

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin

(Prof. Dr. med. T. Paul)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Sicherheit und Effektivität der Verwendung
von Plastikfolien bei der Erstversorgung
sehr kleiner Frühgeborener mit einem
Geburtsgewicht <1500 g und/oder einer Reife
<32 SSW**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christina Horváth, [geb. Reuter]

aus

Siegburg

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent*in: Prof. Dr. med. T. Paul

Ko-Referent*in:

Drittreferent*in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Sicherheit und Effektivität der Verwendung von Plastikfolien bei der Erstversorgung sehr kleiner Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht <1500 g und/oder einer Reife <32 SSW“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Reuter C, Ehlers F, Vana P, Küster H (2022): Efficacy of occlusive wraps used for delivery room care. Arch Dis Child 107, 645 – 647

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	5
1.1 Das frühgeborene Kind.....	8
1.2 Hypothermie und Mortalität.....	9
1.3 Aktueller Standard des Temperaturmanagements während der Erstversorgung.....	11
1.4 Verwendung von Plastikfolie während der Erstversorgung <i>VLBW</i> -Kinder	11
1.5 Ziel dieser Arbeit.....	13
2 Patienten und Methoden	14
2.1 Mikrobiologie.....	15
2.1.1 Patienten	15
2.1.2 Abschwemmung und Kultivierung.....	15
2.1.3 Umgebungsuntersuchung	16
2.2 Untersuchungen an verschiedenen Folien	17
2.2.1 Folienanalyse	18
2.2.2 Feuchtigkeitsverlust.....	19
2.2.3 Wärmeverlust	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Mikrobiologie.....	21
3.2 Folienanalyse	25
3.2.1 Folienbestandteile.....	26
3.2.2 Foliendicke	26
3.3 Feuchtigkeitsverlust.....	27
3.4 Wärmeverlust	29
4 Diskussion.....	33
4.1 Mikrobiologie.....	33
4.2 Foliendicke und Material.....	35
4.3 Wärme- und Feuchtigkeitsrückhalt.....	36
4.4 Limitation der Studie	37
5 Zusammenfassung.....	39
6 Literaturverzeichnis	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kulturwachstum	23
Abbildung 2: Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen.....	25
Abbildung 3: Dicke der 7 Folien A – G	27
Abbildung 4: Feuchtigkeitsverlust	28
Abbildung 5: Temperaturabfall des 983 g Blocks um 2 °C	29
Abbildung 6: Temperaturabfall des 983 g Blocks um 5 °C	30
Abbildung 7: Temperaturabfall des 548 g Blocks um 2 °C	31
Abbildung 8: Temperaturabfall des 548 g Blocks um 5 °C	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Material und Geräte	14
Tabelle 2: Produktinformation der Folien A – G	17
Tabelle 3: Patientenkollektiv	22
Tabelle 4: Erregerwachstum mit KBE	24
Tabelle 5: Foliencharakteristika	26

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AT	<i>admission temperature</i> , Aufnahmetemperatur
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CRIB	<i>clinical risk for babies</i>
EOS	<i>early onset sepsis</i> , konnatale Sepsis
FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LOS	<i>late onset sepsis</i> , erworbene Sepsis
PE	Polyethylen
PU	Polyurethan
PVdC	Polyvinylidenchlorid
KBE	Kolonie-bildende Einheiten
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
MALDI-TOF	Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung <i>time-of-flight</i>
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	<i>neonatal intensive care unit</i> , neonatologische Intensivstation
n.n.b.	nicht näher bestimmt
ROP	Retinopathia praematurorum
SSW	Schwangerschaftswoche
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VLBW	<i>very low birth weight</i> , sehr niedriges Geburtsgewicht
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Die Versorgung von Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (*Very low birth weight (VLBW) infants*) ist seit jeher eine besonders anspruchsvolle Aufgabe in der Neonatologie. Bereits seit geraumer Zeit wurde beobachtet, dass *VLBW*-Frühgeborene eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit Hypothermie zeigen (Miller et al. 2011; Lupton et al. 2018). Im Jahr 2000 wurde in Großbritannien eine umfangreiche Studie durchgeführt, die sich mit Frühgeborenen von 22 bis 25 Schwangerschaftswochen (SSW) befasste. Das Hauptaugenmerk dieser Untersuchung lag auf verschiedenen Risikofaktoren und deren Auswirkungen auf die Überlebensrate dieser Neugeborenen. In den Ergebnissen dieser Studie zeichneten sich mehrere wichtige Erkenntnisse ab: Bereits bei der Analyse der Daten wurde deutlich, dass männliche Frühgeborene ein höheres Risiko für Komplikationen und eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufwiesen. Ein weiterer entscheidender Faktor war der *CRIB-Index (clinical risk for babies)*. Dieser Index berücksichtigt eine Vielzahl an Parametern, darunter das Geburtsgewicht, die SSW, das Vorhandensein von Fehlbildungen sowie spezifische Werte innerhalb der ersten zwölf Lebensstunden wie die maximale Basenabweichung oder Sauerstofffraktion während der Beatmung. Ein *CRIB-Score* von über neun war mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Des Weiteren standen das Fehlen einer Chorioamnionitis, eine nicht erfolgte pränatale Steroidgabe, eine persistierende Bradykardie in Lebensminute fünf und auch die Hypothermie im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate (Costeloe et al. 2000).

Die Ursachen für eine Hypothermie bei *VLBW*-Kindern sind vielfältig und umfassen das Fehlen von braunem Fettgewebe, das bei reifen Kindern normalerweise zur Thermogenese beiträgt, sowie die Unreife der Haut, die zu vermehrtem Wasserverlust führt. Weitere Faktoren sind zum einen das ungünstige Verhältnis von Körperoberfläche zu Volumen, das eine rasche Auskühlung während der Erstversorgung im Kreißsaal begünstigt, zum anderen eine fehlende periphere Vasokonstriktion innerhalb der ersten Lebensstunden (Knobel et al. 2009; Lyon und Freer 2011).

Aufgrund dieser Beobachtungen konnte als sehr einfache aber effektive Maßnahme während der Erstversorgung dieser besonders vulnerablen Kinder der Einsatz von Plastikfolien etabliert werden (Li et al. 2016; Madar et al. 2021). Hierbei werden die Kinder unmittelbar nach der Geburt in Folie gewickelt und diese während der Erstversorgung im Kreißsaal bis zum Transport auf die neonatologische Intensivstation (*neonatal intensive care unit, NICU*) beibehalten. Hier erfolgt die Dokumentation der Körpertemperatur bei Aufnahme (*admission temperature, AT*).

Vohra et al. (1999) machten bereits vor mehr als 20 Jahren in einer Studie zu 59 *VLBW*-Kindern unter 28 SSW die Beobachtung, dass die Nutzung einer Plastikfolie zu einer signifikant höheren rektalen Temperatur bei Aufnahme auf der *NICU* führte. Auch wurde hier bereits ein Zusammenhang zwischen der Foliennutzung und Mortalität diskutiert. Die in dieser Studie verstorbenen Kinder waren alle der Kontrollgruppe zugeordnet. Sie waren also ohne Folie versorgt worden und zeigten im Mittel eine niedrigere *AT*. Mittlerweile gibt es auch hier viele Studien, die einen eindeutigen Zusammenhang von Hypothermie und einer erhöhten Mortalität zeigten (Costeloe et al. 2000; Da Mota Silveira et al. 2003; Lupton et al. 2007; Wilson et al. 2016). In der Studie von Lupton et al. (2007) wurde festgestellt, dass eine niedrigere Temperatur der *VLBW*-Kinder signifikant mit einer erhöhten Mortalitätsrate korreliert war. Es wurde eine Zunahme der Mortalität um 28 % pro 1 °C Abnahme der Körpertemperatur beobachtet. Darüber hinaus konnte in der gleichen Studie auch ein Zusammenhang zwischen einer niedrigeren Körpertemperatur und dem Auftreten einer *late-onset-sepsis* (*LOS*, d.h. Auftreten einer Sepsis im Alter >72 h) gezeigt werden. Hier wurde eine Zunahme von 11 % pro 1 °C Abnahme der Körpertemperatur gesehen (Wilson et al. 2016). Über die Jahre hinweg konnten weitere Studien zeigen, dass die Nutzung von Folien häufiger zur Normothermie der Kinder bei Aufnahme führte (Vohra et al. 2004; Reilly et al. 2015; Li et al. 2016; Hu et al. 2018; McCall et al. 2018). Die hier angestrebte *AT* lag bei 36,5 – 37,5 °C rektal bzw. 35,6 – 37,3 °C axillär gemessen (Lyon und Freer 2011). Auch konnte gezeigt werden, dass die Kinder, welche mit Folie versorgt wurden, schneller (wieder) eine Normothermie zeigten als die Vergleichsgruppe ohne Folierversorgung (Duman et al. 2006). Basierend auf diesen Erkenntnissen empfehlen internationale Guidelines die Verwendung von Plastikfolien im Rahmen der Erstversorgung sehr kleiner frühgeborener Kinder (Aziz et al. 2020; Madar et al. 2021).

In deutschen Kliniken ist dieses Verfahren ebenfalls schon seit Jahrzehnten Standard. Mittlerweile findet man verschiedene Produkte auf dem Markt, von handelsüblicher Frischhaltefolie bis hin zu medizinischen Produkten. Es fehlen jedoch Vergleichsdaten zu deren Effektivität im Hinblick auf Feuchtigkeits- und Wärmeverlust. Ebenso ist nicht eindeutig gewährleistet, dass trotz hygienischer Bedingungen bei der Herstellung der Produkte sowie während der Erstversorgung dieser besonders vulnerablen Kinder es nicht zu einer erhöhten Erregerbelastung der Folien mit daraus resultierendem erhöhten Infektionsrisiko der Kinder führt.

Des Weiteren sind keinerlei Daten zu Inhaltsstoffen der vorhandenen Produkte bekannt. Das Vorkommen möglicher toxischer Monomere (Phthalate) in anderen Plastikprodukten, welche

Verwendung bei der Erstversorgung finden, ist jedoch bereits seit längerem erwiesen (Calafat et al. 2004; Frederiksen et al. 2014). So konnte in einer Studie zu 58 reifen Neugeborenen und 67 frühgeborenen Kindern bei nahezu allen Frühgeborenen und einem Drittel der reifgeborenen Kinder eine Exposition mittels Urinproben, die Metabolite in unterschiedlicher Konzentration zeigten, nachgewiesen werden. In einer vergleichbare Studie mit 41 frühgeborenen Kindern ließ sich bei allen Kindern *di-(2-ethylhexylphthalate)*-Metabolite in den Urinproben nachweisen. Im Tiermodell wurden Interaktionen von Phthalat-Metaboliten mit dem weiblichen bzw. männlichen Reproduktionsapparat beobachtet (Lovekamp-Swan und Davis 2003; Foster 2006). Somit sollte auch im Hinblick auf diese Daten die verwendeten Folien genauer betrachtet und analysiert werden.

1.1 Das frühgeborene Kind

Laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) handelt es sich vor Vollendung von 37 SSW oder weniger als 259 Tagen seit der letzten Menstruation um eine Frühgeburt. Jährlich kommen weltweit ca. 15 Millionen Kinder zu früh zur Welt. Dies entspricht einer Prävalenz von 11,1 % im Jahre 2010 weltweit (Blencowe et al. 2012). Hier unterscheidet man zwischen *mild preterm* (32 – 36 Wochen), *very preterm* (28 – 31 Wochen) und *extremely preterm* (<28 Wochen) (Blencowe et al. 2012; WHO 1997). Eine weitere in der Fachliteratur übliche Einteilung der Frühgeborenen erfolgt nach Geburtsgewicht: *low birth weight (LBW)*, definiert als ein Geburtsgewicht von unter 2500 g, *very low birth weight (VLBW)*, <1500 g) oder *extremely low birth weight (ELBW)*, <1000 g) (Cutland et al. 2017).

Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit sind multifaktoriell bedingt. Etwa 30 – 35 % der Frühgeburten sind aufgrund eines erhöhten Risikos für Mutter oder Kind für ein Fortführen der Schwangerschaft medizinisch indiziert. Zu diesen Risiken zählen einerseits Infektionen (von Mutter oder Kind), Präeklampsie und Eklampsie oder eine intrauterine Wachstumsretardierung. Weitere 40 – 45 % der Geburten erfolgen spontan. Ein Anteil von 25 – 30 % geht mit einem frühen, vorzeitigen Blasensprung (*preterm premature rupture of membranes*) einher. Auch hier ist häufig ein Erregernachweis ohne klinische Symptomatik bei dem Frühgeborenen zu finden und als Ursache diskutiert (Goldenberg et al. 2008a). Zu den Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit gibt es zahlreiche – zum Teil kontrovers diskutierte – Daten. So zeigte sich eine erhöhte Rate an Frühgeburten bei Frauen mit einem niedrigeren Bildungsniveau und wenn bereits eine Frühgeburt aufgetreten war (Vogel et al. 2018). Auch konnten ethische Unterschiede sowie eine erhöhte Prävalenz bei älteren und sehr jungen Frauen beobachtet werden. Hier lag das höchste Risiko einer Fehlgeburt bei Frauen unter 18 Jahren (Kozuki et al. 2013). Bei 60 % der Zwillingsschwangerschaften handelt es sich ebenfalls um Kinder, die zu früh zur Welt kommen (Goldenberg et al. 2008a). Trotz der bekannten o.g. Risikofaktoren bleibt bei einem weiteren Teil der Frühgeburten die Ursache unbekannt. So zeigte sich in einer Studie der WHO, welche das fetale Wachstum gesunder Frauen mit einer niedrig-Risiko Schwangerschaft observierte, trotz Fehlen von Risikofaktoren eine Frühgeburtenrate von 3,6 % in Deutschland (Kiserud et al. 2017).

