

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität  
München  
Kinderklinik München Schwabing  
Klinikum rechts der Isar  
( Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach )

**Einfluss perinataler Variablen auf das Hirnblutungsrisiko von  
Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen**

Cordula Ambros

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. St. Burdach
2. Univ.-Prof. Dr. K.-Th.M. Schneider

Die Dissertation wurde am 02.07.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 21.07.2010 angenommen.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>5</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>13</b>
2.1 Allgemeines zur Datenerhebung, Zeitraum und Patientenkollektiv .....	13
2.2 Statistik .....	14
2.2.1 Auswahl des statistischen Verfahrens.....	14
2.2.2 Darstellung der statistischen Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit.....	16
2.3 Patienten.....	17
2.4 Mütterliche Daten.....	19
2.4.1 Alter.....	19
2.4.2 Erkrankungen der Mutter.....	19
2.4.2.1 Hypertensive Erkrankungen .....	19
2.4.2.1.1 Chronische Hypertension .....	19
2.4.2.1.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertension .....	20
2.4.2.2 Amnioninfektionssyndrom.....	22
2.4.2.3 Uteruskantenschmerz.....	23
2.4.2.4 Vorzeitiger Blasensprung.....	24
2.4.2.5 Vorzeitige Wehentätigkeit .....	24
2.4.2.6 Zervixinsuffizienz .....	25
2.4.2.7 Gestationsdiabetes .....	25
2.4.2.8 Sterilitätsbehandlung .....	25
2.4.2.9 Abort oder intrauteriner Fruchttod in der Anamnese.....	26
2.4.2.10 Plazenta praevia.....	26
2.4.3 Nikotinkonsum.....	26
2.4.4 Medikamentöse Therapie.....	27
2.4.4.1 Lungenreifeinduktion .....	27
2.4.4.2 Tokolyse .....	27
2.4.4.3 Magnesium .....	27
2.4.4.4 Antibiose.....	28
2.4.4.5 Antihypertensive Therapie .....	28
2.4.5 Narkoseart.....	29
2.4.5.1 Blutdruckabfall .....	30
2.4.6 Pränatale Diagnostik .....	30
2.4.6.1 Kardiotokographie.....	30
2.4.6.2 Fetale Dopplersonographie.....	31
2.4.7 Entbindungsindikation .....	32
2.4.8 Entbindungsmodus.....	33
2.5 Neonatale Daten.....	33
2.5.1 Erste postpartale Daten.....	33
2.5.1.1 Geschlecht.....	33

2.5.1.2	Gestationsalter.....	33
2.5.1.3	Geburtsgewicht.....	34
2.5.1.4	Apgar-Werte .....	34
2.5.1.5	Herzfrequenz mit 5 Minuten.....	34
2.5.1.6	Nabelarterien pH-Wert.....	35
2.5.1.7	Intubation im Kreißsaal .....	35
2.5.1.8	Erster kindlicher pH-Wert.....	35
2.5.1.9	Aufnahmetemperatur .....	36
2.5.1.10	Hautkolorit bei Aufnahme .....	36
2.5.1.11	CRIB-Score.....	36
2.5.2	Ethnizität .....	36
2.5.3	Beatmung.....	37
2.5.3.1	Sauerstoffbedarf bei Transfer .....	37
2.5.3.2	Nichtinvasive und invasive konventionelle Beatmung.....	37
2.5.3.3	Hochfrequenzoszillationsbeatmung .....	38
2.5.3.4	Inhalatives Stickstoffmonoxid.....	38
2.5.3.5	Sauerstoffkonzentration .....	38
2.5.4	Überwachung und Untersuchung.....	39
2.5.4.1	Desaturationen .....	39
2.5.4.2	Bradykardien.....	39
2.5.4.3	Azidose .....	39
2.5.4.4	Blutdruck.....	39
2.5.5	Medikamente.....	40
2.5.5.1	Surfactant .....	40
2.5.5.2	Sedativa.....	40
2.5.5.3	Volumen .....	41
2.5.5.4	Katecholamine .....	41
2.5.5.5	Antibiose .....	42
2.5.5.6	Methylxanthine.....	42
2.5.5.7	Systemische Steroide .....	42
2.5.5.8	Indometacin .....	43
2.5.5.9	Transfusion .....	43
2.5.6	Neonatale Erkrankungen.....	44
2.5.6.1	Atemnotsyndrom.....	44
2.5.6.2	Pneumothorax und Lungenemphysem .....	45
2.5.6.3	Persistierender Ductus arteriosus.....	46
2.5.6.4	Intrakranielle Hämorrhagie .....	47
2.5.6.5	Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung .....	47
2.5.6.6	Neonatale Infektion und Sekundärinfektion .....	47
2.5.6.7	Nekrotisierende Enterokolitis .....	49
2.5.6.8	Labor .....	49
2.5.6.8.1	Mikrobiologie .....	49
2.5.6.8.2	Infektparameter und Hämatologie .....	50
2.5.7	Daten bei Entlassung .....	51
2.5.7.1	Schädelsonographie .....	51
2.5.7.2	Neonatale Krampfanfälle .....	51
2.5.7.3	Periventrikuläre Leukomalazie.....	51
2.5.7.4	Neurologischer Befund .....	52
2.5.7.5	Frühgeborenenretinopathie .....	52
2.5.8	Mortalität .....	53

<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>
3.1 Mütterliche Daten.....	53
3.1.1 Alter.....	53
3.1.2 Erkrankungen der Mutter.....	54
3.1.2.1 Hypertensive Erkrankungen .....	54
3.1.2.2 Amnioninfektionssyndrom.....	54
3.1.2.3 Uteruskantenschmerz.....	56
3.1.2.4 Vorzeitiger Blasensprung.....	57
3.1.2.5 Vorzeitige Wehentätigkeit .....	57
3.1.2.6 Zervixinsuffizienz .....	58
3.1.2.7 Gestationsdiabetes.....	58
3.1.2.8 Sterilitätsbehandlung .....	58
3.1.2.9 Abort oder intrauteriner Fruchttod in der Anamnese.....	59
3.1.2.10 Plazenta praevia.....	59
3.1.3 Nikotinkonsum.....	59
3.1.4 Medikamentöse Therapie.....	60
3.1.4.1 Lungenreifeinduktion .....	60
3.1.4.2 Tokolyse .....	60
3.1.4.3 Magnesium .....	61
3.1.4.4 Antibiose.....	61
3.1.4.5 Antihypertensive Therapie .....	62
3.1.5 Narkoseart.....	62
3.1.5.1 Blutdruckabfall .....	63
3.1.6 Pränatale Diagnostik .....	63
3.1.6.1 Kardiotokographie.....	63
3.1.6.2 Fetale Dopplersonographie.....	64
3.1.7 Entbindungsindikation .....	64
3.1.8 Entbindungsmodus.....	66
3.2 Neonatale Daten.....	66
3.2.1 Erste postpartale Daten.....	66
3.2.1.1 Geschlecht.....	66
3.2.1.2 Gestationsalter.....	67
3.2.1.3 Geburtsgewicht.....	67
3.2.1.4 Apgar-Werte .....	68
3.2.1.5 Herzfrequenz mit 5 Minuten.....	70
3.2.1.6 Nabelarterien pH-Wert.....	71
3.2.1.7 Intubation im Kreißsaal .....	71
3.2.1.8 Erster kindlicher pH-Wert.....	72
3.2.1.9 Aufnahmetemperatur .....	73
3.2.1.10 Hautkolorit bei Aufnahme .....	73
3.2.1.11 CRIB-Score.....	74
3.2.2 Ethnizität .....	74
3.2.3 Beatmung.....	75
3.2.3.1 Sauerstoffbedarf bei Transfer .....	75
3.2.3.2 Nichtinvasive und invasive konventionelle Beatmung.....	76
3.2.3.3 Hochfrequenzoszillationsbeatmung .....	77
3.2.3.4 Inhalatives Stickstoffmonoxid.....	77
3.2.3.5 Sauerstoffkonzentration.....	78
3.2.4 Überwachung und Untersuchung.....	79
3.2.4.1 Desaturationen .....	79
3.2.4.2 Bradykardien.....	81

3.2.4.3	Azidose.....	81
3.2.4.4	Blutdruck.....	82
3.2.5	Medikamente.....	83
3.2.5.1	Surfactant .....	83
3.2.5.2	Sedativa.....	84
3.2.5.3	Volumen .....	84
3.2.5.4	Katecholamine .....	85
3.2.5.5	Antibiose.....	86
3.2.5.6	Methylxantine.....	86
3.2.5.7	Systemische Steroide .....	87
3.2.5.8	Indometacin .....	88
3.2.5.9	Transfusion .....	89
3.2.6	Neonatale Erkrankungen.....	90
3.2.6.1	Atemnotsyndrom.....	90
3.2.6.2	Pneumothorax und Lungenemphysem .....	90
3.2.6.3	Persistierender Ductus arteriosus Botalli .....	92
3.2.6.4	Intrakranielle Hämorrhagie .....	93
3.2.6.5	Posthämorrhagische Ventrikeldilatation.....	93
3.2.6.6	Neonatale Infektion und Sekundärinfektion .....	94
3.2.6.7	Nekrotisierende Enterokolitis .....	95
3.2.6.8	Labor .....	95
3.2.6.8.1	Mikrobiologie .....	95
3.2.6.8.2	Infektparameter und Hämatologie .....	96
3.2.7	Daten bei Entlassung .....	99
3.2.7.1	Schädelsonographie .....	99
3.2.7.2	Neonatale Krampfanfälle .....	100
3.2.7.3	Periventrikuläre Leukomalazie.....	101
3.2.7.4	Neurologischer Befund .....	102
3.2.7.5	Frühgeborenenretinopathie .....	103
3.2.8	Mortalität .....	103
<b>4</b>	<b>Endmodell.....</b>	<b>104</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>106</b>
5.1	Mütterliche Variablen .....	106
5.2	Neonatale Variablen .....	112
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>129</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom, syn. respiratory distress syndrome
AP	Anus praeter
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BE	Base-excess, Basenüberschuß
bzw	beziehungsweise
Chi <sup>2</sup> -Test	Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest
CPAP	continous positive airway pressure
Crib-Score	clinical risk index for babies- score
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
d	dies (Tag)
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen
g	Gramm
GG	Geburtsgewicht
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, syn. International Federation of Gynecology and Obstetrics
FHF	fetale Herzfrequenz
Hb	Hämoglobin
HELLP-Syndrom	Akronym von: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HFO(V)	Hochfrequenzoszillationsbeatmung, high frequency oscillatory ventilation
ICH	intracranial hemorrhage, intracerebrale Blutung
iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
IUGR	intrauterine growth retardation
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IVF	in vitro Fertilisation
IVH	intraventricular hemorrhage, intraventriculäre Blutung
Kg oder kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
NapH	Nabelarterien-pH
NEC	necrotising enterocolitis, nekrotisierende Enterokolitis
OR	odds ratio, Chancenverhältnis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
PHVD	posthämorrhagische Ventrikeldilatation
PIP	positive inspiratory pressure, inspiratorischer Beatmungsdruck
PROM	premature rupture of membranes, vorzeitiger Blasensprung
PPROM	preterm premature rupture of membranes, früher vorzeitiger Blasensprung
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS	respiratory distress syndrome, Atemnotsyndrom
RR	Blutdruck
RI	resistance index, Widerstandsindex
ROP	Retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie
SGA	small for gestational age, untergewichtig in Bezug auf das Gestationsalter
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SIRS	systemic inflammatory response syndrome, systemische Entzündungsreaktion
SPM	Schläge pro Minute
syn	synonym
VBS	vorzeitiger Blasensprung
VLBWI	very low birthweight infant, Neugeborenes unter 1500 g GG
ZNS	Zentralnervensystem

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Beispiel für die Darstellung der quantitativer Merkmale in einer „Box-Plot“ Grafik .....	16
Abbildung 2:	Perinatale Variable „Mütterliches Alter“ im univariaten Modell .....	54
Abbildung 3:	Perinatale Variable „Magnesium“ im univariaten Modell .....	61
Abbildung 4:	Perinatale Variable „Blutdruckabfall“ im univariaten Modell .....	63
Abbildung 5:	Perinatale Variable „Gestationsalter“ im univariaten Modell .....	67
Abbildung 6:	Perinatale Variable „Geburtsgewicht“ im univariaten Modell .....	68
Abbildung 7:	Perinatale Variable „1-Minuten APGAR“ im univariaten Modell .....	69
Abbildung 8:	Perinatale Variable „5-Minuten APGAR“ im univariaten Modell .....	69
Abbildung 9:	Perinatale Variable „10-Minuten APGAR“ im univariaten Modell .....	70
Abbildung 10:	Perinatale Variable „Nabelarterien pH-Wert“ im univariaten Modell ..	71
Abbildung 11:	Perinatale Variable „Erster pH-Wert“ im univariaten Modell .....	72
Abbildung 12:	Perinatale Variable „Anzahl der Desaturationen < 80%“ im univariaten Modell .....	80
Abbildung 13:	Perinatale Variable „Blutdruck“ im univariaten Modell .....	82

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Beispiel der Auswertung für kategoriale Merkmale in der univariaten Analyse.....	17
Tabelle 2: Beispiel der Auswertung für kategoriale und quantitative Merkmale im multiplen logistischen Regressionsmodell .....	17
Tabelle 3: Perinatale Variable „Hypertensive Erkrankungen“ im univariaten Modell .....	54
Tabelle 4: Perinatale Variable „Amnioninfektionssyndrom“ im univariaten Modell ..	55
Tabelle 5: Perinatale Variable „Amnioninfektionssyndrom“ im multiplen Modell .....	55
Tabelle 6: Perinatale Variable „Postpartales Amnioninfektionssyndrom“ im univariaten Modell .....	55
Tabelle 7: Perinatale Variable „Postpartal gesichertes Amnioninfektionssyndrom“ im multiplen Modell.....	56
Tabelle 8: Perinatale Variable „Uteruskantenschmerz“ im univariaten Modell .....	56
Tabelle 9: Perinatale Variable „Uteruskantenschmerz“ im multiplen Modell.....	57
Tabelle 10: Perinatale Variable „Vorzeitiger Blasensprung“ im univariaten Modell ...	57
Tabelle 11: Perinatale Variable „Vorzeitige Wehentätigkeit“ im univariaten Modell...	57
Tabelle 12: Perinatale Variable „Vorzeitige Wehentätigkeit“ im multiplen Modell.....	57
Tabelle 13: Perinatale Variable „Diabetische Stoffwechsellage“ im univariaten Modell .....	58
Tabelle 14: Perinatale Variable „Sterilitätsbehandlung“ im univariaten Modell.....	58
Tabelle 15: Perinatale Variable „Abort, Totgeburt, IUFT in der Anamnese“ im univariaten Modell .....	59
Tabelle 16: Perinatale Variable „Plazenta praevia“ im univariaten Modell.....	59
Tabelle 17: Perinatale Variable „Nikotinkonsum“ im univariaten Modell.....	60
Tabelle 18: Perinatale Variable „Mehr als zehn Zigaretten pro Tag“ im univariaten Modell.....	60
Tabelle 19: Perinatale Variable „Lungenreifeinduktion“ im univariaten Modell .....	60
Tabelle 20: Perinatale Variable „Tokolyse“ im univariaten Modell.....	61
Tabelle 21: Perinatale Variable „Mütterliche Antibiose“ im univariaten Modell .....	61
Tabelle 22: Perinatale Variable „Mütterliche Antibiose“ im multiplen Modell .....	62
Tabelle 23: Perinatale Variable „Antihypertensive Therapie“ im univariaten Modell..	62
Tabelle 24: Perinatale Variable „Narkoseart“ im univariaten Modell.....	63
Tabelle 25: Perinatale Variable „Pathologisches CTG“ im univariaten Modell .....	64
Tabelle 26: Perinatale Variable „Pathologisches CTG“ im multiplen Modell.....	64
Tabelle 27: Perinatale Variable „Pathologische Dopplersonographie“ im univariaten Modell.....	64
Tabelle 28: Perinatale Variable „Entbindungsindikation“ im univariaten Modell .....	65
Tabelle 29: Perinatale Variable „Entbindungsindikation Amnioninfektionssyndrom oder Verdacht darauf“ im univariaten Modell .....	65
Tabelle 30: Perinatale Variable „Entbindungsindikation hypertensive Erkrankung“ im univariaten Modell .....	66
Tabelle 31: Perinatale Variable „Entbindungsmodus“ im univariaten Modell.....	66
Tabelle 32: Perinatale Variable „Geschlecht“ im univariaten Modell .....	66
Tabelle 33: Perinatale Variable „Geburtsgewicht< 1000g“ im univariaten Modell .....	67
Tabelle 34: Perinatale Variable „Geburtsgewicht“ im multiplen Modell.....	68
Tabelle 35: Perinatale Variable „APGAR Score mit 1, 5, und 10 Minuten“ im multiplen Modell.....	70

Tabelle 36: Perinatale Variable „Herzfrequenz mit 5 Minuten“ im univariaten Modell	70
Tabelle 37: Perinatale Variable „Intubation im Kreißsaal“ im univariaten Modell	71
Tabelle 38: Perinatale Variable „Intubation im Kreißsaal“ im multiplen Modell	72
Tabelle 39: Perinatale Variable „Aufnahmetemperatur“ im univariaten Modell	73
Tabelle 40: Perinatale Variable „Hautkolorit bei Aufnahme“ im univariaten Modell	73
Tabelle 41: Perinatale Variable „Hautkolorit bei Aufnahme“ im multiplen Modell	74
Tabelle 42: Perinatale Variable „CRIB-Score“ im univariaten Modell	74
Tabelle 43: Perinatale Variable „CRIB- core“ im multiplen Modell	74
Tabelle 44: Perinatale Variable „Ethnizität“ im univariaten Modell	75
Tabelle 45: Perinatale Variable „Sauerstoffbedarf bei Transfer“ im univariaten Modell	75
Tabelle 46: Perinatale Variable „Sauerstoffbedarf bei Transfer“ im multiplen Modell	76
Tabelle 47: Perinatale Variable „Beatmung“ im univariaten Modell	76
Tabelle 48: Perinatale Variable „Nichtinvasive und invasive Beatmung“ im multiplen Modell	77
Tabelle 49: Perinatale Variable „HFO-Beatmung“ im univariaten Modell	77
Tabelle 50: Perinatale Variable „HFO-Beatmung“ im multiplen Modell	77
Tabelle 51: Perinatale Variable „Inhalatives Stickstoffmonoxid“ im univariaten Modell	78
Tabelle 52: Perinatale Variable „Inhalatives Stickstoffmonoxid“ im multiplen Modell	78
Tabelle 53: Perinatale Variable „Maximale Sauerstoffkonzentration“ im univariaten Modell	78
Tabelle 54: Perinatale Variable „Maximale Sauerstoffkonzentration“ im multiplen Modell	79
Tabelle 55: Perinatale Variable „Dauer der Desaturationen < 80%“ im univariaten Modell	80
Tabelle 56: Perinatale Variable „Dauer der Desaturationen < 80%“ im multiplen Modell	81
Tabelle 57: Perinatale Variable „Bradykardien“ im univariaten Modell	81
Tabelle 58: Perinatale Variable „Bradykardien“ im multiplen Modell	81
Tabelle 59: Perinatale Variable „Azidose“ im univariaten Modell	82
Tabelle 60: Perinatale Variable „Azidose“ im multiplen Modell	82
Tabelle 61: Perinatale Variable „Blutdruck“ im multiplen Modell	83
Tabelle 62: Perinatale Variable „Prophylaktische Surfactantgabe“ im univariaten Modell	83
Tabelle 63: Perinatale Variable „Prophylaktische Surfactantgabe“ im multiplen Modell	83
Tabelle 64: Perinatale Variable „Sedativa“ im univariaten Modell	84
Tabelle 65: Perinatale Variable „Sedativa“ im multiplen Modell	84
Tabelle 66: Perinatale Variable „Volumen“ im univariaten Modell	84
Tabelle 67: Perinatale Variable „Volumen“ im multiplen Modell	85
Tabelle 68: Perinatale Variable „Dopamin und Dobutamin“ im univariaten Modell	85
Tabelle 69: Perinatale Variable „Adrenalin und Noradrenalin“ im univariaten Modell	85
Tabelle 70: Perinatale Variable „Adrenalin und Noradrenalin“ im multiplen Modell	86
Tabelle 71: Perinatale Variable „Antibiose“ im univariaten Modell	86
Tabelle 72: Perinatale Variable „Methylxantine“ im univariaten Modell	87
Tabelle 73: Perinatale Variable „Methylxanthine“ im multiplen Modell	87
Tabelle 74: Perinatale Variable „Systemische Steroide“ im univariaten Modell	87
Tabelle 75: Perinatale Variable „Systemische Steroide“ im multiplen Modell	88
Tabelle 76: Perinatale Variable „Indometacin“ im univariaten Modell	88
Tabelle 77: Perinatale Variable „Indometacin“ im multiplen Modell	89

Tabelle 78: Perinatale Variable „Transfusion“ im univariaten Modell.....	89
Tabelle 79: Perinatale Variable „Transfusion“ im multiplen Modell.....	89
Tabelle 80: Perinatale Variable „Atemnotsyndrom“ im univariaten Modell .....	90
Tabelle 81: Perinatale Variable „Atemnotsyndrom“ im multiplen Modell .....	90
Tabelle 82: Perinatale Variable „Pneumothorax“ im univariaten Modell .....	91
Tabelle 83: Perinatale Variable „Pneumothorax“ im multiplen Modell .....	91
Tabelle 84: Perinatale Variable „Lungenemphysem“ im univariaten Modell.....	92
Tabelle 85: Perinatale Variable „Lungenemphysem“ im multiplen Modell .....	92
Tabelle 86: Perinatale Variable „Persistierender Ductus arteriosus“ im univariaten Modell.....	92
Tabelle 87: Perinatale Variable „Persistierender Ductus arteriosus“ im multiplen Modell.....	93
Tabelle 88: Übersicht über die Verteilung der Hirnblutungsgrade .....	93
Tabelle 89: Übersicht über die Häufigkeit der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation .....	93
Tabelle 90: Perinatale Variable „Neonatale Infektion und Sekundärinfektion“ im univariaten Modell .....	94
Tabelle 91: Perinatale Variable „Neonatale Infektion“ im univariaten Modell .....	95
Tabelle 92: Perinatale Variable „Nekrotisierende Enterokolitis“ im univariaten Modell .....	95
Tabelle 93: Perinatale Variable „Blutkultur“ im multiplen Modell.....	96
Tabelle 94: Perinatale Variable „Abstrichergebnisse“ im univariaten Modell.....	96
Tabelle 95: Perinatale Variable „Leukozytose“ im univariaten Modell .....	96
Tabelle 96: Perinatale Variable „Leukozytopenie“ im univariaten Modell .....	97
Tabelle 97: Perinatale Variable „Hämoglobin“ im univariaten Modell .....	97
Tabelle 98: Perinatale Variable „Hämoglobin“ im multiplen Modell .....	97
Tabelle 99: Perinatale Variable „Hämatokrit“ im univariaten Modell.....	98
Tabelle 100: Perinatale Variable „Hämatokrit“ im multiplen Modell .....	98
Tabelle 101: Perinatale variable „CRP“ im univariaten Modell .....	98
Tabelle 102: Perinatale Variable „CRP“ im multiplen Modell.....	99
Tabelle 103: Perinatale Variable „Thrombozytopenie“ im univariaten Modell.....	99
Tabelle 104: Perinatale Variable „Thrombozytopenie“ im multiplen Modell.....	99
Tabelle 105: Perinatale Variable „Schädelsonographie bei Entlassung“ im univariaten Modell .....	100
Tabelle 106: Perinatale Variable „Schädelsonographie bei Entlassung“ im multiplen Modell .....	100
Tabelle 107: Perinatale Variable „Krampfanfälle“ im univariaten Modell .....	101
Tabelle 108: Perinatale Variable „Krampfanfälle“ im multiplen Modell .....	101
Tabelle 109: Perinatale Variable „Periventrikuläre Leukomalazie“ im univariaten Modell .....	101
Tabelle 110: Perinatale Variable „Periventrikuläre Leukomalazie“ im univariaten Modell .....	102
Tabelle 111: Perinatale Variable „Neurologischer Befund“ im univariaten Modell...	102
Tabelle 112: Perinatale Variable „Neurologischer Befund“ im multiplen Modell .....	102
Tabelle 113: Perinatale Variable „Retinopathie“ im univariaten Modell .....	103
Tabelle 114: Perinatale Variable „Retinopathie“ im multiplen Modell .....	103
Tabelle 115: Perinatale Variable „Mortalität“ im univariaten Modell.....	104
Tabelle 116: Perinatale Variable „Mortalität“ im multiplen Modell.....	104
Tabelle 117: Ergebnisübersicht im Endmodell .....	105

## 1 Einleitung

Hirnblutungen treten bei Frühgeborenen unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen und unter 1500 g mit einer Häufigkeit von rund 20% auf [93]. In Bayern erlitten im Jahr 2004 23,2% [14] der Frühgeborenen unter 32 SSW eine Hirnblutung.

