einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl. Videos von hypoglykämischen Neugeborenen mit erhöhten BHB-Werten $\geq 1,1$ mmol/l war die durchschnittliche Anzahl der beobachteten Symptome pro beurteilende Person pro Video signifikant höher verglichen mit BHB-Werten zwischen 0,2 - 1,0 und $\leq 0,1$ mmol/l.

Insbesondere milde, aber auch schwere neonatale Hypoglykämien waren für das Personal auf den Videos nur teilweise zu erkennen. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass zumindest ein Teil der milden Hypoglykämien (BZ-Wert 46 - 54 mg/dl) klinisch relevant ist, da auch bei den Neugeborenen mit BZ-Werten in diesem Bereich vermehrt Symptome gesehen wurden. Die interpersonellen Unterschiede in der Beurteilung der Symptome deuten darauf hin, dass ein besseres Erkennen von Hypoglykämien möglicherweise erlernbar sein könnte. Ein strukturiertes BZ-Screening insbesondere für Risiko-Neugeborene bleibt jedoch weiterhin essenziell, da ein sicheres Erkennen von Hypoglykämien anhand von Symptomen nicht möglich ist. Zudem sollte überdacht werden, ob es bei Leitlinien zum Umgang mit neonatalen Hypoglykämien sinnvoll ist, zwischen asymptomatischen und symptomatischen Hypoglykämien zu unterscheiden. Es besteht die Gefahr eines systematischen Übersehens der Hypoglykämien, welche schließlich das Risiko für neurologische Beeinträchtigungen erhöhen kann.

In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob mit gezielten Schulungen zu Symptomen die Sensitivität zur Erkennung von Hypoglykämien erhöht werden kann.

Summary

In various national guidelines it is recommended to screen blood glucose (BG) in newborns with risk factors for neonatal hypoglycemia and symptomatic newborns. On the one hand the challenge for such guidelines is to avoid hypoglycemic brain damage and on the other hand not to carry out unnecessary checks on the BG value.

Clinical signs seen in newborns may indicate low BG. So far, there are no studies examining the reliability of specific clinical signs for the detection of hypoglycemia. In addition, there is a lack of knowledge in the correlation between clinical signs and the presence of alternative energy sources such as the concentration of ketone body β -hydroxybutyrate (BHB) in the blood.

The aim of this doctoral thesis was to examine whether clinical signs are sensitive enough to identify neonatal hypoglycemia at an early stage. Findings about clinical signs in different BG value ranges as well as agreement on statements of different observing persons should be obtained.

In a prospective cohort study, 145 newborns with and without risk factors for neonatal hypoglycemia were examined. Before the BG and BHB measurements, the newborns were videotaped at a total of 430 different measurement times within the first 72 hours of life to record possible clinical signs. All videos were analyzed by 8 – 10 persons (midwives, pediatric nurses, neonatologists). With the help of the video recordings it was not possible to reliably identify even low BG values (< 30 mg/dl). The sensitivity to detect a BG value < 55 mg/dl was $\leq 30\%$ for seven observing persons. With a BG value between 46 and 54 mg/dl newborns already showed significantly more clinical signs than with a BG value > 55 mg/dl. On the videos of hypoglycemic newborns with elevated BHB levels ≥ 1.1 mmol/L the average number of observed clinical signs per assessor per video was significantly higher compared to BHB levels between 0.2 -1.0 and ≤ 0.1 mmol/l.

In particular, mild but also severe neonatal hypoglycemia could only partially be recognized from the videos. Nevertheless, the results show that at least part of mild hypoglycemia (BG value 46 – 54 mg/dl) is clinically relevant, since clinical signs were also more often seen in newborns with BG values in this range. The interpersonal differences in the assessment of clinical symptoms indicate that better recognition of hypoglycemia could possibly be learned. However, structured blood glucose screening, especially for high-risk newborns remains essential, as it is currently not possible to reliably identify hypoglycemia based on clinical signs. Furthermore, it should be reconsidered whether in guidelines for managing neonatal hypoglycemia it makes sense to differentiate between asymptomatic and symptomatic hypoglycemia. There is a risk of systematically overlooking hypoglycemia which can eventually increase the risk of neurological impairment.

Further studies should investigate whether targeted training on clinical signs can increase the sensitivity for detecting hypoglycemia.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA	<i>Appropriate for Gestational Age</i> (Gewicht \geq 10. - \leq 90. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter)
BG	<i>Blood glucose</i>
BHB	β -Hydroxybutyrat
BP	Beurteilende Person
BZ	Blutzucker (Blutglukose)
k. A.	Keine Angabe
KI	Künstliche Intelligenz
LGA	<i>Large for Gestational Age</i> (Gewicht $>$ 90. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter)
M	Mittelwert
n	<i>Number</i> (Anzahl)
R	<i>Range</i> (Wertebereich)
SDS	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SEM	<i>Standard Error of the Mean</i> (mittlerer Fehler des Mittelwertes)
SGA	<i>Small for Gestational Age</i> (Gewicht $<$ 10. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter)
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> (Leitlinie zum Umgang mit neonatalen Hypoglykämien)
SSW	Schwangerschaftswoche

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Perinataler Glukosestoffwechsel	1
1.2	Hypoglykämie des Neugeborenen	2
1.2.1	Definition	2
1.2.2	Risikofaktoren	3
1.3	Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen	4
1.3.1	Hypoglykämie des Neugeborenen mit Symptomen	4
1.3.2	Hypoglykämie des Neugeborenen ohne Symptome	8
1.3.3	Neugeborene mit Symptomen ohne Hypoglykämie	10
1.4	Folgen der Hypoglykämie des Neugeborenen	10
1.5	Ketonkörper als alternative Energiequelle	13
1.5.1	Ketonkörper im postnatalen Stoffwechsel	13
1.5.2	Bedeutung von Ketonkörpern als alternative Energiequelle für das Gehirn	15
1.5.3	Alternative Energiequellen als mögliche Ursachen einer asymptomatischen Hypoglykämie des Neugeborenen	16
1.6	Ziele der Arbeit	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Ethikvotum	18
2.2	Studiendesign	18
2.3	Blutzucker- und β-Hydroxybutyratmessungen	19
2.4	Videodokumentation	19
2.5	Statistische Analyse	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Klinische Charakteristika der untersuchten Neugeborenen	22
3.2	Analyse der Videos	24
3.2.1	Klinischer Verdacht von niedrigen BZ-Werten	25
3.2.2	Erkennen von Symptomen	27
3.2.3	β-Hydroxybutyrat	29

4.	Diskussion	31
4.1	Einleitung	31
4.2	Videoanalyse	31
4.2.1	Einschätzen der BZ-Werte der Neugeborenen auf den Videos	31
4.2.2	Unterschiede zwischen den beurteilenden Personen	32
4.2.3	Analyse verschiedener BZ-Wertbereiche auf den Videos	32
4.2.4	Erkennen spezifischer Symptome auf den Videos	34
4.2.5	Zusammenhang zwischen β-Hydroxybutyrat-Konzentrationen und Symptomen	35
4.3	Klinische Relevanz	37
4.4	Stärken und Schwächen der Studie	40
4.5	Ansätze und Verbesserungsvorschläge für weiterführende Studien	41
4.6	Schlussfolgerungen	44
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	45
6	Anhang	51
6.1	Elterninformation zur Studie und zum Datenschutz	51
6.2	Einwilligungserklärung zur Studie und zum Datenschutz	57
6.3	Anamnesebogen	59
6.4	Nahrungsprotokoll	60
6.5	Beobachtungsbogen	61
6.6	Fragebogen Videoanalyse	62
6.7	Interviews mit den beurteilenden Personen	63

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob eine Hypoglykämie bei Neugeborenen anhand von Symptomen für medizinisches Personal erkennbar ist.

Der Begriff „Symptome“ umfasst alle beobachteten Auffälligkeiten bei den beschriebenen Neugeborenen.

Um die Bedeutung der Fragestellung der Dissertation besser einordnen zu können, werden im Folgenden sowohl der perinatale Glukosestoffwechsel als auch die Hypoglykämie bei Neugeborenen erläutert.

1.1 Perinataler Glukosestoffwechsel

Prä- und postnatal ist Glukose das wichtigste Substrat für die Energieproduktion des Körpers (2). In der pränatalen Periode wird der Fetus kontinuierlich über die Plazenta mit Glukose versorgt (3). Zwischen der 36. - 40. Schwangerschaftswoche (SSW) liegt der BZ-Wert nach einer zwölfstündigen Fastenperiode bei einer Nicht-Risiko-Schwangerschaft im fetalen Blut bei $48 \pm 4,9$ mg/dl und damit nur geringfügig unter dem BZ-Wert der Mutter ($58 \pm 6,1$ mg/dl) (4). Der Konzentrationsgradient der Glukose des mütterlichen Blutes zum fetalen Blut wird durch den BZ-Verbrauch der Plazenta und des Fetus bestimmt (3). Im letzten Trimester der Schwangerschaft findet aufgrund der größer werdenden Oberfläche der Plazenta und der Dichte an Glukosetransportproteinen der größte transplazentare Glukosetransport statt (5).

Nach der Geburt wird die kontinuierliche Glukosezufuhr unterbrochen (2). Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden BZ-Wertes benötigt das Neugeborene adäquate endokrine und metabolische Anpassungsmechanismen (6). Durch die Aktivierung des Hormons Glukagon wird Glukose aus den Glykogenspeichern der Leber in den Blutkreislauf freigesetzt (Glykogenolyse) (7, 8). Weiterhin kann Glukose aus den Metaboliten Laktat, Pyruvat und Alanin gebildet werden (Glukoneogenese) (7, 9). Die Ausschüttung von Insulin, das die Glykogenolyse und Glukoneogenese hemmt sowie den BZ-Wert senkt, wird reduziert (8). Mögliche Gründe für das postnatale Sinken der Insulinkonzentration und den Anstieg der Glukagonkonzentration im Blut sind der Abfall der Glukose und die Steigerung der Katecholaminkonzentration im Blut durch die Stresssituation während der Geburt (10). Harris et al. untersuchten 2020 im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie die postnatale Veränderung der Glukosekonzentration im Plasma und kontinuierlich im

Interstitium bei 67 reifen AGA-Neugeborenen („*Appropriate for Gestational Age*“; Gewicht $\geq 10.$ - $\leq 90.$ Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter) ab der zweiten bis zur 120. Lebensstunde (11). Sie beobachteten, dass der durchschnittlich gemessene BZ-Wert während der ersten 18 Lebensstunden anstieg (11). Anschließend blieb der durchschnittlich gemessene BZ-Wert bis zur 48. Lebensstunde mit Werten von 59 ± 11 mg/dl konstant (*Range* (R) 30 – 99 mg/dl) (11). Anschließend stieg der mittlere BZ-Wert zwischen der 48. und 72. Lebensstunde an und stabilisierte sich im Bereich von BZ-Werten, wie man sie bei Erwachsenen misst (83 ± 13 mg/dl (R 43 - 119 mg/dl)) (11). Dies zeige laut Harris et al., dass die Anpassung des Glukosemetabolismus der Neugeborenen nach ca. drei Tagen abgeschlossen ist (11). Die BZ-Werte der Neugeborenen zeigten jedoch eine ausgeprägte Variabilität (11).

1.2 Hypoglykämie des Neugeborenen

1.2.1 Definition

Die Hypoglykämie bei Neugeborenen ist eine der häufigsten Komplikationen, die während der Neonatalperiode auftreten kann (12). Sie betrifft bis zu 15 % aller Neugeborenen (13). Allerdings werden die Definition der neonatalen Hypoglykämie und die Grenzwerte für die Behandlung bis heute kontrovers diskutiert (12, 14, 15). Aufgrund unzureichender epidemiologischer Daten sowie Ergebnisse physiologischer und elektrophysiologischer Untersuchungen war es bisher nicht möglich einen BZ-Wertebereich zu definieren, ab dem es mit Sicherheit nicht mehr zu neurologischen Folgeschäden für das Neugeborene kommt (12). Daher unterscheiden sich Leitlinien verschiedener Länder in den Empfehlungen, welche Neugeborenen zu welchem Zeitpunkt ein BZ-Screening erhalten sollten, hinsichtlich therapiebedürftiger BZ-Bereiche sowie der Therapieziele (16). In einem kürzlich erschienenen Review werden sowohl die Problematik eine einheitliche Definition der neonatalen Hypoglykämie zu finden als auch verschiedene Herangehensweisen diskutiert (16). Eine Herausforderung besteht darin, dass nicht nur der einzelne BZ-Wert für eine unzureichende Energieversorgung des Gehirns und somit möglicher neurologischer Folgeschäden von Bedeutung zu sein scheint, sondern ebenso die Dauer und Häufigkeit der Episoden mit niedrigen BZ-Werten sowie individuelle metabolische Anpassungsmechanismen (16).

Auf Grundlage bisheriger Daten wird in der Mehrzahl der Publikationen zu dieser Thematik angegeben, dass der BZ-Wert drei Stunden nach der Geburt nicht niedriger als 46 mg/dl sein soll (12). Bei Werten < 46 mg/dl spricht man zum Teil von einem „niedrigen BZ-Wert“, zumeist aber von einer „Hypoglykämie“ (12). Im Folgenden wird für den BZ-Wert ≤ 45 mg/dl der Begriff „Hypoglykämie“ verwendet.

1.2.2 Risikofaktoren

Ca. 30 % aller Neugeborenen haben Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien (17). Bei etwa der Hälfte dieser „Risiko-Neugeborenen“ wurde bei Untersuchungen von McKinlay et al. mindestens eine Hypoglykämie mit einem BZ-Wert < 47 mg/dl diagnostiziert (17). In der Studie von Harris et al. stieg das Risiko für einen niedrigeren BZ-Wert (≤ 36 mg/dl) ab einer Anzahl von drei Risikofaktoren (13).

Man kann zwischen mütterlichen und kindlichen Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien unterscheiden (12).

Zu den mütterlichen Risikofaktoren zählen beispielsweise ein Diabetes Typ 1 und 2 sowie ein Gestationsdiabetes (18, 19). Das Risiko für Hypoglykämien dieser Neugeborenen besteht vor allem am ersten Lebenstag (18). LGA- („*Large for Gestational Age*“; Gewicht > 90. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter) Neugeborene diabetischer Mütter sowie Neugeborene von Müttern mit Typ 1 Diabetes hatten in einer Studie häufiger BZ-Werte < 47 mg/dl verglichen mit Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes oder SGA- („*Small for Gestational Age*“; Gewicht < 10. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter) und AGA-Neugeborene diabetischer Mütter (18). Darüber hinaus erhöht eine Präeklampsie das Risiko für neonatale Hypoglykämien (20). Ebenso haben Neugeborene von Müttern, die während der Schwangerschaft folgende Medikamente eingenommen haben, eine höhere Wahrscheinlichkeit für postnatale Hypoglykämien: Antidepressiva (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer), Wehenhemmer (Beta-2 Agonisten) oder Betablocker (21-23). Wenn Mütter während der Geburt intravenös Glukose erhalten, führt dies zuerst zu einer neonatalen Hyperglykämie, die dann durch eine erhöhte Insulinsekretion ebenfalls eine Hypoglykämie beim Neugeborenen bedingen kann (24).

Zu den kindlichen Risikofaktoren gehört die Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche (SSW)) (25). Frühgeborene besitzen vor allem aufgrund der im Verhältnis zum Körpergewicht großen Masse ihres Gehirns einen erhöhten Bedarf an Glukose (25). Nach

der Geburt fällt ihr BZ-Wert schneller als bei reifen Neugeborenen (25). Gründe hierfür sind vermutlich kleinere Glykogenspeicher und eine zunächst eingeschränkte Kapazität der Glykogenolyse und Glukoneogenese mit noch eingeschränkter Funktion der dafür notwendigen Enzymsysteme (25). Ebenso besitzen SGA-Neugeborene im Vergleich zu AGA-Neugeborenen ein zweifach erhöhtes Risiko für eine neonatale Hypoglykämie (26). Wahrscheinlich haben sie unter anderem neben den geringeren Glykogenreserven auch geringere Fettspeicher sowie eine Hyperinsulinämie (26). Auch LGA-Neugeborene von Müttern ohne Diabetes besitzen ein erhöhtes Risiko für neonatale Hypoglykämien (13). Weitere Risikofaktoren sind perinataler Stress (z.B. Asphyxie oder geringe APGAR-Werte) sowie eine intrauterine Wachstumsrestriktion, die zu transitorischen hyperinsulinämischen Hypoglykämien führen können (8).

1.3 Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen

Bei neonatalen Hypoglykämien können unterschiedliche Symptome auftreten (27). Es gibt neurogene (adrenerge) Symptome aufgrund einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (z.B. Zittern, Blässe, Temperaturinstabilität, Schwitzen, Tachykardie/Bradykardie, Irritiertheit) (27). Daneben gibt es Symptome, die durch eine Neuroglykopenie bedingt sind (z.B. Apnoe, muskuläre Hypotonie und Krampfanfälle) (27).

Um sicherzugehen, dass Symptome auf eine Hypoglykämie zurückzuführen sind, wird bei Erwachsenen die sogenannte „Whipple Trias“ verwendet (28). Diese bedeutet, dass Symptome, die durch Glukosegabe gemildert werden können, eine Hypoglykämie als Ursache hatten (28). Dieselbe Herangehensweise wird bei älteren Kindern empfohlen, die ihre Symptome beschreiben können (29). Bei kleineren Kindern oder Neugeborenen kann die „Whipple Trias“ jedoch nicht sicher angewendet werden, da sie ihre Symptome noch nicht verlässlich äußern können (29).

1.3.1 Hypoglykämie des Neugeborenen mit Symptomen

Schon 1937 wurden Fälle von Neugeborenen diabetischer Mütter beschrieben, die Symptome der Hypoglykämie gezeigt haben (30). Diese Neugeborenen zeigten zum Teil sehr niedrige BZ-Werte (< 20 mg/dl) mit schweren Symptomen wie Krampfanfälle oder Kreislaufzusammenbrüche (30). Auch wenn der genaue Grund der neonatalen Hypoglykämie zu dieser Zeit noch nicht bekannt war, hielten die Autoren es für wichtig,

diese Risiko-Neugeborenen in den ersten Lebenstagen genau zu beobachten (30). Das oberste Ziel sei es, den Tod dieser Neugeborenen zu vermeiden, indem man ihnen eine regelmäßige Milchnahrung und zusätzlich Wasser mit Glukose verabreichen sollte, im Notfall auch eine parenterale Gabe von Adrenalin oder Glukose (30). Sie berichteten jedoch auch, dass „normale“ Neugeborene in den ersten vier oder fünf Lebenstagen häufig eine Hypoglykämie (nach Hartmann und Jaudon bei BZ-Werten < 50 mg/dl) zeigen würden (30). Als Ursache vermuteten sie noch nicht vollausgereifte Regulationsmechanismen, die einen relativen Hyperinsulinismus hervorrufen (30). Es wurden bei diesen Neugeborenen Symptome wie Zyanose, Irritiertheit, Lustlosigkeit, muskuläre Hypo- und Hypertonie und Zuckungen beobachtet, die eine Hypoglykämie als Ursache haben könnten (30).

In den nachfolgenden Jahren beschäftigten sich Studien zu Symptomen einer neonatalen Hypoglykämie hauptsächlich mit Risiko-Neugeborenen.

1950 wurden 42 Frühgeborene mit einem geringen Geburtsgewicht (890 g - 2280 g) während der ersten zwei Lebenswochen beobachtet (31). Nach der Geburt gaben neun Neugeborene ungewöhnliche Geräusche von sich, atmeten nur flach und einige Neugeborene zeigten eine zyanotische Hautfarbe (31). Vier von diesen Neugeborenen hatten einen BZ-Wert zwischen 2 - 20 mg/dl (31). Alle neun Neugeborene mit Symptomen starben innerhalb der ersten drei Lebenstage (31). Die klinische und pathologische Diagnose der Todesursache lautete bei acht dieser Neugeborenen „Frühgeburt“ (31). Ein Neugeborenes litt an einer ödematösen Erythroblastosis Fetalis (31). Als mögliche Gründe für den niedrigen BZ-Wert werden Asphyxie oder Stress im Rahmen der Geburt aufgeführt (31).

Cornblath et al. beschrieben acht Neugeborene von Müttern mit milder Präeklampsie, die 40 – 57 Stunden nach der Geburt BZ-Werte zwischen 1 - 24 mg/dl hatten (20). Es wurden Symptome wie Lustlosigkeit, Muskeltonusverlust, Zyanose, Apnoe und Krampfanfälle beobachtet, von denen schon in vorherigen Veröffentlichungen berichtet wurde (20, 30, 31). Zusätzlich wurden Symptome wie Verweigerung der Nahrungsaufnahme, Tremor und schrille Schreigeräusche beschrieben (20).

Weybregt et al. untersuchten bei 128 Frühgeborenen die Korrelation zwischen BZ-Werten und Symptomen (32). Acht Frühgeborene hatten mindestens zweimal oder häufiger einen BZ-Wert < 20 mg/dl und zeigten Symptome (32). Am häufigsten traten Apnoe, Zyanose, Tachypnoe und Apathie auf (32). Die niedrigen BZ-Werte korrelierten aber nicht immer mit den Symptomen (32).

In Indien wurde 1983 eine Beobachtungsstudie mit 9014 Neugeborenen durchgeführt (33). 56 Risiko-Neugeborene (LGA, „abnormale Geburten“, Asphyxie) zeigten Symptome im

Zusammenhang mit einer Hypoglykämie (BZ-Wert ≤ 20 mg/dl) (33). „Nervosität“ und Zittern traten am häufigsten auf (78,6 %) (33). 48,2 % zeigten eine Lethargie, 26,8 % eine Tachypnoe, 21,4 % eine Zyanose und 7,1 % Krampfanfälle (33).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen einige weitere Studien, die Risiko-Neugeborene untersucht haben (34-38). Eine Übersicht dieser Ergebnisse ist in Tabelle 1 dargestellt.

Harris et al. berichten 2012, dass 260 (51 %) der beobachteten 514 Risiko-Neugeborenen innerhalb der ersten 48 Lebensstunden einen BZ-Wert < 47 mg/dl hatten (13). Vierzig (15 %) dieser Neugeborenen seien zu schwach zur Nahrungsaufnahme und 16 (7 %) unruhig („jittery“) gewesen (13).