Unmittelbar nach Geburt muss sich das Neugeborene an viele neue Gegebenheiten anpassen. Aufgrund der Frühgeburtlichkeit sind zum Teil invasive Maßnahmen notwendig, um diese Adaptation zu gewährleisten. Zunächst stehen Aspekte wie Beatmung, Wärmemanagement und Hypoglykämien im Vordergrund. Im weiteren kurzfristigen Verlauf, d.h. den ersten Stunden bis Tagen nach Geburt, kommt es gehäuft zu dem Auftreten von Infektionen, intraventrikulären

Hämorrhagien (IVH) oder einem erhöhten Sauerstoffbedarf. Im weiteren Verlauf können schwerwiegende Komplikationen wie eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC,) eine Frühgeborenenretinopathie (ROP, *Retinopathia praematurorum*) oder eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) mit dem Bedarf von Heimsauerstoff auftreten. Trotz des insgesamt starken Rückgangs der Sterblichkeitsrate bei Kindern unter fünf Jahren seit den 1990-iger Jahren betrug sie im Jahre 2019 noch 5,3 Millionen weltweit. Hier hatte die Frühgeburtlichkeit mit 17,7 % den größten Anteil (Perin et al. 2022).

1.2 Hypothermie und Mortalität

Nach der Geburt muss das frühgeborene Kind eine Reihe von Anpassungen vornehmen, welche im Weiteren sowohl im kurz- als auch im langfristigen Verlauf Auswirkungen auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes haben. Neben der Atmung und Beatmung der unreifen Lunge ist das Wärmemanagement während der Erstversorgung von entscheidender Bedeutung.

Bei der Geburt verlassen die Frühgeborenen den konstant warmen Mutterleib und werden zunächst einer deutlich kühleren Umgebungstemperatur ausgesetzt. Daher ist es entscheidend, während der Erstversorgung eine Körpertemperatur von 36,5 bis 37,5 °C (rektal gemessen) anzustreben. Die Bedeutung der Körpertemperatur von *VLBW*-Kindern und deren Auswirkungen auf den weiteren klinischen Verlauf der Kinder konnten mehrere Studien zeigen. Das Abweichen in beide Extreme ist mit erhöhten Risiken und Komplikationen im weiteren klinischen Verlauf der Kinder assoziiert (Laptook et al. 2007; Miller et al. 2011). Daten des Canadian Neonatal Network haben gezeigt, dass sowohl die Hypothermie als auch die Hyperthermie mit einem erhöhten Risiko für schwere neurologische Schäden, schwerer ROP, NEC, BPD und nosokomialen Infektionen verbunden ist (Lyu et al. 2015). Besonders günstig war eine *AT* von 36,5 bis 37,2 °C, während Abweichungen nach oben oder unten mit erhöhten Komplikationen einhergingen. Eine Studie von Wilson et al. zu 5697 Kindern <32 SSW zeigte eine erhöhte Mortalität nicht nur in den ersten Lebenstagen, sondern auch innerhalb der ersten 28 Tage nach Geburt bei einer *AT* von unter 35,5 °C (Wilson et al. 2016). Es ist jedoch zu beachten, dass der Zusammenhang zwischen der *AT* und Morbidität bei Frühgeborenen kontrovers diskutiert wird. Während verschiedene Studien keinen klaren Zusammenhang zwischen Morbidität und Hypothermie ausmachen konnten (Wilson et al. 2016; Laptook et al. 2018), zeigten andere einen Zusammenhang zwischen der *AT* und dem Auftreten einer IVH (Miller et al. 2011; Lyu et al. 2015).

Die WHO unterteilt die Hypothermie des Neu- und Frühgeborenen in eine milde Hypothermie/kalter Stress (36,0 – 36,4 °C), eine moderate Hypothermie (32,0 – 35,91 °C) und eine schwere Hypothermie (<32,0 °C). Es ist bekannt, dass die Hypothermie weltweit eines der größten Risiken für die Sterblichkeit von Neugeborenen darstellt. Ein niedriges Geburtsgewicht wird als Risikofaktor im Rahmen des Auftretens einer Hypothermie diskutiert. Auch wurden Faktoren wie ein Kaiserschnitt und ein niedrigerer Apgar-Score bei Minute 5 mit einem erhöhten Risiko für eine Hypothermie in Verbindung gebracht (Shi et al. 2023). Im Gegensatz dazu sind der Spontanpartus, die pränatale Steroidgabe sowie ein vorzeitiger Blasensprung mit einem geringeren Risiko für Hypothermie assoziiert. Zudem zeigte sich im Rahmen der moderaten Hypothermie ein erhöhtes Risiko einer IVH und dem Auftreten einer LOS sowie eine erhöhte Mortalität (Da Mota Silveira et al. 2003; Miller et al. 2011).

Im Gegensatz hierzu sind jedoch auch die Folgen der Hyperthermie (d.h. eine $AT > 37,5$ °C) des *VLBW*-Kindes zu berücksichtigen. Auch hier zeigten Studien ein erhöhtes Auftreten von Auffälligkeiten im kranialen Ultraschall im Sinne von höhergradigen IVH (3 oder 4) und das Vorliegen einer periventrikulären Leukomalazie (Brophy et al. 2022) sowie das häufigere Auftreten einer *early-onset-Sepsis* (EOS, d.h. Sepsis im Lebensalter <72 h) und häufiger eine Beatmung an Lebenstag 28 (Laptook et al. 2018).

Die Bedeutung der Temperaturkontrolle bei *VLBW*-Frühgeborenen wurde bereits in einer Studie aus dem Jahr 2000 in England und Irland hervorgehoben. Diese Studie identifizierte die Hypothermie als einen unabhängigen Faktor für eine erhöhte Mortalität (Costeloe et al. 2000).

Die Ursachen der Hypothermie sind multifaktoriell bedingt: Das Frühgeborene verlässt (in der Regel durch Kaiserschnitt) den wärmenden Mutterleib und wird feucht zunächst von den Händen des Kreißsaalpersonals auf die Erstversorgungseinheit gelegt. Hier findet ein Temperaturverlust auf vier verschiedenen Wegen statt: Konduktion, d.h. durch Kontakt zu kälteren Gegenständen wie z.B. die Erstversorgungseinheit oder sonstige Materialien, Konvektion, Evaporation (Verdunstung des Fruchtwassers) und letztlich durch Radiation (Wärmestrahlung) (Lyon und Freer 2011; WHO 1997). Hinzu kommt das ungünstige Verhältnis von Körpervolumen zu Körperoberfläche der Kinder, welches einen höheren Temperaturverlust begünstigt (Lyon und Freer 2011). Um dieser Herausforderung entgegenzuwirken, hat die WHO bereits im Jahr 1997 eine Handlungsempfehlung zur Vermeidung der Hypothermie des Neugeborenen herausgegeben. Diese Empfehlungen bilden eine wichtige Grundlage für die Erstversorgung und das Wärmemanagement von Frühgeborenen weltweit (WHO 1997).

1.3 Aktueller Standard des Temperaturmanagements während der Erstversorgung

Nach den Empfehlungen der American Heart Association (AHA) ist die Körpertemperatur nicht-asphyktischer Neugeborener strikt bei 36,5 – 37,5 °C (rektal) zu halten (Aziz et al. 2020). Eine Hypothermie (<36 °C) und die damit zusammenhängende erhöhte Mortalität und möglicherweise Morbidität sind zu vermeiden. Dies ist insbesondere bei der Gruppe mit dem höchsten Risiko einer Hypothermie, also *VLBW*-Kindern oder <32 SSW, zu beachten. Ebenso ist das Auftreten einer Hyperthermie zu vermeiden.

Die Körpertemperatur sollte sofort nach Entbindung stetig rektal gemessen werden, um das Auftreten von einer Hypo- oder Hyperthermie frühzeitig zu erkennen und dem entgegenzuwirken. Eine Wärmematratze, ein Heizstrahler sowie angewärmte Gase der Beatmungsgeräte und angewärmte Infusionen sind für die Erstversorgung vorzubereiten. Bei dem Auftreten einer Hyperthermie sollten die Maßnahmen dementsprechend reduziert werden. Die Umgebungstemperatur der Räumlichkeiten, in denen die Erstversorgung stattfindet, sollte zwischen 23 – 25 °C liegen, bei Frühgeborenen unter 28 SSW nicht unter 25 °C (Perlman et al. 2015; Madar et al. 2021).

Das reife Neugeborene sollte abgetrocknet und in warme Tücher gewickelt werden. Ein rascher Haut-zu-Haut-Kontakt mit der Mutter (oder dem Vater) sowie das frühzeitige Anlegen sind anzustreben (Kostandy und Ludington-Hoe 2019; WHO 1997).

Frühgeborene Kinder <32 SSW sind nach der Entbindung zusätzlich zu o.g. Maßnahmen in Plastikfolie zu wickeln. Hier ist von einem vorherigen Abtrocknen abzusehen. Somit sollen die Evaporation und das Auftreten einer Hypothermie und deren Folgen reduziert werden (Aziz et al. 2020; Madar et al. 2021). Diese sehr einfache und kostengünstige zusätzliche Maßnahme hatte in der Gruppe der *VLBW*-Kinder den größten Effekt (McCall et al. 2018).

1.4 Verwendung von Plastikfolie während der Erstversorgung *VLBW*-Kinder

Nachdem in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass die Anwendung von Plastikfolien bei der Erstversorgung *VLBW*-Kinder <28 SSW zu einer im Schnitt um 0,6 – 0,7 °C höheren *AT* führte im Vergleich zu den Kindern, die ohne Folie versorgt wurden (Vohra et al. 2004; Reilly et al. 2015; McCall et al. 2018), konnte sich diese Methode etablieren. Die Kinder werden in der Folie liegend erstversorgt und eine Entfernung ist erst nach Ankunft auf der *NICU*

vorgesehen. Nach offiziellen Empfehlungen des *European Resuscitation Council* und der AHA betrifft dieses Vorgehen alle frühgeborenen Kinder <32 SSW. Bei Kindern von 28 bis 32 SSW hatte die Nutzung der Folie jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die *AT* (Vohra et al. 1999). Studien zeigten, dass durch die Anwendung der genannten Folien sowohl während des Transports auf Station sowie zum Zeitpunkt der dortigen Aufnahme höhere Körpertemperaturen erreicht werden konnten (Reilly et al. 2015, Hu et al. 2018). Es ist jedoch zu beachten, dass es auch zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Hyperthermie im Zusammenhang mit der Verwendung von Plastikfolien bei der Erstversorgung *VLBW*-Kinder kam (Li et al. 2016).

1.5 Ziel dieser Arbeit

Obwohl die Anwendung von Plastikfolien zur Wärmeregulierung bei der Erstversorgung seit Jahren gängige Praxis ist und in deutschen wie internationalen Leitlinien empfohlen wird, mangelt es an Studien zur Sicherheit und Effektivität dieser Anwendung. Auch die Inhaltsstoffe dieser Folien wurden bislang nicht charakterisiert, so dass unklar ist, ob sie toxische oder kanzerogene Komponenten enthalten. Dies ist von erheblicher Bedeutung, da Frühgeborene aufgrund ihrer Unreife besonders anfällig für einen Wärmeverlust sowie Infektionen sind. Zusätzlich weisen sie gegenüber Reifgeborenen oder gar Kindern und Erwachsenen eine deutlich geringeren Hautdicke auf, wodurch toxische bzw. kanzerogene Stoffe ggf. leichter resorbiert werden können.

Somit waren die Ziele dieser Arbeit zum einen zu untersuchen, ob sich nach der Anwendung der Folien bei der Erstversorgung sehr kleiner Frühgeborener Erreger auf den Folien nachweisen lassen. Zum anderen soll eruiert werden, ob die erhältlichen Produkte möglicherweise toxische oder kanzerogene Inhaltsstoffe aufweisen. Des Weiteren sollen die Folien hinsichtlich ihrer Fähigkeit, Feuchte bzw. Wärme zurückzuhalten analysiert sowie festgestellt werden, ob eine Korrelation zwischen diesem Ergebnis und Material bzw. Dicke der Folie besteht.

Die Erkenntnisse dieser Studie können dazu beitragen, fundierte Empfehlungen für die Anwendung von Plastikfolien bei der Erstversorgung sehr kleiner Frühgeborener abzugeben und die Sicherheit und Versorgungsqualität dieser vulnerablen Patientengruppe zu verbessern.

2 Patienten und Methoden

Tabelle 1: Material und Geräte

Material, Geräte und Software:	Herstellerinformation:
Agar Kontaktplatten, Abklatschplatten	Oxoid Dtl GmbH, Wesel, Deutschland
Columbia-Agar mit Schafsblut,	PB5008A Oxoid Dtl GmbH, Wesel, Deutschland.
Saboraud-Agar	P05001A Oxoid Dtl GmbH, Wesel, Deutschland
MacConkey-Agar	P05002A Oxoid Dtl GmbH, Wesel, Deutschland
Merck Luftkeimsammler	MAS-100, VWR International, Goch, Deutschland
Schafsblutagarplatten	bioMérieux Deutschland GmbH, Nürtingen, Germany
Caso-Buillon	Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland
MALDI-TOF	Autoflex III, Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland; Software: MALDI Biotyper, Version 2.
Inkubator	Heinen&Löwenstein GmbH, Bad Ems, Deutschland
Patientenmonitor	IntelliVueMP30, Philips, Deutschland
GPC	Polymer Char, Valencia, Spanien
Spektrometer	Bruker IFS 66/S, Billerica, USA
Weitere Software:	
Microsoft Office 2016	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
MedCalc Version 4.31.010	MedCalc Software, Ostend, Belgien

2.1 Mikrobiologie

2.1.1 Patienten

Diese prospektive Studie wurde im Jahre 2013 in der Neonatologie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle *VLBW*-Frühgeborenen, d.h. solche mit einem Geburtsgewicht <1500 g und/oder einer Reife <32 SSW nach Geburt per Kaiserschnitt. In diesen Fällen war der Einsatz von Plastikfolien im Rahmen des Wärmemanagements bei der Erstversorgung in einer internen Leitlinie festgelegt. Eingeschlossen wurden nur Sectiones, Not-Sectiones waren jedoch ausgeschlossen. Ein *NICU*-Team stand bereit, um die Erstversorgung im Erstversorgungsraum direkt neben dem Kreißsaal durchzuführen. Vor der Entbindung wurde im Rahmen der üblichen Vorbereitung Plastikfolie auf der Erstversorgungseinheit steril platziert. Sobald das Kind nach der Geburt auf die etwa zwei Meter entfernte Erstversorgungseinheit gebracht wurde, wurde es einschließlich des Kopfes in die Plastikfolie gewickelt. Nur das Gesicht und eine Hand zur Platzierung der Sättigungssensors blieben frei. Diese Folie blieb während der gesamten weiteren Versorgung sowie des Transports zur *NICU* auf dem Kind. Gelegentlich kam es während der Erstversorgung zum Öffnen der Folie, z.B. um einen venösen Zugang zu legen. An der im Anschluss untersuchten Stelle (Rücken) fand in der Regel keine Manipulation statt. Das behandelnde Personal trug während der gesamten Erstversorgung sterile Handschuhe.