Die intrakranielle Blutung der Frühgeborenen kann intraventrikulär (IVH), intracerebral (ICH) oder periventrikulär lokalisiert sein. Die Blutungen entstehen meist subependymal und brechen sekundär in das Ventrikelsystem ein [93].

Ausgangspunkt der Blutungen ist die sehr gefäßreiche Region der subependymalen germinalen Matrix, welche ventrolateral auf Höhe des Foramen Monroi liegt. Charakteristisch für die germinale Matrix sind Zellreichtum, gelatinöse Konsistenz und reiche Vaskularisierung. Die Gefäße sind dünnwandig, ihnen fehlen Wandeigenschaften von Arteriolen und Venolen, weshalb sie auch als unreifes vaskuläres Netz beschrieben werden [11], [106].

Die multipotenten Matrixzellen differenzieren sich zu kortikalen Neuronen, cerebralen Astrozyten und Oligodendrozyten. Zwischen der 10. bis 20 SSW wandern cerebrale Neuroblasten, nach der 20. SSW Glioblasten auf die Hirnoberfläche. Die germinale Matrix bildet sich mit zunehmender Schwangerschaftswoche zurück, zwischen 26 und 32 SSW kommt es zu einer raschen Involution.

Bis dahin ist das Risiko einer Blutung [106], infolge von Läsionen des vulnerablen Gefäßendothels der germinalen Matrix hoch.

Hirnblutungen beeinflussen abhängig vom eingetretenen Schweregrad die körperliche und geistige Entwicklung betroffener Frühgeborenen [115].

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen die Entstehung einer ICH.

Der wichtigste und bedeutendste Risikofaktor ist nach Linder et al. die Unreife der cerebralen Strukturen, vor allem bei Kindern unter 32 abgeschlossenen SSW und einem Geburtsgewicht unter 1500 g [77].

Weitere, schon gut untersuchte Risikofaktoren sind wechselnder cerebraler Flow, induziert durch Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP, positive endexpiratory pressure), cerebrale enddiastolische Blutflußverminderung durch einen hämodynamisch wirksamen persistierenden Ductus arteriosus Botalli, arterielle Hypotension, Blutdruckschwankungen bei abruptem Blutdruckanstieg oder -abfall, beeinträchtigte cerebrale Autoregulation, Hyper- oder Hypokapnie sowie Hypothermie bei Aufnahme [93].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass fehlende Lungenreifeinduktion [77], ein hochgradiges Atemnotsyndrom und dessen Komplikationen [138] sowie ein Amnioninfektionssyndrom zum Hirnblutungsrisiko der Kinder beitragen [141].

Eine verzögerte postpartale Anpassung mit niedrigem 1 Minuten Apgar-Score [99] bzw. ein 5 Minuten Apgar-Score unter 7 Punkten [133] und intravenöse Infusionen von hyperosmolaren Lösungen [21], [93] können ebenso eine ICH begünstigen.

Zum Zusammenhang zwischen postnataler Azidose und Hirnblutungen finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. Einige Autoren sehen eine Verknüpfung von postnataler Azidose mit ICH [103], während andere dies nicht bestätigen konnten [136].

Da durch Untersuchung unterschiedlicher Patientenkollektive ein Vergleich verschiedener Studien erschwert ist, ist weiterhin nicht ganz klar, ob Geburtsmodus und Wehentätigkeit kindliche Hirnblutungen begünstigen können.

Eine rasche spontane vaginale Entbindung erhöht nicht das Risiko für eine ICH. Dagegen scheinen sowohl protrahierte Wehentätigkeit [121] als auch eine Spontangeburt aus Beckenendlage das Risiko für eine Hirnblutung bzw. cerebrale Schädigungen zu erhöhen [104].

Obwohl einzelne Autoren angeben, dass ein Kaiserschnitt protektiv gegen Hirnblutungen bei Frühgeborenen sein soll [133], muss bedacht werden, dass eine scharfe Trennung zwischen dem Einfluss von vorbestehender Pathologie wie Wehentätigkeit, Amnioninfektion, Perfusion und intrapartalen Komplikationen auf der einen Seite und Geburtsmodus auf der andern Seite kaum möglich ist [121].

Neben den aufgeführten Risikofaktoren können auch Faktoren, die das Hirnblutungsrisiko verringern, aufgeführt werden.

So werden eine Entbindung bei Präeklampsie [148] und ein vorzeitiger Blasensprung (VBS) bezüglich einer Hirnblutung als risikomindernd angesehen [133].

Es wurden Pharmaka, die vor oder nach der Geburt verabreicht werden, auf ihre potentiell hirnblutungsmindernde Wirkung untersucht.

Bezüglich der Behandlung mit Magnesium sind die Angaben kontrovers.

So gibt es bei Di Renzo Hinweise auf eine hirnblutungsmindernde Wirkung einer vorgeburtlichen Behandlung der Mutter mit Magnesium [31], während andere Autoren wie zum Beispiel Mittendorf et. al unter dieser Therapie eine Erhöhung des ICH Risikos angeben [87].

Als protektiv erwiesen sich die prophylaktische Surfactantgabe nach Geburt des Frühgeborenen [120] sowie die prophylaktische Indometacingabe [77].

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels retrospektiver Analyse der Krankenunterlagen der auf der Neugeborenen-Intensivstation im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum zwischen dem 01.01.2002 bis zum 30.06.2005 behandelten Frühgeborenen unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen untersucht, ob bestimmte perinatale Variablen mit dem Auftreten einer intracerebralen Blutung verknüpft sind.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Allgemeines zur Datenerhebung, Zeitraum und Patientenkollektiv**

Die Datenerhebung der Patienten erfolgte bis zum Nachweis des maximalen Hirnblutungsgrades bei eingetretener Hirnblutung bzw. in den ersten 7 Lebenstagen bei nicht eingetretener Hirnblutung, um perinatale Variablen zu erfassen, die mit Eintritt oder Nichteintritt einer ICH Grad I, II, III, Parenchymeinblutung bzw. periventriculärer Infarzierung oder Tod verknüpft sind.

Die erhobenen Daten wurden den Gruppen Hirnblutung (H) bzw. keine Hirnblutung (N) zugeordnet und einer Analyse unterzogen.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden alle Frühgeborenen zwischen 23 + 0 und 31 + 6 SSW, die im Zeitraum 01.01.2002 bis zum 30.06.2005 in der Abteilung für Perinatalmedizin des Klinikums rechts der Isar entbunden wurden.

Nicht eingeschlossen wurden nicht im Klinikum rechts der Isar entbundene Patienten (outborn), sowie solche mit chromosomalen Anomalien und kongenitalen Fehlbildungen von ZNS, Herz, Lunge, Darm oder Bauchwand mit kinderchirurgischem Interventionsbedarf am 1. Lebenstag.

Pro Jahr werden rund 50 Kinder unter 32 SSW im Klinikum rechts der Isar entbunden.

Um eine statistische Auswertbarkeit zu erreichen, mussten 30 und mehr Patienten mit ICH eingeschlossen werden. Damit ergab sich ein Analysezeitraum von 3,5 Jahren.

Diese wurden den Patienten ohne ICH im entsprechenden Untersuchungszeitraum gegenüber gestellt.

In die Untersuchung wurden nur Neugeborene aufgenommen, bei denen auf die relevanten mütterlichen Daten zurückgegriffen werden konnte und deren Daten bis

zur ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung in die häusliche Betreuung weitgehend lückenlos zu Verfügung standen.

Es ergab sich eine Fallzahl von  $n = 169$  untersuchten Kindern.

Nach Abschluss der Akutbehandlung auf der Neugeborenen- Intensivstation im Klinikum rechts der Isar wurden die meisten Patienten auf die Frühgeborenen Station der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Schwabing weiterverlegt und von dort in die häusliche Pflege entlassen. In Einzelfällen war die Verlegung zur Anlage eines Ventils bei posthämorrhagischer Ventrikeldilatation (PHVD) oder zur chirurgischen Intervention bei NEC erforderlich.

Die mütterlichen Daten wurden anhand der Krankenakten der Perinatalmedizinischen Abteilung des Klinikum rechts der Isar erfasst.

## **2.2 Statistik**

### **2.2.1 Auswahl des statistischen Verfahrens**

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden mütterliche und kindliche Variablen erfasst, die während der Schwangerschaft oder nach Entbindung einen Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko bei Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen nehmen können.

Der Erfassungszeitraum schloss die ersten 7 Lebenstage bzw. den Zeitraum bis zum Nachweis der ICH ein. Einige Parameter wie ROP sowie neurologische oder sonographische Veränderungen wurden bei Entlassung der Frühgeborenen erfasst.

Die Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert, dabei wurden für quantitative Merkmale der Median (50. Perzentile), die Spannweite (Minimum, Maximum) sowie der Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile) angegeben. Die Ausprägungen kategorialer Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Mittels statistischer Analysen wurde geprüft, ob Unabhängigkeit zwischen den verschieden untersuchten Parametern und dem Auftreten einer Hirnblutung besteht.

Dazu wurden je nach Merkmalstyp (quantitativ stetig/diskret oder kategorial ordinal/nominal) entsprechend geeignete Testverfahren verwendet.

Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde verwendet, um die Häufigkeit von Hirnblutungen zwischen den Ausprägungen kategorialer Merkmale zu vergleichen. Der Chi<sup>2</sup> Test ist ein statistischer Test zur Prüfung von Unabhängigkeit zweier kategorialer Merkmalsverteilungen. Über die Randhäufigkeiten eines der beiden betrachteten Merkmale (z. B. A und B) wurden die erwarteten Häufigkeiten unter der

Nullhypothese (unabhängige Häufigkeitsverteilungen) für jede Kombination von Merkmalsausprägungen (Zellenbesetzung in der resultierenden Kreuztabelle A x B) berechnet. Je mehr die beobachteten Häufigkeiten von den erwarteten abweichen, um so stärkere Evidenz resultiert für eine mögliche Assoziation der Merkmale, der p-Wert der Chi<sup>2</sup>-Statistik wird kleiner.

Um Verteilungsunterschiede zwischen Individuen mit (im Folgenden als Gruppe H bezeichnet) und ohne (im Folgenden als Gruppe N bezeichnet) Hirnblutung in stetigen Merkmalen zu prüfen wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Der Mann-Whitney-U Test ist ein nicht-parametrischer Test, welcher einen statistischen Verteilungsvergleich quantitativer Merkmale zwischen zwei unabhängigen Patientengruppen ermöglicht. Statt auf den tatsächlichen Werten des betrachteten Merkmals basiert die Teststatistik auf den Rängen aller gemessenen Werte, wobei die Rangvergabe unabhängig von der Gruppenzuordnung stattfindet. Sind in einer Gruppe häufiger hohe gemessene Werte zu finden als in der anderen Gruppe, ergeben sich im Mittel auch höhere Rangzahlen für diese Gruppe. Der resultierende p-Wert wird dann kleiner, wenn die Differenz der mittleren Rangzahlen zwischen den Gruppen größer wird. Die Verwendung von Rangzahlen bringt den Vorteil mit sich, dass im Gegensatz zum einfachen Mittelwertvergleich via „Student t-Test“, Robustheit gegenüber Extremwerten besteht, da lediglich die Ordnungszahl und nicht der gemessene Wert in die Berechnung der Teststatistik eingeht. Der Mann-Whitney-U Test stellt somit eine sinnvolle Alternative für Zweigruppenvergleiche nicht-normalverteilter stetiger Merkmale dar.

Für Merkmale, bei denen sich signifikante Verteilungsunterschiede in den Gruppen H und N mittels Chi<sup>2</sup>- oder Mann-Whitney-U Test ergaben, wurden weiterführend multiple logistische Regressionsmodelle berechnet, um zu prüfen, ob die ersichtliche Assoziation auch noch unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer, einem etablierten Risikofaktor für das Auftreten von Hirnblutungen, statistisch signifikant bleibt (adjustierte Analyse zur Prüfung eines unabhängigen Prognosegehalts). Im Zuge der logistischen Regressionsanalysen werden Chancenverhältnisse (Odds Ratios, OR) mit 95%-Konfidenzintervallen als Maß für die faktorielle Risikoerhöhung angegeben. Chancenverhältnisse können bei Ereignissen mit geringer Prävalenz als Näherung für das relative Risiko betrachtet werden [17]. Der Begriff einer Chancenerhöhung wurde daher im Nachfolgenden mit dem einer Risikoerhöhung gleichgesetzt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS für Windows (SPSS Inc., IL, USA). Alle Analysen wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% vorgenommen. Aufgrund des retrospektiven, explorativen Charakters der Studie wurden p-Werte primär als statistische Wichtigkeitsmaße berichtet, eine Korrektur für multiples Testen wurde aufgrund der Komplexität der Fragestellung und damit zugunsten weniger konservativer Ergebnisse sowie einer höheren Entdeckungswahrscheinlichkeit (Power), nicht vorgenommen.

### 2.2.2 Darstellung der statistischen Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit

Um Verteilungsunterschiede quantitativer Merkmale in Individuengruppen zu illustrieren, wurden sogenannte „Box-Plot“ Grafiken verwendet. In diesen Abbildungen wurden die Quartile der Merkmalsverteilung (25., 50. und 75. Perzentile) sowie die Spannweite der Daten dargestellt. Treten Extremwerte auf, unter denen man Werte versteht, die mehr als 1,5 und bis zu 3 Interquartilsabstände vom unteren/oberen Verteilungsquartil (Boxenrand) entfernt sind, wurden diese von SPSS als „o“ ausgegeben. Werte, die mehr als 3 Interquartilsabstände von diesen Grenzen entfernt liegen wurden gesondert als „\*“ dargestellt.

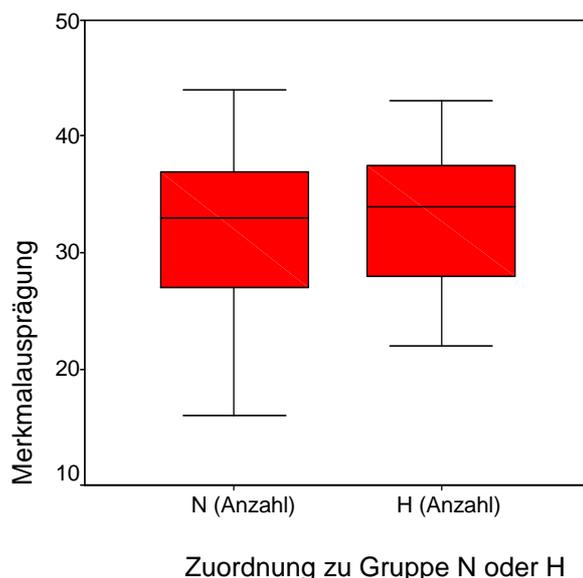


Abbildung 1: Beispiel für die Darstellung der quantitativer Merkmale in einer „Box-Plot“ Grafik

Bei den kategorialen Merkmalen wurde in den beiden Gruppen N und H zwischen dem Auftreten eines Merkmals wie zum Beispiel vorzeitige Wehen (ja) und Nicht-Auftreten (nein) unterschieden. Dabei wurden neben den absoluten Zahlen auch relative Häufigkeiten ermittelt. Anschließend konnte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests

bestimmt werden, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Merkmal und der Hirnblutung besteht.

Zusätzlich wurden für kategoriale Merkmale, bei denen sich signifikante Verteilungsunterschiede in den Gruppen H und N mittels Chi<sup>2</sup>- Test ergaben, die OR und Konfidenzintervalle der univariaten Analyse ermittelt und wie in Tabelle 1 dargestellt.

Merkmal	Relative Häufigkeiten je Gruppe in % (absolute Werte)		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	OR (95% KI)
ja	X% (a)	Y% (b)	O (m - n)
nein	(100 - X)% (c)	(100 - Y) % (d)	

Tabelle 1: Beispiel der Auswertung für kategoriale Merkmale in der univariaten Analyse

Die multivariaten Ergebnisse wurden wie in der Tabelle 2 gezeigt dargestellt.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ja	O <sub>1</sub>	m <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>	β
SS-Dauer (bei multiplen Modell)	O <sub>2</sub>	m <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>	χ

Tabelle 2: Beispiel der Auswertung für kategoriale und quantitative Merkmale im multiplen logistischen Regressionsmodell

### 2.3 Patienten

In der Neugeborenenmedizin sind einheitliche und verbindliche Definitionen von Krankheitsbildern und Zuständen erstellt worden, um eine bessere Qualitätskontrolle und Vergleichbarkeit unterschiedlicher Therapien in der Neonatalperiode zu erhalten. Dies ist im klinischen Alltag von Bedeutung, da sich die Neugeborenen hinsichtlich Geburtsgewichts oder Gestationsalters unterscheiden und Gewicht und Reife mit bestimmten Erkrankungen und Risiken korrelieren [11].

Der Reifezustand eines Frühgeborenen oder Neugeborenen ist abhängig vom Gestationsalter. Dieses umfasst rechnerisch die Dauer der Schwangerschaft vom 1. Tag der letzten Menstruation bis zur Geburt. Die exakte Bestimmung erfolgt durch den Frühultraschall vor der 12. SSW (vergleiche S. 34).

Von einem reifen Neugeborenen spricht man bei einem Gestationsalter bei Geburt zwischen 37 + 0 - 42 + 0 SS Wochen entsprechend 259 - 293 Tagen.

Als Frühgeborenes bezeichnet man ein Neugeborenes, das mit einem Gestationsalter von weniger als 37 abgeschlossenen Wochen (< 259 Tage) geboren wird.

Eine weitere Unterteilung des Reifegrades besteht in sehr kurzer Tragzeit unter 32-28 abgeschlossenen Wochen (unter 224 – 197 Tagen) und extrem kurzer Tragzeit unter 28 abgeschlossenen Wochen (unter 196 Tagen) [12].

Die Einteilung nach dem Geburtsgewicht (GG) erfolgt in niedriges GG unter 2500 g bis 1501 g, in sehr niedriges GG unter 1500 g bis 1001 g und in extrem niedriges GG unter 1000 g.

Die Gewichtseinteilung berücksichtigt nicht den Reifegrad des Kindes, so dass zusätzlich Gewicht und Reifegrad verglichen werden und festgestellt wird, ob das GG zur Reife passt. Ist dies der Fall, wird es als eutrophes Früh- oder Neugeborenes (appropriate for gestational age, AGA) bezeichnet. Liegt das Gewicht unter der 10er Perzentile, bezeichnet man das Kind als hypotrophes Frühgeborenes oder Neugeborenes (small for gestational age, SGA), liegt das GG dagegen über der 90er Perzentile ist es ein hypertrophes Früh- oder Neugeborenes (large for gestational age, LGA).

AGA-Frühgeborene unter 32 SSW haben durchschnittlich ein Geburtsgewicht unter 1800 g.