Im Jahr 2010 beschäftigte sich eine prospektive Studie aus den USA mit der Validität eines Screenings von Hypoglykämien (BZ-Wert < 40 mg/dl) mit Hilfe von mütterlichen und kindlichen Risikofaktoren und/oder Symptomen (39). Zu der Zeit wurden in diesem Krankenhaus noch alle Neugeborenen auf postnatale Hypoglykämien getestet (39). Zunächst wurde die Inzidenz bei 198 Neugeborenen mit einem BZ-Wert < 40 mg/dl innerhalb von zwei Stunden nach Geburt ermittelt (39). Diese betrug 5,1 % (n (Anzahl) = 10/198) (39). Davon hatten 72 % einen oder mehr Risikofaktor/en und/oder zeigten Symptome (39). Von den Symptomen waren nur Unruhe und Tachypnoe signifikant mit einer Unterzuckerung assoziiert (39). Das Risiko einer Hypoglykämie stieg mit der Anzahl von Risikofaktoren/Symptomen (39). Die Sensitivität, eine neonatale Hypoglykämie anhand von Risikofaktoren und/oder Symptomen zu erkennen, betrug 71,9 % bei einer Spezifität von 44,7 % (39).

Tabelle 1: Weitere Studien, bei denen Symptome bei hypoglykämischen Neugeborenen beobachtet wurden.

Autor, Erscheinungsjahr	Anzahl (n) der Neugeborenen insgesamt	Frühgeborene n (%)	Weitere „Risiko-Neugeborene“ n (%)	BZ-Wert ≤ 30 mg/dl n (%)	BZ-Wert ≤ 15 mg/dl n (%)	BZ-Wert > 30 mg/dl n (%)	Neugeborene, die Symptome zeigten n (%)	Weitere Informationen und Beobachtungen
Komrower, 1954 (34)	61	(k. A.)	40 (66) (Mütterlicher Diabetes)	36 (59)	k. A.	k. A.	37 (61) Symptome: Blässe, plötzlicher Temperaturabfall, flache Atmung, gelegentliches Zucken	Es wurden die BZ-Werte von 61 Neugeborenen über 24 Stunden nach der Geburt gemessen. 40 der Neugeborenen hatten Mütter mit Diabetes. 25 der Neugeborenen diabetischer Mütter bekamen oral eine 50 %-ige Glukoselösung. Drei der Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≤ 30 mg/dl starben.
Baens et al., 1961 (35)	109	109 (100)	k. A.	109 (100)	8 (7,3)	k. A.	109 (100) Sclerema neonatorum, unregelmäßige Atmung/Atemnot/Perioden mit Atemstillstand.	Es wurden die BZ-Werte von der Geburt bis zu einem Alter von zwei Monaten gemessen. Nach intravenöser Gabe von Glukose, ACTH und/oder Kortison waren die Symptome deutlich schwächer.
Brown and Wallis, 1963 (36)	10	2 (20)	6 (60) (Mütterliche Toxämie)	10 (100)	4 (40)	-	10 (100) Lethargie, Schlafapnoe/Apnoe mit Zyanose, ungewöhnliche Reizbarkeit, Hypothermie, Zittern, Krampfanfall	Es wird von zehn Neugeborenen mit Symptomen und niedrigen BZ-Werten berichtet. Ähnliche Symptome wurden auch bei Neugeborenen beobachtet, die normale BZ-Werte hatten. Auch bei Neugeborenen, die keine Symptome zeigten, wurden niedrige BZ-Werte gemessen. Von den zehn Neugeborenen mit niedrigen BZ-Werten starben zwei und vier hatten bleibende Hirnschäden. Danach wurden die weiteren vier intensiver behandelt, sodass bleibende Hirnschäden bei ihnen vermieden wurden.
Haworth et al., 1963 (37)	6	3 (50)	4 (67) (Mütterliche Toxämie)	-	6 (100)	-	6 (100) Apnoe, Reizbarkeit, Lethargie, muskuläres Zucken, Krämpfe	In der Studie wurden sechs Neugeborene näher betrachtet, die nach der Geburt keine Auffälligkeiten zeigten. Nach 24 bis 72 Stunden fielen Symptome auf. Bei allen wurden niedrige BZ-Werte gemessen. Daraufhin wurde intravenös Glukose verabreicht. Vier der Neugeborenen erholten sich vollständig und hatte keine Folgeschäden. Zwei zeigten einen permanenten Hirnschaden.
Neligan et al., 1963 (38)	6000	k. A.	k. A.	12 (0,2)	12 (0,2)	-	12 (2) Apnoe, Krämpfe, Koma, schlammfarbige/dunkelfarbige Haut, Nahrungsverweigerung, geringer oder nicht vorhandener Mororeflex, ruckartige oder unruhige Bewegung der Extremitäten	Die zwölf symptomatischen Neugeborenen erhielten intravenös Glukose/Glukokortikoide über zwei bis drei Tage. Danach erholten sich die Neugeborenen nahezu vollständig.

k. A. - Keine Angabe; ACTH - Adrenocorticotropes Hormon

1.3.2 Hypoglykämie des Neugeborenen ohne Symptome

Schon 1937 wurde von Neugeborenen berichtet, bei denen trotz eines niedrigen BZ-Wertes keine Symptome der Hypoglykämie beobachtet wurden (30). Dieses Phänomen wurde in weiteren Studien beobachtet.

Beispielsweise gab es in der Studie von Norval et al. (siehe Abschnitt 1.3.1) von den insgesamt 42 beobachteten Neugeborenen 33 Neugeborene, die keine Symptome gezeigt haben, auch bei einem BZ-Wert von 15 mg/dl (31). Komrower et al. untersuchten 61 Neugeborene (40 Neugeborene diabetischer Mütter; 21 Nicht-Risiko-Neugeborene) (34). In der Studie zeigten 36 von 40 Neugeborenen diabetischer Mütter keine Symptome, obwohl ihre BZ-Werte zwischen 10 - 20 mg/dl lagen (34).

Eine ähnliche Beobachtung wurde von Wybregt et al. berichtet (32). Von acht Neugeborenen mit einem BZ-Wert zwischen 20 und 30 mg/dl werden zwei Neugeborene als asymptomatisch beschrieben (32). Es zeigten sich ebenfalls keine Symptome bei 37 von 109 Neugeborenen mit einem BZ > 30 mg/dl (32). Weitere Studien berichten über vergleichbare Resultate (Tabelle 2) (20, 36).

Im Jahr 2000 untersuchte eine Studie den BZ-Wert von 223 gestillten Nicht-Risiko-Neugeborenen nach der Geburt (40). Dieser wurde bei jedem Neugeborenen nur einmal gemessen (40). Es erfolgte eine Randomisierung zu verschiedenen Messzeiten (1 - 96 Stunden nach Geburt) (40). Einen BZ-Wert < 47 mg/dl zeigten 14 %, 4 % zeigten einen BZ-Wert < 40 mg/dl und 0,4 % einen BZ-Wert < 32 mg/dl (40). Bei keinem der Neugeborenen habe man Symptome beobachten können, auch bei den zwei Neugeborenen nicht, die einen BZ-Wert von 25 mg/dl und 34 mg/dl hatten (40).

In der in Kapitel 1.3.1 erwähnten Studie von Harris et al. über die Inzidenz neonataler Hypoglykämie bei 514 Risiko-Neugeborenen wird beschrieben, dass bei 79 % (205 von 260) der Neugeborenen mit einem BZ-Wert < 47 mg/dl keine Symptome zu sehen waren (13).

In der Studie von Harris et al. aus dem Jahr 2020 hatten 39 % der beobachteten 67 reifen AGA-Neugeborenen während der ersten 48 Lebensstunden einmal oder mehrmals einen BZ-Wert < 47 mg/dl (73 % während der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessungen) (11). Bei keinem dieser Neugeborenen seien Symptome der Hypoglykämie beobachtet worden (11).

Tabelle 2: Weitere Studien, bei denen hypoglykämische Neugeborene ohne Symptome oder mit zeitlich verzögert auftretenden Symptomen beobachtet wurden.

Autor, Erscheinungsjahr	Anzahl (n) der Neugeborenen	Frühgeburten n (%)	Weitere „Risiko-Neugeborene“ n (%)	BZ-Wert ≤ 30 mg/dl n (%)	BZ-Wert ≤ 15 mg/dl n (%)	BZ-Wert > 30 mg/dl n (%)	Zeitpunkt nach der Geburt, ab dem Symptome beobachtet wurden (Alter in Stunden)	Weitere Informationen und Beobachtungen
Cornblath, 1959 (20)	8	1 (13)	8 (100) (Mütterliche Toxämie)	8 (100)	5 (63)	-	40 – 57	Die Beobachtungen und Untersuchungen bei acht Neugeborenen werden einzeln und umfangreich beschrieben. Die Neugeborenen zeigten erst nach der 40. - 57. Lebensstunde Symptome. Sie berichten ebenfalls von fünf Neugeborenen mit niedrigen BZ-Werten ohne Symptome. Zwei der beobachteten Neugeborenen hatten bleibende Schäden im zentralen Nervensystem. Eines der Neugeborenen starb nach 17 Tagen.
Brown and Wallis, 1963 (36)	10	2 (20)	6 (60) (Mütterliche Toxämie)	10 (100)	4 (40)	-	24 – 78	Es wird von 10 Neugeborenen mit Symptomen und niedrigen BZ-Werten berichtet. Allerdings zeigten sich die Symptome erst deutlich verzögert. Beispielsweise hatte ein Frühgeborenes ab der 12. Lebensstunde BZ-Werte zwischen 2 - 19 mg/dl, zeigte aber erst Symptome (Zucken aller Extremitäten) ab der 63. Lebensstunde mit einem BZ-Wert 3 mg/dl trotz erfolgter Therapie.

1.3.3 Neugeborene mit Symptomen ohne Hypoglykämie

Nach Weybregt et al. sind Symptome nicht spezifisch für eine Hypoglykämie (32). Beispielsweise beobachteten sie in ihrer Studie, dass nur ein Neugeborenes von zwei Neugeborenen mit Krampfanfällen und zwei von sechs Neugeborenen, die stark zitterten, auch einen BZ-Wert < 20 mg/dl hatten (32).

1968 beschäftigte sich Griffiths mit der Frage, wie häufig eine Hypoglykämie (BZ-Wert < 20 mg/dl) die Ursache für das Auftreten von Symptomen bei Neugeborenen ist (41). Er ging von der Annahme aus, dass hypoglykämische Neugeborene eine höhere Inzidenz von Symptomen im Vergleich zu normoglykämischen Neugeborenen zeigen müssten (41). Mit einer Studienpopulation von 1000 Risiko-Neugeborenen untersuchte er den Zusammenhang zwischen Hypoglykämien, Symptomen und der Todesrate (41). Es wurde auf folgende Symptome geachtet: Apnoe, Irritiertheit, Zittern, Krampfanfälle oder ein veränderter Muskeltonus (41). In der Studie wurden bei 60,1 % der Neugeborenen mit einem BZ-Wert < 20 mg/dl Symptome beobachtet, allerdings sind auch bei 52,9 % der Neugeborenen mit einem BZ-Wert > 20 mg/dl Symptome gesehen worden (41). Die Todesrate war nahezu identisch (14,9 % der Neugeborenen mit Hypoglykämie und 14,6 % der Neugeborenen ohne Hypoglykämie) (41). Daraus schlussfolgerte er, dass Symptome nicht spezifisch für eine Hypoglykämie seien, sondern viele verschiedene Ursachen haben können, wie z.B. perinataler Sauerstoffmangel, intrakranielle Blutungen, Meningitis oder Hypokalzämie (41).

Auch in einer Studie von Harris et al. zeigten Neugeborene Symptome wie Blässe, Zittern und feuchtkalte Haut (42). Diese Symptome wurden aber nicht während Episoden eines niedrigen BZ-Wertes beobachtet (42). Daraus schlussfolgerten Harris et al., dass man eine neonatale Hypoglykämie nicht klinisch diagnostizieren könne und daher eine invasive Messung erforderlich sei (42).

1.4 Folgen der Hypoglykämie des Neugeborenen

In der Literatur, die sich mit den Folgen von neonatalen Hypoglykämien beschäftigt, herrscht Konsens darüber, dass ein niedriger BZ-Wert zu neuronalen Energiedefiziten und damit zu Hirnschädigungen führen kann (20, 36, 43). Jedoch gibt es laut Hawdon keine evidenzbasierte Studie, die einen bestimmten BZ-Wert beschreibt, der zu irreparablen Hirnschädigungen führt (44).

Nach schweren symptomatischen neonatalen Hypoglykämien, die nicht frühzeitig erkannt und effektiv behandelt werden, können visuelle Störungen, Zerebralparesen, psychomotorische Entwicklungsdefizite und Epilepsien auftreten (43, 45).

Im Rahmen eines universellen neonatalen Hypoglykämie-Screenings verglichen Kaiser et al. jeweils die Daten von 1395 Neugeborenen mit einem BZ-Wert < 35 mg/dl und ≥ 35 mg/dl, < 40 mg/dl und ≥ 40 mg/dl und < 45 mg/dl und ≥ 45 mg/dl miteinander (46). Ein einziger BZ-Wert < 45 mg/dl war mit einer größeren Wahrscheinlichkeit verbunden, dass das Kind im Alter von zehn Jahren schlechtere schulische Leistungen (Lese-Rechtschreib-Schwäche) hatte (46). Gestationsalter, Rasse, Geschlecht, Mehrlingschwangerschaften, mütterliche Bildung, Versicherungsstatus sowie sozioökonomischer Status und Schwangerschaftsverlauf wurden bei der Datenauswertung berücksichtigt (46). Ebenfalls gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass schon im Alter von 2 - 6 Jahren neurologische Einschränkungen beobachtet werden können, wenn eine postnatale Hypoglykämie aufgetreten war (45, 47, 48).

Harris et al. untersuchten mögliche neurologische Folgeerscheinungen von 184 zweijährigen Kindern, die als Neugeborene innerhalb der ersten 48 Lebensstunden eine Hypoglykämie (BZ-Wert < 45 mg/dl) hatten (47). 36 % der Kinder zeigten neurosensorische Beeinträchtigungen und 10 - 18 % (je nach Behandlung der Hypoglykämie) ebenso eingeschränkte exekutive und motorische Funktionen (47). McKinlay et al. beobachteten bei 477 Risiko-Neugeborenen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für visuomotorische Einschränkungen und Störungen der exekutiven Funktion im Alter von viereinhalb Jahren nach einer postnatalen Hypoglykämie (BZ-Wert < 47 mg/dl) (45). Das höchste Risiko hatten Kinder, die als Neugeborene einer schweren Hypoglykämie (BZ-Wert < 36 mg/dl), wiederkehrenden Hypoglykämien (\geq drei Episoden mit einem BZ-Wert < 47 mg/dl) oder einer klinisch unentdeckten Hypoglykämie ausgesetzt waren (45).

Auch die retrospektive Studie von Wickström et al. mit Registerdaten von 101060 Kindern liefert Hinweise, dass moderate neonatale Hypoglykämien (BZ-Wert < 40 mg/dl) mit einem etwa zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für motorische und kognitive Entwicklungsstörungen im Alter von zwei bis sechs Jahren im Vergleich zu normoglykämischen Neugeborenen assoziiert ist (48).

Roeper et al. untersuchten 87 Neugeborene mit persistierendem oder transientem Hyperinsulinismus (49). Ein niedriger BZ-Wert (< 20 mg/dl), hypoglykämische Krampfanfälle,

eine verzögerte erste BZ-Messung nach dem Auftreten von Symptomen oder eine inadäquate Behandlung korrelierten mit einer schweren Hirnschädigung (49).

Nach Harris et al. sei es bisher ungeklärt, ob niedrige BZ-Werte auch bei Nicht-Risiko-Neugeborenen Beeinträchtigungen in der späteren Kindheit hervorrufen können (11).

Es gibt auch Studien, die gezeigt haben, dass postnatale Hypoglykämien keine messbaren Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung haben (17, 50-53).

Brand et al. untersuchten 65 LGA-Neugeborene, die am ersten Lebenstag BZ-Werte < 45 mg/dl hatten und entsprechend behandelt wurden (50). Es konnten im Vergleich zu 15 LGA-Neugeborenen ohne Hypoglykämien am ersten Lebenstag keine signifikanten Unterschiede bei der psychomotorischen Entwicklung im Alter von vier Jahren gesehen werden (50). Tin et al. konnten in ihrer prospektiven Studie keinen Unterschied bei der kognitiven und motorischen Entwicklung im Alter von zwei und 15 Jahren zwischen 47 Frühgeborenen der 32. SSW mit wiederkehrenden (an \geq drei Tagen) Hypoglykämien mit BZ-Werten ≤ 45 mg/dl während der ersten zehn Lebenstage und einer Kontrollgruppe feststellen (51). Bei einer Verlaufsuntersuchung von 66 Kindern zeigte sich kein Zusammenhang zwischen asymptomatischen Hypoglykämien (BZ-Wert ≤ 30 mg/dl) im Alter von neun Lebensstunden und Entwicklungsauffälligkeiten (Motorik, Sprache, Sensorik, soziales Verhalten) im Alter von ein bis vier Jahren (52).

Bei den von McKinlay et al. untersuchten 477 Risiko-Neugeborenen, die Auffälligkeiten im Alter von viereinhalb Jahren aufwiesen, zeigte sich im Alter von zwei Jahren noch kein Zusammenhang zwischen neonataler Hypoglykämie und neurologischen Folgeschäden (17, 45). Bei einer Folgeuntersuchung dieser Kohorte im Alter von neun bis zehn Jahren gab es ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Kindern mit und ohne neonataler Hypoglykämie hinsichtlich ihrer schulischen Leistungen und anderer getesteter Fähigkeiten (53). Allerdings zeigten beide Gruppen Mängel in verschiedenen Bereichen (Schulleistung, Feinmotorik, visuell-motorische Funktionen, emotionale Regulation, exekutive Funktion) (53). Daher schlussfolgern Shah et al., dass die zugrunde liegenden Risikofaktoren für eine neonatale Hypoglykämie sowie der sozioökonomische Status die neurologische Entwicklung noch stärker als die Hypoglykämie allein beeinflussen könnten (53).

1.5 Ketonkörper als alternative Energiequelle

Es gibt Studien, die Hinweise darauf geben, dass dem neonatalen Gehirn während postnataler Hypoglykämien Ketonkörper als alternative Energiequelle zur Verfügung stehen könnten (54-58).

Deshalb wird im Folgenden näher auf Ketonkörper im postnatalen Stoffwechsel, auf die Bedeutung von Ketonkörpern als alternative Energiequelle für das Gehirn sowie als mögliche Ursache einer asymptomatischen Hypoglykämie eingegangen.

1.5.1 Ketonkörper im postnatalen Stoffwechsel

Neben dem Glukosestoffwechsel ist auch der Fettstoffwechsel Bestandteil der postnatalen Anpassung (2). Im Rahmen der Beta-Oxidation der Fettsäuren in den Mitochondrien entsteht Acetyl-CoA, das wiederum in die Ketonkörper Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat (BHB) umgewandelt werden kann (2).

Die Entwicklung der Ketonkörper-Konzentration im Blut innerhalb der ersten Lebenstage wurde in einigen Studien untersucht (9, 58-61).

Hawdon et al. untersuchte 156 reife AGA-Neugeborene unter ähnlichen Nahrungsempfehlungen wie heutzutage (Fütterung bei Bedarf mit Muttermilch oder Säuglingsnahrung) (9). Es zeigte sich, dass nach niedrigen Ketonkörperkonzentrationen (BHB, Acetoacetat) am ersten Lebenstag, an den darauffolgenden zwei postnatalen Tagen vor allem bei niedrigen BZ-Werten eine gesteigerte Ketonkörperproduktion beobachtet werden konnte (9). Die Ketonkörperkonzentrationen unterschieden sich zwischen den einzelnen Neugeborenen (9). Gestillte reife Neugeborene hatten signifikant höhere Ketonkörperkonzentrationen im Blut als reife Neugeborene, die mit Säuglingsnahrung gefüttert wurden (9). Ein möglicher Grund sei der geringe Energiegehalt der Muttermilch in den ersten postnatalen Tagen mit einer Ketogenese als Gegenregulation oder ein möglicher Ketogeneseeffekt der Muttermilch durch die enthaltene Lipase, die den Transport von freien Fettsäuren zur Leber unterstützt (9, 61-63).

Zu ähnlichen Ergebnissen wie die der Studie von Hawdon et al. 1992 kam die von Harris et al. im Jahr 2021 erschienene prospektive Beobachtungsstudie (9, 58). Sie untersuchte unter anderem ebenfalls die BHB- und BZ-Konzentrationen bei 67 gesunden, reifen AGA-Neugeborenen während der ersten fünf Lebenstage (vier Blutentnahmen in den ersten 24 Lebensstunden, danach zweimal täglich) (58). Innerhalb der ersten zwölf Lebensstunden

waren die gemessenen BHB-Konzentrationen niedrig (Median 0,1 mmol/l, R 0,05 – 0,5 mmol/l) (58). Während der 48. – 72. Lebensstunde wurden die höchsten BHB-Konzentrationen gemessen (Median 0,7 mmol/l, R 0,05 – 2,4 mmol/l) (58). Nach 96 Lebensstunden sank die BHB-Konzentration wieder (Median 0,1 mmol/l; R 0,05 – 1,6 mmol/l) (58). Die durchschnittliche BHB-Konzentration war höher bei Neugeborenen, die überdurchschnittlich viel an Gewicht verloren sowie bei Neugeborenen, deren Mütter einen *Body-Mass-Index* $< 23,1 \text{ kg/m}^2$ hatten (58). Die Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft, die Art der Entbindung oder das Geschlecht des Kindes hatten keinen Einfluss auf die BHB-Konzentration (58).

Hawdon et al. untersuchten neben den reifen Neugeborenen ebenfalls 62 Frühgeborene, die eine enterale und/oder intravenöse Ernährung innerhalb der ersten vier postnatalen Stunden erhielten (9). Die Ketonkörperkonzentrationen während der ersten Lebenswoche waren niedriger als bei reifen Neugeborenen (9). Weiterhin konnten Hawdon et al. in ihrer Studie bei Frühgeborenen im Gegensatz zu reifen Neugeborenen oder älteren Kindern keine adäquate Gegenregulation in Hinblick auf die Erhöhung von Ketonkörpern bei niedrigen BZ-Werten beobachten (9).

Bei SGA-Neugeborenen, die Hawdon et al. 1993 untersuchten, wurden ebenfalls niedrige Ketonkörperkonzentrationen bei niedrigen BZ-Werten festgestellt (59). Sie vermuteten, dass die Hypoglykämie und die Unfähigkeit alternative Energiequellen zu mobilisieren auf einer unkoordinierten Gegenregulation der Hormone sowie einer mangelnden Sensitivität der peripheren Gewebe auf Hormone beruhen (59).

Eine im Jahr 2000 in Nepal durchgeführte Querschnittsstudie mit 578 Neugeborenen entdeckte weitere kindliche Risikofaktoren für eine unzureichende metabolische Anpassung mit niedrigen Ketonkörperkonzentrationen (BHB) bei niedrigem BZ-Wert: LGA, verspätete Nahrungsaufnahme, niedrige Körpertemperatur, niedrige Konzentration des freien T4-Hormons (Hypothyreose) und männliches Geschlecht (60). Allerdings könnten die Ergebnisse laut Aussage der Autoren dadurch beeinflusst sein, dass die Neugeborenen generell ein geringes Geburtsgewicht aufgrund einer mütterlichen Mangelernährung hatten (60).