Nach Ankunft auf der Intensivstation wurde die Folie an einer vorher festgelegten Stelle am Rücken des Kindes markiert und vorsichtig entfernt. Auch bei diesem Schritt trug das Personal sterile Handschuhe und es wurden weitere Manipulationen – wie der Kontakt zu anderen Oberflächen – vermieden. In einem Nebenraum der Intensivstation erfolgte umgehend die Abschwemmung der markierten Stelle der Folie.

Das Untersuchungsprotokoll war von der Ethikkommission der UMG am 11.02.2014 genehmigt worden.

2.1.2 Abschwemmung und Kultivierung

Die Quantifizierung der Bakterienfamilien wurde mittels Abschwemmung und Filtrationsverfahren durchgeführt. Für die Abschwemmung wurde die markierte Stelle der genutzten Folie unmittelbar nach Abnahme vom Kind an der Unterseite eines Erlenmeyerkolbens (Oberfläche = 60 cm²) befestigt und über drei Minuten in einer 100 ml Lösung (0.9 % Natriumchlorid und 0.01 % Tween 80) geschwenkt. Während dieser drei Minuten ist davon auszugehen, dass sich Partikel auf der Folienoberfläche in der Lösung

befanden. Festere Bestandteile, welche makroskopisch sichtbar waren, wurden mittels eines sterilen Wattestäbchens von der Folie entfernt und der Lösung zugefügt.

Für die Filtration wurden Portionen à 10 bzw. 20 ml der zuvor hergestellten Lösung abgenommen und mittels Vakuum auf steriles Filterpapier mit einem Porendurchmesser von 45 µm gegeben. Somit wurden die gelösten Mikroorganismen herausgefiltert und auf dem Papier haftend gemacht. Die Filter wurden anschließend auf verschiedene Kulturmedien verteilt. Pro zu untersuchende Folie resultierten drei Filter mit 20 ml sowie drei weitere mit 10 ml. Somit wurden nach jeder Abschwemmung sechs Agarplatten beimpft und inkubiert. Schafsblut- und Saboraud-Agarplatten wurden über 24 Stunden bei 37 °C, MacConkey-Agar wurde über 48 Stunden bei 27 °C inkubiert.

Nach Abschluss dieser Schritte folgte die Qualifizierung der gewachsenen Kulturen. Diese wurde mittels MALDI-TOF (Matrix-assistierten Laser-Desorption-Ionisierung *time-of-flight*) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein heute gängiges und effektives Verfahren zur Bestimmung von Bakterienspezies. Die zuvor gewachsenen Erreger werden matrixunterstützt auf ein Medium gebracht und mittels eines Laserstrahls in einen gasförmigen Zustand versetzt. Hierbei erfolgte die Messung der *time-of-flight* mittels Massenspektrometrie. Diese TOF-Signatur zeigt sich individuell für jedes Bakterium und ermöglicht somit eine präzise Identifizierung (Croxatto et al. 2012). Die MALDI-TOF-Methode hat sich in der modernen Mikrobiologie als unverzichtbares Instrument erwiesen. Sie ermöglicht eine schnellere und zuverlässigere Bakterienstammidentifikation, was in der Medizin sowie dem wissenschaftlichen Forschungsbereich von großer Bedeutung ist. Die Kombination von Probennahme, Filtration und MALDI-TOF ist eine äußerst gängige Praxis und stellt sicher, dass die Ergebnisse dieser Arbeit zuverlässig und aussagekräftig sind.

2.1.3 Umgebungsuntersuchung

Um mögliche Kontaminationsquellen ausfindig zu machen wurden während des Studienzeitraums unter gleichen Bedingungen insgesamt vier Mal Proben von nicht genutzter Folie untersucht. Dies erfolgte, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse konsistent und reproduzierbar waren.

Außerdem wurden an verschiedenen Stellen des Erstversorgungsraums Oberflächenabstriche genommen, um potentielle Quellen der Kontamination zu identifizieren. Des Weiteren wurden während des Untersuchungszeitraumes sieben Luftkeimsammlungen auf der neonatologischen Intensivstation durchgeführt, um die Luftqualität der Räumlichkeiten zu prüfen und eine mögliche aerogene Kontaminierung aufzudecken. Für die Luftkeimsammlungen wurden Merck

Luftkeimsammler genutzt. Beimpfte Schafsblutagarplatten wurden dann bei 37 °C für 48 Stunden inkubiert. Die Abstrichkulturen wurden für 24 Stunden bei 37 °C auf Caso-Buillon inkubiert.

2.2 Untersuchungen an verschiedenen Folien

Für die angestrebten weiteren Untersuchungen zur besseren Vergleichbarkeit existierender Produkte wurde Kontakt zu anderen neonatologischen Zentren in Niedersachsen aufgenommen. Insgesamt konnten so sieben verschiedene Folien für die Messungen gewonnen werden, die zu Beginn der Studie im Umkreis von Göttingen im klinischen Alltag in Gebrauch waren (Tabelle 2). Diese wurden mit A – G betitelt. Bereits bei der Anwendung der im Kreißsaal der UMG verwendeten Folie konnten Vor- und Nachteile beobachtet werden. So war es z.B. sehr einfach das Frühgeborene zu umwickeln, die Folie lag sehr eng an und zeigte kaum Luftpneumien. Als Nachteil zeigte sich jedoch eine schwierige Ablösbarkeit von der noch unreifen Haut des Frühgeborenen. Diese zeigten sich ebenso bei den weiteren Produkten, die in dieser Studie zur Testung vorlagen.

Tabelle 2: Produktinformation der Folien A – G

The Kestrel Group Ltd, Wrapmaster Division, Port Marine Storage, Unit 2 Harbourmead, Harbour Road, Portishead, Bristol BS20 7AY, Großbritannien
Cling film 4019769, PrimeSource PE, PrimeSource Building Products, Inc. Global Headquarters, 1321 Greenway Drive, Irving, TX 75038-2504, USA
50cm*50cm 3M HealthCare, RefNR 1003, 3M Medica, Hammfelddamm 11, 41453 Neuss, Deutschland
PE occlusive Wrap, Fisher&Paykel Healthcare, Aukland, Neuseeland
Freezer bag 4041055, Melitta Europe GmbH & Co. KG, Ringstr. 99, 32427 Minden, Deutschland
Keine weitere Information zu Hersteller
Vi-Drape by MCD, REF.: D37105510, H & W c.v., Torenstraat 20, B-3384 Glabbeek, Belgien

2.2.1 Folienanalyse

Bei den verschiedenen Folien waren zum einen die Dicke und zum anderen die Bestandteile des Plastiks von Interesse.

2.2.1.1 Folienmaterial

Um die Bestandteile und Polymere der Folien zu charakterisieren, kamen für diese Studie zwei analytische Verfahren zum Einsatz: die *high-temperature*-GPC (Hochtemperatur Gel-Permeations-Chromatographie) und die Infrarotspektrometrie (FT-IR, Fourier-Transform-Infrarotspektrometer). Die *high-temperature*-GPC ist ein chromatographisches Verfahren, das zur Auftrennung von Polymeren nach ihrer Molmasse dient. Hierbei wurde das Lösungsmittel 1,2,4-Trichlorobenzol genutzt. Das Besondere an diesem Verfahren ist die Durchführung bei einer Temperatur von 150 °C. Diese hohe Temperatur ist notwendig, um Polyethylen (PE) in Lösung zu bringen. Während des Prozesses wird die Molmassenverteilung der Proben gemessen, was wichtige Informationen über die Polymerkettenlängen liefert.

Zusätzlich zur GPC wurde die Infrarotabsorption mittels FT-IR durchgeführt, um weitere Aussagen über die chemische Zusammensetzung der untersuchten Polymere zu gewinnen. Hier wurde je eine Schicht der verschiedenen Folien auf einen Rahmen gespannt und in den Lichtstrahl gebracht. Diese Methode basiert auf der Tatsache, dass verschiedene Polymere infrarote Strahlung auf unterschiedliche Weisen absorbieren, abhängig von den darin enthaltenen chemischen Bindungen. Die FT-IR Spektroskopie ermöglichte somit die Identifizierung der funktionellen Gruppen und Strukturen innerhalb der Polymere und trug zur Bestimmung ihrer chemischen Zusammensetzung bei. Die Kombination dieser beiden analytischen Verfahren, GPC und FT-IR, ermöglichte eine umfassende Charakterisierung der Folien einschließlich der Molmassenverteilung der Polymere und der chemischen Strukturinformationen.

2.2.1.2 Foliendicke

Für die Bestimmung der Foliendicke kamen zwei verschiedene Methoden zur Anwendung: die Mikrometerschraube und die Berechnung nach Flächengewicht.

Um die Dicke mittels Mikrometerschraube zu messen, wurden 16 Lagen einer Folie übereinandergelegt und die Dicke bestimmt. Diese Messung wurde an fünf verschiedenen Stellen der Folien wiederholt und aus den erzielten Ergebnissen der Mittelwert gebildet. Obwohl diese Methode sehr einfach in ihrer Anwendung ist, muss betont werden, dass sie anfällig für verschiedene Fehlerquellen sein kann. Zum Beispiel kann das Auftreten von Bläschen zwischen

den einzelnen Lagen zu einer Überbewertung der Dicke führen, während eine zu starke Kompression falsch niedrige Ergebnisse liefert. Aus diesem Grund wurde zusätzlich die Methode der Berechnung nach Flächengewicht angewendet. Bei dieser Methode wurde eine definierte Fläche der Folie, in diesem Fall 400 cm², ausgeschnitten und gewogen. Über die Dichte des jeweiligen Folienmaterials (*low-density* Polyethylen / (LD)PE mit einer Dichte von 0.925 g / cm³ als Standard-Referenzwert bzw. Polyurethan (PU) mit 1,24 g / cm³ für Folie G) konnte dann die Dicke der Folie berechnet werden. Bei der Anwendung der zweiten Methode war zu beachten, dass bei Folie E neben PE als Bestandteil auch Polyvinylidenchlorid (PvDC) identifiziert wurde. Hier war mit einer etwas größeren Dichte zu rechnen. Die statistische Auswertung des Zusammenhangs von Foliendicke zu Feuchtigkeits- bzw. Temperaturverlust erfolgte aufgrund der kleinen Stichprobe und der damit einhergehenden Annahme einer nicht Normalverteilung der Werte mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman. Die Berechnungen wurden mit MedCalc Version 4.31.010 durchgeführt.

2.2.2 Feuchtigkeitsverlust

Um die Folien auf Rückhalt von Feuchtigkeit zu testen, wurde ein Stofflappen (Größe ca. 20 x 20 cm ± 3 cm) genutzt, welcher gleichmäßig mit 20 ml Wasser getränkt wurde. Anschließend wurde dieser luftdicht in die zu testenden Folien A – G gewickelt. Um einen luftdichten Verschluss zu erreichen, wurden die zu testenden Folien 2,5-mal um den Lappen gewickelt (B, C, F) und die Plastikbeutel (A, D, E, G) wurden an der dafür vorgesehenen Öffnung verschlossen. Diese Päckchen wurden zum Zeitpunkt null gewogen. Im Anschluss erfolgte die Aufbewahrung in einem Wärmeschrank bei 37 °C (± 1 °C) über 23 h. Danach erfolgte die erneute Messung des Gewichts. Dieser Vorgang wurde für jede Folie sechsmal wiederholt. Zum Vergleich wurde die Messung des Gewichts nach 23 Stunden ohne Plastikfolie durchgeführt.

2.2.3 Wärmeverlust

Um den Wärmerückhalt der verschiedenen Folien zu testen und Unterschiede herauszuarbeiten, kamen zwei Aluminiumblöcke zur Anwendung. Jeder dieser Blöcke war mit zwei Temperatursonden ausgestattet: Eine befand sich an der Oberfläche des Blocks, während eine weitere im Inneren des Blocks angebracht war. Mit Gewichten von 548 g und 983 g ähnelten die Blöcke dem Gewicht von *VLBW*-Kindern. Zunächst erfolgte die Erwärmung eines Blocks auf eine Zieltemperatur von 36,9 ± 1,6 °C (eine annähernd der Körpertemperatur entsprechenden Temperatur) mittels eines Inkubators. Nach Erreichen der Zieltemperatur wurde der Block dem Inkubator entnommen und umgehend in eine Folie gewickelt. Dabei war

zu beachten, dass die Folien dem Block eng anlagen (d.h. keine Luftkissenbildung zwischen Folie und Aluminiumoberfläche), genau einmal um den Block gewickelt wurden (d.h. keine Doppellage der Folie) und keine freiliegende Oberfläche des Aluminiumblocks mehr sichtbar war. Dieser in Folie gewickelter Block wurde anschließend der vor Ort herrschenden Raumtemperatur ausgesetzt. Im weiteren Verlauf fanden minütlich Temperaturmessungen über einen Zeitraum von etwa 90 Minuten statt. Die Messungen wurden von einem Patientenmonitor aufgezeichnet. Von Interesse für die Betrachtung im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Abfall der Temperatur um 2 bzw. 5 °C definiert. Die Messungen wurden pro Folie (A – G) und Aluminiumblock insgesamt sieben Mal wiederholt. Zum Vergleich wurde ebenfalls der Temperaturabfall ohne die Verwendung von einer Folie gemessen.