In die vorliegende Arbeit wurden nur Kinder, die vor 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen entbunden werden mussten, eingeschlossen, da sie die Hochrisikogruppe für das Eintreten einer Hirnblutung darstellen. Die Datenerhebung der Patienten erfolgte bis zum Nachweis des maximalen Hirnblutungsgrades bei eingetretener Hirnblutung bzw. in den ersten 7 Tagen bei nicht eingetretener Hirnblutung, um perinatale Variablen zu erfassen, die mit Eintritt oder Nichteintritt einer ICH Grad I, II, III, Parenchymeinblutung bzw. periventrikulärer Infarzierung oder Tod verknüpft sind. Laut Bayerischer Neonatalerhebung erlitten 2004 in Bayern 23,2% der Frühgeborenen unter der 32. Schwangerschaftswoche eine Hirnblutung, während dies bei den Frühgeborenen über der 32. Schwangerschaftswoche nur 0,03% der Fälle betraf [14].

Obwohl Patienten < 32 SSW nur 0,8 - 1,5% der Lebendgeborenen in Deutschland ausmachen, entfällt auf sie bis zu 65% der neonatalen Mortalität [11], welche neben ICH auch durch Atemnotsyndrom (ANS) und pulmonale Probleme, Kreislaufregulationsstörungen, persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA),

Infektion und Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und Darmperforation bedingt ist.

Allen in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen wurde prophylaktisch Vitamin K verabreicht, um dem Morbus haemorrhagicus neonatorum, einer Störung der Vitamin K-abhängigen Synthese von Prothrombin und der Faktoren VII, IX und X durch Vitamin K-Mangel vorzubeugen. Im Hinblick auf das Hirnblutungsrisiko kann durch eine prophylaktische Vitamin K-Gabe lediglich der Risikofaktor Vitamin K-Mangel für die intrakranielle Blutung bei Frühgeborenen eliminiert werden [79].

## **2.4 Mütterliche Daten**

### **2.4.1 Alter**

In die Auswertung der Daten wurde das Alter der Mutter miteinbezogen, da einige perinatale Komplikationen mit einem mütterlichen Alter über 35 Jahren verknüpft sind [12].

Fetale Chromosomenstörungen und Aborte treten gehäuft bei älteren Schwangeren auf. Daneben steigt das Risiko einer intrauterinen fetalen Wachstumsretardierung sowie der Frühgeburtslichkeit. Das Risiko einer Geburt vor der 37. SSW ist bei einer Erstgebärenden über 35 Jahre um das 4-fache erhöht im Vergleich mit Frauen zwischen 20 und 25 Jahren [12].

Im Vergleich zu jüngeren Frauen ist bei älteren Schwangeren ein vorbestehender Hypertonus häufiger und es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes [12], [33], [124].

### **2.4.2 Erkrankungen der Mutter**

#### **2.4.2.1 Hypertensive Erkrankungen**

##### **2.4.2.1.1 Chronische Hypertension**

Die chronische Hypertension in der Schwangerschaft ist definiert als Manifestation einer arteriellen Hypertonie entweder vor Eintritt der Schwangerschaft, auch bezeichnet als vorbestehender Hypertonus [12], [33] oder als Hypertonus, welcher vor der 20. SSW diagnostiziert wurde.

Als Grenze für eine chronische Hypertension wurde ein systolischer Wert von größer/gleich 140 mmHg und diastolisch größer/gleich 90 mmHg definiert. Die Messung des Blutdruckes in der Schwangerschaft erfolgt standardisiert:

- nach einer Ruhephase von mindestens 5 Minuten vor der Messung

- in sitzender Position, Arm auf Niveau des Herzens.

Zu beachten sind korrekte Breite und Länge der Blutdruckmanschette (15 x 33 cm bei einem Armumfang > 33 cm, die Erfassung des diastolischen Blutdruckwertes beim Leise werden des Strömungsgeräusches (Korotkow IV), die Bestätigung erhöhter Werte durch eine 2. Messung im Abstand von mindestens 4 h und die Messung des Blutdrucks jeweils am gleichen Arm [33].

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob bei der Mutter eine chronische Hypertension bestand.

#### **2.4.2.1.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertension**

Die schwangerschaftsinduzierte Hypertension (SIH) kann in zwei Formen eingeteilt werden.

Eine Form ist die isolierte SIH, die auch als Gestationshypertension [56] oder als transiente Hypertension [33] bezeichnet wird, meist erst im 3. Trimenon auftritt und innerhalb 6 Wochen postpartum wieder abklingt [33], [56]. Diese Form der Hypertension ist meist mild und für den Schwangerschaftsverlauf ohne Bedeutung.

Die andere Form der schwangerschaftsinduzierten Hypertension ist die Präeklampsie, die definiert wird als Hypertonie verbunden mit Proteinurie und potentieller Organbeteiligung.

Die Präeklampsie ist ein komplexes klinisches Syndrom, das durch Beteiligung zahlreicher maternaler Organe eine Multiorganerkrankung darstellt. Trotz umfangreicher Forschungen konnte die genaue Ursache der Präeklampsie bis heute noch nicht genau geklärt werden [12], [33]. Neben einer genetische Prädisposition, wobei als Genlokalisierung die Chromosomen 1, 3, 9 und 18 diskutiert werden [53], spielt die Störung der Trophoblast-Invasion infolge gestörter Interaktion zwischen mütterlichem Immunsystem einerseits und dem alloimmunen Schwangerschaftsprodukt andererseits eine Rolle [33], [117]. Die Minderdurchblutung des Trophoblasten führt zu Thrombosierung der Spiralarterien und des intervillösen Raumes und schließlich zu Plazentainfarkten. Durch die Ischämie des Trophoblasten kommt es über die Freisetzung toxischer Substanzen zu einer generalisierten Schädigung der Endothelzellen. Daraus wiederum resultiert eine Dysbalance zwischen dem vasoaktiven Thromboxan und dem vasodilatatorischen Prostazyklin zu Gunsten des Thromboxans mit Entwicklung einer Hypertonie durch Vasokonstriktion.

Ferner führt der Endothelschaden zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit Entstehung von Mikrothromben in der Endstrombahn, welches in ausgeprägten Fällen in einer Verbrauchskoagulopathie resultiert. Die Endothelschädigung der Glomeruli, welche zur erhöhten Durchlässigkeit für Proteine führt, erklärt Proteinurie und Eiweißverlust bei Präeklampsie mit konsekutiven Ödemen.

Diese komplexen pathophysiologischen Vorgänge erklären die vielfältige klinische Symptomatik der Präeklampsie [12], [33], [117], mit Einbeziehung von Zentralnervensystem, kardiovaskulärem System, Niere und Flüssigkeitshaushalt, Leber, Thrombozyten und Blutgerinnung sowie Plazenta, welche den Fetus beeinträchtigen können.

Vom American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) wurde 1996 die Präeklampsie folgendermaßen definiert [1]:

Leichte Präeklampsie:

Erhöhte systolische Blutdruckwerte  $\geq 140$  mmHg und erhöhte diastolische Blutdruckwerte  $\geq 90$  mmHg in einer zweimaligen Messung im Abstand von mindestens sechs Stunden unter Ruhebedingungen, plus Proteinurie:  $\geq 0,3$  g/ 24 h.

Schwere Präeklampsie:

Erhöhte systolische Blutdruckwerte  $\geq 160$  mmHg und erhöhte diastolische Blutdruckwerte  $\geq 110$  mmHg, plus Proteinurie  $> 5$  g/ 24 h sowie Oligurie:  $< 400$ ml/ 24h und Thrombozytopenie, erhöhte Aminotransferasen, Oberbauchschmerzen, erhöhtes Serumkreatinin, Hyperreflexie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Nausea, Erbrechen, intrauterine, Wachstumsretardierung, pathologischer uteriner und gegebenenfalls auch pathologischer fetaler Doppler.

In die Gruppe der Schwangerschaftshypertension wird auch die Propfpräeklampsie mit eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine chronische Hypertension mit Neuauftreten, also „Aufpfropfen“ einer Proteinurie und weiterer Symptome während der Schwangerschaft [33].

Das HELLP-Syndrom (engl. „Hemolysis elevated liver enzymes low platelets“) ist eine Variante bzw. Sonderform der Präeklampsie. Laborchemisch finden sich Thrombopenie, Erhöhung der Transaminasen ALAT und ASAT, seltener auch erhöhte Bilirubinwerte. Ausdruck einer Hämolyse sind erhöhte LDH-Werte und der Nachweis von Fragmentozyten im Blutbild. Die klinischen, im Initialstadium oft unspezifischen Symptome der Patientinnen sind Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen.

In dieser Arbeit wurde die chronische Hypertension, die SIH mit den Krankheitsbildern der transienten Schwangerschaftshypertension, Präeklampsie, Pfropfpräeklampsie und des HELLP Syndroms in der Gruppe „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen“ (HES) zusammengefasst und in die Datenerhebung eingeschlossen.

#### **2.4.2.2 Amnioninfektionssyndrom**

Das Amnioninfektionssyndrom (AIS) ist definitionsgemäß eine endogene, prä- und subpartale Infektion der Fruchthöhle und ihres Inhalts als Folge einer hämatogenen oder ascendierenden genitalen Infektion, verursacht durch Bakterien, Viren oder Ureaplasma urealyticum

Mit dem Begriff AIS werden alle prä- und subpartal auftretenden Infektionen der Eihäute, des Fruchtwassers, der Plazenta und des Feten zusammengefasst, wobei es gilt, das Vollbild eines AIS mit Übergreifen der Infektion auf Plazenta und Kind zu verhindern. Synonym werden Chorioamnionitis, intrauterine ascendierende Infektion oder Fruchtwasserinfektion gebraucht [19].

In der Literatur gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen höhergradigen Hirnblutungen und Amnioninfektionssyndrom [10], [77]. Deshalb wurde in dieser Arbeit untersucht, ob im vorliegenden Patientengut ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Amnioninfektionssyndroms und einer Hirnblutung beim Frühgeborenen hergestellt werden kann.

Die Diagnose eines präpartalen mütterlichen Amnioninfektionssyndroms wird gestellt bei Vorliegen von zwei oder mehr der folgenden Befunde [104]:

- erhöhte Körpertemperatur > 38,0 °C bei 4 Messungen täglich,
- mütterliche Tachykardie > 120 Schläge/ min,
- Leukozytose > 20 000 Leukozyten/ µl,
- CRP > 5 mg/ dl bzw. Anstieg um mindestens 30% gegenüber dem Vortag,
- druckdolenter Uterus,
- Abgang von übelriechendem Fruchtwasser,
- fetale Tachykardie,
- vorzeitige Wehen.

Als Amnioninfektionssyndrom wurde das Vorliegen der genannten klinischen und laborchemischen Parameter gewertet. Wenn dagegen nur einer der oben aufgeführten präpartalen Befunde zusammen mit einem vorzeitigen Blasensprung nachweisbar war, bestand der Verdacht auf mütterliches Amnioninfektionssyndrom.

Vereinfachend wurden in der Auswertung Verdacht auf und gesichertes AIS zusammengefasst.

In der Datenerhebung wurden folgende mütterliche Parameter aufgenommen:

Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Ergebnisse des bakteriellen Cervixabstriches, Uteruskantenschmerz, Fieber, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung mit oder ohne Infektionshinweise und Befund der Plazentahistologie.

Da es sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse kindlicher und mütterlicher Daten handelt, wurden auch intra- bzw. postpartale Befunde in die Datenerhebung eingeschlossen.

Postpartale mütterliche Befunde wurden ausgewertet und unterschieden, ob die Befunde die Diagnose AIS sicherten, ob retrospektiv lediglich ein Verdacht auf AIS oder kein Amnioninfektionssyndrom vorlag.

Zur postpartalen Sicherung der Diagnose Amnioninfektionssyndrom wurden intrapartal abgenommene positive Abstriche des Cavum uteri oder der histologische Nachweis einer Chorioamnionitis in der Plazentahistologie herangezogen.

Zu den pathogenen Keimen, die im Uterus oder der Placenta nachgewiesen wurden, zählen Mykoplasmen, Ureaplasmen, Escherichia coli, Enterokokken Klebsiellen und Bacteroides fragiles.

Unter „Verdacht auf AIS“ wurden postpartal die Daten der Mütter von Patienten subsummiert, bei denen präpartal zwar der Verdacht auf ein AIS gestellt wurde (siehe präpartale Einteilung des mütterlichen AIS), dieses aber weder mikrobiologisch noch histologisch bewiesen werden konnte.

#### **2.4.2.3 Uteruskantenschmerz**

Druckdolenz im seitlichen Bereich des Uterus, auch als Uteruskante bezeichnet, wird Uteruskantenschmerz genannt und ist ein wichtiges klinisches Hinweiszeichen auf ein AIS [19], [108]. Dabei handelt es sich um Schmerzen bei der bimanuellen gynäkologischen Untersuchung der Schwangeren im Bereich des seitlichen Uterus, welche durch Manipulation an der Portio verstärkt werden (Portioschiebe- und Lüftungsschmerz).

In der Datenerhebung wurde der Nachweis eines Uteruskantenschmerzes bei der klinischen Untersuchung der Mütter ausgewertet unabhängig davon, ob zugleich die Diagnose AIS gestellt wurde.

#### **2.4.2.4 Vorzeitiger Blasensprung**

Der vorzeitige Blasensprung (VBS) ist definiert als Ruptur der Eihäute vor dem Einsetzen der Wehentätigkeit unabhängig von der Schwangerschaftsdauer. Tritt dieses Ereignis vor 37 abgeschlossenen SSW auf, handelt es sich um einen frühen vorzeitigen (preterm premature rupture of membranes, PROM) Blasensprung, ein Ereignis, das in 65% der Fälle eine Frühgeburt induziert [38]. Er tritt bei 20% aller Schwangerschaften auf und findet davon in 25% der Fälle vor der 37. Schwangerschaftswoche statt. Rund 30 - 40% aller Frühgeburten sind Folge eines vorzeitigen Blasensprungs [104].

Das Eintreten eines vorzeitigen Blasensprungs kann, muss aber keineswegs Ausdruck einer Chorioamnionitis sein.

Bei dieser kommt es durch die erregerinduzierte Aktivierung der Arachidonsäurekaskade zu einer konsekutiver Freisetzung von Prostaglandinen, insbesondere Prostaglandin  $E_2$  und  $E_{2\alpha}$ , welche weheninduzierend wirken und einen vorzeitigen Blasensprung begünstigen können [104].

Beim vorzeitigen Blasensprung muss die Schwangere sorgfältig untersucht werden. Zur Diagnostik gehört die Untersuchung von Farbe und Geruch des Fruchtwassers, der Erregernachweis im Cervixabstrich und ein späterer intraoperativer Abstrich aus dem Cavum uteri, die Bestimmung der Leukozytenzahlen, das Anfertigung eines Differentialblutbildes sowie die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP). Differentialdiagnostisch sind nicht infektiionsbedingte Ursachen wie Hydramnion, Querlage, Mehrlingsschwangerschaft oder erhöhte Uterustonisierung zu erwägen [104].

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob ein VBS eintrat.

#### **2.4.2.5 Vorzeitige Wehentätigkeit**

Vorzeitigen Wehen sind als klinisches Symptom der drohenden Frühgeburt von zentraler Bedeutung. Ungefähr 35% der Frühgeburten sind die Folge einer vorzeitigen Wehentätigkeit ohne fetale oder mütterliche Begleitpathologie, bei den anderen zwei Dritteln geht ein vorzeitiger Blasensprung voraus oder es ist wegen mütterlicher oder fetaler Pathologie die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung indiziert [121]. Vorzeitige Wehen sind gekennzeichnet durch uterine Kontraktionen, welche zu Auflockerung und/ oder Erweiterung der Cervix und einer steigenden Empfindlichkeit des Uterus führen können [146]. Zahlreiche Faktoren wie Rauchen, teenage pregnancy, Drogenabhängigkeit, AIS, Cervicitis, bakterielle Besiedelung der

Vagina, VBS, Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburt in der vorangegangenen Schwangerschaft erhöhen das Risiko einer frühzeitigen Wehentätigkeit..

In die Datenerhebung wurde die vorzeitige Wehentätigkeit der Mütter aufgenommen.

#### **2.4.2.6 Zervixinsuffizienz**

Unter Zervixinsuffizienz versteht man die Erweichung und Verkürzung der Zervix bis hin zur Eröffnung des Zervikalkanals mit Zentrierung mit der Folge einer ungenügenden Halte und Verschlussfunktion der Zervix und Erhöhung des Frühgeborenriskos.

In der Datenerhebung wurde erfasst, ob eine Zervixinsuffizienz vorlag oder nicht.

#### **2.4.2.7 Gestationsdiabetes**

Beim Gestationsdiabetes liegt eine latente Kohlenhydratstoffwechselstörung der Schwangeren vor, die erstmals in der Schwangerschaft auffällig wird. Die Glucosestoffwechselstörung kann sich nach der Schwangerschaft entweder vollständig normalisieren, sich zunächst normalisieren und nach Jahren wieder auftreten oder persistieren. Als Screening Untersuchung in der Schwangerschaft hat sich der 50-g-Glucose-Sceening-Test etabliert. Bei einer Erhöhung des 1-h Wertes mit einem kapillären Blutzucker > 140 mg/ dl wird ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt, welcher bei einem 1-h Wert von > 180 mg/ dl als pathologisch klassifiziert wird.

Ein Diabetes mellitus Typ I und ein Gestationsdiabetes führen zu einer erhöhten Gefährdung von Mutter und Fetus. Die perinatale Mortalität ist aufgrund geburtsmechanischer Probleme makrosomer Kinder, verminderter Belastbarkeit sub partu, gehäuft auftretendem Atemnotsyndrom, postpartaler Hypoglykämiegefährdung, Polyglobulie, Elektrolytstörung und Ikterusneigung erhöht. Der Schwangerschaftsverlauf ist durch ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Präeklampsie sowie eine erhöhte Rate von Frühgeburten und intrauteriner Wachstumsretardierung gefährdet [124].

In der Datenerhebung wurde der Nachweis eines Gestationsdiabetes aufgenommen.

Ein mütterlicher Diabetes Typ I wurde während des Untersuchungszeitraumes nicht beobachtet.

#### **2.4.2.8 Sterilitätsbehandlung**

In der Literatur wird die Sterilitätsbehandlung als Risikofaktor für eine Hirnblutung beim Frühgeborenen diskutiert [77].

Deshalb wurde in die Datenerhebung aufgenommen, ob die Mütter sich irgendeiner Form der technisch assistierten Sterilitätsbehandlung wie zum Beispiel der In-vitro Fertilisation unterziehen mussten.

#### **2.4.2.9 Abort oder intrauteriner Fruchttod in der Anamnese**

Unter Abort versteht man den spontanen Verlust einer Schwangerschaft vor Eintritt der Lebensfähigkeit des Kindes. Als Grenze der Lebensfähigkeit wird ein Geburtsgewicht von rund 500g beziehungsweise ein Gestationsalter unter der 24. SSW angegeben. Jenseits dieser Grenze spricht man von Totgeburt bzw. intrauterinem Fruchttod (IUFT), falls das Kind tot geboren wird [12].

In der Datenerhebung wurde erfasst, ob in vorangegangenen Schwangerschaften der Mutter ein Abort oder eine Totgeburt nach intrauterinem Fruchttod (IUFT) stattgefunden hat.

#### **2.4.9.10 Plazenta praevia**

Die Plazenta praevia kann man aufgrund ihrer Ausprägung in eine Plazenta praevia marginalis, partialis oder totalis einteilen, wobei entsprechend dem Sitz der Plazenta die Geburtswege teilweise oder vollständig verlegt sind und ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

In der Datenerhebung wurde erfasst und ausgewertet, ob eine Plazenta praevia diagnostiziert wurde. Vereinfachend wurden die drei verschiedenen Formen der Plazenta praevia in einer Gruppe zusammengefasst.

#### **2.4.3 Nikotinkonsum**

Nikotinkonsum, sowohl infolge Aktiv- als auch ungewollten Passivrauchens, führt zu einer Verminderung der präplazentaren und plazentaren Durchblutung. Diese wiederum kann eine intrauterine Wachstumsretardierung zur Folge haben [24], [60] und das Risiko einer Frühgeburt [13], sowie das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung [61] erheblich erhöhen. Ferner konnten Spinillo et al. zeigen, dass das Rauchverhalten der Mutter Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko des Frühgeborenen hat [122].

In die Datenerhebung der mütterlichen Daten wurde der Nikotinkonsum in Form der täglich konsumierten Zigarettenzahl während der Schwangerschaft aufgenommen.

## **2.4.4 Medikamentöse Therapie**

### **2.4.4.1 Lungenreifeinduktion**

Corticoide bewirken durch Enzyminduktion eine Surfactantproduktion in den fetalen Typ II Alveolarzellen. Bei der pränatalen Lungenreifeinduktion zur Prävention des Atemnotsyndroms werden an zwei aufeinander folgenden Tagen im Abstand von 24 h je 12 mg Betamethasonphosphat gegeben. Eine ausreichende Enzymwirkung wird 24 h nach der letzten Verabreichung erzielt.

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob den frühgeburtsgefährdeten Müttern pränatale Steroide verabreicht wurden und ob es sich dabei um eine begonnene Lungenreifeinduktion mit einer Gabe von 12 mg Betamethasonphosphat oder um eine abgeschlossene Lungenreifeinduktion mit zwei Gaben von 12 mg Betamethasonphosphat mindestens 24 Stunden vor Geburt handelte oder ob diese fehlte.

### **2.4.4.2 Tokolyse**

Vorzeitige Wehen können unbehandelt zum Wehendurchbruch und zur Frühgeburt führen.

An tokolytisch wirksamen Medikamenten stehen  $\beta$ -Mimetika wie Fenoterol, welches zur Erschlaffung des Myometriums führt, zur Verfügung, außerdem kompetitive wirkende Oxytocinantagonisten wie Atosiban, das zur Senkung von Tonus und Kontraktionsfrequenz der Uterusmuskulatur führt und Calciumantagonisten, welche die Kontraktion des Uterus hemmen wie Nifedipin. Das ebenfalls tokolytisch wirkende Magnesium wird in einer eigenen Auswertung erfasst.