Harris et al., die 2015 weitere Risiko-Neugeborene innerhalb der ersten 48 Lebensstunden untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass Neugeborene diabetischer Mütter die geringsten BHB-Konzentrationen hatten (61). Also sei es wahrscheinlich, dass auch diesen Risiko-Neugeborenen Ketonkörper nur limitiert als alternative Energiequelle zur Verfügung stehen (61).

Nach Stanley et al. handelt es sich also auch bei den transitorischen neonatalen Hypoglykämien in der Regel um hyperinsulinämische hypoketotische Hypoglykämien (64). Bei gesunden Neugeborenen, die gestillt werden, setzt bei niedrigen BZ-Werten normalerweise zwischen der 36. und 72. Lebensstunde die Ketonkörperbildung ein, bis das Neugeborene ausreichend Muttermilch erhält (64).

1.5.2 Bedeutung von Ketonkörpern als alternative Energiequelle für das Gehirn

Es gibt Hinweise darauf, dass Ketonkörper als alternative Energiequelle für das neonatale Gehirn von großer Bedeutung sein könnten, da Glukose möglicherweise nur 70 % der geschätzten Energie liefert, die das Gehirn benötigt (55, 65).

Die Aufnahme der Ketonkörper vom Blut in das Gehirn zeigt eine lineare Korrelation mit den arteriellen Konzentrationen dieser Substrate (54). Verglichen mit den berichteten Werten von Erwachsenen ist die Kapazität des Gehirns Ketonkörper aufzunehmen und zu oxidieren bei identischer arterieller Konzentration bei Neugeborenen fünffach und bei Säuglingen vierfach höher (54). Es wurde gezeigt, dass unter normalen Umständen Ketonkörper nur ca. 10 % des Energiebedarfs des Gehirns decken (54). Bei Glukosemangel können Ketonkörper bis zu 30 % der benötigten zerebralen Energie liefern (54). Daher ist es sehr wahrscheinlich, dass Ketonkörper als alternative Energiequelle für das Gehirn zur Verfügung stehen (56, 57).

Harris et al. schlussfolgerten allerdings aus ihren Ergebnissen, dass BHB ab dem zweiten bis zum vierten Lebenstag gesunden reifen Neugeborenen nur zu einem geringen Anteil als alternative Energiequelle dienen könnte (58). Sie beobachteten, dass die BHB-Konzentration ab dem zweiten Lebenstag nur nach länger als zwölf Stunden andauernden interstitiell gemessenen BZ-Werten < 67 mg/dl (Median aller ihrer gemessenen BZ-Werte) ansteigt (58). Auch seien die erhöhten BHB-Konzentrationen, die am zweiten bis zum vierten Lebenstag bei einigen Neugeborenen beobachtet wurden, deutlich niedriger als bei Kindern und Erwachsenen während Fastenperioden (58). Daher ist es laut Harris et al. unwahrscheinlich, dass BHB als alternative Energiequelle vor allem bei Hypoglykämien am ersten Lebenstag sowie akuten neonatalen Hypoglykämien einen ausreichenden Schutz für das Gehirn bietet (58).

1.5.3 Alternative Energiequellen als mögliche Ursachen einer asymptomatischen Hypoglykämie des Neugeborenen

Schwartz et al. stellten die Vermutung auf, dass das Ausbleiben der Symptome möglicherweise auf eine ausreichende Versorgung des Gehirns mit alternativen Energiequellen („*non-glucose metabolites*“) zurückzuführen sei (66). Auch Kraus et al. äußerten in ihrer Veröffentlichung die Hypothese, dass niedrige BZ-Werte ohne Symptome eventuell durch die große Kapazität des Neugeborenen, Ketonkörper als alternative Energiequelle für das Gehirn zu verwenden, erklärt werden könnte (54). Der Zusammenhang zwischen der Konzentration von Ketonkörpern und dem Auftreten von Symptomen ist bisher nicht systematisch bei Risiko- und Nicht-Risiko-Neugeborenen untersucht worden (7, 10, 67-69).

1.6 Ziele der Arbeit

Die Datenlage zur Verlässlichkeit des Erkennens einer neonatalen Hypoglykämie durch Symptome ist als unzureichend beschrieben (12).

Häufig wurden nur Risiko-Neugeborene in kleinen Studienpopulationen untersucht (20, 31, 33) oder der Fokus der Studien, die über Symptome der Hypoglykämie berichten, lag auf anderen Teilbereichen (13, 42). Außerdem unterscheiden sich die damaligen Ernährungspraktiken und die postnatale Pflege teilweise deutlich von den heutigen Empfehlungen (11, 31, 52).

Trotz der unzureichenden Studienlage machen nationale Leitlinien ihre Behandlungswege der Hypoglykämie bei Neugeborenen davon abhängig, ob ein Neugeborenes symptomatisch oder asymptomatisch ist (12, 70-72).

Neugeborene, die hypoglykämische Hirnschädigungen aufweisen, werden teilweise erst durch ausgeprägte Symptome wie Krampfanfälle auffällig (49). Es bleibt ungeklärt, ob den daraufhin gemessenen sehr niedrigen BZ-Werten Symptome vorausgehen. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen sensitiv genug sind relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen (1).

In dieser Arbeit wurde erstmals die Verlässlichkeit des Erkennens von Symptomen der neonatalen Hypoglykämie mit der Methode der Videodokumentation untersucht (1). Die Videos wurden unmittelbar vor der BZ-Messung aufgenommen (1). Sie wurden von Personen verschiedener Berufsgruppen beurteilt (1). Es wurde untersucht, ob der Ketonkörper BHB einen Einfluss auf das Auftreten von Symptomen bei Hypoglykämien hat (1). Darüber hinaus wurde innerhalb dieser Studie überprüft, ob sich Risiko-Neugeborene von Nicht-Risiko-Neugeborenen in den ersten Lebenstagen bezüglich der Symptome bei Hypoglykämien unterscheiden (1).

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studennummer 2020-834, Studiennummer 2020-834_1; Aktenzeichen 2019125334) (1).

2.2 Studiendesign

Es wurde eine prospektive pseudonymisierte Beobachtungsstudie an Neugeborenen, die von Mai bis Oktober 2020 im Universitätsklinikum Düsseldorf geboren wurden, durchgeführt (1). Die Studie wurde im „Deutschen Register Klinischer Studien“ registriert (DRKS-ID: DRKS00021500; Datum der Registrierung: 22.05.2020) (1). Es wurden sowohl Neugeborene mit Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien („Risiko-Neugeborene“) und Neugeborene ohne Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien („Nicht-Risiko-Neugeborene“) eingeschlossen (1). Einschlusskriterien für die Risikogruppe waren: späte Frühgeburtlichkeit (35. + 0. – 36. + 6. SSW), SGA (Geburtsgewicht < 10. Perzentile) (73), LGA (Geburtsgewicht > 90. Perzentile) (73), maternaler Diabetes oder Gestationsdiabetes und respiratorische Anpassungsstörung (1). Ausschlusskriterien waren: Frühgeburtlichkeit (< 35. + 0. SSW), komplexe organische Erkrankungen (septisches Krankheitsbild, schwere Elektrolytentgleisung und schwere Herzfehler) (1).

Insgesamt wurden 168 Neugeborene für eine potentielle Teilnahme gescreent und 145 davon in die Studie eingeschlossen (76 „Risiko-Neugeborene“ und 69 „Nicht-Risiko-Neugeborene“) (1). 16 Eltern lehnten eine Teilnahme an der Studie ab (1). Sieben Neugeborene wurden nicht eingeschlossen, da sie postnatal eine intravenöse Glukoseinfusion aus anderen medizinischen Gründen ohne vorheriges Auftreten von Hypoglykämien erhalten haben und dies die Vergleichbarkeit der Daten nicht möglich gemacht hätte (1).

Vor Einschluss in die Studie wurden beide Elternteile prä- oder postnatal mündlich und schriftlich durch einen Studienarzt über die Studie aufgeklärt und schriftliche Einverständniserklärungen eingeholt (Studieninformation, Einwilligungs- und Datenschutzerklärung (siehe Anhänge 6.1 und 6.2) (1). Die Rekrutierung der Eltern für potenzielle Neugeborene für die Studie erfolgte bei der Anmeldung zur Geburt in der

Frauenklinik, im Kreißsaal oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes auf der Wochenbettstation.

Während der Studie wurden mit Hilfe eines Anamnesebogens und Nahrungsprotokolls verschiedene Daten der Mutter und des Neugeborenen erfasst (siehe Anhänge 6.3 und 6.4).

2.3 Blutzucker- und β -Hydroxybutyratmessungen

Bei allen Risiko-Neugeborenen wurden BZ-Messungen nach der hausinternen *Standard Operating Procedure* (Leitlinie zum Umgang mit neonatalen Hypoglykämien) (SOP) durchgeführt (1). Bei Nicht-Risiko-Neugeborenen wurde der BZ-Wert in der dritten Lebensstunde gemessen (1). Wenn eine Hypoglykämie festgestellt wurde, erfolgten auch bei Nicht-Risiko-Neugeborenen weitere Messungen und Maßnahmen nach der hausinternen SOP (1). Bei allen Neugeborenen wurde zudem zum Zeitpunkt des regulären Stoffwechselscreenings (zwischen 36 und 72 Lebensstunden) eine weitere BZ-Messung durchgeführt (1). Zusätzlich erfolgte bei den BZ-Messungen, falls möglich, die Bestimmung von BHB (1). Die BZ- und BHB-Messungen wurden mit dem Messgerät „StatStrip® Glucose/Ketone“ (Nova Biomedical, Waltham, MA, U.S.) mit den dazugehörigen Teststreifen für BZ und BHB durchgeführt (1). Als Stechhilfen wurden die Sicherheitslanzette „Unistik® TinyTouch Premie“ (Owen Mumford Ltd, Brook Hill, Vereinigtes Königreich) sowie die Sicherheitslanzette „BD Mictrotainer® contact-activated lancet“ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, U.S.) verwendet.

2.4 Videodokumentation

Eventuell auftretende durch Eltern, Hebammen, Pflegekräfte oder Studierende beobachtete Symptome des Neugeborenen wurden unmittelbar vor der kapillären Blutentnahme auf einem Beobachtungsbogen (siehe Anhang 6.5) erfasst. Daneben wurden wenn möglich unter Verwendung der Kamera eines Ipads (5. Generation, Apple Inc, Cupertino, CA, U.S.) insgesamt 430 kurze Videoaufzeichnungen des Neugeborenen angefertigt (Durchschnittsdauer der Videos: 27 Sekunden) (1). Um die Einschätzung des Neugeborenen so alltagsnah wie möglich vorzunehmen, erfolgte die Videoaufnahme an keinem standardisierten Ort. Die Videos wurden im Kinderbett, auf dem Wickel- oder Untersuchungstisch entweder bereits im Kreißsaal oder auf der Wochenbettstation aufgenommen. Oft waren die Neugeborenen bekleidet oder in ein Tuch gewickelt.

Die Videos wurden nach Ende der Erhebung aller Daten von insgesamt zehn Mitarbeitern/innen des Universitätsklinikums Düsseldorf analysiert: zwei Neonatologen/innen, sechs Kinderkrankenpflegerinnen sowie zwei Hebammen (1). Die Gruppe der Kinderkrankenpflegerinnen bestand aus zwei Pflegerinnen aus dem Kindersaal, die für die Versorgung gesunder Neugeborener in der Frauenklinik zuständig sind, zwei Pflegerinnen von der Neugeborenen/Frühgeborenenstation und zwei Pflegerinnen von der neonatologischen Intensivstation (1). Die Videos wurden mit Hilfe von Fragebögen ausgewertet (siehe Anhang 6.6) (1). Die beurteilenden Personen waren bezüglich der BZ-Werte und des klinischen Verlaufs verblindet und außerhalb ihrer jeweiligen medizinischen Erfahrung nicht gesondert darin geschult, Symptome der Hypoglykämie zu erkennen (1). Zu jedem Video sollte angegeben werden, ob man aufgrund der Präsentation des Neugeborenen im Video eine Hypoglykämie vermuten und eine BZ-Messung vornehmen würde (1). Wenn ja, sollte angegeben werden, warum man an eine Hypoglykämie denke und in welchem BZ-Wertebereich die Hypoglykämie vermutet wird (< 30 mg/dl, $30 - 45$ mg/dl, $46 - 54$ mg/dl). Weiterhin sollte angegeben werden, ob das Neugeborene nach der Meinung der beurteilenden Person Symptome einer Hypoglykämie zeige (1). Des Weiteren hatte man die Auswahl zum Ankreuzen verschiedener Symptome (Tachypnoe (> 60 Atemzüge/min), Zittern, Schwitzen, muskuläre Hypotonie, auffälliges Schreien (schwach, laut, schrill), Irritation, Lethargie, Blässe, Zyanose, auffällige Augenbewegungen, Krampfanfall, Apnoe (< 20 s.)) (1). Die Art der Ausprägung (leicht, mäßig, ausgeprägt) sollte ebenfalls vermerkt werden.

Vor und nach dem Betrachten der Videos wurde ein kleines Interview mit den beurteilenden Personen (BP) geführt, in dem sie jeweils ihre Einschätzung zur Fragestellung dieser Dissertation „Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen – sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen?“ sowie weitere Aspekte zu dieser Thematik äußern konnten (siehe Anhang 6.7).

2.5 Statistische Analyse

Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Daten zu der Fragestellung dieser Arbeit konnte für den primären *Outcome*-Parameter keine Fallzahlberechnung im Vorfeld der Studie erfolgen (1). Die gemessenen BZ-Werte wurden für die statistische Analyse in vier Bereiche eingeordnet: < 30 mg/dl, $30 - 45$ mg/dl, $46 - 54$ mg/dl und ≥ 55 mg/dl (1). Diese BZ-Wertbereiche entsprechen den BZ-Wertbereichen der hausinternen SOP zum Umgang mit

neonatalen Hypoglykämien, bei denen unterschiedliche klinische Maßnahmen erfolgen (1). BZ-Werte ≤ 45 mg/dl innerhalb der ersten 48 Lebensstunden wurden als Hypoglykämie definiert (1). BZ-Werte zwischen 46 – 54 mg/dl wurde als niedriger BZ-Wert definiert (1). Bei BZ-Werten > 55 mg/dl wurde vermutet, dass keine hypoglykämischen Symptome auftreten würden (1).

Der Mann-Whitney-U-Test mit einer Bonferroni-Post-Hoc-Korrektur oder der Chi-Quadrat-Test/ Exakter Fisher-Test wurden zum Vergleich der klinischen Charakteristika verwendet (1). Der Kruskal-Wallis-Test mit paarweisem Vergleich und der Mann-Whitney-U-Test mit einer Bonferroni-Post-Hoc-Korrektur wurden für den Vergleich nicht-parametrischer Daten angewendet (1). Bei den Ergebnissen sind, wenn nicht anders vermerkt, der Mittelwert (M) und der mittlere Fehler des Mittelwertes (*standard error of the mean* (SEM)) angegeben (1). Für alle statistischen Analysen wurde das Programm IBM SPSS Statistics 25,0 (IBM, Armonk, New York, U.S) verwendet (1).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der untersuchten Neugeborenen

Es wurden insgesamt 168 Eltern befragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten (1). Die Auswahl der in dieser Studie ausgesuchten Neugeborenen zeigt die Abbildung 1.

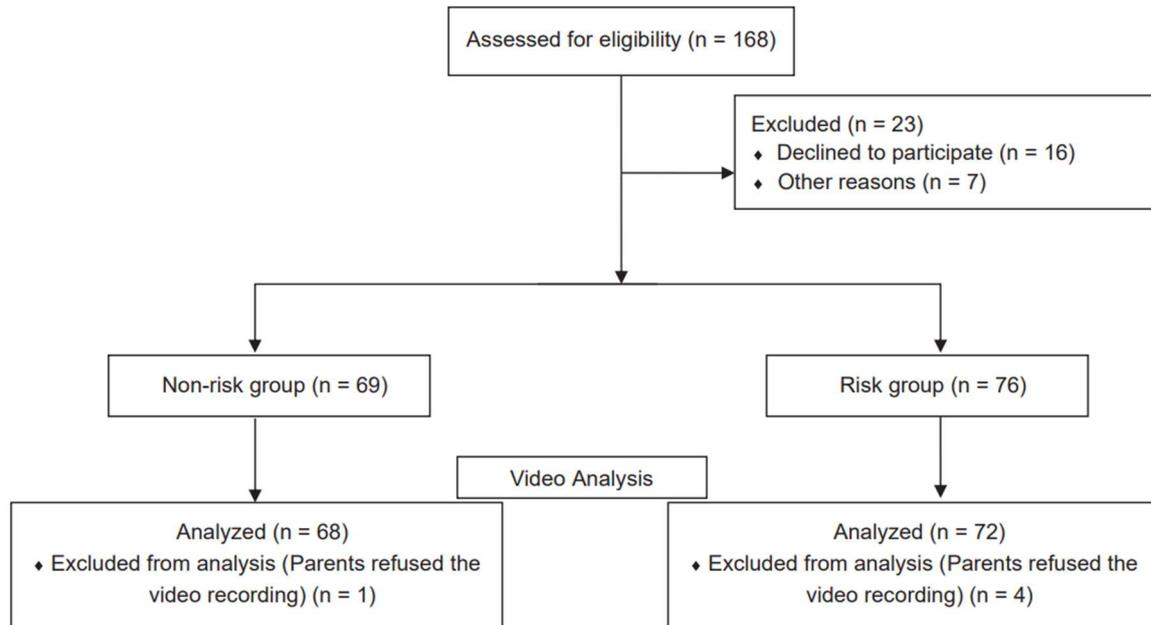


Abb. 1: Study flow diagram.

n, number;

Reprinted from Hoermann H, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2022. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045 (1).

Die klinischen Charakteristika der 145 untersuchten Neugeborenen sind in Tabelle 3 zusammengefasst (1).

Tabelle 3: Clinical characteristics of study participants

Clinical characteristics	Nonrisk group (n = 69)		Risk group (n = 76)		Mann- whitney <i>U</i> test <i>P</i> value	Significance after Bonferroni correction (<i>P</i> < .0042)	χ^2 test/ Fisher exact test <i>P</i> value
	No. (%)	Mean (SEM)	No. (%)	Mean (SEM)			
Female	39 (57)		31 (41)				.06
Gestational age (weeks + days)	69 (100)	39 ^{2/7}	76 (100)	38 ^{3/7}	.01	-	
Birth weight (in g); SDS	69 (100)	3367 (38); 0.12 (0.07)	76 (100)	3143 (79); -0.33 (0.16)	.004	+	
Birth length (in cm); SDS	69 (100)	51.5 (0.3); 0.01 (0.10)	76 (100)	50.1 (0.4); -0.34 (0.15)	.009	-	
Birth head circumference (in cm); SDS	69 (100)	34,8 (0.1); -0.15 (0.10)	76 (100)	34.0 (0.2); -0.48 (0.16)	.003	+	
APGAR minute 1; 5; 10	69 (100)	8.9 (0.05); 9.9 (0.05); 10.0 (0.02)	76 (100)	8.6 (0.10); 9.4 (0.13); 9.7 (0.10)	.001; <.001; <.001	+++	
Arterial cord blood pH	67 (97)	7.30 (0.01)	75 (99)	7.30 (0.01)	.41		
Arterial cord blood base excess (mmol/L)	62 (90)	-3.10 (0.33)	75 (99)	-3.54 (0.30)	.17		
Blood glucose level at first measurement (in mg/dl), [in mmol/L]	67 (97)	60.5 (1.7) [3.4 (0.09)]	76 (100)	62.6 (1.7) [3.5 (0.09)]	.35		
Number of infants with at least one hypoglycemia between 30-45 mg/dL (1.7-2.5 mmol/L)	21 (30)		26 (34)				.72
Number of infants with one hypoglycemia <30 mg/dL (<1.7 mmol/L)	2 (3)		1 (1)				.60
No. of blood glucose measurements in total	69 (100)	4.7 (0.6)	76 (100)	9.6 (0.6)	<.001	+	
Transferal to children's hospital due to hypoglycemia	4 (6)		5 (7)				.85
Intravenous glucose duration (d)	4/4 (100)	2.5 (0.3)	5/5 (100)	3.0 (0.6)	.41		

SEM, standard error of the mean;

Reprinted from Hoermann H, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2022. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045(1).

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der einzelnen Risikofaktoren bei den Risiko-Neugeborenen (1).

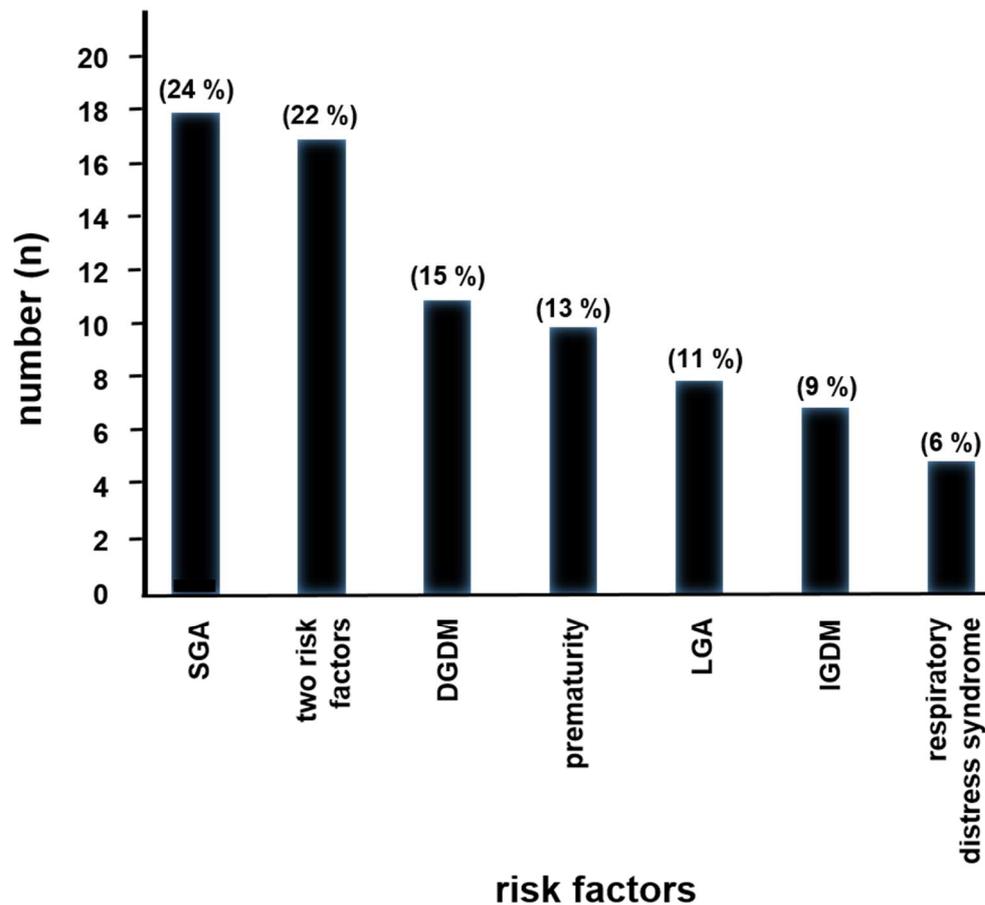


Abb. 2: Distribution of the risk factors.