3 Ergebnisse

3.1 Mikrobiologie

Für die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie erfüllten im Zeitraum von Januar 2013 bis November 2013 75 Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500g und/oder einer SSW <32 die Einschlusskriterien. Diese Kinder waren allesamt via Kaiserschnitt im Perinatalzentrum der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) geboren worden. Es konnten 27 dieser 75 Kinder in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Für die anderen 48 Kinder war zum Zeitpunkt der Geburt kein Studienpersonal vorhanden und eine Konservierung der Folie nach Abnahme und das Durchführen der Abschwemmung zu einem späteren Zeitpunkt hätten die Ergebnisse verfälscht.

Wie beschrieben erfolgte eine standardmäßige Erstversorgung dieser kleinen frühgeborenen Kinder. In diesem Rahmen wurden alle Kinder für die Zeit der Versorgung im Kreißsaal und den weiteren Transport auf die neonatologische Intensivstation in die zu diesem Zeitpunkt in der UMG verwendete Plastikfolie gewickelt. Das Studienkollektiv hatte eine durchschnittliche Gestationswoche von $27,7 \pm 2,6$ SSW sowie ein mittleres Geburtsgewicht von 1070 ± 322 g. Im Durchschnitt bestand eine Haut-zu-Folienkontaktzeit von $51 \pm 10,5$ Minuten. Es handelte sich in neun Fällen um weibliche und in 18 Fällen um männliche Frühgeborene. In 15 Fällen hatte die Mutter eine pränatale Antibiotikatherapie erhalten. Zudem entwickelten etwa 56 % der eingeschlossenen Kinder eine *EOS* und 15 % zeigten eine *LOS*. Bei Betrachtung aller Kinder ($n = 75$) des Untersuchungszeitraums fiel dieser Wert deutlich niedriger aus: 41 % entwickelten eine *EOS* und nur 7 % eine *LOS* (Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientenkollektiv

		Alle Kinder des Untersuchungszeitraum (n=75)	Nicht eingeschlossene Kinder (n=48)	Studienkollektiv (n=27)	p
Gestationswoche	[Woche]	28,8 ± 2,6	29,4 ± 2,5	27,7 ± 2,6	0,06
Geburtsgewicht	[g]	1202 ± 423,3	1276 ± 454,3	1070 ± 321,8	0,14
Geschlecht weiblich	[n]	33	24	9	0,46
Amnionitis	[n]	13	4	9	0,15
Early-onset Sepsis	[n]	31	16	15	0,29
Dokumentierter vorzeitiger Blasensprung	[n]	---	---	6	---
Late-onset Sepsis	[n]	5	1	4	0,38
Pränatale Antibiotikatherapie (i.v.)	[n]	25	10	15	0,08
Kontaktzeit Folie	[min]	---	---	51 ± 10,5	---
Positive Kultur (Folie)	[n]	---	---	24	---

Patientencharakteristik aller in Frage kommenden Patienten und unser Studienkollektiv im Zeitraum 01/2013 – 11/2013

Nachdem die Erstversorgung im Kreißsaal abgeschlossen war, erfolgten der Transport auf die NICU und die Entfernung der Folie. Die zu untersuchende Stelle wurde zuvor markiert und ein Abschwemmverfahren sowie die anschließende Filtration der Lösung durchgeführt. Im Anschluss wurden die Agarplatten mit der filtrierten Lösung beimpft und über einen Zeitraum von 24 bzw. 48 Stunden bei 37 bzw. 27 °C inkubiert (2.1.2).

In 24 der insgesamt 27 Fällen zeigte sich nach der Inkubation ein positives Bakterienwachstum auf den Folien, während nur in drei Fällen die Kulturen steril blieben. Pro Folie konnten bis zu sechs verschiedene Erreger kultiviert werden. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Staphylokokken, darunter *Staphylococcus epidermidis* in elf von 27 Proben (24 % aller kultivierter Erreger), *Staphylococcus capitis* (7 %), *Staphylococcus hominis* (2 %) und *Staphylococcus lugdunensis* (4 %). Das zweithäufigste Wachstum zeigten Hefen mit einer Häufigkeit in acht von 27 Proben (17 %). Außerdem konnten vereinzelt *Pseudomonas aeruginosa* (4 %) und Bacillus species (11 %) nachgewiesen werden. Das stärkste Wachstum im Sinne von der Anzahl der Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) zeigten in dieser Studie die nicht näher bestimmten (n.n.b.) aeroben Sporenbildner (KBE 277), gefolgt von *S. epidermidis* (KBE 100). (Tabelle 4/Abbildung 1, Tabelle 4)

Um eine mögliche Kontamination der Folien bereits vor Gebrauch auszuschließen, wurde auch mit unbenutzten Folien wiederholt das Abschwemmverfahren durchgeführt. In drei von vier Fällen waren die Proben nach der Inkubation steril. Lediglich in einem Fall wurde ein schwaches Wachstum von zwei KBE von gram-positiven Sporenbildnern (n.n.b.) nachgewiesen. Die Luftkeimsammlungen und Abstriche der Umgebung, welche während des Untersuchungszeitraums durchgeführt worden waren, zeigten diesen Erreger nicht.

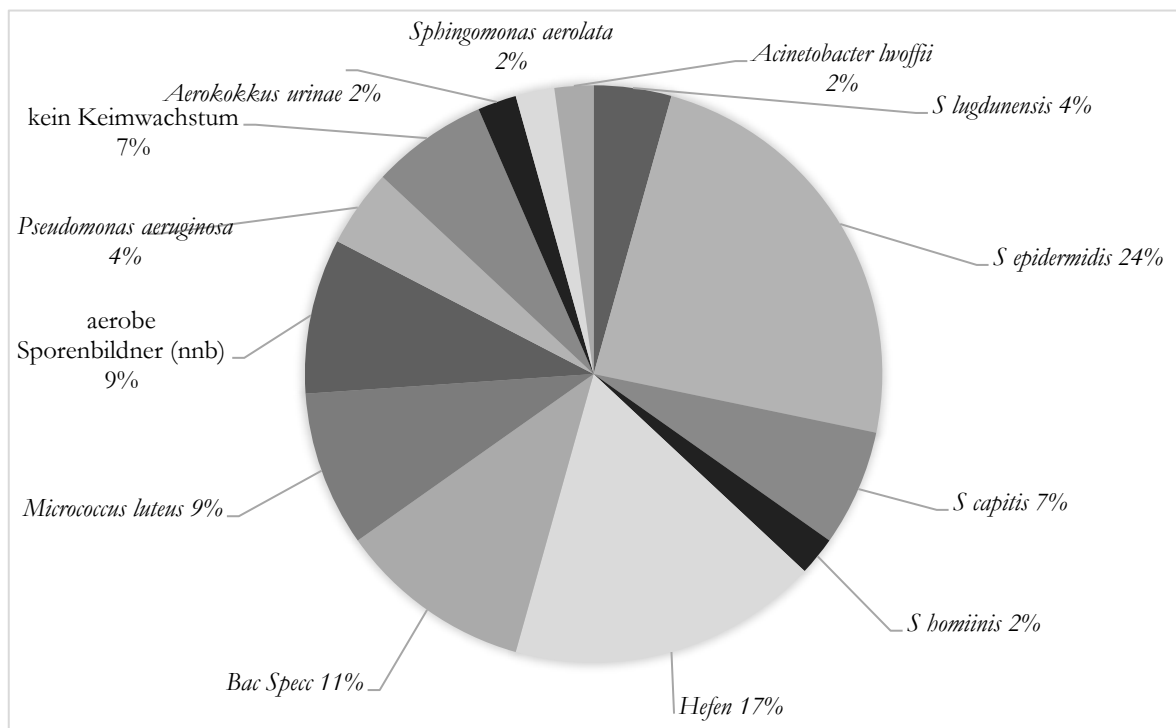


Abbildung 1: Kulturwachstum Dargestellt sind die prozentualen Anteile an Erregern, welche insgesamt in 27 Proben kultiviert werden konnten.

Tabelle 4: Erregerwachstum mit KBE

Erreger	Anzahl positiver Nachweise [n = 27]	Anzahl aller KBE in allen untersuchten Folien
<i>S. lugdunensis</i>	2	7
<i>S. epidermidis</i>	11	100
<i>S. capitis</i>	3	12
<i>S. hominis</i>	1	3
Hefe	8	43
<i>Bacillus species</i>	5	22
<i>Micrococcus luteus</i>	4	16
Aerobe Sporenbildner (n.n.b.)	4	277
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3
<i>Aerococcus urinae</i>	1	4
<i>Sphingomonas aerolata</i>	1	3
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1

Gezeigt werden die nach Verwendung der Folien nachgewiesenen Erreger der 27 ausgewerteten Folien. Die mittlere Spalte zeigt die Häufigkeit der Kultivierung, die rechte Spalte zeigt die Gesamtzahl aller Koloniebildenden Einheiten (KBE)

Die Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen zeigten kein Erregerwachstum auf den Sedimentationsplatten der neonatologischen Intensivstation. Die Sedimentationsplatten aus dem Erstversorgungsraum zeigten ein Wachstum von *Aerokokus urinae* mit KBE von 15 bzw. 4.

Die Umgebungsuntersuchungen mittels Luftkeimsammlung im Kreißsaal konnte in allen Fällen ein Erregerwachstum nachweisen: Hier zeigte sich in allen Proben *S. epidermidis*, in 6/7 Proben *Aerokokus spp.* und in 3/7 Proben aerobe Sporenformer (n.n.b.) (Abbildung 2).

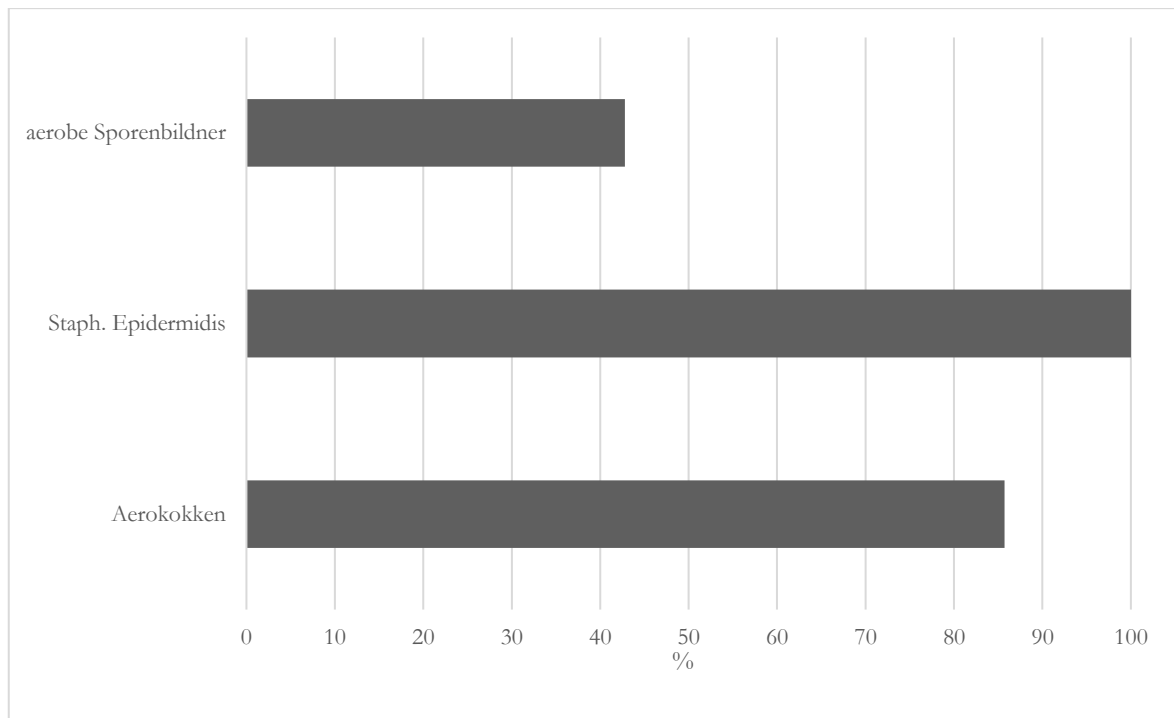


Abbildung 2: Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen Dargestellt sind die in den Umgebungsuntersuchungen mittels Luftkeimsammlung kultivierten Bakterien in %

3.2 Folienanalyse

Bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Produkten handelte es sich in drei Fällen um einfache Folien und in vier Fällen um bereits zum Beutel vorgeformte Folien. Im letzteren Fall fand sich zweimal ein Band zum Verschluss des Beutels an der Beutelöffnung. Im Rahmen der Untersuchungen zeigten sich bei beiden Folientypen Vor- und Nachteile in der Anwendung: einfache Folien (wie während des Studienzeitraums in Göttingen verwendet) zeigten sich flexibler in der Anwendung, insbesondere konnte die Größe individuell angepasst und so ein enger Hautkontakt gewährleistet werden. Auch war hier ein leichteres Öffnen und ein Wiederverschließen im Rahmen der Erstversorgung möglich (zur Anlage eines peripheren oder zentralen Zugangs, Befestigen des Pulsoxymetriesensors etc.). Im Kreißsaal kam es kaum zum Verrutschen der Folie und damit einhergehend traten keine unbedeckten Hautpartien des Frühgeborenen auf. Dafür ließ sich eine solche Folie nach der Verwendung schwieriger von der unreifen Haut eines Frühgeborenen lösen. Auch bei der Verwendung der verschiedenen Produkte an den Aluminiumblöcken konnten einige Vor- und Nachteile beobachtet werden: Die Beutel lagen in der Regel nicht so eng an wie die einfachen Folien. Es kam außerdem zur Luftkissenbildung zwischen dem Aluminium und der Folie. Insgesamt war es in den Versuchen mit den Beuteln und den dickeren Produkten schwieriger, für die Erhebung der Daten zu Feuchtigkeits- und Temperaturverlust einen luftdichten Raum zu bilden.

3.2.1 Folienbestandteile

Mittels *high-temperature* GPC und Infrarotdetektion wurden die Bestandteile und Polymere der Folien bestimmt (2.2.1.1).