In die Datenerhebung wurde eine tokolytische Therapie mit Fenoterol, Atosiban oder Calciumantagonisten aufgenommen

### **2.4.4.3 Magnesium**

Als Tokolytikum bei Wehen im Bereich der Frühgeburtlichkeit kann Magnesiumsulphat verabreicht werden, wobei die Wirksamkeit in der Literatur widersprüchlich diskutiert wird. In einigen Studien wurde gezeigt, dass der tokolytische Effekt von Magnesium dem tokolytischen Effekt der  $\beta$ -Mimetika gleichwertig ist [23]. Möglicherweise konkurrieren Magnesiummoleküle mit Calciummolekülen um den Zugang in die Myometriumzelle am spannungsabhängigen Kanal [44], [130] und senken auf diese Weise die Aktivität des Uterus. Tan T.C. et al. bezweifeln die Wirksamkeit des Magnesiums und stellen

zwischen der Verabreichung von Magnesium und einem Placebo bezüglich der tokolytischen Wirkung keinen signifikanten Unterschied fest [130].

Magnesium wird nicht nur zur Tokolysetherapie, sondern auch zur Behandlung der Präeklampsie verabreicht. Stigson und Kjellmer kamen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse zum Schluss, dass hohe Magnesiumspiegel im Serum das Risiko einer Hirnblutung für Frühgeborene steigert [125]. Auch Mittendorf et al. [87] berichten, dass hohe mütterliche Serummagnesiumkonzentrationen das Hirnblutungsrisiko des Frühgeborenen erhöhen.

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, welche kumulative Gesamtmenge an Magnesium intravenös verabreicht wurde. Serumspiegelbestimmungen lagen nicht vor.

#### **2.4.4.4 Antibiose**

Ist eine Schwangere mit oder ohne vorzeitigem Blasensprung infolge eines drohenden oder manifesten Amnioninfektionssyndromes frühgeburtsgefährdet und gibt es Verdachtsmomente für eine Infektion, ist eine antibiotische Therapie indiziert. Da es keine einheitlichen Empfehlungen gibt, reicht das therapeutische Vorgehen von der intravenösen antibiotischen Therapie über einen begrenzten Zeitraum über kontinuierliche intravenöse Therapie über den gesamten Zeitraum der stationären Behandlung bis zur Geburt bis zur Antibiotikagabe nur bei positiven Entzündungszeichen der Schwangeren [108]. Bei den Müttern des untersuchten Patientengutes wurde mit der Aufnahmediagnose VBS eine Antibiose indiziert.

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob die werdende Mutter eine antibiotische Behandlung erhielten.

#### **2.4.4.5 Antihypertensive Therapie**

Das Mittel der 1. Wahl zur Therapie beim leichten und mittelschweren chronischen Hypertonus ist Methyldopa. Es handelt sich um einen  $\alpha_2$ -Agonisten, der durch Erregung zentraler und peripherer  $\alpha_2$ -Rezeptoren den Sympathikotonus herabsetzt. Methyldopa wurde als die einzige antihypertensive Substanz in ihrer Auswirkung auf den Feten in Langzeitstudien untersucht. Bei Therapiebeginn zwischen der 16. und 20. SSW fand sich zwar ein vermindertes fetales Kopfumfangswachstum, im Langzeitverlauf konnten aber keine neurologischen oder funktionellen Einschränkungen bei diesen Kindern gefunden werden [33], [89], [131]. Mittel der 2. Wahl zur Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft sind wegen

möglichem negativem Einfluss auf das fetale Wachstum  $\beta$ -Blocker und Calciumantagonisten.

Der am häufigsten in der SS verordnete  $\beta$ -Blocker ist der selektive kompetitive Hemmer der  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptoren Propranolol.

Weitere  $\beta_1$ -selektive Rezeptorenblocker wie Metoprolol und Atenolol sind bedingt geeignete Antihypertensiva für die Langzeittherapie in der Schwangerschaft [69], [78], [89], [131].

Als Calciumantagonist wird Nifedipin eingesetzt, welches zur Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur durch Hemmung des intrazellulären Calciumeinstroms führt und auch zur Tokolyse eingesetzt wird. In Tierversuchen gab es Hinweise, dass Nifedipin im 1. Trimenon zu embryotoxischen und teratogenen Effekte führen könnte [69], [131].

Ein weiteres, vor allem in der Akut-Therapie der Hypertension bewährtes Mittel ist Dihydralazin, welches durch Vasodilatation den peripheren Widerstand herabsetzt.

Die antihypertensive Therapie in der Schwangerschaft ist wegen möglicher intermittierender arterieller Hypotonie mit ungünstiger Wirkung auf die Perfusion des Feten nicht unproblematisch, es gilt eine strenge Indikation. Die Blutdrucksenkung ist lediglich symptomatisch, sie schützt nicht vor Präeklampsie oder Blutdruckanstieg in der Spätschwangerschaft [69].

Es wurde in die Datenerhebung aufgenommen, ob eine medikamentöse antihypertensive Therapie durchgeführt wurde.

#### **2.4.5 Narkoseart**

Bei den zur Entbindung per sectionem angewandten Narkoseformen wurden Periduralanästhesie, Spinalanästhesie und Intubationsnarkose angewandt.

Bei den vaginalen Entbindungen kam keine dieser Narkoseformen zum Einsatz.

Mögliche Komplikationen bei den beiden Formen der Regionalanästhesie, Periduralanästhesie und Spinalanästhesie, sind Auswirkungen mütterlicher Kreislaufdepression, in seltenen Fällen mütterlicher Atemlähmung, cerebraler Krämpfe und Hypoxie auf den Feten. Die Sympathikolyse als Folge der Regionalanästhesie kann zu Vasodilatation, Bradykardie massivem Blutdruckabfall und Abfall des Herzzeitvolumens bei der Mutter und zu Bradykardie und Blutdruckabfall beim Feten führen mit einem möglicherweise erhöhtem Hirnblutungsrisiko [119].

Die Intubationsnarkose wird in der Regel nur bei einer Notsectio angewandt. Auch diese Narkoseform kann wie die Regionalanästhesie zu Absinken des

Herzeitvolumens und erniedrigtem peripheren Widerstand bei der Mutter mit erheblichen fetalen Nebenwirkungen führen [119]. Ein zusätzliches Problem der Intubationsnarkose ist inhalative oder intravenöse Verabreichung von Narkotika mit möglichen postnatalen Folgen für den Feten wie Depression von Atmung oder Herzkreislaufsystem.

In die Datenerhebung wurde die Art der mütterlichen Narkose aufgenommen.

#### **2.4.5.1 Blutdruckabfall**

Nach Narkoseeinleitung wurde der mütterliche Blutdruck bis zur Geburt des Kindes intensiv überwacht, um Blutdruckabfall, aber auch Blutdruckspitzen mit negativen Auswirkungen auf die fetale Perfusion zu erfassen.

Da mituntersucht werden soll, ob insbesondere mütterlicher Blutdruckabfall während der Narkose mit kindlichen Hirnblutungen verknüpft ist, wurden maximale und minimale Blutdruckwerte der Mutter unter Periduralanästhesie, Spinalanästhesie und Intubationsnarkose entsprechend dem Narkoseprotokoll erfasst.

#### **2.4.6 Pränatale Diagnostik**

##### **2.4.6.1 Kardiotokographie**

Die Kardiotokographie (CTG) wurde Mitte der 60er Jahre zur fetalen Überwachung entwickelt und hat wesentlich die Geburtsmedizin beeinflusst. Sie ist eine wichtige Untersuchungsmethode, die intermittierend während der Schwangerschaft, aber vor allem sub partu eingesetzt werden kann, um die kontinuierliche Überwachung der fetalen Herzfrequenz zu gewährleisten [13].

Die Kardiotokographie ist definiert als simultane Registrierung von Uteruskontraktionen und fetaler Herzfrequenz (FHF) und gibt Aufschluss über den aktuellen fetalen Zustand.

Um eine möglichst objektive Beurteilung des CTGs zu gewährleisten, wurde von verschiedenen Autoren ein CTG Score entwickelt. Gemäß den AWMF-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird folgende Bewertung empfohlen [69]:

Bewertung der Einzel- Parameter der FHF (modifiziert nach FIGO und RCOG).

<b>Kategorie</b>	<b>Definition</b>
Normal:	Grundfrequenz (SpM) 110 – 150, Bandbreite (SpM) $\geq$ 5, Dezelerationen, keine Akzelerationen vorhanden.

Suspekt: Grundfrequenz (SpM) 100 - 109/ 151 - 170, Bandbreite (SpM)  $< 5 \geq 40$  Min./  $> 25$ , frühe/ variable Dezelerationen, einzelne verlängerte Dezelerationen bis 3 Minuten, Akzelerationen vorhanden, periodisch mit jeder Wehe.

Pathologisch: Grundfrequenz (SpM)  $< 100/ >170$ , Bandbreite (SpM)  $< 5 \geq 90$  Min., atypische variable Dezelerationen, späte Dezelerationen, einzelne verlängerte Dezelerationen, Dezelerationen  $> 3$  Min., Akzelerationen  $> 40$  Min. fehlen.

Anhand der FHF-Klassifikation in normal, suspekt, pathologisch wird Handlungsbedarf abgeleitet (nach FIGO):

<b>Kategorie</b>	<b>Definition</b>
------------------	-------------------

Normal:	alle Beurteilungskriterien normal, kein Handlungsbedarf.
---------	--

Suspekt:	mindestens ein Beurteilungskriterium suspekt und alle anderen normal, Handlungsbedarf: konservativ.
----------	---

Pathologisch:	mindestens ein Beurteilungskriterium als pathologisch bzw. zwei oder mehr suspekt, Handlungsbedarf: konservativ und invasiv.
---------------	--

In dieser Arbeit wurden die CTG-Befunde in normales versus suspektes oder pathologisches CTG mit oder ohne Handlungsbedarf eingeteilt. Des Weiteren wurde die Kurzzeitvariabilität in die Datenerhebung aufgenommen. Dabei handelt es sich um einen von der SSW unabhängigen Parameter, der automatisiert aus einer systemspezifischen Mittelung fetaler Herzfrequenzparameter berechnet werden kann. Eine Kurzzeitvariabilität über 6 ms wird als normal gewertet [118]. Die Kurzzeitvariabilität kann nur durch eine Computeranalyse des CTGs ermittelt werden und korreliert eng mit dem fetalen Ausgang [29].

#### **2.4.6.2 Fetale Dopplersonographie**

Die Dopplersonographie in der Schwangerschaft erlaubt als additive, nichtinvasive Untersuchungsmethode eine antepartale dopplersonographische Messung des maternalen bzw. fetalen Blutströmungsverhalten verschiedener Blutgefäße und ist geeignet zur Abschätzung einer chronischen intrauterinen Hypoxie. Seit 1995 sind dopplersonographische Untersuchungen in den Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen, wobei als Indikationsstellung zur Durchführung einer Dopplersonographie gilt [68], [134]:

- Verdacht auf Wachstumsretardierung,
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie oder Eklampsie,

- Zustand nach Präeklampsie oder Eklampsie,
- Zustand nach Mangelgeburt/ intrauterinen Fruchttod,
- Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz,
- Begründeter Verdacht auf Fehlbildungen/ fetale Erkrankung,
- Mehrlingsschwangerschaften (mit diskordantem Wachstum),
- Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler/Herzerkrankungen.

Die fetale Versorgung wird anhand der Blutströmungsmuster der Arteria umbilicalis und der Arteria media cerebri überprüft. Für die Resistenzindizes der genannten Blutgefäße stehen verschiedene Perzentilenkurven mit gestationsabhängigen Normwerten zur Verfügung, wobei sich in dieser Arbeit, wie in der Abteilung für Perinatalmedizin des Klinikums rechts der Isar üblich, auf die Normwerttabelle von Schaffer bezogen wurde [113]. Als pathologisch gilt ein Gefäßwiderstandsindex der a. umbilicalis über der 95er Perzentile. In der fetalen Arteria cerebri media deutet dagegen eine Widerstandabsenkung unter die 5er Perzentile auf eine fetale Zentralisation hin. Mit dem reduzierten Widerstand der Gehirngefäße wird eine verbesserte Perfusion erreicht. Nach neueren Untersuchungen scheint eine Gefäßwiderstandserhöhung im Ductus venosus auf eine beginnende fetale Dekompensation hinzuweisen [54]. Beim Ductus venosus wurden nicht die Resistenzindizes, sondern das Flussmuster ausgewertet. Als pathologisch gilt Nullfluß („zero flow“) oder Rückwärtsfluss („reverse flow“).

In die Datenerhebung wurde einbezogen, ob ein pathologischer oder normaler Dopplerbefund vorlag.

#### **2.4.7 Entbindungsindikation**

Im Bereich der Frühgeburtlichkeit ist das manifeste oder drohende Amnioninfektionssyndrom eine häufige Sectioindikation. Die Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose stützt sich auf zwei oder mehr der folgenden Befunde (siehe 2.4.2.2).

Auf den Nachweis einer erhöhten mütterlichen Körpertemperatur, einer mütterlichen Tachykardie, eines Leukozytenanstiegs, CRP-Anstiegs, des Abgangs übelriechenden Fruchtwassers, einer fetalen Tachykardie oder vorzeitiger Wehen.

Indikation zur raschen vaginalen oder operativen Entbindung ist der Nachweis oder der Verdacht auf „fetal distress“. Darunter versteht man eine fetale Belastungssituation, die sich in pathologischem Doppler oder pathologischem CTG zeigen kann und ein Hinweis für drohende intrauterine Asphyxie ist.

Des Weiteren können Hypertensive Erkrankungen wie Präeklampsie oder das Hellp-Syndrom, uterine Blutung, vorzeitige Plazentalösung oder andere schwere mütterliche Erkrankungen eine vorzeitige Entbindung nötig werden lassen.

Erfasst wurden die Indikationen für eine vorzeitige Entbindung und zur Vereinfachung in fünf Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: AIS oder schwerwiegender Verdacht darauf, vorzeitiger Blasensprung, Wehendurchbruch.

Gruppe 2: pathologischer fetaler Dopplerbefund und/ oder pathologisches CTG.

Gruppe 3: Hypertensive Erkrankungen (Hypertonus, Präeklampsie, HELLP-Syndrom).

Gruppe 4: vorzeitige Plazentalösung, uterine Blutung.

Gruppe 5: Andere Indikationen (akute schwere Erkrankungen der Schwangeren, Mehrlingsschwangerschaft).

#### **2.4.8 Entbindungsmodus**

Man unterscheidet zwischen vaginaler spontaner oder vaginal-operativer Geburt oder der Sectio Caesarea. Die primäre Sectio Caesarea wird vor Einsetzen der Wehentätigkeit durchgeführt, während die sekundäre Sectio nach Einsetzen der Wehentätigkeit im Geburtsverlauf durchgeführt wird. Eine Notsectio wird bei hochgradiger fetaler Gefährdung durchgeführt und ist gekennzeichnet durch eine Zeit zwischen Entschluss und Entbindung von maximal 20 Minuten [71].

Es wurde erfasst, ob eine primäre oder sekundäre Sectio oder eine Notsectio durchgeführt wurde.

### **2.5 Neonatale Daten**

#### **2.5.1 Erste postpartale Daten**

##### **2.5.1.1 Geschlecht**

In der Literatur finden sich Hinweise auf ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko männlicher Frühgeborener [77].

In die Erfassung der Daten wurde deshalb das Geschlecht des Neugeborenen aufgenommen.

##### **2.5.1.2 Gestationsalter**

Während die rechnerische oder die postpartale klinische Bestimmung des Gestationsalters mit Hilfe morphologischer Reifezeichen eine Genauigkeit von +/-

zwei Wochen erlaubt [92], kann die Reife mittels Frühultraschall vor der 12. SSW, mit einer Genauigkeit von +/- 5 Tagen bestimmt werden [109].

Das mittels Frühultraschall ermittelte Gestationsalter der Neugeborenen wurde in abgeschlossenen Wochen und Tagen erfasst.

#### **2.5.1.3 Geburtsgewicht**

In die Auswertung wurde nicht nur das Geburtsgewicht aufgenommen, sondern zusätzlich erfasst, ob es sich um ein untergewichtiges Neugeborenes (low birth weight infant, LBW) mit einem GG < 2500 g, um ein sehr untergewichtiges Neugeborene (very low birth weight infants, VLBWL) mit einem GG < 1500 g oder um ein extrem untergewichtiges Neugeborene (extremely low birth weight infants, ELBW) mit einem GG < 1000 g handelte.

Außerdem wurde das Verhältnis zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht ausgewertet. Als eutroph werden Kinder mit einem GG zwischen der 10. und 90. Perzentile, als hypotroph oder „small for gestational age“ (SGA) Kinder mit einem GG unter der 10. Perzentile und als hypertroph Kinder mit einem GG über der 90. Perzentile bezeichnet [92].

#### **2.5.1.4 Apgar-Werte**

Von den amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar wurde 1953 der Apgar-Score für eine möglichst objektive Beurteilung der postnatale Adaption reifer Neugeborenen entwickelt.

Im Alter von 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt werden Hautfarbe, Atmung, Herzaktion, Muskeltonus und Reflexe beim Absaugen jeweils mit einer Punktezahl von 0 bis 2 bewertet. Eine Gesamtpunktzahl von 9 – 10 spricht für eine ungestörte postnatale Anpassung, während 0 - 3 Punkte einer schweren und sofort behandlungsbedürftigen Anpassungsstörung entsprechen [92], wobei Frühgeborene aufgrund ihrer Besonderheiten wie etwa niedrigeren Muskeltonus niedrigere Apgar-Werte als reife Neugeborene haben.

In die Datenerhebungen wurden die 1, 5 und 10 Minuten Apgar-Werte der Frühgeborenen aufgenommen und ausgewertet.

#### **2.5.1.5 Herzfrequenz mit 5 Minuten**

Anhaltend niedrige Herzfrequenz über 5 Minuten weist auf eine unzureichende Entfaltung der Lunge und ungenügende kardiorespiratorische Anpassung hin und/

oder bedeutet ein ungenügendes Ansprechen des Kindes auf Rehabilitationsmaßnahmen. Dieses könnte eine Hirnblutung begünstigen.

Zusätzlich zu den Apgar- Punkten wurde erfasst, ob die Herzfrequenz der Patienten mit 5 Minuten größer oder kleiner 100 Schläge pro Minute war.

#### **2.5.1.6 Nabelarterien pH-Wert**

Eine Beurteilung der unmittelbar prä- und subpartualen Perfusion und Sauerstoffversorgung der Frühgeborenen stellt die Bestimmung des Nabelarterien pH-Wertes dar, wobei Nabelarterien pH und Apgar nur locker korrelieren. Als normal wird ein Umbilikalarterien pH-Wert zwischen 7,22 bis 7,42 angesehen [94]. Von einer Nabelarterienazidose spricht man bei einem Nabelarterien pH-Wert  $< 7,2$  [4] und unterteilt in leichte Azidose mit pH-Werten von 7,2 - 7,1, mittelgradige Azidose mit pH-Werten zwischen 7,1 - 7,0, und schwere Azidose mit pH-Werten  $< 7,0$ . Eine schwere Nabelschnurazidose weist auf einen Sauerstoff-Mangel unter der Geburt hin [151].

In die Datenerhebung wurde der Nabelarterien-pH der Frühgeborenen aufgenommen und ausgewertet.

#### **2.5.1.7 Intubation im Kreißsaal**

In der Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen  $< 1500$  g trägt die Sicherung der Atemwege durch Vermeidung einer postpartalen Hypoxie zu einer Reduktion der Sterblichkeit bei. Die Atemwege können gesichert werden durch eine invasive oder nichtinvasive Beatmung. Von einer generellen Intubation ist allerdings abzuraten, da es unter der Intubation zu transitorischen hypoxämischen Phasen und Alterationen der cerebralen Zirkulation kommen kann [11] und eine Beatmung das Risiko für Lungensterblichkeit erhöht.

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob die Frühgeborenen noch im Kreißsaal nichtinvasiv über einen Rachentubus beatmet wurden, ob sie intratracheal intubiert und invasiv beatmet wurden oder ob keine derartige Maßnahme notwendig war.

#### **2.5.1.8 Erster kindlicher pH-Wert**

Erfasst wurde der erste venöse oder kapillare kindliche pH-Wert, welcher noch im Kreißsaal oder unmittelbar nach Ankunft auf der Station innerhalb der ersten Lebensstunde abgenommen wurde und Auskunft über die postnatale Adaption des Neugeborenen geben soll.

### **2.5.1.9 Aufnahmetemperatur**

Beim untergewichtigen Frühgeborenen ist die Thermoregulation durch das mangelnde Unterhautfettgewebe, sowie durch das 4-mal so große Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpermasse im Vergleich zum Erwachsenen eingeschränkt. Als Folge der Hypothermie kann der Sauerstofftransport kritisch reduziert werden. Auf der anderen Seite kann Hyperthermie nach Geburt ein Hinweis auf iatrogene Überwärmung, Fieber der Mutter oder eine amniogen erworbene Infektion des Kindes sein [94]. Ferner soll die Rektaltemperatur vor Verlassen des Kreißsaals laut Obladen eine zuverlässigere Information über die Qualität der Erstversorgung und über die Überlebenschance des Frühgeborenen geben als das Apgar-Schema [94]. In die Datenerhebung fließt die rektale Körpertemperatur der Frühgeborenen bei Aufnahme auf der Neugeborenen-Intensivstation mit ein.

### **2.5.1.10 Hautkolorit bei Aufnahme**

Das Hautkolorit eines Neugeborenen spiegelt seine Mikrozirkulation wieder, weist auf ausreichende oder unzureichende Perfusion und Oxygenierung hin und ist ein wichtiger Parameter des Apgar-Schemas.

Ein auffälliges blasses Hautkolorit kann ein frühes Hinweiszeichen auf eine neonatale Infektion oder auf einen prä- bzw. intrapartalen Blutverlust sein.

In die Datenerhebung wurde das Hautkolorit aufgenommen, das subjektiv durch die behandelnden Ärzte beurteilt wurde. Es wurde ein blasses von einem rosigen Hautkolorit unterschieden.

### **2.5.1.11 CRIB-Score**

Das Mortalitätsrisiko eines Frühgeborenen < 1500 g kann mit dem CRIB-Score (Clinical Risk Index for Babies - Score) objektiviert werden.