On top of the columns the percentage of the total number of risk neonates ($n = 76$) is given. (SGA - „small for gestational age“; DGDM - „diet adjusted gestational diabetes mellitus“; LGA - „large for gestational age“; IGDM - „insulin-dependent gestational diabetes mellitus“.

3.2 Analyse der Videos

Vor den Blutentnahmen wurden 430 Videos der Neugeborenen aufgenommen (1). Die Dauer der Videos betrug durchschnittlich 27 Sekunden (1). 87 Videos wurden in den ersten drei Lebensstunden aufgenommen, 270 zwischen der vierten und 48. Lebensstunde und 73 nach 48 Lebensstunden (1). 174 Videos zeigten Neugeborene ohne Risikofaktoren (1). 256 Videos wurden von Neugeborenen mit Risikofaktoren ausgewertet (1). 57 (13,3 %) Videos zeigen Neugeborene mit einem BZ-Wert zwischen 46 - 54 mg/dl, 39 (9,1 %) mit

einem BZ-Wert zwischen 30 - 45 mg/dl und 3 (0,7 %) mit einem BZ-Wert < 30 mg/dl (1). Die restlichen 331 Videos (77 %) zeigen Neugeborene mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl (1). Abbildung 3 zeigt alle gemessenen BZ-Werte der Neugeborenen nach den Videoaufnahmen bezogen auf die Lebensstunde.

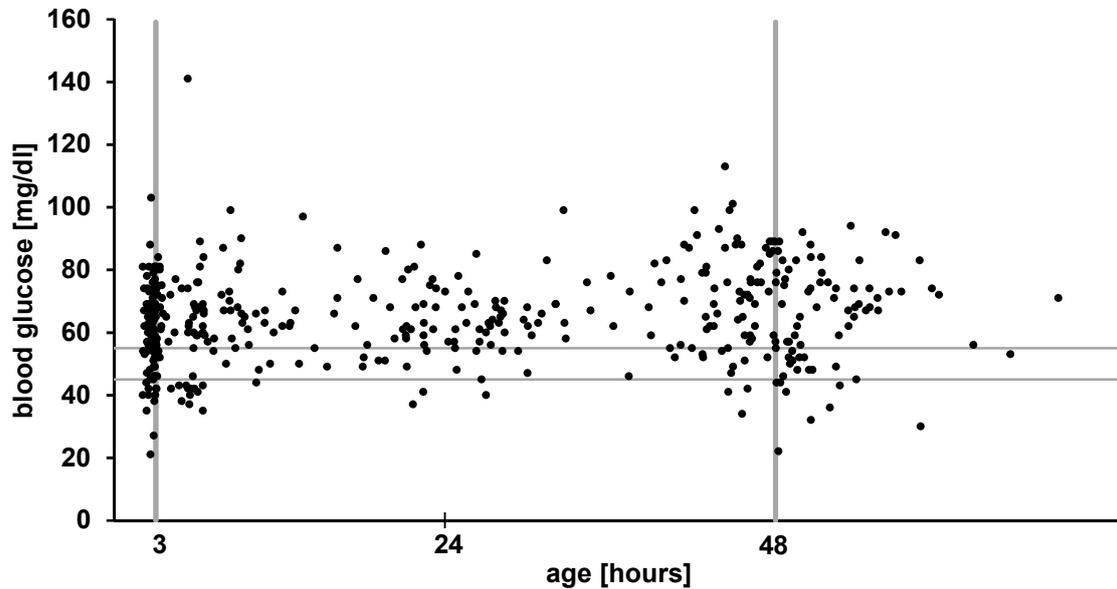


Abb. 3: Overview of all measured blood glucose values in relation to age.

Horizontal lines: blood glucose cutoffs at 45 and 55 mg/dL; vertical lines: time periods ≤ 3 hours, >3 to ≤ 48 hours, and >48 hours ($n = 430$).

Reprinted from Hoermann H, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2022. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045 (1).

Die Anzahl der Videos, die jede der zehn beurteilenden Personen analysiert hat, variiert zwischen 425 und 430, da einige Videos aufgrund technischer Probleme nicht abgespielt werden konnten (1).

3.2.1 Klinischer Verdacht von niedrigen BZ-Werten

Aus den erhobenen Daten wurde bei der Videoanalyse für jede beurteilende Person die Sensitivität und Spezifität für das Erkennen eines niedrigen BZ-Wertes < 55 mg/dl anhand von Symptomen berechnet (Abbildung 4A) (1). Die Sensitivität für die klinische Identifizierung von einem BZ-Wert < 55 mg/dl basierend auf den Symptomen in der Videoanalyse der beurteilenden Personen betrug im Mittel 30 % und die Spezifität im Mittel 82 % (Abbildung 4A) (1).

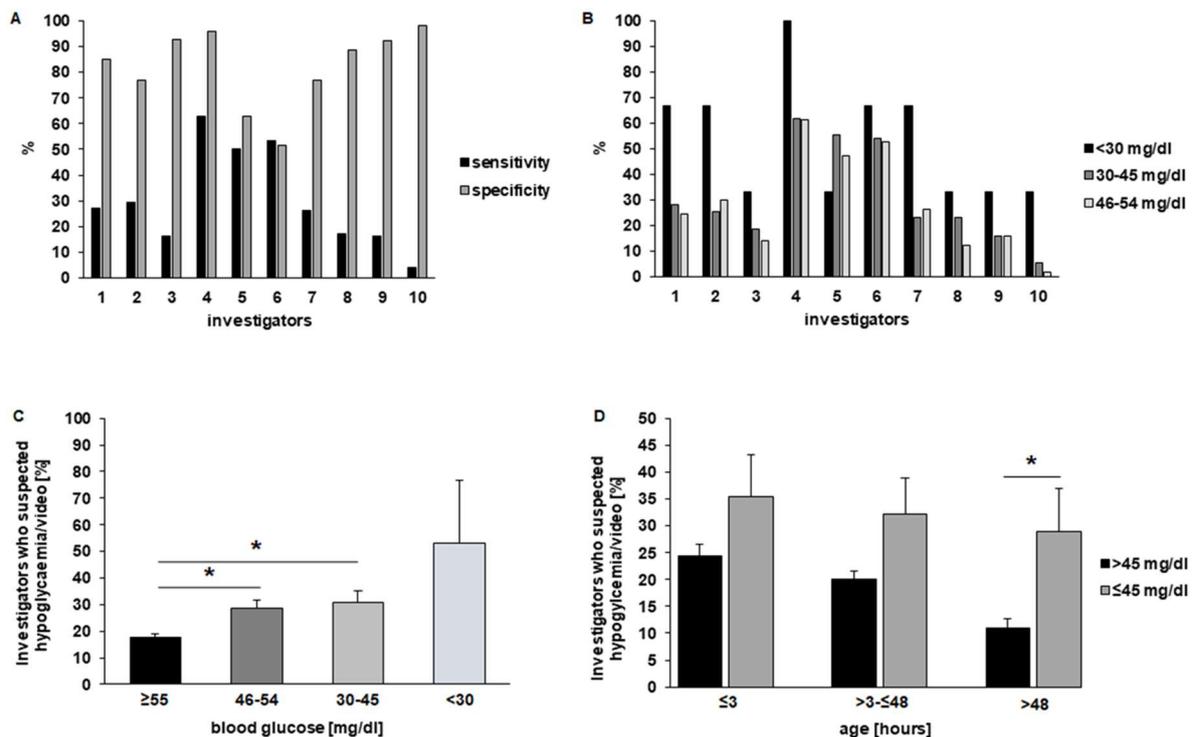


Abb. 4: Clinical suspicion of low blood glucose/hypoglycemia based on signs.

A, Sensitivity and specificity. **B**, Sensitivity for blood glucose levels of <30 mg/dL (<1.7 mmol/L; n = 3), 30-45 mg/dL (1.7-2.5 mmol/L; n = 38-39), 46-54 mg/dL (2.6-3.0 mmol/L; n = 57), and ≥ 55 mg/dL (≥ 3.1 mmol/L; n = 331). **C**, Percentage of investigators who suspected hypoglycemia/video. Kruskal-Wallis test with adjusted P values, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .05 was considered statistically significant: <30 mg/dL (<1.7 mmol/L; n = 3); 30-45 mg/dL (1.7-2.5 mmol/L; n = 39); 46-54 mg/dL (2.6-3.0 mmol/L; n = 57); and ≥ 55 mg/dL (>3.1 mmol/L; n = 331). **D**, Percentage of investigators who suspected hypoglycemia/video for blood glucose levels >45 mg/dL (>2.5 mmol/L) and ≤ 45 mg/dL (≤ 2.5 mmol/L) distributed by age. Mann-Whitney U test, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .05 was considered statistically significant: >45 mg/dL (>2.5 mmol/L): ≤ 3 hours (n = 76), >3 to ≤ 48 hours (n = 248), >48 hours (n = 64); ≤ 45 mg/dL (≤ 2.5 mmol/L): ≤ 3 hours (n = 11); >3 to ≤ 48 hours (n = 22), and >48 hours (n = 9).

Reprinted from Hoermann H, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2022. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045 (1).

Die Sensitivität der klinischen Beobachtung für die Identifizierung von Hypoglykämien der jeweiligen beurteilenden Person ist in Abbildung 4B für unterschiedliche BZ-Wertebereiche dargestellt (1).

Die durchschnittliche Prozentzahl der beurteilenden Personen pro Video, die eine Hypoglykämie vermuteten, war bei Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert zwischen 46 - 54 mg/dl und 30 - 45 mg/dl signifikant höher als bei den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl (29 ± 3 % vs. 18 ± 1 %, $P = 0,001$; 31 ± 4 % vs. 18 ± 1 %, $P = 0,007$) (Abbildung 4C) (1).

Bei Videos von Neugeborenen, die in den ersten drei Lebensstunden oder zwischen der vierten und 48. Lebensstunde aufgenommen wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Erkennen von Videos mit einem BZ-Wert > 45 mg/dl und ≤ 45 mg/dl ($24,3 \pm 2,1$ % vs. $35,5 \pm 7,8$ %, $P = 0,135$ und $20,1 \pm 1,4$ % vs. $32,3 \pm 6,5$ %, $P = 0,066$) (Abbildung 4D) (1).

Für Videos, die nach der 48. Lebensstunde aufgenommen wurden, gab es eine signifikant höhere Prozentzahl an beurteilenden Personen/pro Video, die eine Hypoglykämie auf den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≤ 45 mg/dl vermuteten verglichen mit den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert > 45 mg/dl ($28,9 \pm 8,1$ % vs. $10,9 \pm 1,8$ %, $P = 0,007$) (Abbildung 4D) (1).

3.2.2 Erkennen von Symptomen

Die durchschnittliche Anzahl von Symptomen, die von jeder beurteilenden Person erkannt wurde, war in den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert zwischen 46 - 54 mg/dl und 30 - 45 mg/dl höher im Vergleich zu den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl ($0,61 \pm 0,07$ vs. $0,40 \pm 0,03$, $P = 0,006$; und $0,70 \pm 0,10$ vs. $0,40 \pm 0,03$, $P = 0,01$) (Abbildung 5A) (1).

Nur bei Videos, die nach der dritten Lebensstunde bis zur 49. Lebensstunde und nach der 48. Lebensstunde aufgenommen wurden, war die durchschnittliche Anzahl von beobachteten Symptomen pro beurteilende Person und Video signifikant höher bei Neugeborenen mit BZ-Werten ≤ 45 mg/dl verglichen mit BZ-Werten > 45 mg/dl ($0,72 \pm 0,14$ vs. $0,43 \pm 0,03$, $P = 0,031$ und $0,70 \pm 0,25$ vs. $0,25 \pm 0,04$, $P = 0,035$) (Abbildung 5B) (1).

Bei der Anzahl der beurteilenden Personen/Video, die eine Hypoglykämie vermuteten sowie bezüglich der durchschnittlichen Anzahl von erkannten Symptomen pro beurteilende Person/Video, gab es keine Unterschiede zwischen den Videos von Risiko- und Nicht-Risiko-Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl, BZ-Wert 46 - 54 mg/dl und BZ-Wert ≤ 45 mg/dl (1). Bei 69 % aller Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl hat mindestens eine beurteilende Person eine Hypoglykämie vermutet (1). Für die Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert zwischen 46 und 54 mg/dl betrug die Rate 91 %, für einen BZ-Wert zwischen 30 und 45 mg/dl 84 % und für einen BZ-Wert < 30 mg/dl 100 % (1).

Abbildung 5C zeigt die durchschnittliche Prozentzahl der beurteilenden Personen pro Video, die ein spezifisches Symptom auf Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≤ 45 mg/dl bzw. BZ-Wert > 45 mg/dl erkannten. Nur das Symptom „Tachypnoe“ wurde nach der Bonferroni-Post-Hoc-Korrektur signifikant häufiger auf den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≤ 45 mg/dl erkannt verglichen mit einem BZ-Wert > 45 mg/dl ($6,4 \pm 1,4$ % vs. $3,0 \pm 0,3$ %, $P = 0,002$) (1).

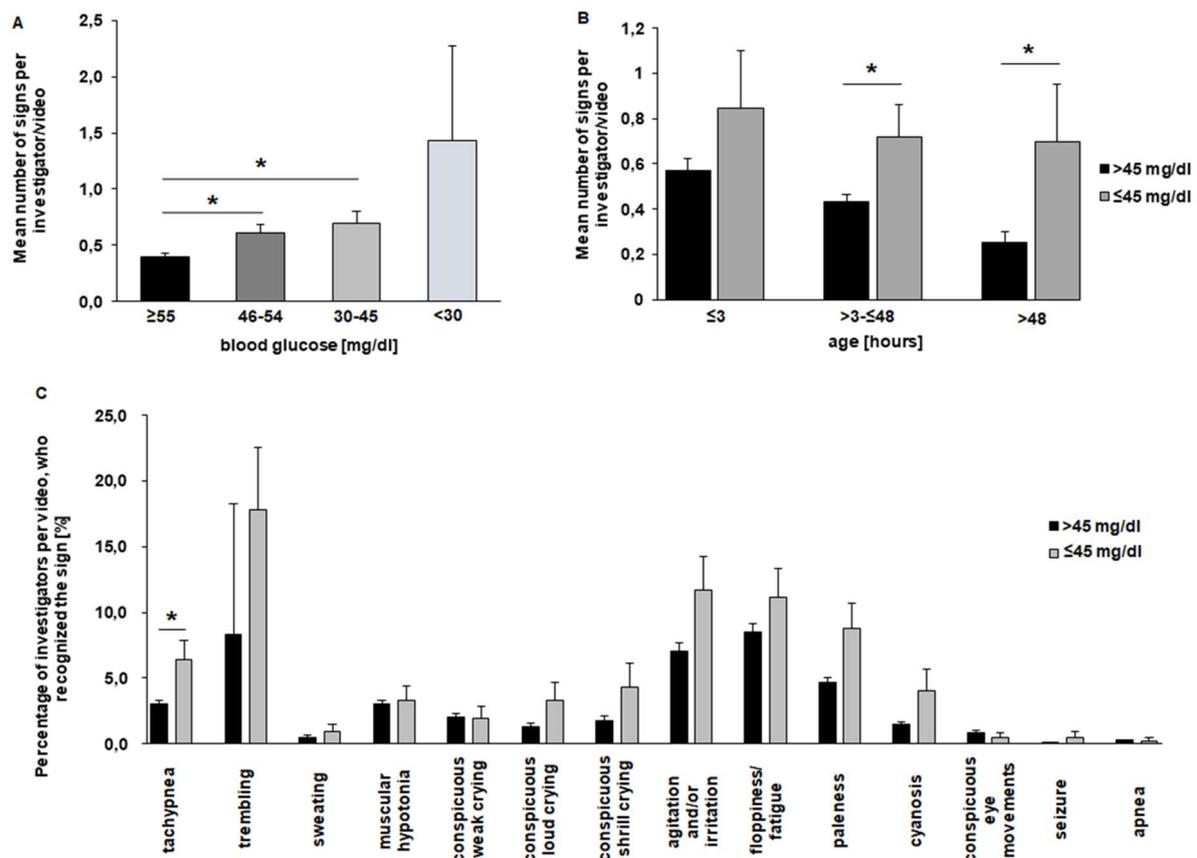


Abb. 5: Detection of signs distributed by blood glucose values and age.

A, Kruskal-Wallis with adjusted P values, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .05 was considered statistically significant: < 30 mg/dL (< 1.7 mmol/L; $n = 3$); $30-45$ mg/dL ($1.7-2.5$ mmol/L; $n = 39$); $46-54$ mg/dL ($2.6-3.0$ mmol/L; $n = 57$); and ≥ 55 mg/dL (≥ 3.1 mmol/L; $n = 331$). **B**, Mann-Whitney U test, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .05 was considered statistically significant: > 45 mg/dL (> 2.5 mmol/L): ≤ 3 hours ($n = 76$), $> 3 - \leq 48$ hours ($n = 248$), > 48 hours ($n = 64$); ≤ 45 mg/dL (≤ 2.5 mmol/L): ≤ 3 hours ($n = 11$); $> 3 - \leq 48$ hours ($n = 22$), and > 48 hours ($n = 9$). **C**, Mann-Whitney U test with Bonferroni post hoc correction, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .0036 was considered statistically significant: > 45 mg/dL (> 2.5 mmol/L; $n = 388$), and ≤ 45 mg/dL (≤ 2.5 mmol/L; $n = 42$). Reprinted from Hoermann H, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr*. 2022. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045 (1).

Für die Symptome „Zittern“ ($17,9 \pm 4,7\%$ vs. $8,4 \pm 0,95\%$, $P = 0,026$), „auffälliges lautes Schreien“ ($3,3 \pm 1,3\%$ vs. $1,3 \pm 0,3\%$, $P = 0,031$), „Blässe“ ($8,8 \pm 1,9\%$ vs. $4,7 \pm 0,4\%$, $P = 0,006$) und „Zyanose“ ($4,0 \pm 1,6\%$ vs. $1,4 \pm 0,2\%$, $P = 0,038$) gab es nach der Bonferroni-Post-Hoc-Korrektur keinen signifikanten Unterschied mehr (1).

3.2.3 β -Hydroxybutyrat

Bei 424 von 430 Messzeitpunkten wurde der BHB-Wert gemeinsam mit dem BZ-Wert bestimmt (1). Der durchschnittliche BHB-Wert war signifikant höher bei einem BZ-Wert zwischen 46 und 54 mg/dl verglichen mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl ($0,49 \pm 0,08$ mmol/l vs. $0,25 \pm 0,02$ mmol/l, $P = 0,03$) (siehe Abbildung 6A) (1).

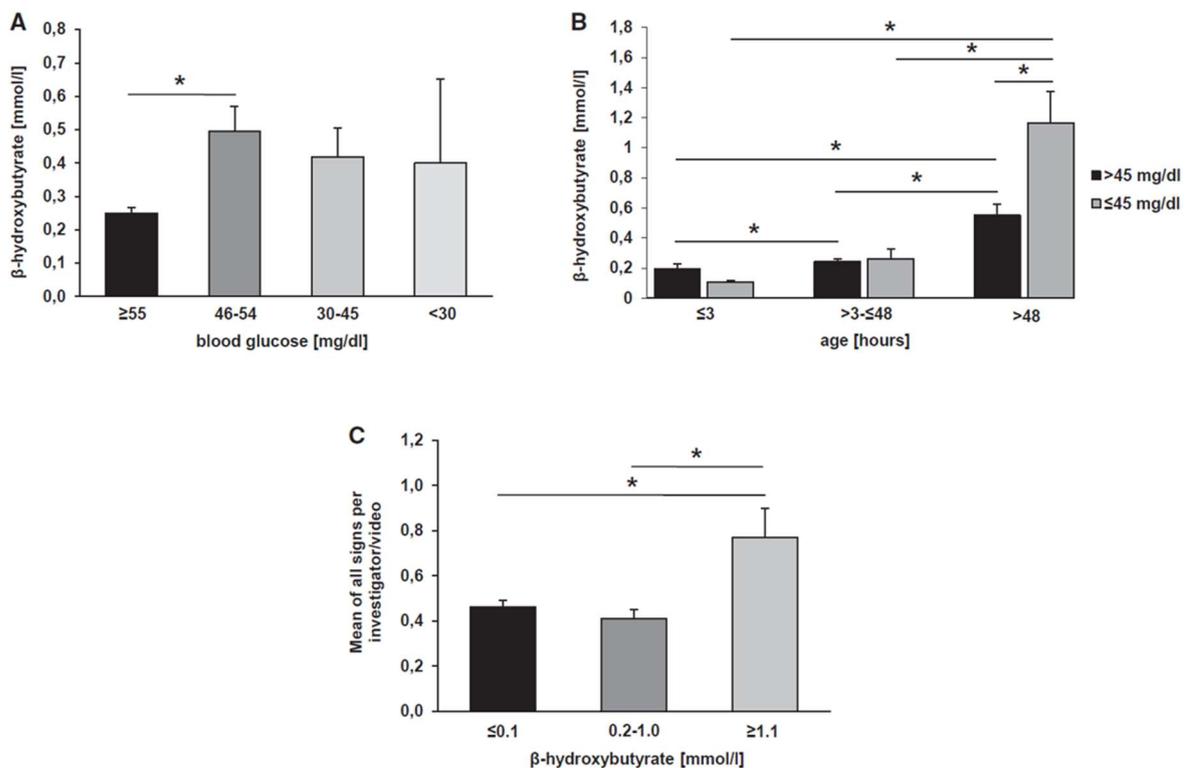


Abb. 6: β -Hydroxybutyrate values and its association with signs.

A, Kruskal-Wallis test with adjusted P values, mean \pm standard error of the mean; *A P value of less than .05 was considered statistically significant: <30 mg/dL (<1.7 mmol/L; $n = 3$); $30-45$ mg/dL ($1.7-2.5$ mmol/L; $n = 39$); $46-54$ mg/dL ($2.6-3.0$ mmol/L; $n = 54$); and ≥ 55 mg/dL (≥ 3.1 mmol/L; $n = 328$).