Die Untersuchungsergebnisse zu den Bestandteilen der verschiedenen Folien zeigten, dass von den insgesamt sieben Folien fünf ausschließlich aus PE bestanden. Bei einer der Folien wurde zusätzlich ein Anteil von PVdC nachgewiesen. Des Weiteren wurde bei einer der Folien Polyurethan festgestellt. Polyurethan ist ein Kunststoff, der sich aus den Monomeren 4,4'-Bis(isocyanatophenyl)methan und 1,4-Butandiol zusammensetzt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Foliencharakteristika

Folie	Material	Folie/Beutel
A	PE	Beutel
B	PE	Folie
C	PE	Folie
D	PE	Beutel
E	PE + PVdC	Folie
F	PE	Folie
G	PU	Beutel

Die Tabelle zeigt die Inhaltsstoffe (mittlere Spalte) der getesteten Folien (A – G). Die rechte Spalte führt auf, ob es sich um eine einfache Folie oder ein Produkt in Beutelform handelt. (PE: Polyethylen, PVdC: Polyvinylidenchlorid, PU: Polyurethan)

3.2.2 Foliendicke

Die Dicke der Folien wurde wie zuvor beschrieben auf zwei unterschiedliche Arten bestimmt: Die erste Messung erfolgte durch die Mikrometerschraube. Da hier verschiedene Fehlerquellen möglich sind, erfolgte eine weitere Messung durch Wiegen und Berechnung des spezifischen Gewichts (2.2.1.2).

Die Messung der Foliendicke mittels Mikrometerschraube ergab für die dünnste Folie 9 μm (Folie B), dicht gefolgt von Folie C mit 11 μm . Die dickste Folie lag bei 65,8 μm (Folie G).

Die Messungen der Dicke über die Bestimmung des spezifischen Gewichts zeigte annähernd identische Ergebnisse: Hier gab es eine Streuung von 6,9 μm von der dünnsten Folie (Folie B) bis zu 62,6 μm bei der dicksten Folie (Folie G).

Insgesamt zeigten die beiden Messungen vergleichbare Ergebnisse bei den Folien A, D und F. Auch bei Folie E, welche als Bestandteil ebenso PVdC aufwies, zeigten sich nahezu identischen Werte der Dicke in den beiden Messmethoden. Daher ist hier der PVdC-Anteil dieser Folie als gering einzuordnen. Bei den zwei dünnsten Folien (B und C) gab es größere Unterschiede in den Messungen (von 23 % bzw. 19 %), welche am ehesten methodisch bedingt zu sehen sind: So führen Luftpneinschlüsse zwischen den Folienschichten zu einer Überbewertung der Dicke, eine zu starke Kompression hingegen kann zu falsch niedrigen Ergebnissen führen. Ebenso zeigte sich bei der dicksten Folie ein größerer Unterschied von 3,2 μm zwischen den Messungen. (Abbildung 3).

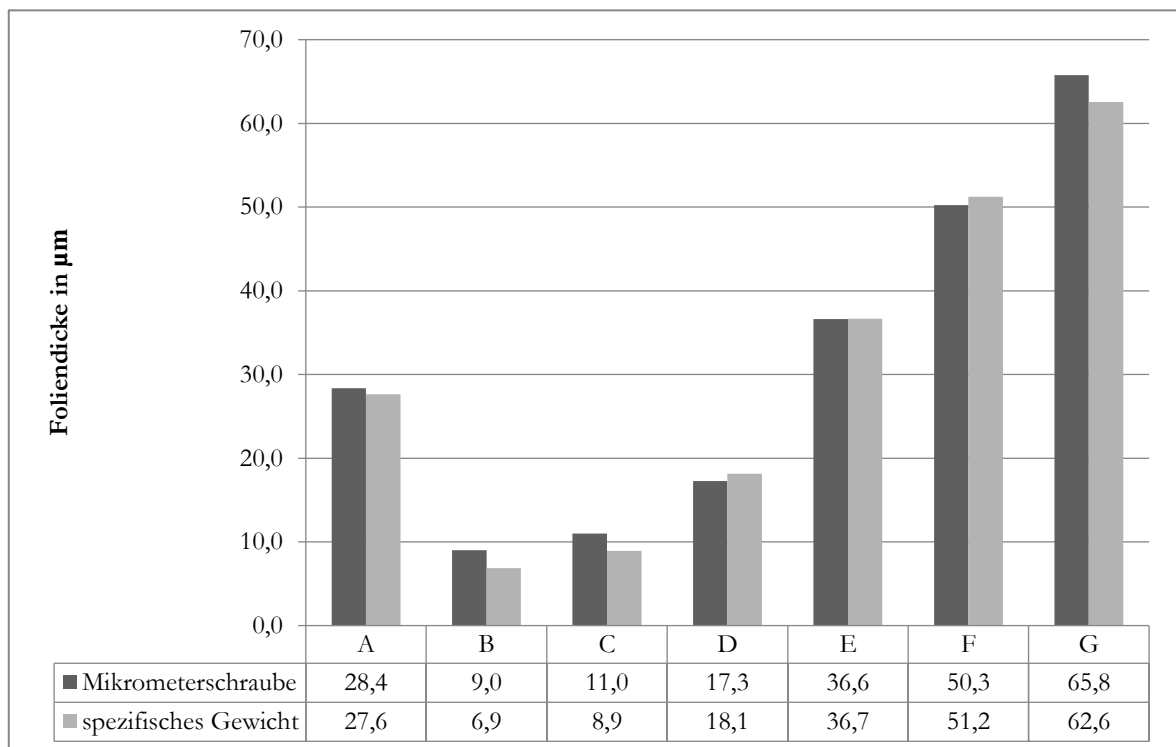


Abbildung 3: Dicke der 7 Folien A – G Darstellung der durch zwei Verfahren gemessenen Foliendicken im Vergleich: Messung mit Mikrometerschraube und Berechnung des spezifischen Gewichts (Reuter et al. 2022)

3.3 Feuchtigkeitsverlust

Insgesamt lagen für die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit sieben Folien verschiedener Hersteller vor. Hierbei handelte es sich sowohl um Medizinprodukte, die speziell für die Erstversorgung besonders kleiner Frühgeborener entwickelt wurden, sowie um Produkte der Lebensmittelindustrie.

Für die Untersuchungen wurde ein mit 20 ml Wasser getränkter Lappen in eine der sieben Folien gewickelt. Im Anschluss wurde dieser für einen Zeitraum von 23 Stunden in einen Wärmeschrank bei einer konstanten Temperatur von 37 ± 1 °C gelegt (2.2.2). Diese

Untersuchungen zeigten, dass ohne die Verwendung von Folien im Durchschnitt ein Flüssigkeitsverlust von $20,3 \pm 0,2$ g innerhalb von 23 h auftrat. Mit der Anwendung aller Folien konnte dieser deutlich reduziert werden: mit der effektivsten Folie (Folie F) auf $0,6 \pm 1,2$ g innerhalb 23 Stunden. Im Durchschnitt zeigten die Folien A – F einen Verlust von weniger als 5 g innerhalb von 23 h. Die Folie G hingegen zeigte mit $10,7 \pm 0,7$ g einen deutlich höheren Verlust als alle anderen (Abbildung 4).

Eine Korrelation zwischen Foliendicke und Feuchtigkeitsverlust war nicht vorhanden (Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = -0,17$; $p = 0,66$).

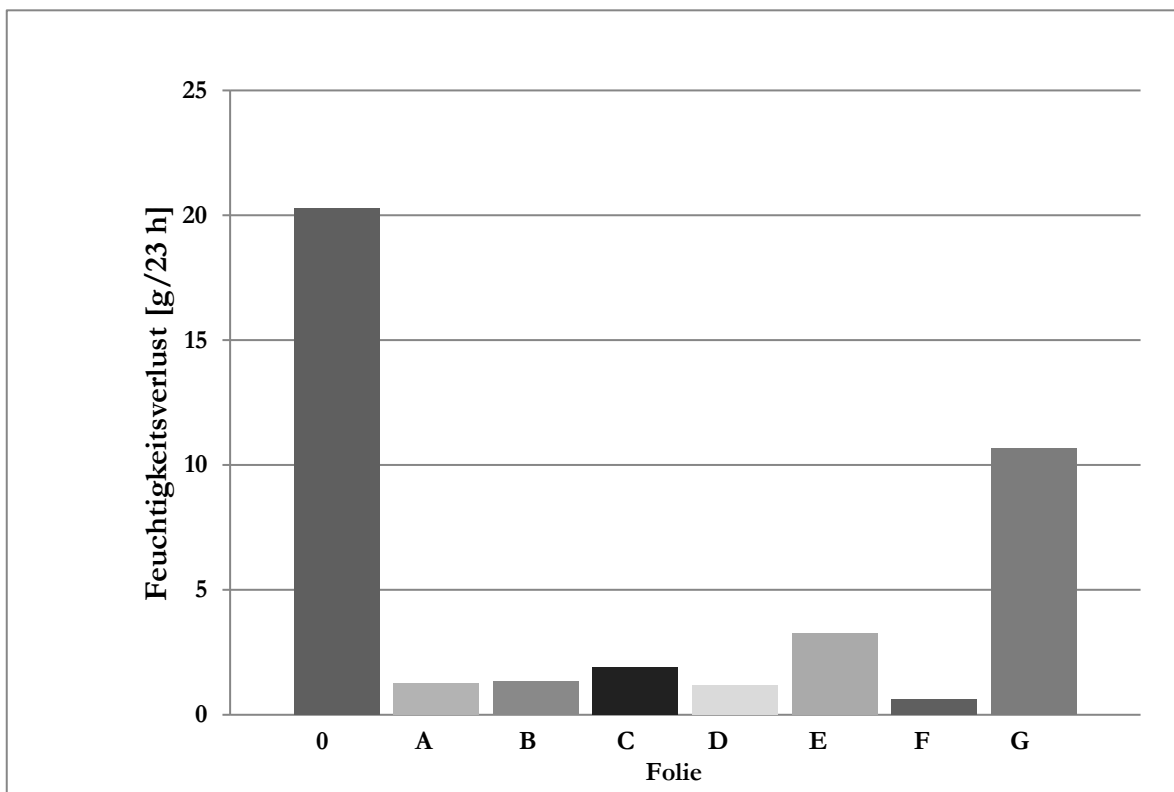


Abbildung 4: Feuchtigkeitsverlust Dargestellt ist der Feuchtigkeitsverlust der sieben getesteten Folien (A – G) über einen Zeitraum von 23 Stunden nach Tränkung eines Lappens mit 20 ml Wasser. Zum Vergleich der Verlust des Lappens ohne Umwicklung mit Folie (0) (Reuter et al. 2022)

3.4 Wärmeverlust

Es wurden zwei Aluminiumblöcke von 548 bzw. 983 g bis auf eine Temperatur von $36,9 \pm 1,6$ °C erwärmt und anschließend in eine der sieben Folien gewickelt. Dann wurden sie der Raumtemperatur ausgesetzt und der Temperaturabfall über zwei am Aluminiumblock angebrachte Messsonden minütlich gemessen. Die Messungen wurden nacheinander an den vorliegenden Folien durchgeführt. Pro Folie erfolgten sieben Messungen (2.2.3). Sechs der Folien waren zum Testzeitpunkt in verschiedenen Level-I-Neonatologiezentren in Niedersachsen in Gebrauch, eine wurde aufgrund von Lieferengpässen ausgetauscht.

Zwischen den sieben getesteten Folien zeigten sich große Unterschiede bezüglich des Wärmerückhalts: Ohne Folie zeigte der 983 g Block einen Temperaturabfall der Oberfläche von 2 °C innerhalb $4,7 \pm 1,5$ Minuten. Bei allen Messungen mit Folie zeigte sich diese Zeit bis auf ein Maximum von $8,9 \pm 1,8$ Minuten (Folie F) verlängert. Den geringsten Wärmerückhalt zeigte Folie G mit einem Temperaturabfall um 2 °C an der Oberfläche innerhalb $6 \pm 1,1$ Minuten.

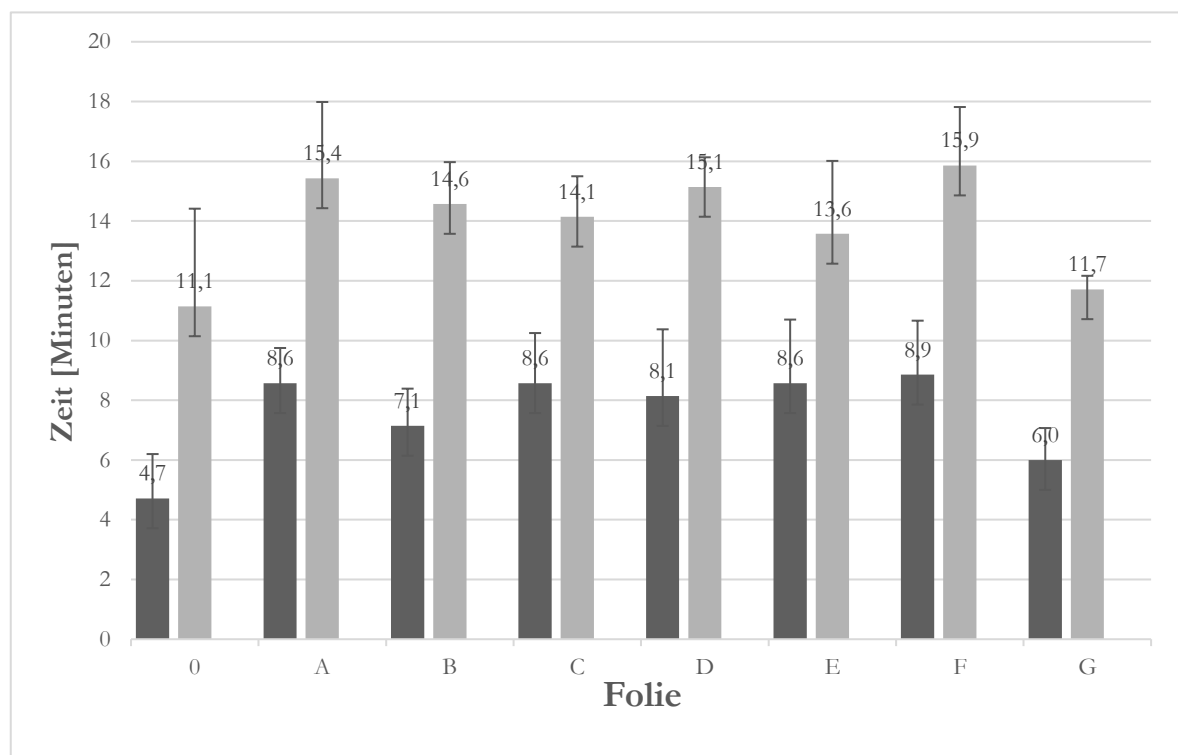


Abbildung 5: Temperaturabfall des 983 g Blocks um 2 °C

Temperaturabfall des 983 g Blocks um 2 °C, gemessen an der Oberfläche (dunkle Säule) sowie des Kerns (helle Säule). Ohne Folie (0) sowie mit Folie (A-G) mit Standardabweichung.