In den ersten 12 Lebensstunden werden je nach Höhe und Schweregrad 0 - 7 Punkte für die Parameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, kongenitale Missbildungen, maximaler Basenüberschuß, sowie minimaler und maximaler  $\text{FiO}_2$  vergeben. Der Zustand des Kindes ist umso kritischer, je höher die Punktzahl liegt. Ein Punktwert > 10 ist eng mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [62].

Erfasst wurde der im Alter von 12 Stunden bestimmte CRIB-Score.

## **2.5.2 Ethnizität**

Um zu untersuchen, ob die ethnische Zugehörigkeit einen Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko hat, wurde die Herkunft der Eltern in die Datenerhebung

aufgenommen, unterteilt in Nordeuropa, Mittelmeerraum, Osteuropa, Asien, Afrika und Südamerika.

### **2.5.3 Beatmung**

#### **2.5.3.1 Sauerstoffbedarf bei Transfer**

Die Höhe des Sauerstoffbedarfs beim Transfer des Frühgeborenen vom Kreißsaal auf die Neugeborenen-Intensivstation spiegelt den Grad des Atemnotsyndroms und damit die Gefährdung für Komplikationen wieder.

Da überhöhte Sauerstoffkonzentrationen zu cerebraler Vasokonstriktion und späteren Komplikationen führen, wurde zusätzlicher Sauerstoff nur unter pulsoximetrischer Überwachung und strenger Einhaltung oberer und unterer Grenzwerte verabreicht [91].

Erfasst wurde, ob beim Transfer der Frühgeborenen vom Kreißsaal auf die Neugeborenenintensivstation eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr > 21% nötig war.

#### **2.5.3.2 Nichtinvasive und invasive konventionelle Beatmung**

Die Notwendigkeit und Intensität einer Beatmung spiegelt das Ausmaß der kindlichen Lungenerkrankung wieder.

Bei der nichtinvasiven Beatmung, welche auch als unterstützte Spontanatmung bezeichnet wird, wird ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) mit oder ohne Anwendung einer Frequenzunterstützung der Spontanatmung über eine Maske oder über einen in den Rachen vorgeschobenen Tubus verabreicht.

In Abhängigkeit vom Schweregrad können ein Atemnotsyndrom, eine Neugeboreneninfektion mit pulmonaler Beteiligung, eine Aspiration oder rezidivierende Apnoen nur mittels endotrachealer Intubation und invasiver Beatmung behandelt werden.

Bei der konventionellen Beatmung ist zwischen synchronisierter intermittierender mandatorischer Beatmung (SIMV), synchronisierter intermittierender positiver Druckbeatmung (SIPPV) oder einer Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFO) zu unterscheiden.

Bei der synchronisierten konventionellen Beatmung werden die maschinell abgegebenen Atemzüge mit der Spontanatmung des Kindes synchronisiert und somit ein Gegenatmen des Kindes vermieden. Eine nichtsynchronisierte Beatmung wird auf der Neugeborenen-Intensivstation des Klinikums rechts der Isar nicht angewandt.

Der Zusammenhang zwischen ICH und einer HFO wurde gesondert untersucht. Erfasst wurde, ob ein Frühgeborenes nichtinvasiv, konventionell invasiv oder im Wechsel beider Beatmungsformen beatmet wurde oder ob keinerlei Beatmung in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der ICH notwendig war.

### **2.5.3.3 Hochfrequenzoszillationsbeatmung**

Bei Hochfrequenzoszillationsbeatmung (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) werden, aufgelagert auf einen hohen PEEP von 7 – 15 mmHg, sehr hohe Atemfrequenzen von 240 bis 2400/ min und sehr kleine Gasvolumina mit einem Oszillationsdruck zwischen 8 - 40 mbar appliziert.

Indikation zu dieser Beatmungsform ist im Klinikum rechts der Isar die Rescue-Behandlung von respiratorischem Versagen bei Früh- und Neugeborenen in Übereinstimmung mit der Literatur [40].

Da die HFOV als risikoerhöhend für eine Hirnblutung diskutiert wird [25], [57], wurde erfasst, ob eine Hochfrequenzoszillationsbeatmung durchgeführt wurde, außerdem wurden maximaler PEEP und Dauer der HFO-Beatmung erfasst.

### **2.5.3.4 Inhalatives Stickstoffmonoxid**

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) wird zur Senkung des pulmonalvaskulären Druckes bei der „persistent pulmonary hypertension of the newborn“ (PPHN) [66] sowie beim respiratorischen Versagen des Frühgeborenen ohne Nachweis einer PPHN eingesetzt.

Stickstoffmonoxid wird physiologischerweise in den Endothelzellen der Gefäße synthetisiert, diffundiert in die Gefäßmuskelzelle und bewirkt nach Aktivierung der Guanylatzyklase und konsekutiver Steigerung der cGMP Synthese die Relaxierung der glatten Muskelzelle mit dem Ergebnis einer Vasodilatation.

Erfasst wurde, ob den Frühgeborenen iNO in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung verabreicht wurde.

### **2.5.3.5 Sauerstoffkonzentration**

In der Datenerhebung wurde die maximale Sauerstoffkonzentration erfasst, die den Frühgeborenen unabhängig von der Beatmungsform in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung zugeführt wurde und unterteilt, ob sie unter oder über 50% über eine Stunde/ Tag lag.

## **2.5.4 Überwachung und Untersuchung**

### **2.5.4.1 Desaturationen**

In die Datenerhebung wurde die Anzahl von Desaturationen < 80% pro Tag aufgenommen, die im Rahmen des frühgeborenentypischen Apnoe-Bradykardie-Syndroms auftraten. Darüber hinaus wurde auch die Dauer der Desaturationen erfasst und unterteilt, ob deren Dauer bis zu dreißig Minuten, zwischen dreißig und sechzig Minuten, oder über sechzig Minuten betrug.

### **2.5.4.2 Bradykardien**

Erfasst und ausgewertet wurden Bradykardien der Frühgeborenen in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung, welche im Rahmen des Apnoe-Bradykardie-Syndroms auftraten und als ein Abfall der Herzfrequenz unter 80 Schläge pro Minute definiert werden [11].

Als klinisch relevant wurden Bradykardien < 80 Schlägen/ min und einer Häufigkeit von 6 Bradykardien in 6 Stunden gewertet.

### **2.5.4.3 Azidose**

In der Datenerhebung wurde erfasst, ob die Frühgeborenen in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung Hinweise für Störungen des Säure-Base-Haushaltes mit einem  $\text{pH} \leq 7,20$  aufwiesen. Dabei wurde unterschieden zwischen einer respiratorische Azidose mit einem  $\text{pH}$ -Wert unter 7,2 und  $\text{pCO}_2 > 50$  mmHg und einer metabolischen Azidose mit einem  $\text{pH}$ -Wert unter 7,2 und einem negativen Basenüberschuss von über 10.

### **2.5.4.4 Blutdruck**

Zur Überwachung eines Frühgeborenen gehört die regelmäßige Blutdruckmessung. Als Normalwert wird der mittlere arterielle Druck (MAD) entsprechend dem Gestationsalter des Frühgeborenen angesehen [128].

Die Blutdruckmessung erfolgt entweder invasiv über einen Nabelarterienkatheter oder einen peripheren Arterienkatheter mit Hilfe eines elektronischen Druckwandlers oder nichtinvasiv mit dem indirekten Messverfahren der oszillometrischen Messung [95].

In der Datenerhebung wurde der invasiv oder nichtinvasiv gemessene minimale mittlere arterielle Blutdruck der Frühgeborenen in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung erfasst.

## **2.5.5 Medikamente**

### **2.5.5.1 Surfactant**

Vor allem Frühgeborene unter der 32. SSW sind von einem Surfactantmangel betroffen, davon haben bis zu 80% ein Gestationsalter von unter 28 SSW. Durch Herabsetzung der Oberflächenspannung der Alveolen durch Surfactant wird die Entfaltung der Alveolen und damit der Gasaustausch ermöglicht. Surfactant besteht aus Phospholipiden und kann erst ab rund 34 vollendeten SSW in ausreichendem Maße in der fetalen oder kindlichen Lunge gebildet werden.

Als Therapie der Wahl gilt die endotracheal durchgeführte Surfactantsubstitution.

Dabei werden natürliche, aus Rinder- oder Schweinelungen gewonnene Surfactantpräparate verwendet, in geringerem Umfang auch künstliche Surfactantpräparate. Zu den zahlreichen positiven Wirkungen der Surfactantsubstitution gehören [97]:

- abnehmende Sterblichkeit der Neugeborenen,
- mehr überlebende Frühgeborene mit Atemnotsyndrom ohne BPD,
- Reduktion der Pneumothoraxrate.

In der Literatur wird der Nutzen einer prophylaktischen Surfactantgabe beim intubierten Frühgeborenen bereits im Kreißsaal gegenüber einer therapeutischen Surfactantgabe nach röntgenologischem Nachweis des Atemnotsyndrom diskutiert [88], [98], [120]. So wird in neueren Studien eine frühzeitige Surfactant-Substitutionstherapie innerhalb der ersten 15 Minuten für die besondere Risikogruppe unter der 28. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche herausgestellt [122].

In der Datenerhebung wurde prophylaktische oder therapeutische Surfactantgabe und die kumulativ verabreichte Gesamtdosis in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht erfasst und ausgewertet.

### **2.5.5.2 Sedativa**

Bei unangenehmen Prozeduren und starken Unruhezuständen, insbesondere bei beatmeten Patienten ist eine Sedierung beziehungsweise Analgosedierung des Neugeborenen nötig. Da wegen des sich noch entwickelnden Gehirns die Gabe zentral wirksamer Substanzen beim Frühgeborenen streng zu indizieren ist, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung unabdingbar und nur nach strenger Indikation und unter größter Zurückhaltung einzusetzen [5].

Erfasst wurde, ob die Frühgeborenen in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung eine Sedierung mit Diazepam aus der Gruppe der Benzodiazepine oder eine Analgesierung mit Piritramid, einem Opioid-Analgetikum, erhalten haben. Bei beiden Medikamenten treten als Nebenwirkung Atemdepression und Blutdruckabfall auf. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten, die mit Diazepam und/ oder Piritramid behandelt wurden, ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bestand.

#### **2.5.5.3 Volumen**

Arterielle Hypotension wird bei einem Drittel der Frühgeborenen < 1500 g gefunden [127]. Allerdings existieren keine einheitlichen und klaren Grenzwerte, ab welchem Blutdruckwert bei Frühgeborenen eine Therapie indiziert ist und welche Frühgeborenen hinsichtlich ihres späteren „Outcomes“ davon profitieren [30].

In der Datenerhebung wurde erfasst, ob und wie oft Frühgeborene Volumengaben in Form von physiologischer Kochsalzlösung zur Blutdrucktherapie erhalten haben und ausgewertet, ob ein Zusammenhang zwischen Volumentherapie und Hirnblutung hergestellt werden kann.

#### **2.5.5.4 Katecholamine**

Am häufigsten werden in der Neonatologie die Katecholamine Dopamin und Dobutamin eingesetzt, deutlich häufiger als Adrenalin oder Noradrenalin. Dopamin in niedriger Dosis 0,5 - 4 µg/ kg KG/ min führt zur Verbesserung der renalen Leistung, in höherer Dosierung > 4 - 20 µg/ kg KG/ min führt die α-Rezeptoren-Wirkung zur Vasokonstriktion und zum Anheben des Blutdrucks. Dobutamin in der Dosierung von 5 - 20 µg/ kg KG/ min besitzt eine direkte positiv inotrope Wirkung auf das Myokard und senkt den pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstand [16].

Bei Versagen einer Therapie mit Dopamin und Dobutamin kann auf eine Therapie mit Noradrenalin umgestellt werden. Noradrenalin wirkt positiv inotrop und erhöht den Gefäßwiderstand. Zur Reanimation werden Bolusgaben des positiv inotrop wirkenden Adrenalin in einer Dosierung von 0,01 bis 0,03 mg/ kg i.v. gegeben, eine Dauerinfusion mit 0,1 bis 1 µg/ kg/ min kann notwendig werden.

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob eine Therapie mit Dobutamin, Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin durchgeführt wurde.

#### **2.5.5.5 Antibiose**

Frühgeborene sind infolge der Unreife ihrer humoralen Abwehr besonders infektgefährdet. Eine schwere Infektion, welche prä-, peri- oder postnatal beginnen kann, steigert zytokinvermittelt direkt toxisch, über Blutdruckschwankungen oder Perfusionsstörung das ICH-Risiko der Neugeborenen.

Prä- und perinatale Infektionen sind im Allgemeinen amniogen erworben, während nosokomiale oder sekundäre Infektionen nach dem 3. Lebenstag auf der Neugeborenen-Intensivstation erworben werden.

Bei Nachweis einer Infektion, im Verdachtsfall oder beim Vorliegen klinischer Symptome werden Antibiotika angesetzt und die Behandlung bei gesicherter Infektion für 5 - 10 Tage fortgeführt oder nach Überprüfung der Diagnose gegebenenfalls die Therapie wieder beendet [110].

In dieser Arbeit wurde erfasst, ab welchem Zeitpunkt und wie lange eine Antibiotikatherapie durchgeführt wurde.

#### **2.5.5.6 Methylxanthine**

Methylxanthine wie Koffein und Theophyllin dienen der Behandlung des Apnoe-Bradykardie-Syndroms Frühgeborener. Bei diesem besteht eine verminderte CO<sub>2</sub> Sensitivität des Atemregulationszentrums und eine unzureichende Antwort auf Hypoxämie. Grund ist die zentrale Unreife des Frühgeborenen infolge verminderter Myelinisierung sowie einer verminderten Anzahl von Synapsen und Dendriten der Neurone des Atemzentrums in der Medulla oblongata. Zusätzlich kann infolge unreifer Lungenmechanik eine Erschöpfung der Atemmuskulatur eintreten. Methylxanthine führen durch zentrale Stimulation zum Anstieg der Atemfrequenz [11], [105].

Erfasst wurde, ob den Frühgeborenen in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung Theophyllin oder Koffein verabreicht wurde.

#### **2.5.5.7 Systemische Steroide**

Glukokortikoide, insbesondere Dexamethason, können bei respiratorischem Versagen bei hochgradigem Atemnotsyndrom, pulmonalem interstitiellem Emphysem und bei der Behandlung der Bronchopulmonalen Dysplasie bei langzeitbeatmeten Frühgeborenen verwendet werden und führen zu Anregung der Surfactantproduktion, sowie durch entwässernde und antientzündliche Wirkung zu einem Anstieg der Compliance, Rückgang der Entzündungszellen und einer Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches. In kontrollierten Studien wurde

gezeigt, dass mit Dexamethason behandelte Frühgeborenen früher extubiert werden können [32], [143]. Zu den Nebenwirkungen der systemische Dexamethasongabe gehören gastrointestinale Blutungen [90], Hemmung der hypophysären und adrenalen Hormonproduktion, diabetische Stoffwechsellage, verminderte Infektabwehr und Myokardhypertrophie [127], [149], sowie eine erhöhte Inzidenz von Cerebralparenen im Verlauf [150], jedoch keine erhöhte ICH-Inzidenz. Wegen des Nebenwirkungsspektrums sollten postnatale systemische Steroide in den ersten zwei Lebenswochen nur bei lebensbedrohlichem respiratorischem Versagen eingesetzt werden [50], [100]. Unter dieser Indikation wurde im untersuchten Kollektiv bei den von schwerem ANS betroffenen Frühgeborenen eine systemische Therapie mit Dexamethason durchgeführt.

Es wurde Beginn und Dauer der systemischen Steroidtherapie erfasst und nur Steroidgaben bis zum Eintritt der Hirnblutung oder in den ersten sieben Tagen berücksichtigt.

#### **2.5.5.8 Indometacin**

Ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) kann konservativ beobachtend, durch Flüssigkeitsrestriktion oder medikamentös durch die Gabe mit Prostaglandinsynthesehemmern behandelt werden. Beim untersuchten Kollektiv wurde Indometacin zum Ductusverschluss eingesetzt, welches bei prophylaktischer Gabe die Hirnblutungsrate senken soll [39], [116]. Indometacin kann prophylaktisch in den ersten 24 Lebensstunden bei Nachweis eines PDA gegeben werden oder therapeutisch bei Nachweis einer hämodynamischen Wirksamkeit.

In der Datenerhebung wurden erfasst, ob keine medikamentöse Therapie oder eine prophylaktische oder therapeutische Indometacintherapie durchgeführt wurde.

#### **2.5.5.9 Transfusion**

Bluttransfusionen können durch Blutdruckanstieg zum Hirnblutungsrisiko beitragen, ebenso wie die vorausgegangene Anämie eine ICH begünstigt. Um die Notwendigkeit von Bluttransfusionen zu verringern, wurden seit Anfang der 1990er Jahre die Richtlinien und Empfehlungen für Transfusionen überarbeitet, und die als Indikation zur Transfusion geltenden Hämatokritwerte schrittweise gesenkt [80]. Dadurch konnte der Transfusionsbedarf deutlich gesenkt werden. Allerdings fehlen randomisierte kontrollierte Studien zur Sicherheit niedriger Hämoglobinwerte, was zur Folge hat, dass man sich auf Expertenmeinungen beruft [6] und unterschiedliche

Kriterien in den Intensivstationen für die Bluttransfusionen von Neugeborenen herangezogen werden [15].

Beim untersuchten Patientenkollektiv wurden die von Maier [80] angegebenen Transfusionskriterien verwendet:

	Hämatokrit in %
Maschinelle Beatmung oder Sauerstoffbedarf > 40%	≤ 40
Spontanatmung mit klinischen Zeichen der Anämie (Apnoen, geblähtes Abdomen, Gedeihstörung) und ohne klinische Zeichen	
Lebenswoche 1 und 2	35
Lebenswoche 3 und 4	30
nach 4 Wochen	25

In die Datenerhebung wurde aufgenommen, ob die Frühgeborenen in den ersten 7 Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung transfusionsbedürftig waren.

## 2.5.6 Neonatale Erkrankungen

### 2.5.6.1 Atemnotsyndrom

Unter dem Begriff Atemnotsyndrom (ANS), syn. „respiratory distress syndrome“ (RDS), syn. Hyalines Membranensyndrom, fasst man verschiedene pulmonale Erkrankungen des Neugeborenen zusammen, die als Leitsymptom Atemnot haben. Führende Ursache eines ANS beim Frühgeborenen ist der Surfactantmangel [91]. Die Häufigkeit des Atemnotsyndroms hat mit der antenatalen Lungenreifeinduktion, welche seit 1972 von Liggins eingeführt wurde [76], abgenommen. Jedoch ist die Krankheit bei Frühgeborenen < 28 SW immer noch eine wichtige Todesursache. Der Mangel an pulmonalem oberflächenaktiven Surfactant führt zu einer verminderten alveolären Stabilität mit Alveolenkollaps.

Daraus folgen pathophysiologisch [97]:

- herabgesetzte Lungencompliance,
- eingeschränkte alveoläre Ventilation, Mikroatelektasen,
- verminderte funktionelle Residualkapazität,
- rechts- links- Shunt auf pulmonaler Ebene,
- rechts- links- Shunt auf kardialer Ebene über Foramen ovale und Ductus arteriosus,
- verminderte pulmonale Kapillarperfusion.

Die klinischen Symptome treten postnatal innerhalb der ersten sechs Stunden auf und sind [97]:

- Tachypnoe > 60/ min,
- Nasenflügeln,
- sternale und intercostale Einziehungen,
- expiratorisches Stöhnen,
- oberflächliche Atmung mit abgeschwächtem Atemgeräusch,
- blassgraues oder zyanotisches Hautkolorit.

Ein ANS wird klinisch und röntgenologisch diagnostiziert, in der Blutgasanalyse findet man eine respiratorische Azidose. Röntgenologisch kann der Schweregrad eines ANS nach Giedion in vier Schweregrade eingeteilt werden [41]:

<b>Stadium</b>	<b>radiologisches Korrelat</b>
1	feingranuläre Lungenzeichnung,
2	wie bei 1 und über die Herzkonturen reichendes Luftbronchogramm,
3	wie bei 2 und Unschärfe oder partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen,
4	„weiße Lunge“ entsprechend einer Totalatelektase.

Die Therapie des Atemnotsyndroms ist symptomatisch oder ursächlich. Je nach Schweregrad wird das Kind beobachtet, möglichst gering belastet und Wärmeverlust vermieden. Eine transkutane Überwachung von  $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$ , Temperaturkontrolle, und Blutgasanalyse ist notwendig. Durch kontrollierte Sauerstoffgabe wird die  $O_2$ -Sättigung in einem Zielbereich von 85% - 93% gehalten. Bei einer weiteren klinischen Verschlechterung des Kindes wird ein PEEP über eine CPAP-Atemhilfe oder eine maschinelle Beatmung verabreicht. Die kausale Therapie des ANS besteht in der Surfactant-Substitution, welche nach endotrachealer Intubation durchgeführt wird (siehe Punkt 2.5.5.1) [8].

Erfasst wurde das ANS und dessen Schweregrad.

### **2.5.6.2 Pneumothorax und Lungenemphysem**

Ein Pneumothorax kann mit einer Häufigkeit von ca. 1% - 2% spontan auftreten. Bei Frühgeborenen mit ANS und PEEP-Behandlung steigt das Risiko auf 5% bis 20% an [22]. Eine kontrollierte Beatmung, insbesondere mit kurzer Expirationszeit, ein interstitielles Lungenemphysem und pulmonale Infektionen erhöhen das Risiko für einen Pneumothorax. Durch den erhöhten intraalveolären Druck kommt es zur

Ruptur der Alveolarwand mit Ausbreitung der Luft entlang der perivaskulären Gefäßscheiden in das Interstitium (interstitielles Emphysem) oder in den Pleuraraum (Pneumothorax).