B, Mann-Whitney U test with Bonferroni correction, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .0056 was considered statistically significant: >45 mg/dL (>2.5 mmol/L): ≤ 3 hours ($n = 75$), $>3-\leq 48$ hours ($n = 244$), >48 hours ($n = 63$); ≤ 45 mg/dL (≤ 2.5 mmol/L): ≤ 3 hours ($n = 11$); $>3-\leq 48$ hours ($n = 22$), and >48 hours ($n = 9$). **C**, Kruskal-Wallis test with adjusted P values, mean \pm standard error of the mean. *A P value of less than .05 was considered statistically significant: ≤ 0.1 mmol/L ($n = 231$); $0.2-1.0$ mmol/L ($n = 171$); and ≥ 1.1 mmol/L ($n = 22$).

Reprinted from Hoermann H, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2022. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045 (1).

Die BHB-Werte waren jedoch nach der 48. Lebensstunde bei einem BZ-Wert ≤ 45 mg/dl signifikant höher im Vergleich zu einem BZ-Wert > 45 mg/dl ($1,17 \pm 0,21$ mmol/l vs. $0,55 \pm 0,07$ mmol/l, $P = 0,0016$) (siehe Abbildung 6B) (1).

Die durchschnittliche Anzahl aller beobachteten Symptome pro beurteilende Person pro Video war während Episoden mit BHB-Werten $\geq 1,1$ mmol/l signifikant höher verglichen mit BHB-Werten zwischen $0,2 - 1,0$ und $\leq 0,1$ mmol/l ($0,77 \pm 0,13$ vs. $0,41 \pm 0,04$, $P = 0,003$ und $0,46 \pm 0,03$, $P = 0,02$) (siehe Abbildung 6C) (1).

4. Diskussion

4.1 Einleitung

Derzeit empfehlen Leitlinien postnatale Messungen des BZ-Wertes nur bei Risiko-Neugeborenen und symptomatischen Neugeborenen (12, 70-72). Bei reifgeborenen gesunden sogenannten „Nicht-Risiko“-Neugeborenen ohne Symptome wird eine routinemäßige Messung des BZ-Wertes nicht empfohlen (12, 70-72). Bei Neugeborenen mit hypoglykämischen Störungen wie dem transienten oder persistierenden Hyperinsulinismus oder einigen angeborenen metabolischen Störungen fehlen allerdings häufig offensichtliche Risikofaktoren, so dass ein reguläres BZ-Screening oft nicht durchgeführt wird (1). Ein frühzeitiges Erkennen von Hypoglykämien ist hier allerdings von großer Bedeutung, da eine verspätete Therapie zu schweren neurologischen Folgeschäden führen kann (49).

Ziel dieser Dissertation war es weitere Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob und wann hypoglykämische Neugeborene Symptome zeigen (1). Bisher gibt es keine Daten darüber, wie verlässlich Symptome von verschiedenen beobachtenden Personen erkannt werden (1). Es sollte die Fragestellung untersucht werden, ob medizinisches Fachpersonal in der Lage ist anhand von Symptomen zu entscheiden, ob eine BZ-Messung erforderlich ist (1).

In der Studie, die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt wurde, haben zehn verblindete Personen aus unterschiedlichen Berufsgruppen 430 Videos von 140 Neugeborenen mit und ohne Risikofaktoren für eine neonatale Hypoglykämie analysiert (1).

4.2 Videoanalyse

4.2.1 Einschätzen der BZ-Werte der Neugeborenen auf den Videos

Die Ergebnisse der Videoanalyse der Studie zeigen, dass eine sichere Detektion eines BZ-Wertes < 55 mg/dl ausschließlich anhand der klinischen Präsentation der Neugeborenen auf den Videos nicht möglich war (1). Die Sensitivität, mit Hilfe der Videos einen BZ-Wert < 55 mg/dl zu erkennen, lag bei sieben der zehn beurteilenden Personen ≤ 30 % (1). Das beste Ergebnis erzielte eine beurteilende Person mit einer Sensitivität von 62 % (1).

Die Spezifität, ein Neugeborenes auf den Videos mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl richtig zu identifizieren, war größer als die Sensitivität (mindestens 50 %, bei acht von zehn

Beurteilern > 70 %) (1). Jedoch hat auch bei 69 % aller Videos von Neugeborenen mit BZ-Werten ≥ 55 mg/dl mindestens eine beurteilende Person eine Hypoglykämie vermutet (1). Dies zeigt, dass Neugeborene mit „unauffälligen“ BZ-Werten zwar sicherer, aber keinesfalls verlässlich als „klinisch unauffällig“ erkannt werden. Hier ist allerdings anzumerken, dass in der Studie wesentlich mehr Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≥ 55 mg/dl beurteilt wurden als von Neugeborenen mit einem BZ-Wert < 55 mg/dl (1).

4.2.2 Unterschiede zwischen den beurteilenden Personen

Es ist auffällig, dass die einzelnen beurteilenden Personen die Videos sehr unterschiedlich interpretierten (durchschnittliche Sensitivität des Erkennens der BZ-Werte 30 – 45 mg/dl auf den Videos zwischen 5 % und 62 %) (1).

Das kann darauf hindeuten, dass Faktoren wie Beruf, Erfahrung oder Kenntnisse über neonatale Hypoglykämie das individuelle Erkennen von Hypoglykämien beeinflussen können (1). Diese Unterschiede könnten eventuell mit Hilfe von Schulungen ausgeglichen werden, um die Fähigkeit Hypoglykämien anhand von Symptomen zu erkennen zu verbessern (1).

Professor Hay (University of Colorado, Denver, Colorado), der sich wissenschaftlich mit dem Thema der neonatalen Hypoglykämie beschäftigt (74-76), schrieb eine Stellungnahme zu unserer im „*The Journal of Pediatrics*“ veröffentlichten Publikation zu den Ergebnissen unserer Studie (77). Auch er hält es für möglich, dass sich bei medizinischem Fachpersonal durch viel Erfahrung die Einschätzung von Symptomen verbessern könnte (77).

Da die Anzahl der befragten einzelnen Vertreter der verschiedenen Berufsgruppen sehr gering war, ist keine Schlussfolgerung über eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Berufsgruppen möglich. Zur Klärung dieser Fragestellung müsste eine größere Studie mit mehr Teilnehmern aus den verschiedenen Berufsgruppen durchgeführt werden.

4.2.3 Analyse verschiedener BZ-Wertebereiche auf den Videos

Bei der Analyse der Studienergebnisse wurden die BZ-Grenzwerte < 55 mg/dl und ≥ 55 mg/dl gewählt, da nach der SOP der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf ab BZ-Werten < 55 mg/dl bei Risiko-Neugeborenen die ersten Maßnahmen wie z.B. regelmäßige Nahrungszufuhr und Kontrollmessungen erfolgen (78). Auf diese Weise soll ein weiterer Abfall des BZ-Wertes

möglichst verhindert oder zumindest rechtzeitig erkannt werden (1). Allerdings ist derzeit noch unklar, bei welchen BZ-Werten neurologische Folgeschäden ausgeschlossen werden können (12). Der meist verwendete Grenzwert für die Behandlung von einem niedrigen BZ-Wert in den ersten 48 Lebensstunden beträgt 47 mg/dl (1). Dieser Wert und niedrigere Werte werden häufig auch als „Hypoglykämie“ bezeichnet. Nach der SOP der Kinderklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf ist der BZ-Grenzwert, bei dem erweiterte Maßnahmen erfolgen, ≤ 45 mg/dl (78). Um Informationen über mögliche Unterschiede des Auftretens von Symptomen in Abhängigkeit von verschiedenen BZ-Werten zu erhalten, wurden daher bei der Auswertung neben den BZ-Wertebereichen ≥ 55 mg/dl und < 55 mg/dl folgende weitere BZ-Wertebereiche berücksichtigt: 46 - 54 mg/dl, 30 - 45 mg/dl und < 30 mg/dl (1). Die statistische Auswertung zeigte, dass die durchschnittliche Prozentzahl der beurteilenden Personen pro Video, die eine Hypoglykämie bei den Neugeborenen auf den Videos vermuteten sowie die durchschnittliche Anzahl an beobachteten Symptomen pro Beurteiler pro Video bei BZ-Werten zwischen 30 und 54 mg/dl signifikant höher war als bei BZ-Werten ≥ 55 mg/dl (1). Bereits bei Neugeborenen mit BZ-Werten zwischen 46 und 54 mg/dl wurde auf den Videos signifikant häufiger eine Hypoglykämie vermutet als bei Neugeborenen mit BZ-Werten ≥ 55 mg/dl (1). Diese Ergebnisse können so interpretiert werden, dass in diesem BZ-Bereich zumindest einige Neugeborene ein auffälliges Verhalten zeigen, weil sie hungrig sind. Das wäre somit möglicherweise im Hinblick auf eine Nahrungszufuhr relevant. Es sollte aber in keiner Weise so interpretiert werden, dass ein BZ-Wert < 55 mg/dl bereits negative Folgen für Neugeborene haben könnte und daher mit einer Maßnahme reagiert werden müsste (1).

Von zehn beurteilenden Personen hat nur eine auf allen drei Videos von Neugeborenen, deren BZ-Wert < 30 mg/dl betrug, die Hypoglykämien richtig erkannt (1). Nach dem jetzigen Stand könnten daher selbst Neugeborene mit einem BZ-Wert < 30 mg/dl klinisch unentdeckt bleiben, wenn man sich ausschließlich auf die Detektion von Hypoglykämien durch die Beurteilung von Symptomen verlassen würde (1). Eine Möglichkeit der Interpretation der Ergebnisse wäre, dass einige hypoglykämische Neugeborene keine klar erkennbaren Symptome gezeigt haben. Dies würde mit den Ergebnissen verschiedener Veröffentlichungen übereinstimmen, die asymptomatische Hypoglykämien beschreiben (13, 30-32, 34, 52). Im Hinblick auf ältere Studien ist anzumerken, dass sich die damaligen Ernährungspraktiken teilweise deutlich von den heutigen Empfehlungen unterscheiden. Beispielsweise erhielten die Neugeborenen in der 1950 publizierte Studie von Norval 24 - 48 Stunden nach der Geburt keine Nahrung und in der Studie von Koivisto 1972 nur

eine fünfprozentige Saccharose-Lösung während der ersten 24 Lebensstunden (31, 52). Auch die postnatale Pflege sowie die Behandlung der Hypoglykämien haben sich deutlich verändert (11).

Eine weitere Interpretation der Ergebnisse unserer Studie wäre, dass in den von uns getesteten BZ-Wertebereichen noch keine eindeutigen Symptome zu erkennen sind. In vielen Veröffentlichungen, in denen symptomatische hypoglykämische Neugeborene beschrieben werden, waren die BZ-Werte der Neugeborenen deutlich niedriger als die BZ-Werte der überwiegenden Anzahl der Neugeborenen in unserer Studie, z.B. BZ-Werte ≤ 15 mg/dl (37), BZ-Werte ≤ 20 mg/dl (31-33), BZ-Werte 1 – 24 mg/dl (20), BZ-Werte ≤ 30 mg/dl (34, 36). Wir konnten nur drei Videos von Neugeborenen mit BZ-Werten ≤ 30 mg/dl beurteilen lassen (1). Auch Hay merkt in seiner Stellungnahme an, dass man bei niedrigen BZ-Werten deutlichere und schwerwiegendere Symptome erwarten könnte (77). Wichtig wäre aber, dass Hypoglykämien erkannt werden können, bevor es zu einem hypoglykämischen Krampfanfall kommt, der bereits als Zustand eines schweren Energiemangels gewertet werden muss (49). Es bleibt unklar, ob es einen BZ-Wert gibt, ab dem alle Neugeborenen Symptome zeigen. Darüber hinaus ist es möglich, dass solche Symptome nur vorübergehend oder nach länger andauernden Hypoglykämien auftreten. Koivisto et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei den asymptomatischen Neugeborenen eine Hypoglykämie durchschnittlich im Alter von neun Stunden diagnostiziert wurde und Krampfanfälle bei weiteren hypoglykämischen Neugeborenen erst nach 39 Stunden auftraten (52). Also könnte es eine lange latente Periode zwischen dem Beginn einer Hypoglykämie und dem Auftreten von schwerwiegenden, sehr auffälligen Symptomen geben (52). Auch weitere Studien beschreiben Symptome, die erst nach 24 bzw. 40 Lebensstunden auftreten (20, 36). Schwere Hypoglykämien können andererseits auch schon in den ersten Lebensstunden sehr auffällige Symptome zeigen (49).

4.2.4 Erkennen spezifischer Symptome auf den Videos

In den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert ≤ 45 mg/dl wurde nur das Symptom "Tachypnoe" häufiger erkannt als in den Videos von Neugeborenen mit einem BZ-Wert > 45 mg/dl (1).

Auch in der Studie mit 198 Neugeborenen von Hoops et al. über die Validität eines Hypoglykämiescreenings (BZ-Wert < 40 mg/dl) basierend auf mütterlichen und kindlichen

Risikofaktoren und/oder Symptomen war unter anderem ebenfalls Tachypnoe signifikant mit einer Unterzuckerung assoziiert (39).

Tachypnoe kann bei Neugeborenen jedoch viele Ursachen haben (1). Durch die Daten unserer Studie konnte kein einzelnes Symptom, das spezifisch auf eine Hypoglykämie hindeutet, identifiziert werden (1). Eine Vielzahl von Symptomen könnte mit einer Hypoglykämie assoziiert sein (1).

Grundsätzlich hat die Beurteilung der Neugeborenen auf den Videos jedoch ihre Grenzen (1). Bei schlafenden Neugeborenen ist es schwierig auf einem Video zu erkennen, ob diese tatsächlich nur schlafen oder lethargisch sind. Beispielsweise konnte bei zehn Messungen mit einem BZ-Wert < 55 mg/dl beobachtet werden, dass die Neugeborenen nicht mehr auf die Blutentnahmen reagiert haben. Ein nicht adäquates Reagieren auf eine größere Blutentnahme wie zum Beispiel beim Neugeborenenenscreening könnte als auffällig gewertet werden und eine BZ-Kontrolle sinnvoll machen. Dies wäre aber anhand von weiteren Daten zu überprüfen. Auch fällt es im Gegensatz zu der Videobeurteilung im klinischen Alltag auf, wenn Neugeborene sich nicht mehr regelmäßig zu den Mahlzeiten melden oder beispielsweise eine Hypothermie vorliegt. Auch Hay gibt in seinen Ausführungen zu bedenken, dass die klinische Untersuchung eines Neugeborenen genauer als das Betrachten eines Videos sein könnte (77). Dies sollte insbesondere der Fall sein, wenn man die Gesamtsituation des Neugeborenen betrachtet, die auch anamnestische Daten, andere klinische Parameter und den klinischen Verlauf in die Beurteilung einschließt.

4.2.5 Zusammenhang zwischen β -Hydroxybutyrat-Konzentrationen und Symptomen

Eine weitere Fragestellung dieser Studie war, ob asymptotische Hypoglykämien eventuell mit dem Auftreten hoher Ketonkörperkonzentrationen verbunden sein können, die das Gehirn der Neugeborenen möglicherweise vor Hypoglykämien schützen. Diese Theorie wurde in verschiedenen Veröffentlichungen beschrieben (7, 12, 44, 54, 66-68, 79).

Pryds et al. untersuchten 25 Frühgeborene (durchschnittliche SSW 30,4 (SD - 2,1), durchschnittliches Geburtsgewicht 1,41 kg (SD - 0,5)) (67). Es zeigte sich ein verstärkter zerebraler Blutfluss bei niedrigen BZ-Werten (< 30 mg/dl) (67). Auch nach der Normalisierung des BZ-Wertes blieb der Blutfluss für 30 Minuten erhöht (67). Keiner der hypoglykämischen Neugeborenen zeigte Symptome (67). Dies deutet nach Pryds et al. auf eine ausreichende Unterstützung des zerebralen Metabolismus trotz des Glukosemangels hin

(67). Auch in einer der vorherigen Studien von Pryds et al. bei Frühgeborenen konnte mit Hilfe von Elektroenzephalogramm-Untersuchungen und Auswertungen visuell evozierter Potenziale gezeigt werden, dass die Funktion des Gehirns über kurze Perioden von Hypoglykämien (BZ-Wert < 30 mg/dl) unauffällig bleibt (69).

Eine Studie, die 79 Frühgeborene untersuchte, beobachtete Hypoglykämien ohne Symptome mit teilweise erhöhten BHB-Konzentrationen (7). Nach Hume et al. könnte BHB als alternative Energiequelle dem Gehirn zur Verfügung gestanden haben (7). Diese Erkenntnis würde implizieren, dass die Neugeborenen, die sehr niedrige BHB-Werte während der Hypoglykämie hatten, ein höheres Risiko einer zerebralen Dysfunktion hätten (7). Andere Wissenschaftler unterstützen diese Theorie (10, 68).

Wackernagel et al. beschreiben, dass ein Neugeborenes mit Hypoglykämie mit einer adäquaten metabolischen Anpassung keine Symptome zeigen würde, solange es auf alternative Energiequellen zurückgreifen könne (12, 44). Wenn die alternativen Energiequellen aufgebraucht seien, würden unspezifische Symptome wie Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Hypotonie, Zittern oder Unruhe gezeigt werden (12, 44). Es sei unwahrscheinlich, dass in diesem Stadium eine Hypoglykämie zu Langzeitschäden führe (12, 44). Bei einer Hypoglykämie ohne metabolische Anpassung und Vorhandensein alternativer Energiequellen würden Neugeborene ohne eine adäquate Behandlung bei anhaltender Hypoglykämie deutliche Symptome wie Krampfanfälle und Beeinträchtigungen im Bewusstsein zeigen (12, 44). Eine Behandlung müsse sofort begonnen werden, um Schäden zu vermeiden (12, 44). Wenn keine unmittelbare Therapie in diesem Stadium erfolge, könne dies zu Langzeitschäden und in schweren Fällen zum Kreislaufstillstand führen (12, 44).

Bei BHB-Werten $\geq 1,1$ mmol/l wurden in unserer Studie von den beurteilenden Personen signifikant häufiger Symptome gesehen (1). Beispielsweise hatte auch jedes der neun Neugeborenen, bei denen im Rahmen des Neugeborenen Screenings ein BZ-Wert < 45 mg/dl gemessen wurde, eine erhöhte BHB-Konzentration (Minimum: 0,7 mmol/l; Maximum: 2,2 mmol/l). Bei fast allen dieser Neugeborenen wurden vor der Aufnahme der Videosequenz Symptome wie z.B. Zittern, Tachypnoe, Hypotonie oder Lethargie auf dem Beobachtungsbogen dokumentiert. Nach einer Zufütterung mit Glukose-Gel und Pre-Nahrung zur Stabilisierung des BZ-Wertes konnten keine Symptome mehr beobachtet werden. Bei den Neugeborenen, bei denen erneut die BHB-Konzentration bestimmt wurde, zeigte sich ein Abfall des BHB-Wertes.

In der Publikation von Harris et al. aus dem Jahr 2020 wurden bei niedrigen BZ-Werten erhöhte Konzentrationen von Laktat am ersten Lebenstag und BHB am zweiten bis vierten Lebenstag beobachtet (58). Die Höhe der Konzentration sei aber wahrscheinlich nicht ausreichend, um eine Neuroprotektion sicherzustellen (58). So könnte man auch die Beobachtungen in unserer Studie interpretieren. Sie deuten darauf hin, dass trotz des im Serum befindlichen BHB das Gehirn in dieser Situation nicht mehr ausreichend mit Energie versorgt ist, um das Auftreten von Symptomen zu verhindern. Die BHB-Werte sind am ehesten durch einen Fastenzustand des Neugeborenen mit deutlich aktivierter Lipolyse zu erklären.

4.3 Klinische Relevanz

In einigen Leitlinien wird empfohlen, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Neugeborenen beim Umgang mit neonatalen Hypoglykämien vorzunehmen (*Canadian Pediatric Society* (72), *British Association of Perinatal Medicine* (70), *Swedish National Guideline* (12), *American Academy of Pediatrics* (71)). Aufgrund der großen generellen Unsicherheit beim Erkennen neonataler Hypoglykämien anhand von Symptomen sollte man diese Unterscheidung kritisch betrachten (1).

Autoren von Leitlinien sollten beachten, dass auch BZ-Werte von < 30 mg/dl, auf die heute zumeist eine Therapie mit intravenöser Glukosegabe erfolgt, möglicherweise nicht identifiziert werden. Dieser Schlussfolgerung stimmt auch Hay in seiner Stellungnahme zu unserer Publikation zu (77). Unsere Studie habe erstmals mithilfe der Videodokumentation bei 145 Neugeborenen die mangelnde Korrelation zwischen dem Erkennen von Symptomen und den dazugehörigen BZ-Wertebereichen gezeigt (77). Die geringe Sensitivität und Spezifität bei zehn beurteilenden Personen mit klinischer Erfahrung habe gezeigt, dass eine fehlende Sicherheit beim Erkennen neonataler Hypoglykämien mithilfe von Symptomen besteht (77). Dies wird von Hay in seinem Kommentar zu unserer Studie als eine wichtige Beobachtung gewertet (77). Er kritisiert, dass trotz der Variabilität der Symptome und deren Interpretation, des unsicheren Zusammenhangs zwischen spezifischen Ursachen oder möglichen Folgeerscheinungen sowie der ungenauen Abgrenzung zu gewöhnlichem Verhalten normoglykämischer Neugeborener, Hypoglykämiescreenings und Therapievorgaben entwickelt wurden, die auf dem Vorhandensein/ Nichtvorhandensein von Symptomen basieren (77). Hay diskutiert zudem, dass die Ergebnisse unserer Studie klinisch tätiges Personal vor den Folgen einer Nichtbeachtung großer individueller Unterschiede bei

der Beurteilung von Neugeborenen und deren variablen Symptomen im Zusammenhang mit der Einschätzung des neonatalen BZ-Wertes warnen sollte (77). Unserer Ansicht nach sollte die Empfehlung für ein Screening auf hypoglykämische Symptome in Leitlinien bestehen bleiben, allerdings auf deren untergeordnete Bedeutung hingewiesen werden. Bei symptomatischen Neugeborenen sollte immer durch eine BZ-Messung eine Hypoglykämie ausgeschlossen werden, aber auch bei asymptomatischen Neugeborenen sollte man eine Hypoglykämie in Betracht ziehen.