Der Kern des Blocks A zeigte einen langsameren Temperaturabfall: Hier waren es im Mittel $11,1 \pm 3,3$ Minuten für eine Abkühlung um 2 °C ohne Folie. Die effektivste Folie (F) zeigte eine

Abkühlzeit von $15,9 \pm 2$ Minuten, wohingegen die am schlechtesten abschneidende Folie bereits nach $11,7 \pm 0,5$ Minuten um 2 °C abgekühlt war (G) (Abbildung 5).

Ein Verlust von 5 °C zeigte sich ohne Folie nach $27,6 \pm 8,3\text{ °C}$ an der Oberfläche des 983 g Blocks. Hier zeigte sich mit den Folien eine Varianz von maximal $43 \pm 6,7$ Minuten (Folie F) und minimal $30 \pm 1,8$ Minuten (Folie G). Die Kerntemperatur zeigte einen Abfall um 5 °C nach $34,7 \pm 10,7$ Minuten, welcher auf maximal $50,0 \pm 9,9$ Minuten und minimal $35,7 \pm 1,7$ Minuten verlängert wurde (Abbildung 6).

Es zeigte sich keine Korrelation von Temperaturverlust des 983 g Blocks und Foliendicke (Korrelationskoeffizient nach Spearman für 2 °C im Kern $r = -0,14$ und $p = 0,73$; für 2 °C der Oberfläche $r = 0,14$ und $p = 0,73$. Für 5 °C im Kern $r = -0,68$ und $p = 0,1$; für 5 °C der Oberfläche $r = -0,12$ und $p = 0,78$).

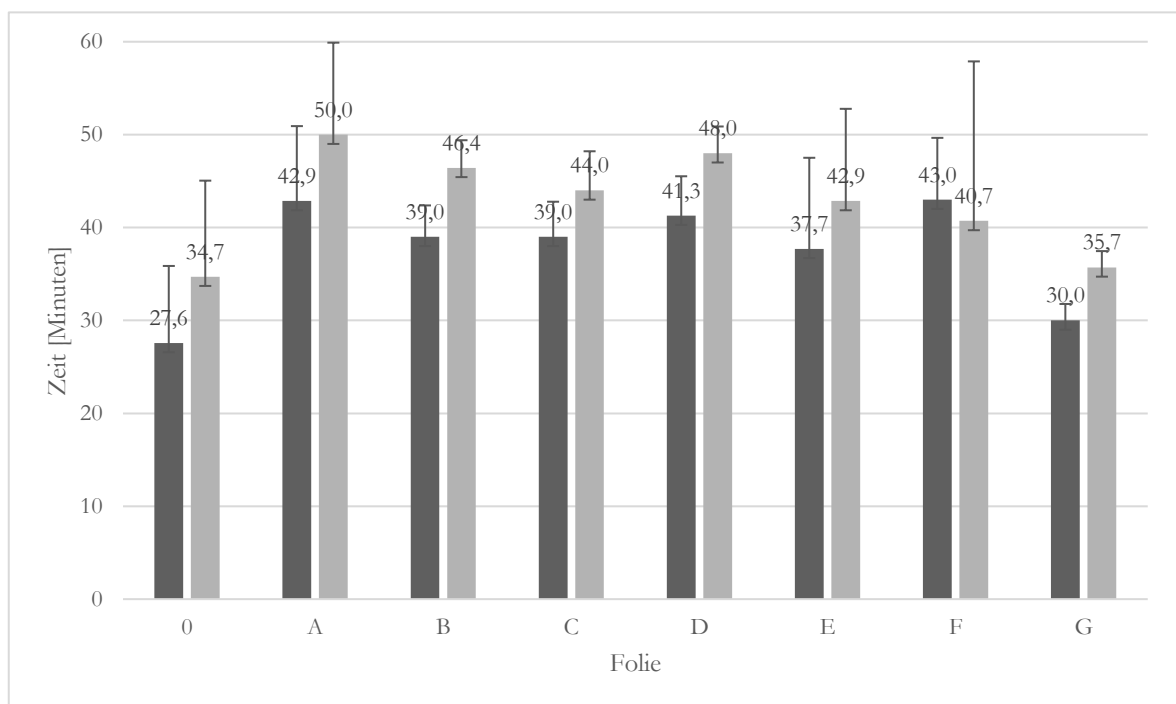


Abbildung 6: Temperaturabfall des 983 g Blocks um 5 °C

Temperaturabfall des 983 g Blocks um 5 °C , gemessen an der Oberfläche (dunkle Säule) sowie des Kerns (helle Säule). Ohne Folie (0) sowie mit Folie (A-G) mit Standardabweichung.

Die Messungen mit dem kleineren 548 g Block zeigten ähnliche Ergebnisse: Ohne Folie zeigte sich ein oberflächlicher Temperaturverlust von 2 °C im Mittel innerhalb $3,7 \pm 1,4$ Minuten. Eine Folie (F) konnte diese Zeit bis auf $7,9 \pm 1,6$ Minuten verlängern. Am wenigsten effektiv zeigte sich die Folie mit einem Verlust von 2 °C innerhalb $5,4 \pm 0,9$ Minuten.

Der Temperaturverlust im Kern um 2 °C wurde ohne Folie innerhalb von $7,9 \pm 2,5$ Minuten erreicht. Auch hier konnte eine Folie diesen Verlust bis auf $12,3 \pm 2,7$ Minuten verlängern,

wohingegen bei der am wenigsten effektiven Folie dieser Verlust schon nach $6,7 \pm 0,5$ Minuten eingetreten war (Abbildung 7).

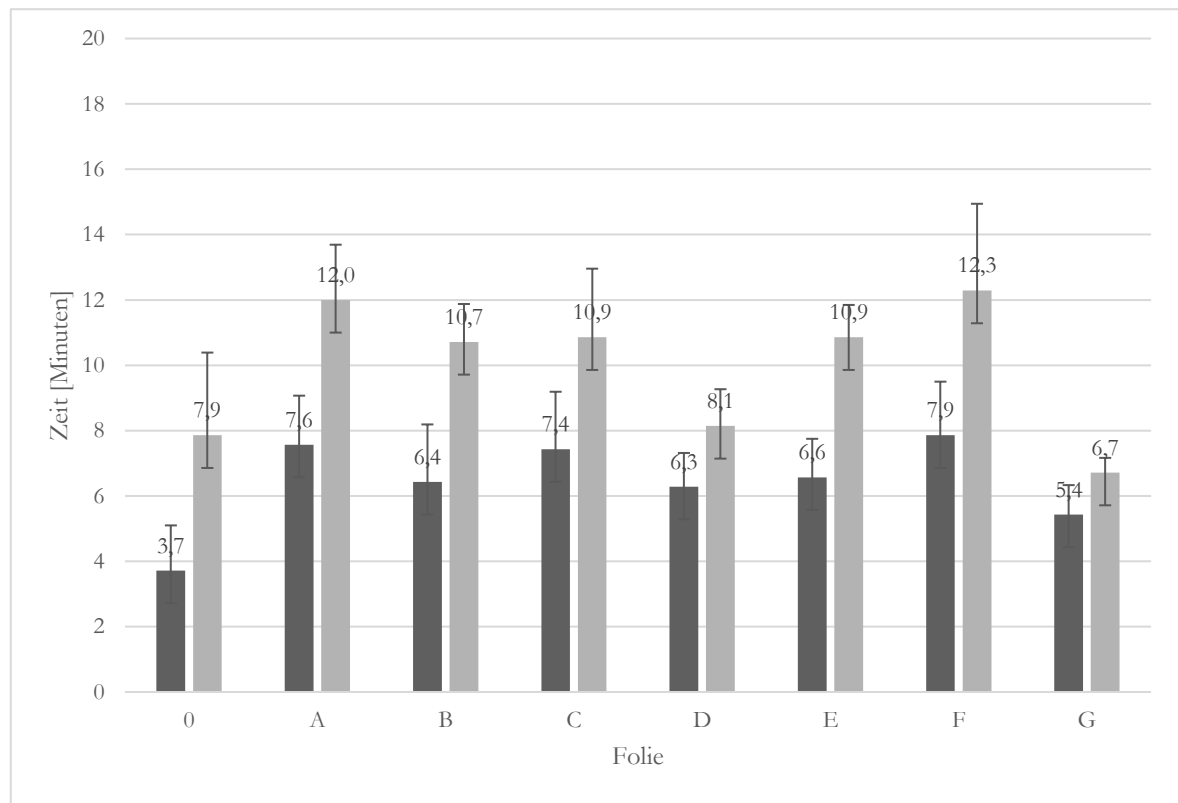


Abbildung 7: Temperaturabfall des 548 g Blocks um 2 °C

Temperaturabfall des 548 g Blocks um 2 °C, gemessen an der Oberfläche (dunkle Säule) sowie des Kerns (helle Säule). Ohne Folie (0) sowie mit Folie (A – G) mit Standardabweichung (Reuter et al. 2022)

Ein Verlust von 5 °C an der Oberfläche war bei dem 548 g Block ohne Folie nach $22,7 \pm 8,4$ Minuten eingetreten. Die effektivste Folie (A) konnte diese Zeit bis auf $37,9 \pm 4,4$ Minuten verlängern. Am wenigsten Wärmerückhalt zeigte Folie G mit nur $25,7 \pm 1$ Minuten. Im Kern zeigte sich ohne Folie nach $27,3 \pm 9,8$ Minuten ein Temperaturabfall von 5 °C. Mit Folie trat dieser frühestens nach $27,3 \pm 1,0$ Minuten (Folie G) auf. Am längsten dauerte der Abfall hier bei Nutzung der Folie A mit $42,6 \pm 4,8$ Minuten (Abbildung 8).

Es zeigte sich keine Korrelation von Temperaturverlust des 548 g Blocks und Foliendicke (Korrelationskoeffizient nach Spearman für 2°C im Kern $r = 0,06$ und $p = 0,88$; für 2°C der Oberfläche $r = 0,0$ und $p = 1$. Für 5°C im Kern $r = -0,14$ und $p = 0,73$; für 5°C der Oberfläche $r = -1,3$ und $p = 0,74$).

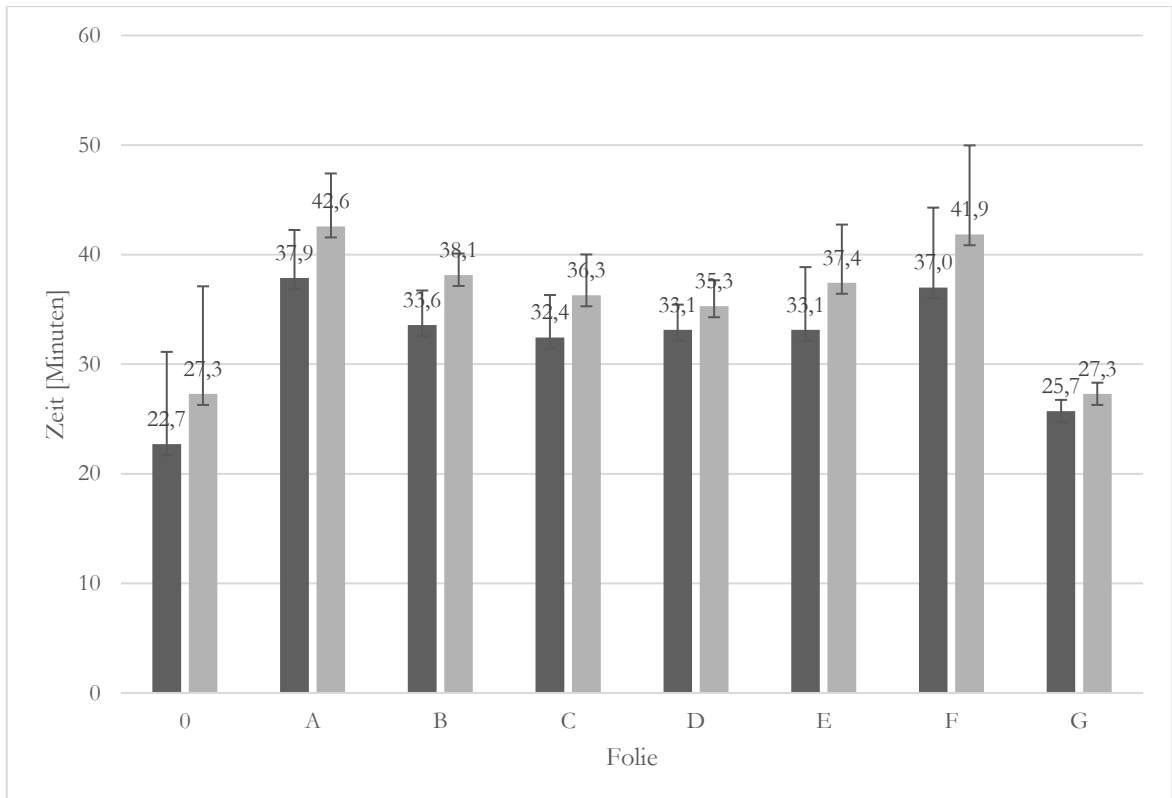


Abbildung 8: Temperaturabfall des 548 g Blocks um 5 °C

Temperaturabfall des 548 g Blocks um 5 °C, gemessen an der Oberfläche (dunkle Säule) sowie des Kerns (helle Säule). Ohne Folie (0) sowie mit Folie (A – G) mit Standardabweichung.