Klinische Hinweise für einen Pneumothorax sind Atemnot, Tachypnoe, Zyanose, Blutdruckabfall, Bradykardie bis hin zur Entwicklung von Schocksymptomen. Ein Pneumothorax lässt sich auskultatorisch durch ein fehlendes oder abgeschwächtes Atemgeräusch auf der betroffenen Seite, diaphanoskopisch oder röntgenologisch diagnostizieren. Bei Frühgeborenen kann ein Pneumothorax durch Hypoxie, Blutdruckabfall, behinderten venösen Rückstrom und konsekutiven Druckanstieg in den Kapillaren der germinalen Matrix zu einer intracerebralen Blutung führen [58]. Ein Spannungspneumothorax ist ein lebensbedrohlicher Notfall und muss unverzüglich drainiert werden. Bei kleineren Pneumothoraces sind Lagerung, sorgfältige Beobachtung, engmaschige Blutgaskontrollen und die Vermeidung unnötiger Manipulationen notwendig.

In der Auswertung wurde der Nachweis von extraalveolärer Luft, entweder eines Pneumothorax oder eines Lungenemphysems, innerhalb der ersten sieben Tage beziehungsweise vor Eintritt der Hirnblutung erfasst, bei Pneumothorax auch die Notwendigkeit einer Pleuradrainage.

### **2.5.6.3 Persistierender Ductus arteriosus**

Der persistierende Ductus arteriosus Botalli (PDA) ist die nach der Geburt persistierende Gefäßverbindung zwischen Aorta am Übergang des Bogens zur aorta descendens und Bifurkation der Pulmonalarterie. Normalerweise verschließt er sich spontan in den ersten zwei Lebenstagen. Beim Frühgeborenen kann es verzögert zum Ductusverschluss kommen, da die Ductusmuskulatur infolge ihrer Unreife schwächer auf die postnatalen Kontraktionsreize reagiert. Zusätzlich tragen Hypoxämie, erhöhte Prostaglandinspiegel und Volumenüberlastung zum verzögerten Ductusverschluss bei. Beim Frühgeborenen bedarf der hämodynamisch wirksame und symptomatische PDA einer sorgfältigen Beobachtung oder Therapie.

Die Therapie besteht in Volumenrestriktion oder medikamentöser Therapie mit Prostaglandinsynthesehemmern. Weit verbreitet ist Indometacin, welches bei früher beziehungsweise prophylaktischer Gabe die Hirnblutungsrate senken soll [39], [116]. Zeigt die medikamentöse Therapie keine Wirkung und bleibt der PDA hämodynamisch wirksam, kann ein zweiter Therapiezyklus wiederholt oder eine chirurgische Ligatur angeschlossen werden [16], [48].

Erfasst wurde, ob bei den Frühgeborenen echokardiographisch ein PDA in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung nachgewiesen wurde.

#### **2.5.6.4 Intrakranielle Hämorrhagie**

In dieser Arbeit wurde erfasst, ob eine Hirnblutung beim Frühgeborenen sonographisch diagnostiziert wurde. Der Schweregrad wurde anhand der Klassifizierung von Volpe festgelegt [139], [140]:

- Subependymale Blutung: Grad I
- Ventrikeleinbruchblutung mit < 50% Füllung der Seitenventrikel: Grad II
- Ventrikeleinbruchblutung mit > 50% Füllung der Seitenventrikel und akuter Ventrikulomegalie: Grad III
- Subependymale Blutung mit Ventrikeleinbruchblutung und zusätzlicher Parenchymläsion

In der Datenerhebung wurden Zeitpunkt und Schweregrad der Hirnblutung erfasst und ausgewertet.

#### **2.5.6.5 Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung**

Eine posthämorrhagische Ventrikelerweiterung (PHVD) ist eine schwerwiegende Komplikation, die bei ungefähr 50% der Patienten nach einer hochgradigen intraventrikulären Hirnblutung eintritt.

Als Ursache wird eine gestörten Liquorzirkulation und –reabsorption angesehen. Bei Progression des Hydrocephalus und Hirndruckzeichen sind druckentlastende Maßnahmen indiziert. Diese bestehen entweder in seriellen Liquorpunktionen nach Anlage eines Rickham Reservoirs oder in der operativen Anlage eines ventrikoperitonealen Shunts.

In der Auswertung wurden Vorliegen einer PHVD nach einer ICH und notwendige therapeutische Maßnahmen erfasst [93].

#### **2.5.6.6 Neonatale Infektion und Sekundärinfektion**

Eine wichtige Fragestellung ist die nach einem Zusammenhang zwischen einer amniogen erworbenen Infektion beim Frühgeborenen und einem erhöhten Hirnblutungsrisiko.

Die Parameter, die wesentlich für die Diagnose neonatale Infektion bzw. Verdacht auf neonatale Infektion sind, wurden untersucht und unterschieden, ob es sich um eine Sepsis, eine gesicherte neonatale Infektion, einen Verdacht auf neonatale

Infektion, um fehlenden Anhalt für eine neonatale Infektion oder um eine Sekundärinfektion handelte.

In der Literatur werden die Begriffe Neugeboreneninfektion, Sepsis, Amnioninfektionssyndrom, welches definitionsgemäß eine mütterliche Diagnose ist, Verdacht auf oder gesicherte amniogen erworbene neonatale Infektion und Sekundärinfektion oft in unscharfer Definition verwendet.

Deshalb wurde in dieser Arbeit folgendes festgelegt:

eine Sepsis wurde diagnostiziert bei Zusammentreffen von 3 Parametern

- mikrobiologischer Nachweis von Keimen in der Blutkultur,
- plus klinische Symptome wie Fieber, Tachykardie, arterielle Hypotonie,
- plus erhöhte laborchemische Infektparameter.

Als gesicherte neonatale Infektion wurde definiert das Zusammentreffen von 2 Parametern

- mikrobiologischer Nachweis von Keimen im Rachen- bzw. Gehörgangabstrich
- plus klinische Symptome.

oder das Zusammentreffen von

- mikrobiologischem Keimnachweis,
- plus erhöhten Infektparametern.

Ein Verdacht auf neonatale Infektion wurde erhoben bei Vorliegen von

- positivem Keimnachweis im äußeren Gehörgang oder Rachen
- plus mütterliche anamnestische Infektionshinweise (siehe 2.4.2.2),

oder beim Zusammentreffen von

- positiver mütterlicher Infektanamnese,
- positiven kindlichen Infektparametern und klinischen Symptomen ohne mikrobiologischen Nachweis.

Eine neonatale Infektion wurde ausgeschlossen bei Vorliegen von

- ausschließlich mütterlicher Infektanamnese,
- ausschließlich erhöhten Infektparametern,
- ausschließlich positivem Keimnachweis,
- ausschließlich klinischen infektionsverdächtigen Symptomen.

Als Sekundärinfektion wurde eine neonatale Infektion mit Beginn jenseits des dritten Lebensstages bezeichnet [72], wenn oben aufgeführte Festlegungen ab dem dritten Lebensstag neu zutrafen.

Die Daten der neonatalen Infektion wurden in den ersten sieben Tagen oder bis zur Hirnblutung erhoben.

#### **2.5.6.7 Nekrotisierende Enterokolitis**

Unter der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), welche etwa 1 – 2% aller Frühgeborenen betrifft, versteht man eine transmurale hämorrhagisch-nekrotisierende und ulzerierende Entzündung der Darmwand im Bereich des terminalen Ileum und Kolon eines Früh- oder Neugeborenen.

Begünstigende Risikofaktoren sind intestinale Minderperfusion, wie sie bei einem PDA oder Hypotension auftritt, hyperosmolare Nahrung oder Medikamente, Infektionen oder zu rasche Steigerung der enteralen Ernährung.

Die Klinik einer NEC kann akut oder schleichend mit unspezifischen Symptomen wie Nahrungsintoleranz, Temperaturinstabilität und Apnoeanfällen beginnen. Abdominelle Symptome wie geblähtes, druckschmerzhaftes Abdomen und fehlende Peristaltik kommen als spezifische Hinweise auf eine NEC dazu.

Als Spätsymptome bei drohender Perforation gelten gerötetes, abwehrgespanntes Abdomen mit verstärkter Gefäßzeichnung beim schwerkranken septischen Kind.

Diagnostisch steht neben kontinuierlicher klinischer Beobachtung und laborchemischen Untersuchungen die radiologische oder sonographische Bildgebung zur Verfügung. Damit können Pneumatosis intestinalis oder freie Luft im Abdomen nachgewiesen werden.

Therapeutisch stehen initial antibiotische Therapie, Kreislaufstabilisierung und Sicherung der Atemwege im Vordergrund, während bei fortgeschrittenem Befund mit Peritonitis oder Darmperforation eine operative Versorgung mit Anlegen eines Anus praeter notwendig ist.

Nicht immer kann eine fodroyante NEC mit Sepsis beherrscht werden, so dass die Letalität einer NEC bei 5 - 10% liegt [8].

Es wurde das Auftreten einer NEC im Patientengut erfasst.

#### **2.5.6.8 Labor**

##### **2.5.6.8.1 Mikrobiologie**

Blutkulturen wurden unter sterilen Bedingungen aus der Nabelvene oder kindlicher Vene entnommen.

Bei den Frühgeborenen wurden in den ersten sieben Tagen Abstriche vom äußeren Gehörgang und vom Rachen entnommen und auf pathogene Keime untersucht.

Dabei konnten folgende pathogene Keime identifiziert werden:

Mykoplasmen, E.coli, Enterokokken, B-Steptokokken, Staphylokokkus aureus, Haemophilus influenza, Ureaplasmen und Candida.

Der Nachweis von Koagulasenegativen Staphylokokken (KNS), Corynebakterien, sowie vergrünende Streptokokken wurden als nicht pathogener Keimnachweis gewertet.

In die Datenerhebung wurde der Nachweis einer positiven Blutkultur in den ersten sieben Tagen bei den Frühgeborenen und der postpartale Erregernachweis in Abstrichen des äußeren Gehörganges oder des Rachens aufgenommen.

#### **2.5.6.8.2 Infektparameter und Hämatologie**

Erfasst wurden die minimale und maximale Anzahl der Leukozyten in den ersten 7 Lebenstagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung. Dabei liegt im kindlichen venösen oder arteriellen Blut der Normbereich für Leukozyten bei Frühgeborenen zwischen 6 - 30/ nl [95], [110].

Hämoglobinbestimmungen wurden in venösem oder arteriellem Blut durchgeführt. Der Normbereich liegt für Früh- und Neugeborene zwischen 12,5 - 18,5 mg/ dl [79].

In die Datenerhebung wurde eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration unter 12,5 mg/ dl in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung aufgenommen.

Als Normbereich der Hämatokritwerte für Neugeborene gelten Werte zwischen 39% und 56% [79]. Aufgenommen wurde ein erniedrigter Hämatokrit unter 40% in den ersten sieben Tagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung.

Bestimmungen des C-reaktiven Proteins wurde aus Nabelvenenblut oder kindlichem venösem oder arteriellem Blut durchgeführt, wobei Werte unter 1 mg/ dl als unauffällig gelten [95]. Erfasst wurde eine Erhöhung der CRP-Werte über 1 mg/ dl bei einem Normalwert unter 1 mg/ dl in den ersten sieben Tagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung.

Thrombozytenbestimmungen wurden aus kindlichem venösem oder arteriellem Blut durchgeführt. Von einer Thrombozytopenie in der Neonatalperiode spricht man bei Thrombozyten  $<100\ 000/\ \mu\text{l}$  [95]. Aufgenommen wurden die minimale Thrombozytenzahl in den ersten sieben Lebenstagen beziehungsweise bis zum Eintritt der Hirnblutung.

## **2.5.7 Daten bei Entlassung**

### **2.5.7.1 Schädelsonographie**

Bei jedem Frühgeborenen wurde vor Entlassung nach Hause eine abschließende Schädelsonographie durchgeführt. In der Datenauswertung wurden die folgenden Untersuchungsergebnisse aufgenommen und ausgewertet:

- unauffälliges Schädelsonogramm,
- Ventrikeldilatation ohne Ventilnotwendigkeit,
- posthämorrhagische Ventrikeldilatation mit Ventilanlage,
- Z.n. ICH, noch in Resorption befindlich,
- weitere cerebrale Auffälligkeiten wie Stammgangliengliose, Balkenagenesie, Septum pellucidum-agenesie, Porencephalie.

### **2.5.7.2 Neonatale Krampfanfälle**

Unter einem Krampfanfall versteht man eine abnormale motorische und/ oder vegetative Aktivität mit oder ohne Änderung der Bewusstseinslage, die aufgrund vorübergehender Beeinträchtigung der Hirnfunktion auftritt. Die Häufigkeit bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBWI) wird mit bis zu 130 pro 1000 Kindern angegeben [144]. Als Ursachen für neonatale Krampfanfälle kommen hypoxisch-ischämische Gehirnschädigungen, intrakranielle Blutungen, Infektionen, metabolische Störungen, Polyglobulie, Thrombosen, Drogenentzug, Intoxikationen mit Lokalanästhetika, degenerative cerebrale Erkrankungen und Malformation des Gehirns in Frage [93]. Die Klinik ist gekennzeichnet durch variable Symptomatik mit wechselnder Seitenbetonung, Muskeltonusverminderung oder -vermehrung, Atemdepression und Zyanose. In der Datenerhebung wurde erfasst, ob sich bei den Frühgeborenen während ihres Krankenhausaufenthalts Krampfanfälle ereigneten und ob diese therapiebedürftig waren.

### **2.5.7.3 Periventrikuläre Leukomalazie**

Unter periventrikulärer Leukomalazie (PVL) versteht man eine frühgeborenentypische cerebrale Läsion, die unter 32 SSW mit einer Inzidenz zwischen 3% und 9% auftritt.

Infolge hypoxisch-ischämischer Störungen im Grenzgebiet der vom Kortex ausgehenden ventrikulopedalen und den ventrikulofugalen Arterien kommt es in der periventrikulären weißen Substanz zu Nekrosen mit nachfolgender zystischer Umwandlung.

Zahlreiche Faktoren begünstigen die Entstehung einer periventrikulären Leukomalazie, darunter:

- unreifebedingt fragile periventrikuläre Gefäße [11],
- Bildung freier Radikale,
- Bildung von Zytokinen (Il-6, TNF $\alpha$ ) im Rahmen entzündlicher Prozesse [27], insbesondere Chorioamnionitis [75], [45],
- Hypoxie und Hyperoxie [93],
- Hypokapnie [139].

Sonomorphologisch findet man nach einem Übergangsstadium mit erhöhter fleckiger periventrikulärer Echogenität das Endstadium entweder einer zystischen oder einer diffusen PVL mit anhaltender diffuser periventrikulärer Reflexionsvermehrung, oder einer Hirnatrophie mit Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume [49]. Eine PVL kann zu einem Restschadensyndrom mit spastischer Cerebralparese oder geistigem Entwicklungsrückstand führen.

In der Datenerhebung wurde aufgenommen, ob bei den Frühgeborenen sonographisch eine PVL nachzuweisen war.

#### **2.5.7.4 Neurologischer Befund**

Jedes Kind wurde vor Entlassung neurologisch untersucht und das in der Krankenakte dokumentierte Ergebnis in der Datenerhebung ausgewertet:

- unauffälliger neurologischer Befund mit unauffälligem Bewegungsmuster,
- Krampfanfälle oder Z n. Krampfanfällen,
- Muskelhyper- oder hypotonie,
- sonstige Befunde wie Hyperexcitabilität oder reduzierte Spontanmotorik.

#### **2.5.7.5 Frühgeborenenretinopathie**

Die Retinopathia praematurorum (syn: „retinopathy of prematurity“, ROP) ist eine vasoproliferative Netzhauterkrankung, welche bei überlebenden Frühgeborenen zwischen 1000 – 1500 g GG mit einer Häufigkeit von ungefähr 3% und bei einem GG unter 1000 g bis zu 20% gefunden wird [111]

Zum Zeitpunkt der frühen Geburt ist die Netzhaut unvollständig vaskularisiert. Zunächst treten ein Wachstumsstopp und eine Vasobliteration der Netzhautgefäße auf, da der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) durch postnatale Hyperoxie gehemmt wird. Im weiteren Verlauf kommt es infolge Wachstum durch ansteigenden Sauerstoffbedarf in der Netzhaut zu einer relativen Hypoxie, welche einen Anstieg

des VEGF mit konsekutiver überschießender Neovaskularisation, Bildung von Kapillaren minderer Qualität und geschlängelten Gefäßen bewirkt.

Diese neu gebildeten Gefäße sind rupturgefährdet mit drohender Retinablutung und späterer Narbenbildung. Bei Einwachsen in Richtung Glaskörper üben sie Traktionskräfte aus, die zu Netzhautablösung führen können.

Als Hauptrisikofaktoren für eine ROP sind Unreife und Sauerstofftherapie mit Hyperoxie, Hypoxie und rascher Wechsel zwischen den beiden zu nennen. Daneben werden noch andere, die ROP begünstigende Faktoren diskutiert wie Azidose, Hyperkapnie und Lichteinwirkung [42].

Nach der internationalen Klassifikation lässt sich die ROP in 5 Stadien einteilen [111]. Sieht man zwischen vaskularisierter und nicht vaskularisierter Retina eine Demarkationslinie, handelt es sich um Stadium I. Im Stadium II kommt es zur leistenförmigen Verdickung der Netzhaut und im Stadium III werden extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen sichtbar. Bei partieller Netzhautablösung mit und ohne Beteiligung der Macula spricht man vom Stadium IV, wenn es schließlich zur totalen Netzhautablösung kommt handelt es sich um Stadium V.

In der Datenerhebung wurde der maximale ROP-Grad der Frühgeborenen bei Entlassung aufgenommen.

### **2.5.8 Mortalität**

Von der Weltgesundheitsorganisation wurden international verbindliche Mortalitätsdefinitionen festgelegt [63].

Die perinatale Sterblichkeit umfasst die vor, während und in den ersten 7 Tagen nach der Geburt Verstorbenen je 1000 Lebendgeborenen, während die neonatale Sterblichkeit als Tod in den ersten 28 Lebenstagen definiert wurde.

Erfasst wurde Zahl und Todestag der Verstorbenen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Mütterliche Daten**

#### **3.1.1 Alter**

Sowohl in der Gruppe N ohne Hirnblutung als auch in der Gruppe H mit Hirnblutung ergaben sich bezüglich des Alters der Mutter keine signifikanten Unterschiede. Der Median in der Gruppe N betrug 33 Jahre und in der Gruppe H 34 Jahre ( $p = 0,51$ ). In der vorliegenden Studienpopulation konnte kein Zusammenhang zwischen

mütterlichem Alter und dem Eintreten einer Hirnblutung bei Frühgeborenen nachgewiesen werden.

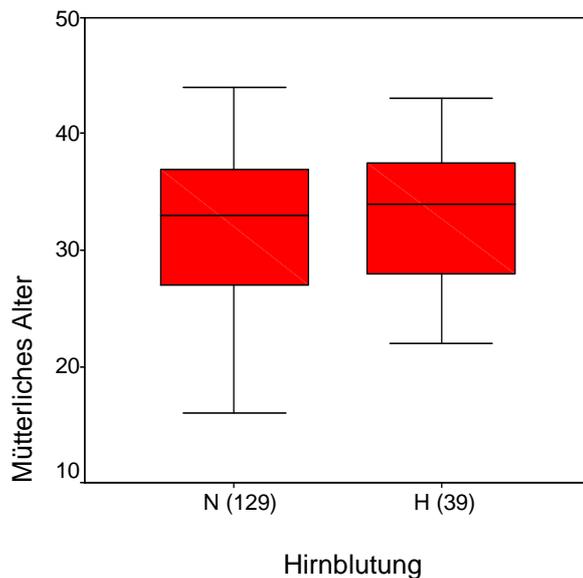


Abbildung 2: Perinatale Variable „Mütterliches Alter“ im univariaten Modell

### 3.1.2 Erkrankungen der Mutter

#### 3.1.2.1 Hypertensive Erkrankungen

Bei der Untersuchung bezüglich des Einflusses hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft waren in der Gruppe N 25,4% und in der Gruppe H 10,5% der Mütter von Bluthochdruck betroffen. Obwohl dieses Ergebnis die in anderen Arbeiten beschriebene Vermutung unterstützt, dass eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung das Frühgeborene vor einer Hirnblutung schützt, konnte dieser Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test nicht als signifikant bestätigt werden (p = 0,052).

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	25,4% (33)	10,5 % (4)	0,052
nein	74,6% (97)	89,5% (34)	

Tabelle 3: Perinatale Variable „Hypertensive Erkrankungen“ im univariaten Modell

#### 3.1.2.2 Amnioninfektionssyndrom

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen mütterlichem AIS und kindlicher Hirnblutung wurde ausgewertet, ob präpartal mütterliche Infektionshinweise bestanden oder nicht.

Vereinfachend wurden Verdacht auf und gesichertes AIS zusammengefasst.

In der Assoziationsstatistik zeigte sich noch ein signifikanter Unterschied, da bei 86,6% Patienten in der Gruppe H und bei 54,6% der Patienten der Gruppe N mütterliche Infektionshinweise bestanden ( $p = 0,003$ ).

Amnioninfektions- syndrom	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) <b>0,003</b> OR (95% KI)
	N	H	
ja	54,6% (71)	86,6% (31)	3,680 (1,511 - 8,960)
nein	45,4% (59)	18,4% (7)	

Tabelle 4: Perinatale Variable „Amnioninfektionssyndrom“ im univariaten Modell

Dieser scheinbar signifikante Unterschied konnte unter Berücksichtigung der SS-Dauer im multiplen (adjustierten) Modell nicht bestätigt werden.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Amnioninfektions- syndrom	1,837	0,690	4,892	0,224
SSD	0,937	0,910	0,965	< 0,001

Tabelle 5: Perinatale Variable „Amnioninfektionssyndrom“ im multiplen Modell

Ferner wurden die Daten auch bezüglich der Variablen postpartal gesichertes AIS oder Verdacht darauf oder fehlender Anhalt für Infektion und dem Risiko der Frühgeborenen, eine Hirnblutung zu erleiden, ausgewertet.

Es fiel auf, dass in der Gruppe H häufiger der Verdacht auf oder postpartal gesichertes AIS vorkam als in der Gruppe N. Im Chi<sup>2</sup>-Test konnten diese Unterschiede signifikant nachgewiesen werden ( $p = 0,014$ ).