Harding et al. thematisieren die kontroverse Diskussion mit der noch offenbleibenden Frage, ob es ein universelles Hypoglykämiescreening für alle Neugeborenen nach der Geburt geben sollte (80). In der 2020 erschienenen Studie von Harris et al. lag die Inzidenz von Hypoglykämien bei einem BZ-Wert < 47 mg/dl bei Nicht-Risiko-Neugeborenen bei 39 % (11). Auch unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass etwa 30 % der Nicht-Risiko-Neugeborenen unserer Studie mindestens einen BZ-Wert ≤ 45 mg/dl innerhalb der ersten 72 Lebensstunden hatten (1). Vier der 69 Nicht-Risiko-Neugeborenen wurden aufgrund des BZ-Screenings unserer Studie zur mehrtägigen intravenösen Glukoseinfusion in die Kinderklinik verlegt (1). Ohne ihre Teilnahme an der Studie wären ihre BZ-Werte wahrscheinlich nicht oder zumindest erst bei möglichen Auffälligkeiten dieser Neugeborenen gemessen worden (1). Die Tatsache, dass zwei der drei Neugeborenen unserer Studie mit einem BZ-Wert < 30 mg/dl der „Nicht-Risiko“-Gruppe angehörten und auf den Videos nur teilweise von den beurteilenden Personen als hypoglykämisch identifiziert wurden, könnte erklären, warum Nicht-Risiko-Neugeborene mit schweren hypoglykämischen Störungen wie z.B. dem persistierenden oder transienten Hyperinsulinismus häufig erst verspätet durch deutliche Symptome wie beispielsweise Krampfanfälle erkannt werden (1, 49). Vermutlich werden im klinischen Alltag nur sehr deutliche Symptome wie Apnoen oder Krampfanfälle verlässlich durch die betreuenden Personen identifiziert, die daraufhin weitergehende Untersuchungen veranlassen (1). Sollte aufgrund schwacher oder fehlender Symptome eine Hypoglykämie eines Neugeborenen nicht erkannt werden, könnten Hirnschäden durch eine verspätete oder inadäquate Behandlung entstehen (1, 49).

Kaiser et al. unterschieden in ihrer Studie nicht zwischen symptomatischen oder asymptomatischen Hypoglykämien (1, 46). Die Ergebnisse dieser Studie geben Hinweise darauf, dass schlechtere Schulleistungen im Alter von zehn Jahren mit postnatalen transienten Hypoglykämien assoziiert sein können (1, 46). McKinlay et al. berichten von einer Assoziation von neonatalen Hypoglykämien und einem erhöhten Risiko einer

abgeschwächten visuellen und motorischen Funktion im Alter von viereinhalb Jahren (1, 45).

Schon 1963 gaben Haworth et al. in ihren Ausführungen zu bedenken, dass Verzögerungen in der neurologischen Entwicklung oder neurologische Schäden auf nicht erkannte neonatale Hypoglykämien zurückzuführen sein könnten (37). Solange nicht geklärt sei, warum ein Neugeborenes mit einem BZ-Wert < 20 mg/dl asymptomatisch bleibe und ein anderes mit dem gleichen niedrigen BZ-Wert schwere neurologische Symptome zeige, könne man nicht sicher sein, dass das asymptomatische Kind nicht auch vergleichbare Schäden davontragen würde (81). Solange dies nicht geklärt sei, gäbe es laut Creery keine Nachteile für das Kind, jede Hypoglykämie schnellstmöglich zu behandeln, um Folgeschäden zu vermeiden (81). Die Studie von Kovisto et al. gab zwar Hinweise darauf, dass asymptomatische Hypoglykämien im Gegensatz zu Hypoglykämien mit Krampfanfällen keine bleibenden Hirnschäden hinterlassen (52). Allerdings wurden in dieser Studie nur Kinder zwischen ein und vier Jahren getestet, die Hypoglykämien nach ihrer Geburt hatten (52). Harding et al. wiesen daher darauf hin, dass es einen Mangel an aussagekräftigen Studien über die Bedeutung asymptomatischer oder kurzer vorübergehender Hypoglykämien im Zusammenhang mit neurologischen Folgeerscheinungen gebe (80). Die Hypoglykämie sei die häufigste metabolische Störung beim Neugeborenen (80). Schwere anhaltende Hypoglykämien verursachen Krampfanfälle und Hirnschäden (80). Mögliche Langzeitfolgen einer asymptomatischen Hypoglykämie oder eines vorübergehenden niedrigen BZ-Werts nach der Geburt werden weiterhin kontrovers diskutiert (80).

Die Ergebnisse unserer Studie stellen laut Hay klinisch tätige Personen vor eine große Herausforderung (77). Wenn Symptome nicht verlässlich genug seien BZ-Werte vorherzusagen, Messungen von Glukose im Blut, Plasma oder Interstitium jedoch teilweise als aufwendig, kostenintensiv und auch kritisch hinsichtlich möglicher nicht notwendiger Diagnostik/ Therapie zu betrachten sind, „*what should clinicians do?*“ (77).

Solange es keine Langzeitstudien gibt, die einen sicheren BZ-Grenzwert für die Vermeidung neurologischer Folgeschäden festlegen, sollte der Umgang mit neonatalen Hypoglykämien zum Ziel haben auch potenziell gefährliche moderate Hypoglykämien zu verhindern (1). Um verlässlich eine Hypoglykämie als Ursache für Symptome von anderen Ursachen einer Verschlechterung des neonatalen Zustands oder einer normalen postnatalen Anpassung zu unterscheiden, sollten auch in unspezifischen Situationen niederschwellig BZ-Messungen durchgeführt werden (1). Diese Unsicherheiten zeigen, welche Vorteile ein standardisiertes BZ-Screening in den ersten Lebenstagen hätte, auch wenn zur Sicherheit der Neugeborenen

das Risiko einer vertretbaren Überdiagnostik/Übertherapie vorübergehend nicht vermieden werden könnte (1).

Des Weiteren könnte man erwägen, Eltern die Möglichkeit eines BZ-Screenings gemeinsam mit einer Bestimmung des BHB-Wertes im Rahmen des Neugeborenen-Stoffwechselscreenings anzubieten, bei dem standardisiert eine Blutentnahme erfolgt. Diesen Zeitraum schlagen auch Stanley et al. vor (64). Nach 36 bis 48 Lebensstunden sei die Periode des transitorischen Hyperinsulinismus in gesunden Neugeborenen abgeschlossen und man könnte Hinweise auf schwerwiegende Hypoglykämie-Erkrankungen wie den persistierenden Hyperinsulinismus detektieren, bevor eine Entlassung in das häusliche Umfeld erfolgt (64).

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

In der Studie, die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt wurde, wurden erstmals durch eine standardisierte Videodokumentation 140 Neugeborene (darunter 68 Nicht-Risiko-Neugeborene) unmittelbar vor der BZ-Messung im Hinblick auf hypoglykämische Symptome analysiert (1). Mit Hilfe der Videos war es möglich, Neugeborene durch mehrere unabhängige Personen aus unterschiedlichen Berufsgruppen zu einem späteren Zeitpunkt beurteilen zu lassen (1). Insgesamt wurden über 4000 Beurteilungen von Videos vorgenommen und ausgewertet (1). Dies erhöht die Validität der Schlussfolgerungen aus den Beobachtungen und ermöglicht auch die Beurteilung von Unterschieden zwischen den Beobachtern (1).

Im Kollektiv der Studie gab es jedoch nur drei Neugeborene mit einem BZ-Wert < 30 mg/dl (1). Diese Fallzahl lässt keine verlässlichen Rückschlüsse über diesen BZ-Wertebereich zu (1).

Zudem wären manche Symptome, wie z.B. Schwitzen, Hypothermie oder die Reaktion auf Berührung bei der realen klinischen Untersuchung durch die beurteilende Person wahrscheinlich klarer erkennbar (1). Diese Symptome sind auf den Videoaufzeichnungen nur schwer oder nicht zu erkennen (1).

Ebenso war teilweise aufgrund situativer Gegebenheiten nur eine kurze Videoaufnahme möglich. Beispielsweise wurden bei einem Neugeborenem mit einem BZ-Wert von 22 mg/dl die Symptome „Hypothermie“, „Lethargie“, „muskuläre Hypotonie“ und „keine Reaktion auf die Blutentnahme“ auf dem Beobachtungsbogen schriftlich notiert. Auf dem dazugehörigen 16 sekundlichen Video sind diese Symptome jedoch nicht sicher zu

erkennen. Ein anderes Neugeborenes mit einem BZ-Wert von 37 mg/dl wurde mit Brusteinziehungen bei der klinischen Untersuchung auffällig, die auf dem Video aufgrund der Lichtverhältnisse allerdings schlecht sichtbar waren. Mehrfach waren die Neugeborenen zum Zeitpunkt der Videoaufnahme in Decken eingewickelt, die ebenfalls Symptome verdecken könnten. Diese Beobachtungen unterstreichen die Grenzen der Interpretation einer kurzen Videosequenz, die immer nur eine Momentaufnahme darstellt. Vorstellbar wäre, dass bei einer ausführlichen klinischen Beurteilung eines bis auf die Windel entkleideten Neugeborenen häufiger niedrige BZ-Werte erkannt worden wären. Diese Situation entspricht aber nicht dem klinischen Alltag. Neugeborene sind überwiegend bekleidet und zugedeckt, die Beobachtung durch geschultes Personal ist in der Regel nur intermittierend und von kurzer Dauer.

Von 168 angefragten Eltern haben 16 die Teilnahme an der Studie abgelehnt. Ein potenzieller Grund für die Ablehnung der Teilnahme könnte möglicherweise der eher ungünstige Rekrutierungszeitpunkt in den Tagen unmittelbar vor oder nach der Geburt gewesen sein. Eventuell verspüren Eltern eine Überforderung und wollen sich gegebenenfalls nicht mit zusätzlichen Themen belasten. Erschwerend kam hinzu, dass den Eltern darüberhinaus die Teilnahme an Studien anderer Forschungsgruppen angeboten wurde. Einige Eltern wollten die Verwendung ihrer persönlichen Daten nicht erlauben, ihrem Neugeborenen ohne Risikofaktoren eine Blutentnahme ersparen oder eine natürliche Umgebung bewahren. Weiterhin erschwerten die Beschränkungen im Rahmen der Covid-19-Pandemie den Rekrutierungsprozess, insbesondere die Einwilligung der Väter zur Teilnahme an der Studie. Möglicherweise waren die Eltern aufgrund der angespannten Situation durch die Pandemie auch besorgter.

4.5 Ansätze und Verbesserungsvorschläge für weiterführende Studien

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beurteilenden Personen der Videoanalyse mit zumindest einer beurteilenden Person, die gute Werte für Sensitivität und Spezifität erreichte, sprechen dafür, dass das Erkennen von tiefen Hypoglykämien anhand von Symptomen gegebenenfalls möglich sein könnte. Zu diesem Thema sind weitere Studien wünschenswert.

In vielen Veröffentlichungen, in denen symptomatische hypoglykämische Neugeborene beschrieben werden, waren die BZ-Werte der Neugeborenen niedriger als die BZ-Werte des

Großteils der Neugeborenen in unserer Studie (20, 31-34, 36, 37). Wir haben nur drei Videos von Neugeborenen in diesem BZ-Wertebereich aufnehmen können (1). Es wäre notwendig, mehr Videos von Neugeborenen mit niedrigen BZ-Werten (< 30 mg/dl) auszuwerten, um zu untersuchen, ob Symptome in diesem BZ-Wertebereich häufiger auftreten und/ oder besser zu erkennen sind. Dies würde bedeuten, dass an der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf bei weiteren Untersuchungen zu Hypoglykämien eine sehr hohe Anzahl von Neugeborenen rekrutiert werden müsste.

Hilfreich wäre es zudem, die Videobedingungen zu vereinheitlichen und möglichst das zu beurteilende Neugeborene auf dem Video zu wecken z.B. durch das Wechseln der Windel. Auch wäre es interessant, eine größere Anzahl an Vertretern einzelner Berufsgruppen in die Auswertung der Videos einzubeziehen, um mögliche Unterschiede bei der Einschätzung erkennen und analysieren zu können. Mithilfe der beurteilenden Person, die die beste Sensitivität im Erkennen von BZ-Werten ≤ 45 mg/dl bei der klinischen Präsentation des Neugeborenen auf den Videos erreicht hat, könnte man erörtern, warum Videos als auffällig erachtet wurden. Auf dieser Grundlage könnte man Schulungsvideos für Eltern, Hebammen, Pflegekräfte und Ärzte erstellen. Hierzu sollte man darüber hinaus Videos verwenden, die besonders viele beurteilende Personen richtig gedeutet haben. Durch ein verbessertes Erkennen von Symptomen und dadurch möglicher niedriger BZ-Werte könnte die Qualität der Versorgung von Neugeborenen mit Hypoglykämien verbessert werden.

Auch Hay empfiehlt auf Grundlage unserer Studienergebnisse Schulungen mit hochwertigen Videos von Neugeborenen mit klaren Symptomen für medizinisches Personal, das Neugeborene versorgt (77). Weiterhin könnte man mit Hilfe dieser Videos auch Eltern von Risiko-Neugeborenen für Symptome einer neonatalen Hypoglykämie sensibilisieren, bevor sie aus dem Krankenhaus entlassen werden (77). Ebenso befürwortet er die Methode der Videodokumentation der Neugeborenen als Ergänzung zu laufenden oder geplanten Studien zu kontinuierlichen BZ-Messungen bei Risiko- und Nicht-Risiko-Neugeborenen (77). Es fehlen noch Kenntnisse darüber, wie sich Symptome über die Zeit verändern, sich bei einzelnen hypoglykämischen Neugeborenen unterscheiden oder sich von normalem neonatalen Verhalten bei normoglykämischen Neugeborenen differenzieren lassen (77). Wichtig sei hierbei die ausreichende Dauer der Dokumentation während der postnatalen Periode sowie die Korrelation mit der neurologischen Entwicklung unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (77). Nur so könnte man evidenzbasierte Erkenntnisse darüber gewinnen, bei welchen Neugeborenen durch frühe Behandlung neurologische Folgeschäden verhindert werden könnten (77). Um hier sichere Aussagen treffen zu können, sind weitere

Studien über einen längeren Zeitraum notwendig (1). Bei unterschiedlichem Alter der Kinder muss wiederholt die neurologische Entwicklung untersucht werden (1). Bisher fehlen ausreichende Erkenntnisse darüber, ob Neugeborene mit asymptomatischen, aber niedrigen BZ-Werten ein deutlich niedrigeres oder auch kein Risiko haben Langzeitfolgeschäden zu erleiden verglichen mit den Kindern, die schwere symptomatische neonatale Hypoglykämien erlitten haben (1).

Außerdem sollte untersucht werden, inwiefern die Kenntnis der Risikofaktoren die Beurteilung beeinflusst oder ob Neugeborene mit gewissen Risikofaktoren mehr Symptome zeigen. Auch wäre es interessant weitere Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob Neugeborene ohne Risikofaktoren, die normalerweise nicht auf Hypoglykämien getestet werden, bei tiefen Unterzuckerungen (BZ-Werte < 30 mg/dl) Symptome aufweisen und daher eine Beurteilung von geschultem medizinischen Personal bei diesen Neugeborenen ausreichen würde.

Eine große Anzahl von Videos könnte als Grundlage für eine unterstützende Beurteilung durch künstliche Intelligenz (KI) dienen. Zum Anlernen einer KI wären aber voraussichtlich mehrere tausend Videos notwendig. Mit einer geeigneten KI-Software könnte es dann aber vielleicht möglich sein, bei Neugeborenen auf Videos hypoglykämische Symptome mit einer großen Wahrscheinlichkeit zu erkennen und daraufhin gezielt Messungen des BZ-Wertes durchzuführen.

Die gewonnenen Erkenntnisse zur Entwicklung der postnatalen Ketonkörperkonzentrationen im Zusammenhang mit symptomatischen Hypoglykämien sowie eventuelle Auswirkungen der alternativen Energiequellen auf neurologische Folgeerscheinungen durch Hypoglykämien können als Grundlage für weitere Studien dienen. Auch für diese Thematik wäre es wichtig, eine größere Anzahl von Neugeborenen mit niedrigen BZ-Werten (< 30 mg/dl) zu untersuchen. In unserer Studie wurde die Laktatkonzentration nicht gemessen (1). Laktat wird als weitere wichtige Energiealternative für das Gehirn, insbesondere in den ersten Lebenstagen diskutiert (61). Für weiterführende Studien wäre es interessant, neben der Blutglukose- und Ketonkörperkonzentration auch die Laktatkonzentration in Verbindung mit neurologischen Folgeerscheinungen von Hypoglykämien zu untersuchen.

Im Rahmen einer weiterführenden Studie könnte darüber hinaus der Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme und einer möglichen Hypoglykämie analysiert werden, auch unter Zuhilfenahme postnataler Gewichtsentwicklungen und sogenannter Stillproben, um den Erfolg des Stillvorgangs zu objektivieren.

Zudem wären weitere Studien sinnvoll, um Stress im Rahmen einer Geburt im Zusammenhang mit einem möglicherweise erhöhten Risiko einer postnatalen Hypoglykämie genauer zu untersuchen (z.B. Zeit bis Eröffnung des Muttermunds, Länge der Austreibungsperiode, Notwendigkeit einer Vakuumextraktion, sekundäre Sectio bei pathologischem CTG, Muskelaktivität/ Wehentätigkeit, niedriger APGAR-Wert).

4.6 Schlussfolgerungen

Diese Studie zeigt, dass die Wahrnehmung und Interpretation von Symptomen derzeit zu abhängig vom jeweiligen Betrachter sind (1). Die Sensitivität reicht nicht aus, um neonatale Hypoglykämien verlässlich erkennen zu können (1). Derzeit wird in den Leitlinien für den Umgang mit neonatalen Hypoglykämien zwischen asymptomatischen und symptomatischen Hypoglykämien unterschieden (1). Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass diese Unterscheidung kritisch hinterfragt werden muss (1). Eine Unterscheidung impliziert das Risiko eines systematischen Übersehens und einer möglicherweise unzureichenden Behandlung hypoglykämischer Neugeborener (1).

5 Literatur-und Quellenverzeichnis

1. Hoermann H, Mokwa A, Roeper M, Dafsari RS, Koestner F, Hagenbeck C, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr*. 2022. Epub 2022/03/04. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045. PubMed PMID: 35240137.
2. Guemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child*. 2016;101(6):569-74. Epub 2015/09/16. doi: 10.1136/archdischild-2015-308336. PubMed PMID: 26369574.
3. Hay WW, Jr. Regulation of placental metabolism by glucose supply. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):365-75. Epub 1995/01/01. doi: 10.1071/rd9950365. PubMed PMID: 8606945.
4. Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA. Glucose production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for human fetus. *J Clin Invest*. 1979;63(3):388-94. Epub 1979/03/01. doi: 10.1172/JCI109314. PubMed PMID: 429559; PubMed Central PMCID: PMC371965.
5. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1554-62. Epub 1993/12/01. doi: 10.1210/jcem.77.6.8263141. PubMed PMID: 8263141.
6. Stanley CA, Anday EK, Baker L, Delivoria-Papadopolous M. Metabolic fuel and hormone responses to fasting in newborn infants. *Pediatrics*. 1979;64(5):613-9. Epub 1979/11/01. PubMed PMID: 492835.
7. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. *J Pediatr*. 1999;134(4):499-502. Epub 1999/04/06. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70210-6. PubMed PMID: 10190927.
8. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr*. 2015;166(6):1520-5 e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.045. PubMed PMID: 25819173; PubMed Central PMCID: PMC4659381.
9. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child*. 1992;67(4 Spec No):357-65. Epub 1992/04/01. doi: 10.1136/adsc.67.4_spec_no.357. PubMed PMID: 1586171; PubMed Central PMCID: PMC1590511.
10. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):341-50. Epub 2005/05/27. doi: 10.1016/j.siny.2005.04.001. PubMed PMID: 15916931.
11. Harris DL, Weston PJ, Gamble GD, Harding JE. Glucose Profiles in Healthy Term Infants in the First 5 Days: The Glucose in Well Babies (GLOW) Study. *J Pediatr*. 2020;223:34-41 e4. Epub 2020/05/10. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.079. PubMed PMID: 32381469.
12. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy AK, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr*. 2020;109(1):31-44. Epub 2019/07/28. doi: 10.1111/apa.14955. PubMed PMID: 31350926.
13. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012;161(5):787-91. Epub 2012/06/26. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.022. PubMed PMID: 22727868.
14. Rozance PJ, Hay WW, Jr. New approaches to management of neonatal hypoglycemia. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2016;2:3. doi: 10.1186/s40748-016-0031-z. PubMed PMID: 27168942; PubMed Central PMCID: PMC4862061.

15. Rozance PJ, Wolfsdorf JI. Hypoglycemia in the Newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):333-42. Epub 2019/03/02. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.004. PubMed PMID: 30819340.
16. Roeper M, Hoermann H, Kummer S, Meissner T. Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1179102. Epub 2023/06/26. doi: 10.3389/fendo.2023.1179102. PubMed PMID: 37361517; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10285477.
17. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1507-18. Epub 2015/10/16. doi: 10.1056/NEJMoa1504909. PubMed PMID: 26465984; PubMed Central PMCID: PMCPCMC4646166.
18. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology.* 2009;96(2):80-5. Epub 2009/02/20. doi: 10.1159/000203337. PubMed PMID: 19225239.
19. Ramos GA, Hanley AA, Aguayo J, Warshak CR, Kim JH, Moore TR. Neonatal chemical hypoglycemia in newborns from pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes mellitus - the importance of neonatal ponderal index. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):267-71. Epub 2011/05/12. doi: 10.3109/14767058.2011.573828. PubMed PMID: 21557689.
20. Cornblath M, Odell GB, Levin EY. Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy. *J Pediatr.* 1959;55:545-62. Epub 1959/11/01. doi: 10.1016/s0022-3476(59)80239-0. PubMed PMID: 13811999.
21. Forsberg L, Naver L, Gustafsson LL, Wide K. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants--clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PLoS One.* 2014;9(11):e111327. Epub 2014/11/05. doi: 10.1371/journal.pone.0111327. PubMed PMID: 25365553; PubMed Central PMCID: PMCPCMC4218720.
22. Shimokawa S, Sakata A, Suga Y, Isoda K, Itai S, Nagase K, et al. Incidence and risk factors of neonatal hypoglycemia after ritodrine therapy in premature labor: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:7. Epub 2019/04/26. doi: 10.1186/s40780-019-0137-3. PubMed PMID: 31019720; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6469200.
23. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, et al. Late Pregnancy beta Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics.* 2016;138(3). Epub 2016/09/01. doi: 10.1542/peds.2016-0731. PubMed PMID: 27577580; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5005024
24. Singhi S. Effect of maternal intrapartum glucose therapy on neonatal blood glucose levels and neurobehavioral status of hypoglycemic term newborn infants. *J Perinat Med.* 1988;16(3):217-24. Epub 1988/01/01. doi: 10.1515/jpme.1988.16.3.217. PubMed PMID: 3210107.
25. Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiters AF, Ackermans MT, Ender E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res.* 2003;53(4):628-34. Epub 2003/03/04. doi: 10.1203/01.PDR.0000054733.13366.AF. PubMed PMID: 12612212.
26. de Bruin CD, van der Lugt NM, Visser R, Oostdijk W, van Zwet EW, Te Pas AB, et al. Dysglycaemia in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study in monozygotic twins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2114-9. Epub 2015/09/15. doi: 10.3109/14767058.2015.1076787. PubMed PMID: 26365253.
27. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev.* 2017;38(4):147-57. Epub 2017/04/02. doi: 10.1542/pir.2016-0063. PubMed PMID: 28364046.

28. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review. *Ann Surg.* 1935;101(6):1299-335. Epub 1935/06/01. doi: 10.1097/00000658-193506000-00001. PubMed PMID: 17856569; PubMed Central PMCID: PMCPMC1390871.
29. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-45. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057. PubMed PMID: 25957977.
30. Hartmann AF, Jaudon JC. Hypoglycemia *The Journal of Pediatrics.* 1937;11(1):1-36.
31. Norval MA. Blood sugar values in premature infants. *J Pediatr.* 1950;36(2):177-84. Epub 1950/02/01. doi: 10.1016/s0022-3476(50)80203-2. PubMed PMID: 15404615.
32. Wybregt SH, Reisner SH, Patel RK, Nellhaus G, Cornblath M. The Incidence of Neonatal Hypoglycemia in a Nursery for Premature Infants. *J Pediatr.* 1964;64:796-802. Epub 1964/06/01. doi: 10.1016/s0022-3476(64)80637-5. PubMed PMID: 14172228.
33. Misra PK, Sharma B. Symptomatic hypoglycemia in newborns. *Indian J Pediatr.* 1983;50(405):363-6. Epub 1983/07/01. doi: 10.1007/bf02753372. PubMed PMID: 6686969.
34. Komrower GM. Blood sugar levels in babies born of diabetic mothers. *Arch Dis Child.* 1954;29(143):28-33. Epub 1954/02/01. doi: 10.1136/adc.29.143.28. PubMed PMID: 13149195; PubMed Central PMCID: PMCPMC2011552.
35. Baens GS, Oh W, Lundeen E, Cornblath M. Determination of blood sugar in newborn infants. *Pediatrics.* 1961;28:850-1. Epub 1961/11/01. PubMed PMID: 13863863.
36. Brown RJ, Wallis PG. Hypoglycaemia in the newborn infant. *Lancet.* 1963;1(7294):1278-82. Epub 1963/06/15. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91981-0. PubMed PMID: 14016032.
37. Haworth JC, Coodin FJ, Finkel KC, Weidman ML. Hypoglycemia associated with symptoms in the newborn period. *Can Med Assoc J.* 1963;88:23-8. Epub 1963/01/05. PubMed PMID: 13953228; PubMed Central PMCID: PMCPMC1920909.
38. Neligan GA, Robson E, Watson J. Hypoglycaemia in the newborn. A sequel of intrauterine malnutrition. *Lancet.* 1963;1(7294):1282-4. Epub 1963/06/15. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91982-2. PubMed PMID: 13938006.
39. Hoops D, Roberts P, Van Winkle E, Trauschke K, Mauton N, DeGhelder S, et al. Should routine peripheral blood glucose testing be done for all newborns at birth? *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2010;35(5):264-70. Epub 2010/08/26. doi: 10.1097/nmc.0b013e3181e4a739. PubMed PMID: 20737660.
40. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(2):F117-9. Epub 2000/08/22. doi: 10.1136/fn.83.2.f117. PubMed PMID: 10952705; PubMed Central PMCID: PMCPMC1721132.
41. Griffiths AD. Association of hypoglycaemia with symptoms in the newborn. *Arch Dis Child.* 1968;43(232):688-94. Epub 1968/12/01. doi: 10.1136/adc.43.232.688. PubMed PMID: 5702229; PubMed Central PMCID: PMCPMC2020159.
42. Harris DL, Weston PJ, Williams CE, Pleasants AB, Battin MR, Spooner CG, et al. Cot-side electroencephalography monitoring is not clinically useful in the detection of mild neonatal hypoglycemia. *J Pediatr.* 2011;159(5):755-60 e1. Epub 2011/06/11. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.026. PubMed PMID: 21658714.

43. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122(1):65-74. Epub 2008/07/04. doi: 10.1542/peds.2007-2822. PubMed PMID: 18595988.
44. Hawdon JM. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(5):F382-3. Epub 2013/05/07. doi: 10.1136/archdischild-2012-303422. PubMed PMID: 23645576.
45. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):972-83. Epub 2017/08/08. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1579. PubMed PMID: 28783802; PubMed Central PMCID: PMC5710616.
46. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin TM, Swearingen CJ, et al. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(10):913-21. Epub 2015/08/25. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1631. PubMed PMID: 26301959.
47. Harris DL, Alsweiler JM, Ansell JM, Gamble GD, Thompson B, Wouldes TA, et al. Outcome at 2 Years after Dextrose Gel Treatment for Neonatal Hypoglycemia: Follow-Up of a Randomized Trial. *J Pediatr*. 2016;170:54-9 e1-2. Epub 2015/11/29. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.066. PubMed PMID: 26613985; PubMed Central PMCID: PMC4769950.
48. Wickstrom R, Skiold B, Petersson G, Stephansson O, Altman M. Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2-6 years of age. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(10):1011-20. Epub 2018/07/22. doi: 10.1007/s10654-018-0425-5. PubMed PMID: 30030683; PubMed Central PMCID: PMC6153551.
49. Roeper M, Salimi Dafsari R, Hoermann H, Mayatepek E, Kummer S, Meissner T. Risk Factors for Adverse Neurodevelopment in Transient or Persistent Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:580642. Epub 2021/01/12. doi: 10.3389/fendo.2020.580642. PubMed PMID: 33424766; PubMed Central PMCID: PMC7793856.
50. Brand PL, Molenaar NL, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):78-81. Epub 2004/12/23. doi: 10.1136/adc.2003.039412. PubMed PMID: 15613521; PubMed Central PMCID: PMC1720084.
51. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1497-503. Epub 2012/11/07. doi: 10.1542/peds.2012-0776. PubMed PMID: 23129080.
52. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14(5):603-14. Epub 1972/10/01. doi: 10.1111/j.1469-8749.1972.tb02642.x. PubMed PMID: 4124641.
53. Shah R, Dai DWT, Alsweiler JM, Brown GTL, Chase JG, Gamble GD, et al. Association of Neonatal Hypoglycemia With Academic Performance in Mid-Childhood. *JAMA*. 2022;327(12):1158-70. Epub 2022/03/23. doi: 10.1001/jama.2022.0992. PubMed PMID: 35315886; PubMed Central PMCID: PMC8941348
54. Kraus H, Schlenker S, Schwedesky D. Developmental changes of cerebral ketone body utilization in human infants. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1974;355(2):164-70. Epub 1974/02/01. doi: 10.1515/bchm2.1974.355.1.164. PubMed PMID: 4435719.

55. Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol.* 1986;251(1 Pt 1):E71-7. Epub 1986/07/01. doi: 10.1152/ajpendo.1986.251.1.E71. PubMed PMID: 3728666.
56. Bougneres PF, Lemmel C, Ferre P, Bier DM. Ketone body transport in the human neonate and infant. *J Clin Invest.* 1986;77(1):42-8. Epub 1986/01/01. doi: 10.1172/JCI112299. PubMed PMID: 3944260; PubMed Central PMCID: PMCPMC423306.
57. de Boissieu D, Rocchiccioli F, Kalach N, Bougneres PF. Ketone body turnover at term and in premature newborns in the first 2 weeks after birth. *Biol Neonate.* 1995;67(2):84-93. Epub 1995/01/01. doi: 10.1159/000244148. PubMed PMID: 7766735.
58. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Alternative Cerebral Fuels in the First Five Days in Healthy Term Infants: The Glucose in Well Babies (GLOW) Study. *J Pediatr.* 2021;231:81-6 e2. Epub 2020/12/30. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.063. PubMed PMID: 33373670.
59. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child.* 1993;68(3 Spec No):269-73. Epub 1993/03/01. doi: 10.1136/adc.68.3_spec_no.269. PubMed PMID: 8466261; PubMed Central PMCID: PMCPMC1590396.
60. de L Costello AM, Pal DK, Manandhar DS, Rajbhandari S, Land JM, Patel N. Neonatal hypoglycaemia in Nepal 2. Availability of alternative fuels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(1):F52-8. Epub 2000/01/15. doi: 10.1136/fn.82.1.f52. PubMed PMID: 10634843; PubMed Central PMCID: PMCPMC1721022.
61. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F161-4. Epub 2014/09/06. doi: 10.1136/archdischild-2014-306435. PubMed PMID: 25189167.
62. de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics.* 2002;109(3):E42. Epub 2002/03/05. doi: 10.1542/peds.109.3.e42. PubMed PMID: 11875170.
63. West CR, Harding JE, Williams CE, Nolan M, Battin MR. Cot-side electroencephalography for outcome prediction in preterm infants: observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F108-13. Epub 2010/09/28. doi: 10.1136/adc.2009.180539. PubMed PMID: 20870908.
64. Stanley CA, Thornton PS, De Leon DD. New approaches to screening and management of neonatal hypoglycemia based on improved understanding of the molecular mechanism of hypoglycemia. *Front Pediatr.* 2023;11:1071206. Epub 2023/03/28. doi: 10.3389/fped.2023.1071206. PubMed PMID: 36969273; PubMed Central PMCID: PMCPMC10036912.
65. Page MA, Williamson DH. Enzymes of ketone-body utilisation in human brain. *Lancet.* 1971;2(7715):66-8. Epub 1971/07/10. doi: 10.1016/s0140-6736(71)92044-7. PubMed PMID: 4103982.
66. Schwartz R. Hypoglycemia in neonatal period. *Pediatrics.* 1961;28:523-4. Epub 1961/10/01. PubMed PMID: 13909725.
67. Pryds O, Christensen NJ, Friis-Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic, preterm neonates. *Pediatrics.* 1990;85(2):172-6. Epub 1990/02/01. PubMed PMID: 2296504.
68. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):136-49. Epub 2000/05/11. doi: 10.1053/sp.2000.6364. PubMed PMID: 10805169.

69. Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(5):632-7. Epub 1988/09/01. doi: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10721.x. PubMed PMID: 3201968.
70. British Association of Perinatal Medicine. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full term infant - a framework for practise Accessed Mai 17, 2023 www.bapm.org/resources/40-identification-and-management-of-neonatal-hypoglycaemia-in-the-full-term-infant-2017. 2017.
71. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575-9. Epub 2011/03/02. doi: 10.1542/peds.2010-3851. PubMed PMID: 21357346.
72. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2019;24(8):536-54. Epub 2019/12/18. doi: 10.1093/pch/pxz134. PubMed PMID: 31844395; PubMed Central PMCID: PMC6901164.
73. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken Cea. Analysis of the Neonatal Collective in the Federal Republic of Germany 12th Report: Presentation of Detailed Percentiles for the Body Measurement of Newborns. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2006;66:956-70.
74. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90(2):74-86. Epub 2006/03/15. doi: 10.1159/000091948. PubMed PMID: 16534190.
75. Hay WW, Jr., Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr.* 2009;155(5):612-7. Epub 2009/10/21. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.044. PubMed PMID: 19840614; PubMed Central PMCID: PMC3857033.
76. Hernandez TL, Hay WW, Jr., Rozance PJ. Continuous glucose monitoring in the neonatal intensive care unit: not quite ready for 'plug and play'. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(4):F344-F5. Epub 2018/11/15. doi: 10.1136/archdischild-2018-315899. PubMed PMID: 30425111; PubMed Central PMCID: PMC697249744.
77. Hay WW, Jr. Symptomatic or Asymptomatic Neonatal Hypoglycemia-Can One Tell the Difference? *J Pediatr.* 2022;245:7-9. Epub 2022/03/31. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.03.044. PubMed PMID: 35351532.
78. Hoermann H, Roeper M, Dafsari RS, Koestner F, Schneble D, von Zezschwitz D, et al. Protecting against brain damage by improving treatment in neonates with hypoglycaemia: ProBrain-D-a study protocol of a prospective longitudinal study. *BMJ Open.* 2022;12(8):e063009. Epub 2022/08/20. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063009. PubMed PMID: 35985774; PubMed Central PMCID: PMC9396170.
79. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(4):351-61. Epub 2005/06/01. doi: 10.1016/j.siny.2005.04.002. PubMed PMID: 15922680.
80. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweller JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* 2017;104:51-6. Epub 2016/12/19. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009. PubMed PMID: 27989586; PubMed Central PMCID: PMC5280577.
81. Creery RD. Prevention of neonatal hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol.* 1967;9(2):247-8. Epub 1967/04/01. doi: 10.1111/j.1469-8749.1967.tb02258.x. PubMed PMID: 6059332.

6 Anhang

6.1 Elterninformation zur Studie und zum Datenschutz

„Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen – Sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen?“

Informationen zur Studie ProBrain-S und zum Datenschutz

Liebe Eltern,

gerne würden wir Sie und Ihr Kind in die Studie *„Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen – Sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen“* einschließen.

Unsere Studie untersucht einen Zusammenhang zwischen Blutzucker-/Ketonkörperkonzentration (primäre Energiequelle / alternative Energiequelle) sowie den klinischen Symptomen bei Neugeborenen innerhalb der ersten Lebensstunden. Übergeordnetes Ziel dieser Studie ist es zu überprüfen, ob man bei Neugeborenen eine schwere Unterzuckerung frühzeitig an Symptomen erkennen kann, um dann durch eine adäquate Behandlung der Unterzuckerung eine Hirnschädigung zu vermeiden.

Etwa 15 % aller Neugeborenen erleiden nach der Geburt eine Unterzuckerung (Hypoglykämie). Darunter versteht man einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel. Der Blutzucker ist die primäre Energiequelle des menschlichen Körpers. Bei einer Unterzuckerung besteht ein Energiemangel und Organe wie das Gehirn, das Herz, die Niere oder die Muskulatur werden nicht ausreichend mit Energie versorgt. Infolgedessen können Neugeborene mit schwerer Unterzuckerung einen akuten und langfristig bleibenden Schaden (z.B. Gehirnschaden) erleiden. Durch abrupte Trennung von der mütterlichen Energiezufuhr durch das Lösen der Nabelschnur des Kindes ist ein vorübergehender Abfall der Blutzuckerkonzentration des Neugeborenen nach der Geburt nichts Ungewöhnliches. Innerhalb der ersten 1 - 3 Lebenstage zeigen die meisten Neugeborenen wieder normale Blutzuckerspiegel. Die meisten Unterzuckerungen sind mild und nicht behandlungsbedürftig.

Jedoch besteht bei einer Reihe von Kindern mit bestimmten Risikofaktoren eine höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Unterzuckerungen. Diese Unterzuckerungen können länger oder auch schwerwiegender auftreten. Beispielsweise haben Frühgeborene sowie Neugeborene, die für ihr Alter zu klein oder zu groß geboren sind, ein erhöhtes Risiko nach der Geburt an einer Unterzuckerung zu leiden. Auch Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft unter Diabetes (Typ 1/2), Schwangerschaftsdiabetes oder Bluthochdruck gelitten oder bestimmte Medikamente (z.B. Blutdrucktabletten, Antidepressiva) eingenommen haben, haben ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen.

Ablauf der Studie:

Untersucht werden jeweils 75 Neugeborene mit und ohne Risikofaktoren für Unterzuckerungen nach der Geburt im Hinblick auf Symptome der Unterzuckerung.

Bei Neugeborenen, die zur Risikogruppe gehören, wird der Blutzucker standardmäßig (das heißt auch bei Neugeborenen, die nicht an der Studie teilnehmen) 90 – 180 Minuten nach Geburt sowie danach zunächst vor jeder Mahlzeit kontrolliert. Beim Auftreten von Symptomen (z.B. Zittern, zu schnelle Atmung, Veränderung im Trinkverhalten) erfolgt eine sofortige Blutzuckertestung.

Bei Neugeborenen, die in die Studie einbezogen werden, werden vor der Blutentnahme kurze Videosequenzen des Kindes aufgenommen und später ausgewertet.

In unserer Studie wird ebenso bei Nicht-Risiko-Kindern einmalig 90 – 180 Minuten nach Geburt der Blutzucker gemessen. Diese Bestimmung würde ohne Studienteilnahme nicht erfolgen. Wenn dieser ≥ 45 mg/dl liegt, erfolgt keine weitere Messung. Wird ein Blutzuckerwert < 45 mg/dl festgestellt, erfolgen weitere Blutzuckerkontrollen und Maßnahmen nach einem Standardvorgehen unserer Universitätsklinik.

Falls Sie das regulär in Deutschland vorgesehene Neugeborenenenscreening (Abnahme von Fersenblut zur Untersuchung von seltenen Stoffwechselerkrankungen) nach 36 – 72 Stunden nach Geburt in unserer Klinik durchführen, werden wir auch dort ein weiteres Mal die Messung von Blutzucker und Ketonkörpern durchführen lassen, wozu jedoch **keine** zusätzliche Blutentnahme durchgeführt wird, da hierzu das ohnehin für die Stoffwechseluntersuchung entnommene Blut verwendet wird. Es werden lediglich zwei Tropfen Blut zusätzlich benötigt.

Die Messungen des Blutzuckers sowie der Ketonkörper erfolgen mittels spezieller medizinischer Messgeräte. Das Ergebnis liegt unmittelbar nach der Messung vor.

Sollte Ihr Kind zur Risiko-Gruppe gehören oder eine Unterzuckerung zeigen, empfehlen wir im Universitätsklinikum Düsseldorf zusätzlich zum Stillen – und dies auch grundsätzlich unabhängig von dieser Studienteilnahme - eine Zufütterung mit Säuglingsnahrung.

Möglicherweise auftretende Symptome im Zusammenhang mit einer Unterzuckerung werden mit Hilfe eines Beobachtungsbogens sowie einer Videodokumentation in natürlicher Umgebung des Kindes („Bedside“ / Am Bett) über 20 – 60 Sekunden vor jeder Blutabnahme Ihres Kindes erfasst. Dabei soll eine mögliche Abweichung in der Einschätzung der Symptome einer Unterzuckerung durch unterschiedliche Beobachter untersucht werden. Im Rahmen des Projektes werden ebenso Schulungen für Eltern, Hebammen, Pflegekräfte und Ärzte stattfinden und anhand der erhobenen Daten werden die Schulungsmaterialien optimiert.

Ein weiterer Bestandteil unserer Studie ist die Förderung von Maßnahmen, die helfen schwere Unterzuckerungen zu vermeiden, sodass einer weiteren Therapie oder ggf. einer Aufnahme in die Kinderklinik vorgebeugt werden kann. Beispiele hierfür sind das Warmhalten des Kindes nach der Geburt, die Sicherstellung eines engen Hautkontakts zwischen Eltern und Kind sowie die regelmäßige Nahrungsaufnahme des Kindes (bestmöglich durch das Stillen). Daher werden Daten zur Nahrungsaufnahme ihres Kindes erhoben.

Vorteile und Risiken:

Die kapillare Messung (i.e. Fersenblutentnahme mittels einer Microlanzette) des Blutzuckers kann einen kurzen Schmerz bei der Blutentnahme auslösen. Ein minimales Infektionsrisiko bei Blutentnahmen kann nicht ausgeschlossen werden. In der Regel werden derartige Blutentnahmen sehr gut toleriert. Einerseits kann es sein, dass die gemessenen Blutzuckerwerte Ihres Kindes bei Ihnen Sorgen und Ängste auslösen. Andererseits können Sie mit Hilfe der Blutzuckerkontrolle jedoch sicherer sein, dass eine mögliche starke Unterzuckerung frühzeitig erkannt wird und die notwendige Therapie eingeleitet wird.

Sofern zusätzliche Nahrung erforderlich ist, wird primär versucht diese mit stillfreundlichen Maßnahmen zu verabreichen (Nahrungsspritze, Becher, möglichst Vermeidung der Flasche). Dennoch kann die Behandlung der Unterzuckerung bzw. des Unterzuckerungsrisikos mit Säuglingsnahrung zu vorübergehenden Problemen beim Stillen führen, z.B. einer Trinkunlust. Die konsequente Sicherstellung der Nahrungszufuhr bei Neugeborenen ist jedoch unverzichtbar, um starke Unterzuckerungen und auch die damit einhergehende Übernahme in die Kinderklinik zu vermeiden.

In einem persönlichen Gespräch werden Sie erneut über den genauen Ablauf der Studie sowie die Vorteile und möglichen Risiken ausführlich aufgeklärt.

Wenn Sie einverstanden sind, würden wir Sie gegebenenfalls nach zwei Jahren noch einmal kontaktieren, um Ihnen eine Folgeuntersuchung zur Entwicklung Ihres Kindes anzubieten.

Mit der Teilnahme an unserer Studie helfen Sie uns, die Qualität der Diagnostik und Behandlung von Neugeborenen mit Hypoglykämien in Deutschland langfristig zu verbessern.

Datenerhebung und Datenschutz

Während dieser Studie werden medizinische Befunde und/oder persönliche Informationen von Ihnen sowie von Ihrem Kind erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die Erhebung personengebundener Daten unterliegt gesetzlichen Regelungen, etwa dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) und der Datenschutzgrundverordnung (DSVGO, GDPR).