4 Diskussion

Schon seit längerer Zeit kennt man Plastikfolien als Haushaltsprodukt oder in der Lebensmittelindustrie. Bereits vor Jahrzehnten kam der Gedanke auf, dass diese Folien auch bei der Erstversorgung sehr kleiner Frühgeborener verwendet werden könnten, um eine stabilere Körpertemperatur aufrechtzuerhalten. Hier waren bis dahin Wärmelampen, Wärmematratze und Heizstrahler im Einsatz. Es konnte gezeigt werden, dass ein frühzeitiger Haut-zu-Haut Kontakt einen positiven Einfluss auf eine normale Körpertemperatur hatte (McCall et al. 2018) und die Anwendung von Haut-zu-Haut Kontakt mit zusätzlicher Anwendung der Folie das Auftreten einer moderaten bis schweren Hypothermie reduzieren konnte. Die Verwendung von Plastikfolien zur Unterstützung der Wärme- und Feuchtigkeitsregulation bei der Erstversorgung von *VLBW*-Frühgeborenen ist daher seit Jahren in internationalen Richtlinien inkorporiert (Aziz et al. 2020; Madar et al. 2021). Verschiedene Studien belegten, dass es sich hierbei um eine einfache und effiziente Methode handelt, um das Auftreten einer Hypothermie vor allem bei *VLBW*-Kindern zu reduzieren. Trotz jahrelanger Anwendung fehlten jedoch weitere Daten zur Sicherheit dieser Folien, insbesondere auch in Bezug auf mikrobielle Besiedelung und Erregerwachstum auf den Folien. Dies ist besonders besorgniserregend, da das Patientenkollektiv, nämlich Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500 g, bereits aufgrund der Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen.

Es existieren eine Vielzahl an Folien auf dem Markt, angefangen von handelsüblicher Frischhaltefolie aus der Lebensmittelindustrie bis hin zu speziell für medizinische Zwecke hergestellten Produkten. Letztere sind oft steril verpackt oder werden bereits als Beutel produziert, um das Frühgeborene hineinzulegen. Doch auch hier fehlten die Daten bezüglich Inhaltsstoffen, Feuchtigkeits- und Wärmerückhalt.

Insgesamt zeigte sich, dass die Verwendung von Plastikfolien, wie sie aktuell in den Leitlinien empfohlen wird, zwar vielversprechend ist, aber weiterhin intensiver Untersuchungen bedarf, um die Sicherheit und Effektivität in der Praxis zu gewährleisten und eine klare Empfehlung für die Auswahl und den Einsatz von Folienprodukten in der neonatologischen Versorgung geben zu können.

4.1 Mikrobiologie

In dieser prospektiven Studie wurde ein Folienfabrikat, welches im Zeitraum 01/2013 – 11/2013 während der Erstversorgung von *VLBW*-Kindern in der UMG zur Anwendung kam, auf bakterielle Erreger und Pilze nach der Anwendung untersucht. Es ließen sich nach der

Anwendung in einem Zeitraum von weniger als einer Stunde während der Erstversorgung in 24 von 27 Fällen Erreger nachweisen. Darunter waren Koagulase-negative Staphylokokken (KNS, vorrangig *S. epidermidis*), welche bereits bei bis zu 40% der Neugeborenen im Mekonium nachweisbar (Moles et al. 2020) und zusätzlich auch der Hauptverursacher einer LOS des Neugeborenen sind (Hammoud et al. 2012; Flannery et al. 2022). Zusätzlich fanden sich *Pseudomonas* und Hefen, also ebenfalls potentielle Krankheitserreger für *VLBW*-Kinder.

Geht man bei dieser Folie von den hohen hygienischen Standards in der Lebensmittelindustrie aus, sollten die Frischhaltefolien vor Benutzung steril sein. Diese Annahme konnte in der Prüfung bestätigt werden. Bei drei von vier Fällen waren keine Erreger nachzuweisen. Lediglich im Abschwemmverfahren einer einzigen Folie konnten zwei KBE von sporenbildenden Bakterien (n.n.b.) nachgewiesen werden. Hier ist eine mögliche Kontamination durch die Umgebung oder das Personal als Ursache durchaus denkbar. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die primär sterilen Folien nach der Anwendung fast alle ein Erregerwachstum zeigten. Dies bedeutet, dass die *VLBW*-Kinder diesen Erreger für die Zeit des Folienkontaktes, also im Mittel $51 \pm 10,5$ Minuten, ausgesetzt waren und ein erhöhtes Risiko von Infektionen bestehen könnte. In diesem Zusammenhang muss bedacht werden, dass die Verdopplungszeit von *E. coli* bei 20 min (*in vitro*) liegt, die von *Pseudomonas aeruginosa* zwischen 1,9 – 2,4 Stunden (*in vitro*) (Gibson et al. 2018). Hier könnte also eine längere Applikation der Folie in Zusammenspiel mit der optimalen Umgebung (feuchte Wärme des Frühgeborenen/Erstversorgungseinheit) zu einem extremen bakteriellen Wachstum führen.

In dieser Studie wurden die Frühgeborenen alle für weniger als eine Stunde in eine Folie gewickelt. Alle bei der Erstversorgung Anwesenden trugen sterile Handschuhe und Schutzkittel. Trotzdem zeigte sich in fast allen Fällen ein Erregerwachstum: Es konnten verschiedene Bakterien mit KBE von bis zu 140 nachgewiesen werden. Ebenso konnten in mehreren Fällen Hefepilze kultiviert werden. Die Umgebungsuntersuchungen zeigten vereinzelt und in geringem Ausmaß *S. epidermidis* oder aerobe Sporenbildner. Diese könnten in einigen Fällen als Ursache der kontaminierten Folien in Betracht gezogen werden. Bei den weiteren 19 der 27 Folien zeigten sich jedoch Erreger, welche zuvor nicht in der Umgebungsuntersuchung nachgewiesen werden konnten. Hier ist denkbar, dass die Besiedelung der Folien durch die Mutter, also bereits intrauterin, entstand, da eine Erregerübertragung im Rahmen einer steril durchgeführten Sectio sehr unwahrscheinlich ist. Daten aus verschiedenen Studien lassen annehmen, dass bei mehr Frühgeborenen eine asymptomatische Erregerbesiedelung vorliegt als bisher angenommen (Carroll et al. 1996; Goldenberg et al. 2008b). Eine andere denkbare Erregerquelle könnte das Personal sein, welches sich während der Wartezeit kontaminiert hat. Unabhängig von der

Herkunft der in dieser Studie nachgewiesenen Erreger ist aufgrund der potentiellen Kontamination der Folien kurz vor oder während der Erstversorgung eine möglichst kurze Verweildauer dieser Folien auf *VLBW*-Kindern zu empfehlen.

In dem Abschnitt dieser Studie, der die Erregerbesiedelung der Folien nachweisen sollte, kam die in der Neonatologie der UMG bei der Erstversorgung genutzte Folie zur Anwendung. Hierbei handelte es sich um ein Produkt aus der Lebensmittelindustrie. Diese Folie wurde bei der Vorbereitung der Erstversorgungseinheit von der Rolle abgetrennt und auf die Einheit gelegt. Das frisch entbundene Frühgeborene wurde von der Hebamme auf die Folie gelegt und diese enganliegend um das Kind gewickelt. Hier war es wichtig, das Kind unter Aussparung des Gesichtes komplett in Folie zu wickeln, um die Temperatur möglichst gut halten zu können.

4.2 Foliendicke und Material

Die Daten dieser Arbeit zeigten eine Varianz der Foliendicke von der dünnsten mit 6,9 μm bis zur dicksten mit 62,6 μm . Insgesamt waren die Werte der zwei Messmethoden ähnlich, lediglich die dünnsten und dickste Folien zeigten abweichende Ergebnisse in den zwei Messungen. Diese sind am ehesten auf Fehlerquellen wie z.B. eingeschlossene Luftkissen oder eine zu starke Kompression durch die Mikrometerschraube zurückzuführen. Die Folien bestanden in fünf von sieben Fällen aus PE (Folien A, B, C, D, F), in einem Fall aus PE mit einem Anteil PVdC (Folie E) und in einem Fall aus PU (Folie G). Bei Polyurethan handelt es sich um ein Polykondensationsprodukt der Monomere 4,4'-Bis(isocyanatophenyl)methan und 1,4-Butandiol. Beide Monomere sind physiologisch nicht unbedenklich. 1,4-Butandiol kann im Körper zu Gammahydroxybuttersäure umgesetzt werden, die narkotisierend wirken kann. 4,4'-Bis(isocyanatophenyl)methan hat nachgewiesen einen Einfluss auf den Respirationstrakt und kann hier Irritationen bis hin zu Asthma bronchiale auslösen. Zudem steht es im Verdacht, krebserregend zu sein (Bolognesi et al. 2001). Zwar ist das Polymer an sich unbedenklich, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass nicht-polymerisierte Reste des Ausgangsstoffes im Endprodukt verbleiben und gegebenenfalls durch die sehr durchlässige Haut eines frühgeborenen Kindes resorbiert werden. Neben der schlechten Fähigkeit, Wasser und Temperatur zu halten, sind die möglichen toxischen Eigenschaften einer PU-enthaltenden Folie ein zusätzlicher Grund, sie grundsätzlich nicht weiter bei der Erstversorgung *VLBW*-Kinder anzuwenden. Auch andere hydrophile Plastikfolien wie z.B. Zellophan sollten aufgrund der erhöhten Wasserdurchlässigkeit keine Anwendung in der Erstversorgung Frühgeborener finden.

Weiche Folien, wie bei der Anwendung im Kreißsaal oder in der Lebensmittelindustrie, beinhalten häufig auch Weichmacher. Diese können durch die Haut bzw. Schleimhaut aufgenommen und deren Metabolite im Urin nachgewiesen werden. Eine Studie zeigte bereits bei Neonaten, welche über einen längeren Zeitraum im Rahmen des klinischen Settings verschiedenen Plastikmaterialien ausgesetzt waren, eine höhere Exkretion von Weichmachermetaboliten im Urin (Calafat et al. 2004). Auch die möglichen toxischen Auswirkungen solchen Materials wurden bereits in verschiedenen tierexperimentellen Studien gezeigt (Lovekamp-Swan und Davis 2003; Gray und Gangolli 1986). Daher sollten auch Folien, die Weichmacher wie PVdC enthalten (im Rahmen dieser Studie nur ein Produkt), nicht im Rahmen der Erstversorgung von Frühgeborenen genutzt werden.

Drei der in dieser Studie untersuchten Folien aus PE waren einfache Folien, bei den anderen vier handelte es sich um bereits vorgeformte Beutel, zum Teil bereits mit Band am oberen Rand versehen, um den Beutel zu verschließen. Bei beiden Produktarten stellten sich Vor- und Nachteile heraus: die einfachen Folien waren leichter in der Anwendung, insbesondere bei der Notwendigkeit, an bestimmte Körperteile während der Erstversorgung zu gelangen. Hier zeigte sich bei einem Plastikbeutel das Problem, dass man sie entweder zerschneiden oder das Kind wieder zum Teil hätte herausnehmen müssen. Bei den dünneren, einfachen Folien zeigte sich ein enges Anliegen am Kind sowie kaum versehentliches Verrutschen. Dafür ließen sie sich nach der Anwendung schwieriger von der noch unreifen Haut des Frühgeborenen entfernen. Je nach Dauer sind hier bei der Entfernung der Folien nach der Erstversorgung Verletzungen der Haut nicht auszuschließen. Die Beutel sowie die dickere, einfache Folie waren hingegen nicht enganliegend und ließen Platz für einen luftgefüllten Raum zwischen der Folie und der Haut des Frühgeborenen. Dieser Raum könnte den Flüssigkeitsverlust über die unreife Haut zusätzlich eindämmen und so ebenfalls zu einem niedrigeren Temperaturverlust des Kindes führen. Abgesehen von diesen Punkten zeigte sich in der Testung an den Aluminiumblöcken, dass es insgesamt mit den dickeren Folien, egal ob einfache oder als Beutel, schwieriger war einen verschlossenen Raum zu formen. Dies ist insbesondere zu beachten, wenn sich die Kinder – im Vergleich zu den in dieser Studie verwendeten Aluminiumblöcke – bewegen.

4.3 Wärme- und Feuchtigkeitsrückhalt

Die Hypothermie des Frühgeborenen ist ein eindeutiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität (Costeloe et al. 2000). Ein hierbei wichtiger Punkt der zum erhöhten Temperaturverlust der Kinder nach Geburt führt, ist die noch unreife Haut und die damit einhergehende erhöhte Evaporation (WHO 1997; Lyon und Freer 2011). Im Rahmen dieser prospektiven Studie

konnten große Unterschiede in Wärme- und Feuchtigkeitsrückhalt von verschiedenen Folien herausgearbeitet werden. Zur Testung lagen insgesamt sieben Folien aus verschiedenen neonatologischen Zentren Niedersachsens vor.

Bereits in früheren Untersuchungen konnten Unterschiede in der Feuchtedurchlässigkeit verschiedener Folien, darunter u.a. PVdC und PE, in der Lebensmittelindustrie festgestellt werden (Steven und Hotchkiss 2002). Auch im Rahmen dieser Studie zeigten die Folien einen Wasserverlust innerhalb von 23 h in unterschiedlichem Ausmaß. Folie G zeigte im Rahmen dieser Studie trotz des dicksten Materials einen im Vergleich zu den anderen Folien bis zu dreifach höheren Wasserverlust. Eine generelle Korrelation zwischen Wärme- und Feuchtigkeitsverlust und Materialdicke konnte jedoch nicht gezeigt werden. Bei den Messungen des Temperaturabfalls zeigte ebenfalls Folie G einen im Vergleich zu den anderen Folien mit Abstand schlechteren Wärmerückhalt. Dies beruht am ehesten auf der Tatsache, dass Polyurethan als hydrophil gilt. Dadurch wird Wasser von der Haut des Kindes absorbiert und an der Außenseite wieder abgegeben. Diese Besonderheit von Polyurethan erklärt, warum dieser Stoff auch oft in der Herstellung von z.B. atmungsaktiver Kleidung genutzt wird. Diese für die Versorgung Frühgeborener ungewollte Eigenschaft besitzen PE oder PVdC nicht.