Postpartal	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) <b>0,014</b> OR (95% KI)
	N	H	
Gesichertes AIS	20,0% (26)	31,6% (12)	3,824 (1,351 - 10,826)
Verdacht auf AIS	35,4% (46)	50% (19)	3,422 (1,325 - 8,841)
Kein Anhalt für AIS	44,6% (58)	18,4% (7)	

Tabelle 6: Perinatale Variable „Postpartales Amnioninfektionssyndrom“ im univariaten Modell

Obwohl sich im Chi<sup>2</sup>-Test und univariaten Modell signifikante Unterschiede mit einer OR von 3,824 für postpartal gesichertes AIS und 3,422 für postpartalen V.a. AIS (95% KI: 1,351 - 10,826; 95% KI: 1,325 - 8,841) nachweisen ließen, wurde dies im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer bereits hinreichend durch die Schwangerschaftsdauer erklärt.

Für die Variable postpartal gesichertes AIS ergab sich unter Berücksichtigung der SS-Dauer eine OR von 1,378 (95% KI: 0,420 - 4,517), und für die Variable postpartaler Verdacht auf AIS eine OR von 2,028 (95% KI: 0,724 - 5,679). Beide Ergebnisse waren nicht signifikant.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Postpartal gesichertes AIS	1,378	0,420	4,517	0,596
Postpartal V.a AIS	2,028	0,724	5,679	0,178
SSD	0,935	0,907	0,963	< 0,001

Tabelle 7: Perinatale Variable „Postpartal gesichertes Amnioninfektionssyndrom“ im multiplen Modell

### 3.1.2.3 Uteruskantenschmerz

In der Gruppe H war mit 27,8% ein höherer Prozentsatz der Mütter vom Uteruskantenschmerz betroffen als in Gruppe N mit 9,5% (p = 0,010).

Uteruskantenschmerz	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,010 OR (95% KI)
	N	H	
Ja	9,5% (12)	27,8% (10)	3,654 (1,426 - 9,364)
nein	90,5% (114)	72,2% (26)	

Tabelle 8: Perinatale Variable „Uteruskantenschmerz“ im univariaten Modell

Sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell ließ sich der ein Zusammenhang zwischen klinisch diagnostiziertem Uteruskantenschmerz der Mutter und einer späteren Hirnblutung des Frühgeborenen feststellen.

Hier bestätigte sich auch im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer, dass die Frühgeborenen, deren Mütter einen Uteruskantenschmerz angaben, ein 3,8 mal höheres Risiko für eine ICH hatten als die Kinder von Müttern ohne Uteruskantenschmerz (p = 0,013).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Uteruskantenschmerz	3,800	1,324	10,912	0,013
SSD	0,926	0,985	0,955	< 0.001

Tabelle 9: Perinatale Variable „Uteruskantenschmerz“ im multiplen Modell

### 3.1.2.4 Vorzeitiger Blasensprung

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Hirnblutung ( $p = 0,538$ ) und einem VBS. In der Gruppe H waren sogar weniger Kinder vom VBS betroffen mit 26,3% verglichen mit der Gruppe N mit 31,5%.

VBS	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	31,5% (41)	26,3% (10)	0,538
nein	68,5% (89)	73,7% (28)	

Tabelle 10: Perinatale Variable „Vorzeitiger Blasensprung“ im univariaten Modell

### 3.1.2.5 Vorzeitige Wehentätigkeit

Es ergab sich ein signifikanter p-Wert in der Assoziationsstatistik ( $p = 0,037$ ), welcher unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer im multiplen (adjustierten) Modell nicht bestätigt werden konnte ( $p = 0,459$ ).

Vorzeitige Wehentätigkeit	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,037 OR (95% KI)
	N	H	
Ja	64,3% (83)	82,1% (32)	2,531 (1,036 - 6,185)
nein	35,7% (46)	17,9% (7)	

Tabelle 11: Perinatale Variable „Vorzeitige Wehentätigkeit“ im univariaten Modell

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Vorzeitige Wehentätigkeit	1,446	0,545	3,835	0,459
SS-Dauer	0,933	0,907	0,960	< 0,001

Tabelle 12: Perinatale Variable „Vorzeitige Wehentätigkeit“ im multiplen Modell

### 3.1.2.6 Zervixinsuffizienz

In den Gruppen mit und ohne Hirnblutung zeigte sich bezüglich einer vorangegangenen Zervixinsuffizienz der Schwangeren fast kein Unterschied. In der Gruppe H mit Hirnblutung hatten 21,1%, und in der Gruppe N ohne Hirnblutung hatten 19,7% der Schwangeren eine Zervixinsuffizienz, so dass im Untersuchungskollektiv kein Zusammenhang zwischen einer Hirnblutung des Frühgeborenen und einer Zervixinsuffizienz der Schwangeren hergestellt werden konnte ( $p = 0,853$ ).

Zervixinsuffizienz	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	19,7% (25)	21,1% (8)	0,853
nein	80,3% (102)	78,9% (30)	

Tabelle 13: Perinatale Variable „Zervixinsuffizienz“ im univariaten Modell

### 3.1.2.7 Gestationsdiabetes

Es zeigte sich, dass in der Gruppe mit Hirnblutung mit 10,5% etwas mehr Kinder vom mütterlichen Gestationsdiabetes betroffen waren als in der Vergleichsgruppe ohne Hirnblutung mit nur 3,1%. Diese Tendenz erwies sich nicht als signifikant ( $p = 0,083$ ).

Gestationsdiabetes	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	3,1% (4)	10,5% (4)	0,083
nein	96,9% (123)	89,5% (34)	

Tabelle 13: Perinatale Variable „Diabetische Stoffwechsellage“ im univariaten Modell

### 3.1.2.8 Sterilitätsbehandlung

Beim Vergleich der Gruppen mit und ohne Hirnblutungen bezüglich einer in vitro Fertilisation (IVF) bei der Mutter, deutete sich ein positiver Zusammenhang zwischen IVF und ICH an. So waren in der Gruppe H 28,9% und in der Gruppe N 19,7% der Neugeborenen durch eine technisch assistierte Reproduktion gezeugt worden. Dieser Zusammenhang erwies sich nicht als signifikant ( $p = 0,225$ ).

Sterilitätsbehandlung	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	19,7% (25)	28,9% (11)	0,225
nein	80,3%(102)	71,1% (27)	

Tabelle 14: Perinatale Variable „Sterilitätsbehandlung“ im univariaten Modell

### 3.1.2.9 Abort oder intrauteriner Fruchttod in der Anamnese

Frühgeborene von Schwangeren mit vorausgegangenem Abort oder intrauterinem Fruchttod erlitten seltener eine ICH als Frühgeborene von Müttern ohne diese Vorgeschichte.

Dieser Zusammenhang bestätigte sich jedoch als nicht signifikant ( $p = 0,052$ ).

Früherer Abort oder IUFT in der Anamnese	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	22,8% (29)	7,9% (3)	0,052
nein	77,2% (98)	92,1% (35)	

Tabelle 15: Perinatale Variable „Abort, Totgeburt, IUFT in der Anamnese“ im univariaten Modell

### 3.1.2.10 Plazenta praevia

Eine Plazenta praevia wurde im vorliegendem Patientenkollektiv lediglich bei zwei Müttern nachgewiesen.

Daher konnte keine Aussage über eine Plazenta praevia und ICH-Risiko in der untersuchten Studienpopulation getroffen werden ( $p = 0,230$ ).

Plazenta praevia	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	0% (0)	2,6% (1)	0,230
nein	100% (127)	97,4% (37)	

Tabelle 16: Perinatale Variable „Plazenta praevia“ im univariaten Modell

### 3.1.3 Nikotinkonsum

18,8% der Mütter von Frühgeborenen der Gruppe H mit Hirnblutung waren Raucherinnen im Vergleich zu den Frühgeborenen der Gruppe N ohne ICH, bei denen nur 10,4% der Mütter rauchten. Trotz dieser deutlichen Tendenz konnte im vorliegenden Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,225$ ). Untersucht man das Hirnblutungsrisiko der Kinder starker Raucherinnen mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 10 Zigaretten am Tag im Vergleich zu schwachen oder Nichtraucherinnen, zeigte sich die beschriebene Tendenz noch deutlicher, denn es fanden sich in der Gruppe H dreimal mehr Kinder stark rauchender Schwangerer wie in der Gruppe N.

Dieses Ergebnis blieb jedoch nur ein Trend, denn es ließ sich keine Signifikanz nachweisen ( $p = 0,084$ ).

Nikotinkonsum	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	10,4% (11)	18,8% (6)	0,225
nein	89,6% (95)	81,3% (26)	

Tabelle 17: Perinatale Variable „Nikotinkonsum“ im univariaten Modell

>10 Zigaretten/ Tag	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	3,8% (4)	12,5% (4)	0,084
<10 Zigaretten/ Tag oder Nichtraucherin	96,2% (102)	87,5% (28)	

Tabelle 18: Perinatale Variable „Mehr als zehn Zigaretten pro Tag“ im univariaten Modell

### 3.1.4 Medikamentöse Therapie

#### 3.1.4.1 Lungenreifeinduktion

In diese Arbeit wurde der Zusammenhang einer fehlenden, begonnenen oder abgeschlossenen pränatalen Lungenreifeinduktion in Form von Bethamethason und dem kindlichen Hirnblutungsrisiko untersucht.

In der Auswertung des vorliegenden Patientenkollektivs fanden sich in der Gruppe H mit 78,9% weniger Frühgeborene mit abgeschlossener Lungenreifeinduktion als in der Gruppe N mit 87,6%. Es konnte jedoch die hirnblutungsprotektive Wirkung einer abgeschlossenen Lungenreifeinduktion in der vorliegenden Studienpopulation nicht bestätigt werden ( $p = 0,345$ ).

Lungenreifeinduktion	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
begonnen	11,6% (15)	18,4% (7)	0,345
abgeschlossen	87,6% (113)	78,9% (30)	
keine	0,8% (1)	2,6% (1)	

Tabelle 19: Perinatale Variable „Lungenreifeinduktion“ im univariaten Modell

#### 3.1.4.2 Tokolyse

In der Gruppe H haben 83,8% und in der Gruppe N 68% der Mütter eine Tokolysetherapie bei vorzeitigen Wehen erhalten. Ein signifikanter Zusammenhang von mütterlicher Tokolysetherapie und einer erhöhten Hirnblutungsgefahr konnte für die untersuchte Studienpopulation nicht gezeigt werden ( $p = 0,061$ ).

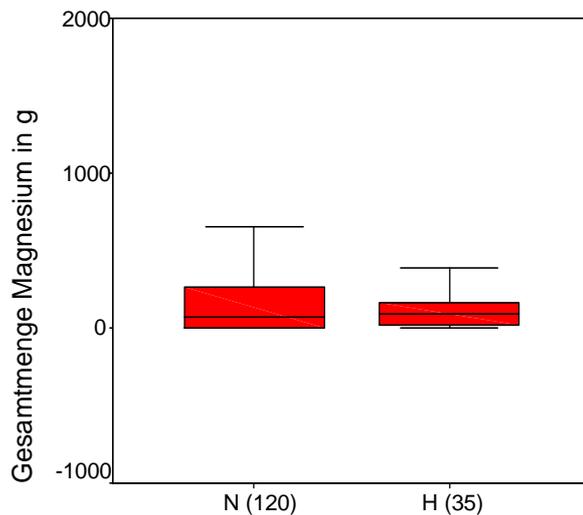
Tokolyse	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	68,0% (85)	83,8% (31)	0,061
nein	32,0% (40)	16,2% (6)	

Tabelle 20: Perinatale Variable „Tokolyse“ im univariaten Modell

### 3.1.4.3 Magnesium

Der Median der kumulativen Gesamtmenge Magnesium in g, welcher den schwangeren Frauen verabreicht wurde, betrug in der Gruppe H 96 g und in der Gruppe N 72 g.

Es konnte für das vorliegende Patientenkollektiv kein signifikanter Einfluss einer pränatalen Magnesiumtherapie der Mutter auf das Hirnblutungsrisiko der Kinder gefunden werden ( $p = 0,685$ ).



Zuordnung zu Gruppe N oder H

Abbildung 3: Perinatale Variable „Magnesium“ im univariaten Modell

### 3.1.4.4 Antibiose

In der Gruppe H erhielten 89,2% der Mütter und in Gruppe N ein etwas kleinerer Prozentsatz mit 73,2% der Mütter eine antibiotische Behandlung vor Geburt.

Antibiose	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) OR (95% KI)
	N	H	
ja	73,2% (93)	89,2% (33)	3,016 (0,994 - 9,148)
nein	26,8% (34)	10,8% (4)	

Tabelle 21: Perinatale Variable „Mütterliche Antibiose“ im univariaten Modell

Im multiplen Modell bei Adjustierung der SS-Dauer war dieser Unterschied mit einer OR von 1,244 ( $p = 0,726$ ) nicht signifikant.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Antibiose	1,244	0,368	4,207	0,726
SS-Dauer	0,931	0,904	0,959	< 0,001

Tabelle 22: Perinatale Variable „Mütterliche Antibiose“ im multiplen Modell

### 3.1.4.5 Antihypertensive Therapie

Betrachtet man die beiden Gruppen H und N in Bezug auf die Gabe von pränataler Blutdruckmedikation, zeigten sich keine Unterschiede.

In der Gruppe H nahmen 16,7% der Mütter Blutdruckmedikamente, in der Gruppe N 18,5%. In der vorliegende Studienpopulation konnte kein Einfluss einer medikamentösen antihypertensiven Therapie auf das Hirnblutungsrisiko nachgewiesen werden ( $p = 0,769$ ).

Antihypertensive Therapie	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	18,5% (23)	16,7% (6)	0,769
nein	81,5% (101)	83,3% (30)	

Tabelle 23: Perinatale Variable „Antihypertensive Therapie“ im univariaten Modell

### 3.1.5 Narkoseart

Verglichen wurde, ob eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie (Periduralanästhesie und Spinalanästhesie), eine Intubationsnarkose oder keinerlei Narkose bei Geburt durchgeführt wurde. In der Gruppe H bekamen 47,2% der Schwangeren eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie, während in der Gruppe N 56,5% diese Form der Narkose erhielten. Bei der Intubationsnarkose war das Verhältnis umgekehrt mit 52,8% Schwangerer mit Intubationsnarkose in der Gruppe H und nur 36,8% in der Gruppe N.

Allerdings konnte für das vorliegende Patientenkollektiv ein negativer Einfluss einer Intubationsnarkose im Vergleich zu einem positiven Einfluss der Regionalanästhesie oder keiner Narkosenotwendigkeit auf das Hirnblutungsrisiko nicht statistisch nachgewiesen werden.

Narkoseart	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
keine	6,4% (8)	0% (0)	0,103
PDA/Spinal	56,8% (71)	47,2% (17)	
Intubationsnarkose	36,8% (46)	52,8% (19)	

Tabelle 24: Perinatale Variable „Narkoseart“ im univariaten Modell

### 3.1.5.1 Blutdruckabfall

Berücksichtigt man bei der Auswertung die Differenz der maximalen und minimalen systolischen Blutdruckwerte als Anhaltspunkt für mütterlichen Blutdruckabfall nach Beginn der Narkose, zeigte sich in den Gruppen H (Median= 18) und N (Median=20) kein signifikanter Einfluss von mütterlichem Blutdruckabfall unter der Narkose auf das Hirnblutungsrisiko ( $p = 0,643$ ).

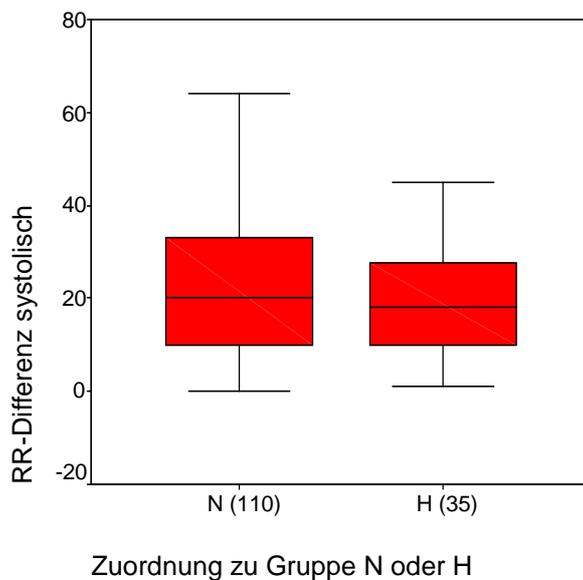


Abbildung 4: Perinatale Variable „Blutdruckabfall“ im univariaten Modell

### 3.1.6 Pränatale Diagnostik

#### 3.1.6.1 Kardiotokographie

In der Gruppe H hatten 8,3% der Frühgeborenen ein pathologisches oder suspektes CTG, in der Gruppe N 27,8%.

CTG	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,015 OR (95% KI)
	N	H	
Pathologisch/suspekt	27,8% (35)	8,3% (3)	0,236 (0,068 - 0,821)
unauffällig	72,2% (91)	91,7% (33)	

Tabelle 25: Perinatale Variable „Pathologisches CTG“ im univariaten Modell

Bei Adjustierung der SS-Dauer ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen H und N bei einer OR von 0,314 ( $p = 0,088$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
(suspektes oder pathologisches) CTG	0,314	0,083	1,187	0,088

Tabelle 26: Perinatale Variable „Pathologisches CTG“ im multiplen Modell

### 3.1.6.2 Fetale Dopplersonographie

In der Gruppe H lag bei 22,2% ein vorgeburtliches pathologisches Dopplerflussmuster vor und in der Gruppe N bei 23%.

In der vorliegenden Stichprobe ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem pränatalen pathologischen Dopplerbefund und einem erhöhten ICH-Risiko ( $p = 0,920$ ).

Pathologische Dopplersonographie	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	23% (29)	22,2% (8)	0.920
nein	77% (97)	77,8% (28)	

Tabelle 27: Perinatale Variable „Pathologische Dopplersonographie“ im univariaten Modell

### 3.1.7 Entbindungsindikation

Die häufigste Hauptindikation für eine vorzeitige Entbindung waren mit 53,8% AIS oder Verdacht darauf, vorzeitiger Blasensprung oder nicht beherrschbare vorzeitige Wehentätigkeit.

An zweiter Stelle der Entbindungsindikationen lagen mit 17,8% pathologische Dopplerflussmessungen und/ oder pathologisches CTG.

Bei 14,2% der Mütter wurde eine hypertensive Erkrankung, bei 10,1% eine vorzeitige Plazentalösung oder uterine Blutungen und bei 4,1% wurden sonstige Entbindungsindikationen genannt, vergleiche Tabelle 28.

Entbindungsindikation	Relative Häufigkeit je Gruppe		
	N	H	Gesamt
1: Amnioninfektionssyndrom oder schwerwiegender Verdacht auf AIS, vorzeitiger Blasensprung, Wehen	50,8% (66)	64,1% (25)	53,8% (91)
2: pathologische Doppler und/ oder pathologisches CTG	19,2% (25)	12,8% (5)	17,8% (30)
3: Hypertensive Erkrankungen (chronische/ vorbestehende Hypertension, Präeklampsie, HELLP-Syndrom)	16,9% (22)	5,1% (2)	14,2% (24)
4: vorzeitige Plazentalösung, uterine Blutung	7,7% (10)	17,9% (7)	10,1% (17)
5: Andere Indikationen (akute schwere Erkrankungen der Schwangeren, Mehrlingsschwangerschaft)	5,4% (7)	0% (0)	4,1% (7)

Tabelle 28: Perinatale Variable „Entbindungsindikation“ im univariaten Modell

Vergleicht man die häufigste Hauptentbindungsindikation des AIS oder Verdacht darauf mit allen anderen Entbindungsindikationen, zeigte sich, dass in der Gruppe H 64,1% wegen Infektionshinweisen entbunden wurden und in der Gruppe N 50,8. Ein Einfluss einer gesicherten oder vermuteten Infektion als Entbindungsindikation auf das Hirnblutungsrisiko ließ sich statistisch für das vorliegende Patientenkollektiv nicht nachweisen ( $p = 0,143$ ).

Entbindungsindikation AIS oder Verdacht darauf	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	50,8% (66)	64,1% (25)	0,143
nein	49,2% (64)	35,9% (14)	

Tabelle 29: Perinatale Variable „Entbindungsindikation Amnioninfektionssyndrom oder Verdacht darauf“ im univariaten Modell

Betrachtet man die Entbindungsindikation hypertensive Erkrankung im Vergleich zu allen anderen Entbindungsindikationen, betraf dies in der Gruppe H nur 5,1% der Schwangeren und in der Gruppe N 16,9%. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entbindungsindikation hypertensive

Schwangerschaftserkrankung und erniedrigtem Hirnblutungsrisiko nachgewiesen werden ( $p = 0,064$ ).

Entbindungsindikation Hypertensive Schwangerschaftserkrankung	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	16,9% (22)	5,1% (2)	0,064
nein	83,1% (108)	94,9% (37)	

Tabelle 30: Perinatale Variable „Entbindungsindikation hypertensive Erkrankung“ im univariaten Modell

### 3.1.8 Entbindungsmodus

In Gruppe H wurde mit 84,6% ein etwas höherer Prozentsatz der Kinder als in der Gruppe N mit 80,8% per Sectio caesarea entbunden ( $p = 0,586$ ). Dementsprechend ergab sich im vorliegenden Studienkollektiv kein entscheidender Einfluss einer Kaiserschnittentbindung auf das Hirnblutungsrisiko der Frühgeborenen.

Sectio caesarea	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	80,8% (105)	84,6% (33)	0,586
nein	19,2% (25)	15,4% (6)	

Tabelle 31: Perinatale Variable „Entbindungsmodus“ im univariaten Modell

## 3.2 Neonatale Daten

### 3.2.1 Erste postpartale Daten

#### 3.2.1.1 Geschlecht

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren in der Gruppe H 66,7% der Frühgeborenen männlich und 33,3% weiblich. Ein eindeutiger Zusammenhang einer erhöhten Hirnblutungsrate mit männlichem Geschlecht ließ sich jedoch nicht statistisch signifikant nachweisen ( $p = 0,056$ ), sondern es blieb ein Trend.