Die Daten werden auf folgende Weise erhoben:

- Untersuchung Ihrer Akten und die Ihres Kindes in Hinblick auf studienrelevante Gesundheitsdaten wie Risikofaktoren oder schützende Maßnahmen (z.B. Stillverhalten, Körpertemperatur, Zufütterung)
- Messung der Blutzucker- und Ketonkörperkonzentrationen bei Risiko-Neugeborenen 90 bis 180 Minuten nach Geburt sowie vor jeder Mahlzeit und bei Symptomen der Hypoglykämie nach hausinterner Verfahrensanweisung. Bei Neugeborenen ohne Risikofaktor nur einmal 90 bis 180 Minuten nach Geburt, ggf. weitere Messungen nach hausinterner Verfahrensanweisung, falls ein niedriger Blutzucker gemessen wurde
- Erfassung der klinischen Symptome unmittelbar vor Blutzuckermessung auf einem Beobachtungsbogen
- Videoaufzeichnung des Neugeborenen am Säuglingsbett (Bedside) über 20 – 60 Sekunden vor jeder kapillaren Blutabnahme und spätere Auswertung im Hinblick auf eine Bewertung der Symptome der Hypoglykämie durch unterschiedliche Beobachter (Hebammen, Pflege)

- Messung von Blutzucker- und Ketonkörperkonzentrationen im Rahmen der Studie und Videoaufzeichnung bei den Neugeborenen der Studie, die das Neugeborenen-Screening (36 – 72 Stunden nach Geburt) im Uniklinikum Düsseldorf erhalten, (keine zusätzliche Blutentnahme – nur 2 Tropfen Blut werden zusätzlich benötigt)
- Keine weitere Datenerhebung ab 72 Stunden nach Geburt, bei Bedarf weitere Datenerhebung bei Übernahme in die Kinderklinik aus Patientenakte

Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form elektronisch gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihr Name/der Name des Kindes oder andere Identifikationsmerkmale separat von den erhobenen Daten gespeichert werden und durch einen Code (Buchstaben, Zahlen) ersetzt werden. Ziel ist es, dass die erhobenen Daten nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand einer Person zugeordnet werden können. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Weitergabe Ihrer Daten an Dritte

Ihre im Rahmen dieser Studie erhobenen pseudonymisierten Daten werden nicht weitergegeben und sind nur dem Studienteam des UKD zugänglich. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden mit den Ergebnissen anderer Teilnehmer zusammengefasst und als ein Gesamtes an Fachzeitschriften und Fachgesellschaften sowie in Expertenkreisen weitergegeben, unter Umständen auch in Länder, in denen die Datenschutzerfordernungen niedriger sind als in der Europäischen Union. Die Weitergabe dient dem Zwecke des nationalen und internationalen Austauschs über Patienten mit Unterzuckerungen. In Veröffentlichungen werden die erhobenen Daten anonymisiert aufgeführt. Des Weiteren weisen wir darauf hin, dass der Schutz von Videoaufnahmen durch Pseudonymisierung begrenzt ist, da die Neugeborenen auf dem Video vermutlich erkannt werden könnten. Die pseudonymisierten Videoaufnahmen werden jedoch lediglich von den Verantwortlichen der Studiengruppe sowie von Hebammen, Kinderkrankenschwester und Ärzten des UKD zur Mitbeurteilung der klinischen Symptome Ihres Kindes angeschaut.

Datenverantwortliche und Datenschutzbeauftragte

Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist:

Prof. Dr. med. Thomas Meißner
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf
 Tel: 0211-811738

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft und/oder eine Kopie über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu erhalten. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile beendet werden. Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an den Studienleiter (Kontakt Daten siehe oben) oder an den Datenschutzkoordinator des Prüfzentrums. Die während der Studie

erhobenen Daten werden nach Studienabschluss 10 Jahre aufbewahrt. Die Daten werden ausschließlich

zu Zwecken dieser Studie sowie für zukünftige aus dieser Studie abgeleitete weitere Studien im Bereich Unterzuckerungen verwendet. Wir weisen darauf hin, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht/vernichtet werden können.

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Datenschutzhinweis gemäß Art. 13 DSGVO

Verantwortlicher

Verantwortlicher im Sinne des Art. 4 Nr. 7 EU Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) ist das Universitätsklinikum Düsseldorf (nachfolgend „UKD“), Moorenstraße 5 in 40225 Düsseldorf.

Unsere Datenschutzbeauftragte erreichen Sie unter datenschutz@med.uni-duesseldorf.de oder per Post an die oben genannte Anschrift an die Stabsstelle Datenschutz.

Zwecke der Verarbeitung und Rechtsgrundlage

Ihre personenbezogenen Daten/die Daten Ihres Kindes werden ausschließlich zu den in der Aufklärung und Einverständniserklärung zur Mitarbeiterbefragung genannten Zwecken verarbeitet. Rechtsgrundlage für die Verarbeitung ist Ihre freiwillige und ausdrückliche Einwilligung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 S.1 lit. A, 9Abs. 2 lit. A DSGVO. Sie haben das Recht, diese Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird hiervon nicht berührt.

Löschfristen

Ihre personenbezogenen Daten werden im Falle eines Widerrufs Ihrer Einwilligung durch das UKD datenschutzgerecht gelöscht.

Ihre Rechte

Sie haben gegenüber dem UKD als Verantwortlichem folgende Rechte hinsichtlich der Sie betreffenden personenbezogenen Daten:

- Recht auf Auskunft
- Recht auf Berichtigung und Löschung
- Recht auf Einschränkung der Verarbeitung
- Recht auf Widerspruch gegen die Verarbeitung
- Recht auf Datenübertragbarkeit

Zur Geltendmachung dieser Rechte wenden Sie sich bitte an unsere Datenschutzbeauftragte.

Die Wahrnehmung Ihrer Rechte erfolgt für Sie grundsätzlich kostenfrei. Sie haben zudem das Recht, sich bei einer Datenschutz-Aufsichtsbehörde über die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten durch uns zu beschweren.

6.2 Einwilligungserklärung zur Studie und zum Datenschutz

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie ProBrain-S und zum Datenschutz

Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen – Sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen?

Studie

Nach umfassender Information über die Studie willige ich in eine Teilnahme ein. Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme an der Studie wurde ich informiert. Die Entscheidung zur Teilnahme an der Studie beruht auf Freiwilligkeit und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Dies gilt auch dann, wenn ich bereits die Unterschrift auf dieser Einwilligungserklärung geleistet habe. Ich erhalte eine Kopie des Einwilligungsschreibens. Für Rückfragen steht auch der Studienleiter, Herr Prof. Dr. med. Thomas Meißner, zur Verfügung.

Datenschutz

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich und mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und die Gesundheit meines Kindes, erhoben und zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Kinderkardiologie und Neonatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf pseudonymisiert aufgezeichnet und gespeichert werden. Ein Personenbezug ist damit für Dritte (Personen außerhalb des Studienteams) nicht mehr herstellbar. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name bzw. der Name meines Kindes ebenfalls nicht genannt. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert für wissenschaftliche Zwecke, unter Umständen auch in Länder mit geringeren Anforderungen an den Datenschutz als in der Europäischen Union, weitergegeben und verwendet werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, ob die von mir und meinem Kind erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen.

3) Ich willige ein, dass meine Daten, bzw. die Daten meines Kindes, nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie sowie für zukünftige aus dieser Studie abgeleitete weitere Studien im Bereich Unterzuckerungen verwendet.

4) Ich willige ebenso ein, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind, nicht mehr auf Wunsch gelöscht/vernichtet werden können. Danach werden alle personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Gesundheitsdaten sowie die Gesundheitsdaten meines Kindes von den behandelnden Ärzten für die Zwecke der Studie erhoben werden. Insoweit entbinde ich die jeweiligen Ärzte von der Schweigepflicht.

Durch ankreuzen hier willige ich ein, dass ich nach zwei Jahren gegebenenfalls noch einmal durch das Studienteam kontaktiert werden darf, um über die Möglichkeit von Folgeuntersuchungen zur Beurteilung der Entwicklung meines Kindes informiert zu werden.

Name der/des. Erziehungsberechtigten
(Druckbuchstaben)

Datum

Unterschrift

Name der/des. Erziehungsberechtigten
(Druckbuchstaben)

Datum

Unterschrift

Name des Arztes, der die Aufklärung
durchgeführt hat

Datum

Unterschrift

Über folgende Möglichkeiten kann mich das Studienteam kontaktieren:

Anschrift:

Telefonnummer(n):

Email:

6.3 Anamnesebogen

Patientenaufkleber

Geburtsdatum: _____

Uhrzeit der Geburt: _____

Geburtsgewicht: _____

Geburtsgröße: _____

Schwangerschaftswoche: _____

Art der Geburt (bitte ankreuzen): Spontangeburt Sectio

Risikofaktoren vorhanden? (bitte ankreuzen) Nein

Wenn Ja – Welche Risikofaktoren? (Bitte ankreuzen)

Risikofaktoren Mutter:

- Diabetes Gestationsdiabetes/ Wenn ja Metformin-Therapie
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (>140/90 – erstmalig nach 20. SSW)
- Präeklampsie (Hypertonie + Proteinurie)
- Antidepressiva - Einnahme während Schwangerschaft
- Drogenkonsum während Schwangerschaft
- Glukoseinfusion (innerhalb 2 h vor oder während Geburt)
- Wehenhemmung mit Beta-Agonisten

Risikofaktoren Säugling:

- Frühgeburt (< 37. Woche)
- LGA (Large for Gestational Age/ Größe und Gewicht > 90. Perzentile)
- SGA (Small for Gestational Age/ Größe und Gewicht < 10. Perzentile)
- Mehrlingsschwangerschaft
- Perinatale Asphyxie (NaspH < 7, BE < -15 mmol/L, 10 min Apgar < 5, Reanimation)
- 5 Minuten Apgar Score ≤ 7
- Infektion
- Morbus haemolyticus neonatorum (Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter/ Kind)
- Angeborene Herzerkrankungen
- Angeborene metabolische Erkrankungen

Vorherige Schwangerschaften mit Risikofaktoren bei Mutter oder Säugling?
Wenn ja – welche?

6.4 Nahrungsprotokoll

Nahrungsprotokoll der Studie ProBrain-S

Patientenaufkleber

Datum: _____

	MAHLZEIT											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Uhrzeit der Mahlzeit												
Stillen (Angabe der Dauer in Minuten)												
Säuglingsnahrung (Angabe in ml)												
Dextrose-Gel (Angabe in ml)												
Kolostrum (Angabe in ml)												

6.5 Beobachtungsbogen

Studie ProBrain-S

Patientenaufkleber

Symptome – Blutzucker – Ketonkörper

SYMPTOME	1.Messung			2.Messung			3.Messung			4.Messung			5. Messung			6. Messung		
	leicht	mäßig	ausgeprägt	leicht	mäßig	ausgeprägt	leicht	mittel	ausgeprägt	leicht	mittel	ausgeprägt	leicht	mittel	ausgeprägt	leicht	mittel	ausgeprägt
Tachypnoe (>60 Atemzüge/min)																		
Zittern																		
Schwitzen																		
Hypothermie (<36 °C)																		
Schwierigkeiten beim Stillen/ Zufüttern (bei vorheriger Mahlzeit)																		
Muskuläre Hypotonie																		
Abnormales Schreien (laut, schrill, schwach)																		
Irritation (unruhig/ schwer zu beruhigen)																		
Lethargie / Schwer erweckbar (fehlende Reaktion auf äußere Reize)																		
Blässe																		
Zyanose																		
Auffällige Augenbewegungen																		
Krampfanfälle																		
Apnoe (>20 sek.)																		
Sonstige Symptome																		

Sonstige Anmerkungen: _____

Blutzuckerkontrollen beendet, weil: _____

6.6 Fragebogen Videoanalyse



Video-Analyse

„Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen – sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen?“

Videonummer												
Würden Sie aufgrund der Präsentation des Neugeborenen im Video an eine HYPOGLYKÄMIE denken und eine BZ-Messung vornehmen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Wenn ja, warum denken Sie an eine Hypoglykämie?												
Wenn ja, in welchem Glukosekonzentrations-Bereich vermuten Sie die Hypoglykämie (mg/dl)?	<input type="checkbox"/> < 30 <input type="checkbox"/> 30 - 45 <input type="checkbox"/> 46 - 54			<input type="checkbox"/> < 30 <input type="checkbox"/> 30 - 45 <input type="checkbox"/> 46 - 54			<input type="checkbox"/> < 30 <input type="checkbox"/> 30 - 45 <input type="checkbox"/> 46 - 54			<input type="checkbox"/> < 30 <input type="checkbox"/> 30 - 45 <input type="checkbox"/> 46 - 54		
Zeigt das Neugeborene Ihrer Meinung nach SYMPTOME der Hypoglykämie?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein			<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Wenn ja, welche SYMPTOME in welcher Ausprägung?	leicht	mäßig	ausgeprägt									
Tachypnoe (> 60 Atemzüge/min)												
Zittern												
Schwitzen												
Muskuläre Hypotonie												
Auffälliges Schreien												
Schwachtes Schreien												
Lautes Schreien												
Schrilles Schreien												
Irritation (unruhig)												
Schläppigkeit/ Lethargie												
Blässe												
Zyanose												
Auffällige Augenbewegungen												
Krampfanfall												
Apnoe (> 20 sek.)												

6.7 Interviews mit den beurteilenden Personen

Interviews mit den einzelnen beurteilenden Personen zur Fragestellung

„Symptome der Hypoglykämie des Neugeborenen – sind sie sensitiv genug relevante Hypoglykämien frühzeitig zu erkennen?“

BP1 war vor dem Betrachten der Videos der Ansicht, dass man dem Neugeborenen nur in manchen Fällen eine Hypoglykämie ansehen würde. Manchmal würden sie zittern, aber es müsse nicht unbedingt eine Hypoglykämie vorliegen. Weitere Symptome könnten Lethargie oder vermehrtes Schlafen sein. Häufig sei man beim Vorliegen eines niedrig gemessenen Blutzuckerwerts aber auch überrascht, da man es dem Kind vorher nicht angesehen habe.

Nach dem Betrachten der Videos und aus der Erfahrung im Klinikalltag mit neonatalen Hypoglykämien und zahlreichen Routine-Blutzuckermessungen bei Risiko-Neugeborenen denkt BP1 weiterhin, dass man es den meisten Neugeborenen nicht ansieht, wenn sie hypoglykämisch sind. Zudem habe sich gezeigt, dass vor allem bei SGA-Neugeborenen und Frühgeborenen dem Warmhalten eine ganz besondere Rolle zukommt. Wenn Neugeborene im Wärmebett liegen würden, hätten sie trotz Trinkschwierigkeiten oft keine Probleme den Blutzuckerspiegel aufrechtzuerhalten. Leider stelle das kontinuierliche Warmhalten des Neugeborenen für die Eltern häufig eine große Herausforderung dar.

BP2 war vor dem Betrachten der Videos der Ansicht, dass man auch Neugeborene ohne Risiko für eine Hypoglykämie genau beobachten müsste. Wenn sie ein auffällig zittriges Kind oder ein auffällig schrill schreiendes Kind sehen würde, würde sie immer den Blutzucker kontrollieren. Man könnte es aber nicht jedem Kind ansehen.

Nach der Teilnahme an der Studie arbeite sie noch achtsamer und würde die Neugeborenen viel genauer beobachten sowie schnellere Kontrollmessungen durchführen. Durch das Betrachten der Videos sei ihr „einiges“ bewusster geworden.

BP3 war vor dem Betrachten der Videos der Ansicht, dass man merken würde, wenn Neugeborene (egal welcher Risikogruppe) eine Hypoglykämie hätten. Für BP3 sei die genaue Beobachtung sehr wichtig. Es sei vor allem von Bedeutung das Kind warmzuhalten und einen engen Hautkontakt zur Mutter herzustellen. Schläfrige Babys müssten beobachtet werden und sollten ggf. zur regelmäßigen Nahrungsaufnahme geweckt werden. Dabei sei der Hautkontakt zur Mutter von besonderer Bedeutung, da das Kind häufig viel wacher sei, wenn es die Mutter spüre und die Milch riechen würde. Bei einer schweren Unterzuckerung

könne das Neugeborene zittern und habe wahrscheinlich eine blässere oder zyanotische Haut.

BP3 würde häufig beobachten, dass unterzuckerte Kinder eine Trinkschwäche zeigen würden, bei einigen Kindern eine Tachypnoe vorliegen würde oder eine Apnoe entstehen könnte. Ebenso seien hypoglykämische Neugeborene häufig sehr unruhig oder es könnte eine muskuläre Hypertonie vorliegen. Bei sehr starken Unterzuckerungen könnten Krampfanfälle auftreten.

Nach dem Betrachten der Videos sei BP3 erneut bewusst geworden, wie wichtig es sei, die Neugeborenen vor allem in den ersten zwei postnatalen Tagen genau zu überwachen. Auch die Eltern könnten dabei helfen. Diese seien meist sehr wenig darüber informiert, welche Symptome überhaupt „auffällig“ seien. BP3 könne auffällige Kinder, die ausgeprägte Symptome hätten, direkt erkennen. Dabei seien aber viele hypoglykämische Neugeborene eher asymptomatisch. Eine anhaltende oder schwere Hypoglykämie verursache sowohl adrenerge als auch neurologische Symptome wie Tachykardie, Schwäche, Unsicherheit, Zittern und Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit, zyanotische Episoden, Apnoe, Bradykardien, Atemnot sowie schwere Hypothermien. Auch Lethargie, Trinkschwäche, Hypotonie und Tachypnoe könnten vorkommen. Alle Symptome seien nicht spezifisch und würden auch bei Neugeborenen mit Asphyxie, Sepsis, Hypokalzämie sowie bei einem Opioidentzug auftreten. Daher ist es bei Neugeborenen mit Risikofaktoren erforderlich, unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome den Blutzucker im Kapillarblut regelmäßig zu testen.

BP4 war vor dem Betrachten der Videos der Meinung, dass vor allem die ersten 24 Stunden nach der Geburt sehr wichtig seien und man die Neugeborenen gut beobachten müsse. BP4 könne erkennen, wenn die Neugeborenen starke Symptome haben, aber häufig seien sie ihrer Meinung nach bei Hypoglykämien eher asymptomatisch.

Nach dem Betrachten der Videos ist sie der Ansicht, dass es nicht einfach sei (vor allem auf den Videos) den Neugeborenen eine Hypoglykämie anzusehen, da sie häufig schlafen würden. Auch wäre beispielsweise das Symptom „Schwitzen“ auf den Videos nicht zu erkennen. Auffällig seien eher ungewöhnliches Schreien, auffällige Bewegungen oder „Schlappheit“ gewesen.

BP5 ist der Meinung, dass Neugeborene mit bekannten Risikofaktoren für Hypoglykämie einer besonderen Beobachtung unterliegen sollten. Vor den Videos war BP5 der Meinung, dass gesunde reife und wache Neugeborene deutliche Symptome wie Unruhe, lautes

Schreien, Zittern und Tachypnoe zeigen und das Symptom Schwitzen eher bei älteren Neugeborenen zu finden sei. Nach dem Betrachten der Videos ist BP5 bewusst geworden, dass es doch ziemlich schwierig sei schlafende, ruhige Kinder zu beurteilen. Stöhnende Atmung, Lethargie und ein zyanotisches Munddreieck könnten ebenfalls Symptome einer Infektion sein. Wichtig seien für sie noch der Zeitpunkt der letzten Mahlzeit, die Schlafdauer, die Trinkmenge sowie die Information, wie häufig sich das Neugeborene zu den Mahlzeiten melden würde.

BP6 war vor dem Betrachten der Videos der Meinung, dass ein geschultes Pflegepersonal Hypoglykämien bei Neugeborenen erkennen kann, zumindest bei den Neugeborenen, zu denen man schon eine gewisse Beziehung von einigen Stunden aufgebaut habe. Dies ermögliche, auftretende vermehrte Unruhe oder Zittern besser zu deuten. Bei Neugeborenen, die man nicht kenne, sei die Beurteilung schwierig. Nach dem Betrachten der Videos war BP6 weiterhin der Meinung, dass die Anzeichen für Hypoglykämien in der Regel deutlich seien und der Großteil der Hypoglykämien erkannt werden könne. BP6 vermutet jedoch, dass ein gewisser Anteil an hypoglykämischen Neugeborenen eher „unscheinbar“ wirke und somit die Einschätzung für das Pflegepersonal erschwert sei.

BP7 dachte vor dem Betrachten der Videos, dass es aufgrund ihrer langen Erfahrung in der Neugeborenenpflege möglich sei, Hypoglykämien anhand von Symptomen zu erkennen. Nach den Videos merkte BP7 an, dass die Vielzahl der Videos die genaue konzentrierte Beurteilung erschwert habe. Es sei schwierig, das schlafende Kind von dem lethargischen Kind zu unterscheiden oder den Grund der Unruhe (Hypoglykämie oder einfach nur Hunger) zu deuten. BP7 empfand die Beurteilung der Videos schwierig, da zu viele Informationen fehlen würden. Beispielsweise würde BP7 bei Kenntnis über ein Neugeborenes mit mütterlichem Diabetes während der Schwangerschaft das Neugeborene ganz anders betrachten. Aus diesem Grund sei beispielsweise jedes makrosome Neugeborene für sie auffälliger.

BP8 habe sich schon immer sehr für das Verhalten der Neugeborenen bei Hypoglykämien interessiert. Vor und nach den Videos hat BP8 sich gefragt, ob es auch „stumme Symptome“ geben könnte und ob BP8 eventuell eine Hypoglykämie nicht erkannt habe, weil das Neugeborene sich subjektiv betrachtet auf dem Video unauffällig verhalten habe. Es bestehe

zudem ein großer Interpretationsspielraum und es könnten für beobachtete Symptome auch andere Ursachen vorliegen.

BP9 war vor dem Betrachten der Videos der Meinung, dass die klinische Beurteilung der Neugeborenen für die Diagnose einer neonatalen Hypoglykämie von großer Bedeutung sei. Nach dem Betrachten der Videos sei BP9 erneut bewusst geworden, wie wichtig gute Untersuchungsbedingungen für die adäquate Beurteilung Neugeborener seien (unter anderem Entkleidung des Neugeborenen, mögliche Palpation, Hintergrundinformationen zum Neugeborenen). Auf den Videos seien viele Dinge schwierig zu beurteilen (zum Beispiel das Hautkolorit). Auch würden Neugeborene, die in Decken eingewickelt seien, keine aussagekräftigen Symptome zeigen. Generell könne man aber nicht sagen, dass eine klinische Beurteilung für die Diagnose der neonatalen Hypoglykämie nicht ausreichen würde. Man müsse das Neugeborene jedoch richtig beurteilen können. BP9 hält es für eine gute Idee beim Neugeborenen-Screening, bei dem in jedem Fall eine Blutentnahme erfolge, auch den Blutzucker zu testen.

Die Versuchsperson BP10 hat nicht am Interview teilgenommen.

Danksagung:

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Meißner für die intensive Betreuung. Herr Prof. Dr. phil. nat. Christian Herder hat freundlicherweise die Co-Betreuung dieser Arbeit übernommen, auch ihm sei herzlich gedankt.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Henrike Hörmann, die diese Arbeit kontinuierlich mit wichtigen Hinweisen unterstützt hat. Auch war sie maßgeblich an der Veröffentlichung der Studienergebnisse beteiligt.

Ebenfalls danke ich herzlich dem Klinikdirektor der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf Herrn Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek für die Genehmigung unserer Studie.

Ich danke der Ilse Bagel Stiftung für die Finanzierung der Studie. Darüber hinaus danke ich den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe „*ProBrain*“ von Prof. Dr. med. Thomas Meißner, die mich ebenfalls bei der Durchführung der Studie unterstützt haben (Dr. med. Sebastian Kummer, Dr. med. Marcia Röper, Dr. med. Roschan Salimi Dafsari, Dr. med. Felix Köstner).

Mein weiterer Dank gilt allen Patienten und Eltern sowie den Hebammen, Krankenschwestern und Neonatologen/ Neonatologinnen der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, die an dieser Studie teilgenommen und uns unterstützt haben.