4.4 Limitation der Studie

Die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse sind für die Erstversorgung insbesondere sehr kleiner Frühgeborener von Bedeutung, obwohl sie aufgrund kleiner Probenanzahl gewisse Einschränkungen aufweisen. Eine der Herausforderungen bei der Datenerhebung im Bereich der Mikrobiologie war die oftmals kurzfristige Indikationsstellung zum Kaiserschnitt der *VLBW*-Kinder und die daraufhin nicht immer sofortige Verfügbarkeit des Studienpersonals. Nichtsdestotrotz konnte im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass es in den meisten Fällen zu einer Erregerbesiedelung kam. Die genaue Herkunft dieser Erreger konnte im Rahmen dieser Studie jedoch nicht herausgearbeitet werden und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Denkbar sind auf diesen Ergebnissen aufbauend weitere Untersuchungen des Personals und von mütterlichen Abstrichen. Es ist wichtig zu beachten, dass die getesteten Folien eine zufällige Auswahl aus verschiedenen Zentren in Niedersachsen darstellten und daher die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf andere Regionen in Deutschland oder Europa übertragen werden können. Dort kommen ggf. andere Produkte zum Einsatz. Des Weiteren waren im Rahmen dieser Studie primär keine weiterführenden Untersuchungen hinsichtlich der Aufnahme der unerwarteter Weise gefundenen, möglicherweise toxischen Bestandteilen der Folien durch die Frühgeborenen vorgesehen. Daher kann nur auf die aktuelle Studienlage

verwiesen werden, welche den möglichen toxischen Einfluss auf das respiratorische System und die potenzielle Karzinogenität von 4,4'-Bis(isocyanatophenyl)methan beschreibt.

Trotz dieser Limitationen sollten die hier vorgestellten Erkenntnisse und der diskutierte prinzipielle Nutzen sowie die Risiken bei der Anwendung von Folien während der Erstversorgung von *VLBW*-Kindern berücksichtigt werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Prozederes zu optimieren und die bestmögliche Versorgung für diese besonders vulnerable Patientengruppe zu gewährleisten.

5 Zusammenfassung

Die Erstversorgung von sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen stellt eine besonders anspruchsvolle Herausforderung in der Neonatologie dar. Neben der Stabilisierung der Atmung ist das Wärmemanagement eine zentrale und wichtige Aufgabe unmittelbar nach der Geburt. Dafür wird in den deutschen wie internationalen Leitlinien zur Erstversorgung von *very low birth weight*-Kindern seit Jahrzehnten neben der Verwendung von Wärmelampen, Wärmematratzen und der Aufrechterhaltung einer höheren Umgebungstemperatur auch die Anwendung von Plastikfolien empfohlen. Daher werden Frühgeborene <32 Schwangerschaftswochen seit vielen Jahren unmittelbar nach der Geburt in eine Folie gewickelt oder in einen Beutel platziert, ohne sie zuvor abzutrocknen. Die weitere Versorgung findet an den in die Folie gewickelten Kindern statt. Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass diese Vorgehensweise bei den Frühgeborenen zu einer stabileren Körpertemperatur führt und das Auftreten von Hypothermie und damit verbundenen Komplikationen reduziert. Jedoch fehlen bislang Daten sowohl zur Sicherheit dieser Anwendung hinsichtlich Kontamination und Erregerwachstum sowie der Inhaltsstoffe der verschiedenen verwendeten Folien als auch in Bezug auf die Effektivität im Wärme- und Feuchtigkeitsrückhalt verschiedener auf dem Markt erhältlicher Produkte.

Das Ziel dieser Studie war es, diese bislang fehlenden Daten zu generieren. Dazu wurden Folien getestet, die in den um die Universitätsmedizin Göttingen liegenden neonatologischen Zentren zum Beginn der Studie im klinischen Einsatz waren. Die hygienischen Aspekte der Anwendung einer Folie bei der Erstversorgung wurde an Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g und/oder einer Reife <32 Schwangerschaftswochen untersucht. Unabhängig davon wurden die Materialien der sieben verschiedenen Folien analysiert sowie *in vitro*-Tests zu Feuchtigkeits- und Wärmeverlust durchgeführt.

Dabei zeigte sich in 24/27 Fällen ein Erregerwachstum auf den verwendeten Folien, obwohl die Nutzungsdauer der Folien weniger als eine Stunde betrug. Neben Koagulase-negativen Staphylokokken konnten auch *Pseudomonas aeruginosa* und Hefen in zum Teil hoher Anzahl kultiviert werden. Dies könnte als ein Gesundheitsrisiko angesehen werden. Es ist jedoch unklar, ob der alleinige Erregernachweis als erhöhtes Infektionsrisiko zu deuten ist. Dennoch sollte die Anwendung der Folien zeitlich beschränkt sein.

Bei der Analyse der sieben Folien-Fabrikate zeigten sich große Unterschiede in der Dicke des Materials. Zwar konnten alle Folien den Wärme- bzw. Feuchtigkeitsverlust verzögern, allerdings gab es große Unterschiede in der Effektivität. Zwischen der Dicke der Folie und ihrer Wirksamkeit im Wärme- und Feuchtigkeitsrückhalt bestand keine Korrelation. Allerdings

konnte ein Produkt herausgefiltert werden, welches in diesen zwei Aspekten besonders schlechte Ergebnisse zeigte.

Bei der Betrachtung des Folienmaterials zeigte sich, dass in fünf der Folien Polyethylen verwendet wurde, in einer Folie zusätzlich ein geringer Anteil von Polyvinylidenchlorid und in einer Folie Polyurethan. Bei dieser Polyurethanfolie handelt es sich um ein Polykondensationsprodukt der Monomere 4,4'-Bis(isocyanatophenyl)methan und 1,4-Butandiol, welche in der Literatur als potenziell toxisch gelten. Aufgrund dieser Inhaltsstoffe und der schlechteren Ergebnisse dieser Folie im Wärme- und Feuchterückhalt muss von der weiteren Verwendung einer solchen Folie grundsätzlich abgeraten werden.

Insgesamt waren keine wesentlichen Unterschiede zwischen den anderen sechs Folien erkennbar, so dass keine eindeutige Empfehlung für ein bestimmtes Produkt ausgesprochen werden konnte. Die Studie legt jedoch nahe, dass die Auswahl und Anwendung von Folien sorgfältig geprüft werden sollte, insbesondere beim Wechsel eines Präparats, und dass Polyurethanfolien für den Einsatz bei kleinen Frühgeborenen grundsätzlich ungeeignet sind.

6 Literaturverzeichnis

Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, Magid DJ, Niermeyer S, Schmölzer GM, Szyld E, et al. (2020): Part 5: Neonatal resuscitation: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 142

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, et al. (2012): National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 379, 2162 - 2172

Bolognesi C, Baur X, Marczyński B, Norppa H, Sepai O, Sabbioni G (2001): Carcinogenic risk of toluene diisocyanate and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate: epidemiological and experimental evidence. *Crit Rev Toxicol* 31, 737 - 772

Brophy H, Tan GM, Yoxall CW (2022): Very low birth weight outcomes and admission temperature: does hyperthermia matter? *Children* 9, 1706

Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G (2004): Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 113, e429 - e434

Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH (1996): Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 103, 54 - 59

Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR, for the EPICure Study Group (2000): The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 106, 659 - 671

Croxatto A, Prod'hom G, Greub G (2012): Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev* 36, 380 - 407

Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, Nisar MI, Tapia MD, Pathirana J, Kochhar S, et al. (2017): Low birth weight: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* 35, 6492 - 6500

Da Mota Silveira SM, De Mello MJG, De Aruda Vidal S, De Frias PG, Cattaneo A (2003): Hypothermia on admission: a risk factor for death in newborns referred to the pernambuco institute of mother and child health. *J Trop Pediatr* 49, 115 - 120

- Duman N, Utkutan S, Kumral A, Koroglu TF, Ozkan H (2006): Polyethylene skin wrapping accelerates recovery from hypothermia in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 48, 29 - 32
- Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM (2022): Late-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics* 150, e2022058813
- Foster PMD (2006): Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 29, 140 - 147
- Frederiksen H, Kuiri-Hänninen T, Main KM, Dunkel L, Sankilampi U (2014): A longitudinal study of urinary phthalate excretion in 58 full-term and 67 preterm infants from birth through 14 months. *Environ Health Perspect* 122, 998 - 1005
- Gibson B, Wilson DJ, Feil E, Eyre-Walker A (2018): The distribution of bacterial doubling times in the wild. *Proc Biol Sci* 285:20180789
- Goldenberg Robert L, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008a): Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371, 75 - 84
- Goldenberg Robert L., Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, Hauth JC (2008b): The alabama preterm birth study: umbilical cord blood ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 198, 43.e1- 43.e5
- Gray TJB, Gangolli SD (1986): Aspects of the testicular toxicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect* 65, 229 - 235
- Hammoud MS, Al-Ta'iar A, Thalib L, Al-Sweih N, Pathan S, Isaacs D (2012): Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *J Paediatr Child Health* 48, 604 - 609
- Hu X, Wang L, Zheng R, Lv T, Zhang Y, Cao Y, Huang G (2018): Using polyethylene plastic bag to prevent moderate hypothermia during transport in very low birth weight infants: a randomized trial. *J Perinatol* 38, 332 - 336
- Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, Giordano D, Cecatti JG, Abdel Aleem H, Talegawkar SA, et al. (2017): The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med* 14, e1002220
- Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwartz TA, Wimmer JE (2009): Extremely low birth weight preterm infants lack vasomotor response in relationship to cold body temperatures at birth. *J Perinatol* 29, 814 - 821

- Kostandy RR, Ludington-Hoe SM (2019): The evolution of the science of kangaroo (mother) care (skin-to-skin contact). *Birth Defects Res* 111, 1032 - 1043
- Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, Barros F, Caulfield LE, Christian P, Fawzi W, et al. (2013): The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 13, S2
- Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, and the Neonatal Research Network (2007): Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 119, e643 - e649
- Laptook AR, Bell EF, Shankaran S, Boghossian NS, Wyckoff MH, Kandefor S, Walsh M, Saha S, Higgins R, Polin RA, et al. (2018): Admission temperature and associated mortality and morbidity among moderately and extremely preterm infants. *J Pediatr* 192, 53 - 59
- Li S, Guo P, Zou Q, He F, Xu F, Tan L (2016): Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during NICU in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11, e0156960
- Lovekamp-Swan T, Davis BJ (2003): Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect* 111, 139 - 145
- Lyon AJ, Freer Y (2011): Goals and options in keeping preterm babies warm. *Arch Dis Child* 96, 71 - 74
- Lyu Y, Shah PS, Ye XY, Warre R, Piedboeuf B, Deshpandey A, Dunn M, Lee SK (2015): Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA Pediatr* 169, e150277
- Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, Skåre C, Szczapa T, Te Pas A, Trevisanuto D, et al. (2021): European Resuscitation Council guidelines 2021: newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 161, 291 - 326
- McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L (2018): Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD004210
- Miller SS, Lee HC, Gould JB (2011): Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol* 31, 49 - 56
- Moles L, Gómez M, Moroder E, Bustos G, Melgar A, Del Campo R, Rodríguez JM (2020): *Staphylococcus epidermidis* in feedings and feces of preterm neonates. *PLoS One* 15, e0227823

- Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L (2022): Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet Child Adolesc Health* 6, 106 - 115
- Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, Kim H-S, Liley HG, Mildenhall L, Simon WM, et al. (2015): Part 7: Neonatal resuscitation. *Pediatrics* 136, 120 - 166
- Reilly MC, Vohra S, Rac VE, Dunn M, Ferrelli K, Kiss A, Vincer M, Wimmer J, Zayack D, Soll RF (2015): Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants. *J Pediatr* 166, 262 - 268
- Reuter C, Ehlers F, Vana P, Küster H (2022): Efficacy of occlusive wraps used for delivery room care. *Arch Dis Child* 107, 645 - 647
- Shi Q, Zhang J, Fan C, Zhang A, Zhu Z, Tian Y (2023): Factors influencing hypothermia in very low/extremely low birth weight infants: a meta-analysis. *PeerJ* 11, e14907
- Steven MD, Hotchkiss JH (2002): Comparison of flat film to total package water vapour transmission rates for several commercial food wraps. *Packag Technol Sci* 15, 17 - 27
- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P (2018): The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 52, 3 - 12
- Vohra S, Frent G, Campbell V, Abbott M, Whyte R (1999): Heat loss in very low birth weight infants at delivery: a randomized trial. *J Pediatr* 134, 547 - 551
- Vohra S, Roberts RS, Zhang B, Janes M, Schmidt B (2004): Heat loss prevention (HeLP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr* 145, 750 - 753
- World Health Organization (1997): Department of reproductive health and research (RHR), thermal protection of the newborn: a practical guide. Geneva, Switzerland
- Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, Bonamy A-K, Van Reempts P, Martens E, Martens G, et al. (2016): Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity. *J Pediatr* 175, 61 - 67

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herr Prof. Dr. Paul, meinem Doktorvater, für die langjährige Zusammenarbeit bedanken. Ebenso gilt mein Dank auch meinem Betreuer Herr Dr. Küster, auf dessen Grundidee diese Arbeit fußt und der es schaffte, mich über all die Jahre hinweg zu motivieren und mir stets unterstützend zur Seite gestanden hat.

Des Weiteren danke ich den Kollegen und Kolleginnen des Instituts für Medizinische Mikrobiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Groß. Hier bin ich auf große Offenheit und Hilfsbereitschaft gestoßen.

Auch ein besonderer Dank an die Mitarbeiter der Abteilung der makromolekularen Chemie der Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Vana, mit denen ich einige Ergebnisse dieser Arbeit erzielen konnte. Hier möchte ich mich ganz besonders bei Dr. Ehlers bedanken, der über Jahre hinweg stets ein zuverlässiger und sehr unterstützender Ansprechpartner für große Teile dieser Arbeit war.

Zu guter Letzt möchte ich dem gesamten Team der Neonatologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Göttingen bedanken. Ohne deren Unterstützung und Kooperation wäre.