Geschlecht	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
männlich	49,2% (64)	66,7% (26)	0,056
weiblich	50,8% (66)	33,3% (13)	

Tabelle 32. Perinatale Variable „Geschlecht“ im univariaten Modell

### 3.2.1.2 Gestationsalter

Vor allem das Gestationsalter, weniger das Geburtsgewicht erhöhte das Risiko einer Hirnblutung bei den Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen, die in dieser Arbeit untersucht wurden.

In der vorliegenden Studienpopulation konnte statistisch nachgewiesen werden, dass ein niedriges Gestationsalter mit einem erhöhten Hirnblutungsrisiko verknüpft war. In der Gruppe N lag der Median des Gestationsalters bei 209 Tagen, entsprechend rund 30 SSW und in der Gruppe H bei 185 Tagen, entsprechend rund 26 SSW ( $p < 0,001$ ).

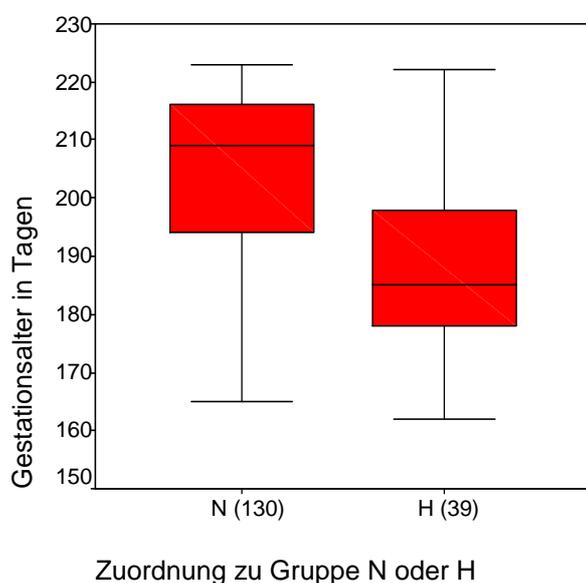


Abbildung 5: Perinatale Variable „Gestationsalter“ im univariaten Modell

### 3.2.1.3 Geburtsgewicht

In der Gruppe H hatten 74,4% und in der Gruppe N 35,4% der Frühgeborenen ein Geburtsgewicht unter 1000 g.

Geburtsgewicht unter 1000 g	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
Ja	35,4% (46)	74,4% (29)	<0,001
Nein	64,6% (84)	25,6% (10)	

Tabelle 33: Perinatale Variable „Geburtsgewicht < 1000g“ im univariaten Modell

In der metrischen Auswertung bezüglich des Geburtsgewichts zeigte sich in der univariaten Analyse, dass Patienten in der ICH-Gruppe signifikant niedrigere GG-Werte hatten als Patienten ohne ICH (Mann Whitney-U Test  $p < 0.001$ ). Im adjustierten Modell unter der Berücksichtigung der SS-Dauer ließ sich für die

untersuchten Patienten kein signifikanter Einfluss des Geburtsgewichts auf die Entwicklung einer Hirnblutung mehr nachweisen ( $p = 0.363$ ).

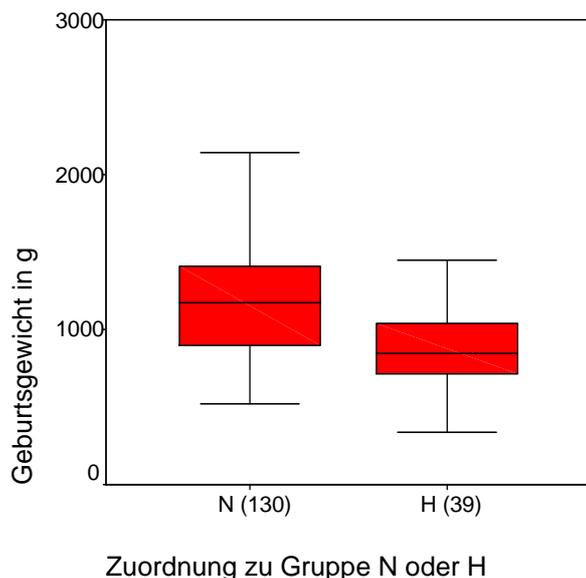


Abbildung 6: Perinatale Variable „Geburtsgewicht“ im univariaten Modell

Merkmal	OR	95% KI für OR		P
		untere	obere	
Geburtsgewicht (GG)	1,001	0,999	1,003	0,364
SS-Dauer	0,915	0,875	0,958	< 0,001

Tabelle 34: Perinatale Variable „Geburtsgewicht“ im multiplen Modell

### 3.2.1.4 Apgar-Werte

In der Gruppe H lag der Median der im Alter von 1 Minute erhobenen Apgar-Werte bei 5, während er in der Gruppe N bei 6 lag. Es zeigte sich also im univariaten Modell ein Einfluss niedriger 1-Minuten Apgar-Werte auf das Hirnblutungsrisiko, der auch im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer statistisch nachweisbar blieb. So reduzierte sich das Risiko für eine Hirnblutung bei steigendem 1-Minuten Apgar-Score pro Punkt um das 1,34 fache ( $OR = 0,744$ ,  $p = 0,014$ ).

Ein ähnliches Ergebnis konnte man auch für den 5-Minuten Apgar-Score finden. Hier lag der Median in der Gruppe H bei 7, in der Gruppe N bei 8.

Auch unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer zeigte sich für das vorliegende Patientenkollektiv eine signifikante Reduzierung des Hirnblutungsrisikos bei einem steigenden 5-Minuten Apgar-Wert ( $OR = 0,629$ ,  $p = 0,023$ ).

Beim 10-Minuten Apgar-Score dagegen lag der Median in beiden Gruppen bei 8 und es ließ sich unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer im multiplen Modell

kein statistisch signifikanter Einfluss höherer 10-Minuten Apgar-Werte auf eine Reduzierung des Hirnblutungsrisiko für die vorliegende Studienpopulation nachweisen (OR = 0,725,  $p = 0,238$ ).

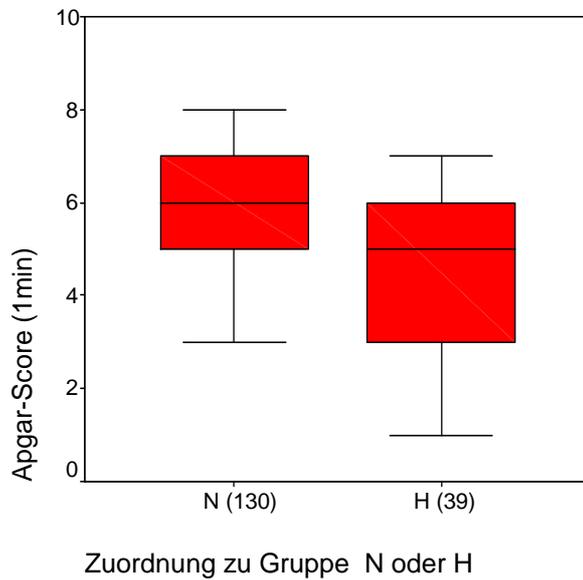


Abbildung 7: Perinatale Variable „1-Minuten APGAR“ im univariaten Modell

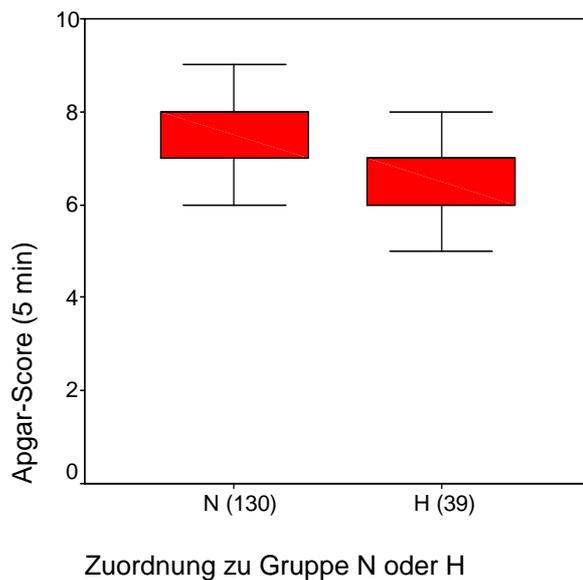


Abbildung 8: Perinatale Variable „5-Minuten APGAR“ im univariaten Modell

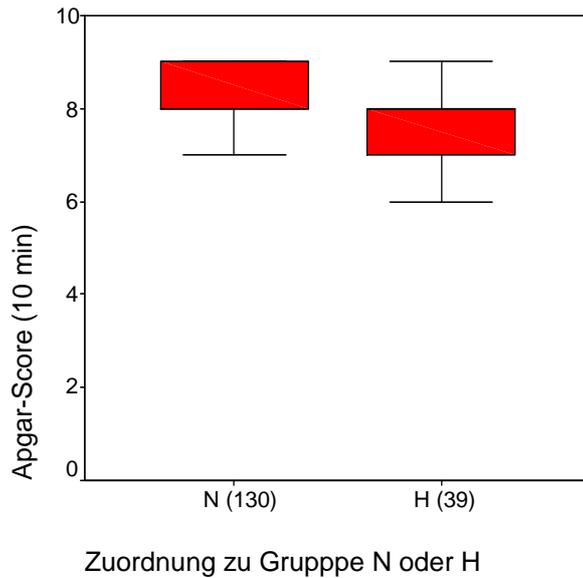


Abbildung 9: Perinatale Variable „10-Minuten APGAR“ im univariaten Modell

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Apgar-Score mit 1 min	0,744	0,588	0,943	0,014
Apgar-Score mit 5 min	0,629	0,422	0,938	0,023
Apgar-Score mit 10 min	0,725	0,425	1,236	0,238
SS-Dauer	0,940	0,913	0,967	< 0,001
	0,939	0,913	0,966	
	0,936	0,909	0,964	

Tabelle 35: Perinatale Variable „APGAR Score mit 1, 5, und 10 Minuten“ im multiplen Modell

### 3.2.1.5 Herzfrequenz mit 5 Minuten

Im Vergleich der beiden Gruppen H und N bezüglich der Herzfrequenz über 100/min im Alter von 5 Minuten ergaben sich in der Gruppe H mit 87,2% und in der Gruppe N mit 95,4% geringfügig mehr Kinder mit einer Herzfrequenz > 100/ min.

In der vorliegenden Untersuchung konnte man somit keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz mit 5 Minuten und dem Risiko einer Hirnblutung nachweisen ( $p = 0,129$ ).

Herzfrequenz mit 5 Minuten > 100/min	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
Ja	95,4% (124)	87,2% (34)	0,129
Nein	4,6% (6)	12,8% (5)	

Tabelle 36: Perinatale Variable „Herzfrequenz mit 5 Minuten“ im univariaten Modell

### 3.2.1.6 Nabelarterien pH-Wert

Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen H und N und in Bezug auf den pH-Wert der Nabelschnurarterie kaum ein Unterschied. Der Median betrug in der Gruppe mit Hirnblutungen 7,33 und in der Vergleichsgruppe ohne ICH 7,32. Wegen fehlender Differenz ließ sich zwischen Nabelschnurarterien pH-Wert und Hirnblutungsrisiko kein signifikanter Zusammenhang herstellen ( $p = 0,454$ ).

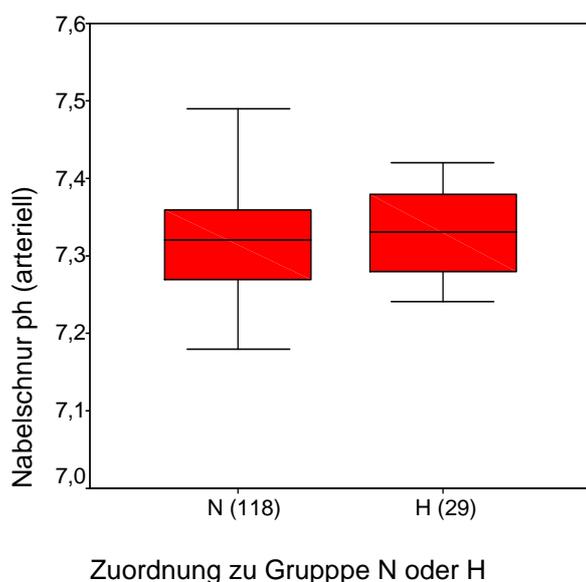


Abbildung 10: Perinatale Variable „Nabelarterien pH-Wert“ im univariaten Modell

### 3.2.1.7 Intubation im Kreißsaal

In der Gruppe H wurden 84,6% und in der Gruppe N 36,9% der Frühgeborenen im Kreißsaal intubiert.

Intubation im Kreißsaal	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0.001 OR (95% KI)
	N	H	
Intratracheale Intubation	36,9% (48)	84,6% (33)	18,562 (2,403 - 143,403)
Rachentubus	42,3% (55)	12,8% (5)	2,454 (0,273 - 22,060)
Spontanatmung ohne Hilfsmittel	20,8% (27)	2,6% (1)	

Tabelle 37: Perinatale Variable „Intubation im Kreißsaal“ im univariaten Modell

Im univariaten Modell zeigte sich, dass Frühgeborene die im Kreißsaal intubationspflichtig waren, ein 18-fach erhöhtes Risiko für eine ICH im Verlauf

hatten, verglichen mit denjenigen Frühgeborenen, die im Kreißsaal nicht intubationspflichtig waren (95% KI: 2,403 - 143,403). Im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der SS-Dauer konnte aber der univariate Effekt der Intubation bezüglich des Vorliegens einer ICH nicht als signifikant bestätigt werden ( $p = 0,080$ ). Auch bei Untersuchung der Frühgeborenen, die eine nichtinvasive Beatmung über einen Rachentubus erhielten, ergab sich sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer kein signifikanter Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko ( $p = 0,521$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Intratracheale Intubation	6,811	0,794	58,440	0,080
Rachentubus	2,066	0,226	18,919	0,521
SS-Dauer	0,952	0,922	0,984	0,003

Tabelle 38: Perinatale Variable „Intubation im Kreißsaal“ im multiplen Modell

### 3.2.1.8 Erster kindlicher pH-Wert

Im Vergleich des ersten venös oder kapillar abgenommenen kindlichen pH-Wertes in den beiden Gruppen H und N betrug der Median in der Gruppe H 7,31 und in Gruppe N 7,30. Im vorliegenden Patientenkollektiv ließ sich zwischen Hirnblutung und erstem venösem pH-Wert kein signifikanter Zusammenhang feststellen ( $p = 0,362$ ).

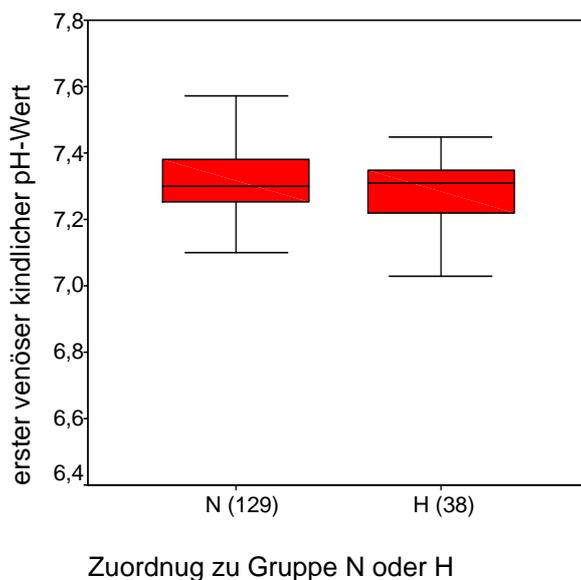


Abbildung 11: Perinatale Variable „Erster pH-Wert“ im univariaten Modell

### 3.2.1.9 Aufnahmetemperatur

Die Frühgeborenen wurden in die drei Gruppen hypotherm, normotherm und hypertherm bezüglich ihrer rektal gemessenen Körpertemperatur bei Aufnahme auf Station eingeteilt. Kein Frühgeborenes wies eine Rektaltemperatur unter 36 °C auf.

Es zeigte sich in den Gruppe H und N jeweils eine fast identische Anzahl von Frühgeborenen mit Hypo- oder Hyperthermie, so dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Aufnahmetemperatur und Hirnblutung im vorliegenden Patientengut nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,999$ ).

Temperatur bei Aufnahme	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
36 °C +/- 0	10% (13)	10,3% (4)	0,999
36,1 °C - 37,5 °C	82,3% (107)	82,1% (32)	
> 37,5 °C	7,7% (10)	7,7% (3)	

Tabelle 39: Perinatale Variable „Aufnahmetemperatur“ im univariaten Modell

### 3.2.1.10 Hautkolorit bei Aufnahme

In der Gruppe H hatte ein höherer Prozentsatz der Frühgeborenen mit 23,1% ein blasses Hautkolorit im Vergleich zur Gruppe N mit 6,9% ( $p = 0,008$ ).

Hautkolorit bei Aufnahme	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)  OR (95% KI)
	N	H	
rosig	93,1% (121)	76,9% (30)	0,248 (0,091 - 0,679)
blass	6,9% (9)	23,1% (9)	

Tabelle 40: Perinatale Variable „Hautkolorit bei Aufnahme“ im univariaten Modell

Der im Chi<sup>2</sup>-Test und univariaten Modell signifikante Unterschied der beiden Gruppen ließ sich auch im multiplen Modell unter Adjustierung der Schwangerschaftsdauer nachweisen.

So zeigte sich, dass Frühgeborene mit einem rosigen Hautkolorit bei Aufnahme auf die Intensivstation ein ca. 4,6-mal niedrigeres Risiko für eine Hirnblutung hatten als diejenigen mit blasserem Hautkolorit ( $p = 0,011$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Hautkolorit rosig	0,215	0,065	0,706	0,011
SS-Dauer	0,928	0,902	0,956	< 0,001

Tabelle 41: Perinatale Variable „Hautkolorit bei Aufnahme“ im multiplen Modell

### 3.2.1.11 CRIB-Score

Bei allen Frühgeborenen unter 1500 g wurde der CRIB-Score bestimmt. Im vorliegenden Patientenkollektiv unter der 32. Schwangerschaftswoche wurden 28 Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1500 g geboren, welche nicht in die Betrachtung bezüglich CRIB-Score und Hirnblutung miteinbezogen werden konnten. Vergleicht man die Gruppe H und N, hatten 37,8% der Frühgeborenen in der Gruppe H einen CRIB-Score von 10 und darüber, während in der Gruppe N ein deutlich niedrigerer Prozentsatz von 10,6% von einem hohen CRIB-Score betroffen war ( $p < 0,001$ ).

CRIB Score	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
≥ 10	10,6 % (11)	37,8% (14)	5,146 (2,067 - 12,812)
< 10	89,4% (93)	62,2% (23)	

Tabelle 42: Perinatale Variable „CRIB-Score“ im univariaten Modell

Obwohl sich im univariaten Modell ein signifikantes, ca. 5-fach größeres Risiko für eine ICH bei einem CRIB-Score von 10 und darüber zeigte (95% KI: 2,067 - 12,812), konnte dieser Effekt im multiplen Modell nicht mehr als signifikant nachgewiesen werden ( $p = 0,237$ ) und wurde ausreichend durch die Schwangerschaftsdauer erklärt.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
CRIB-Score ≥ 10	1,903	0,655	5,527	0,237
SS-Dauer	0,938	0,906	0,970	< 0,001

Tabelle 43: Perinatale Variable „CRIB- core“ im multiplen Modell

### 3.2.2 Ethnizität

Die ethnische Zugehörigkeit wurde in folgende Gruppen gegliedert:

Nordeuropa, Mittelmeerraum, Osteuropa, Asien, Afrika und Südamerika.

Es zeigte sich zwischen der Gruppe H und N bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit der Frühgeborenen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,115$ ) und somit kein Zusammenhang zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Hirnblutungsrisiko.

Ethnizität	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
Nordeuropa	79,1% (102)	71,8% (28)	0,115
Mittelmeerraum	10,9% (14)	15,4% (6)	
Osteuropa	1,6% (2)	5,1% (2)	
Asien	4,7% (6)	0,0% (0)	
Afrika	2,3% (3)	0,0% (0)	
Südamerika	1,6% (2)	7,7% (3)	

Tabelle 44: Perinatale Variable „Ethnizität“ im univariaten Modell

### 3.2.3 Beatmung

#### 3.2.3.1 Sauerstoffbedarf bei Transfer

In der Gruppe H benötigten 81,6 % der Kinder mehr als 30% Sauerstoff bei ihrem Transfer vom Kreißsaal auf die Intensivstation, während in der Gruppe N nur 27,7% einen Sauerstoffbedarf über 30 % hatten ( $p < 0,001$ ).

Sauerstoffbedarf bei Transfer	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
O <sub>2</sub> ≤ 30%	72,3% (94)	18,4% (7)	0,086 (0,035 - 0,214)
O <sub>2</sub> > 30%	27,7 % (36)	81,6% (31)	

Tabelle 45: Perinatale Variable „Sauerstoffbedarf bei Transfer“ im univariaten Modell

Sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell unter Adjustierung der Schwangerschaftsdauer zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Sauerstoffbedarf über 30% und Hirnblutung. Frühgeborenen mit einem Sauerstoffbedarf gleich/ unter 30% hatten ein ca. 6,2-fach niedrigeres Risiko eine Hirnblutung zu entwickeln als diejenigen mit einem Sauerstoffbedarf über 30% ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		P
		untere	obere	
O <sub>2</sub> ≤ 30%	0,159	0,060	0,419	< 0,001
SS-Dauer	0,945	0,916	0,975	< 0,001

Tabelle 46: Perinatale Variable „Sauerstoffbedarf bei Transfer“ im multiplen Modell

### 3.2.3.2 Nichtinvasive und invasive konventionelle Beatmung

In der Auswertung wurde erfasst, ob eine invasive, eine nichtinvasive, beides im Wechsel oder keine Beatmung bis zum Eintritt der Hirnblutung notwendig war. Vergleicht man die Gruppen H und N so fand sich in Gruppe H mit 71,8% ein deutlich höherer Prozentsatz invasiv beatmeter Patienten als in Gruppe N mit 16,2 %. Eine nichtinvasive Beatmung dagegen benötigten in der Gruppe H nur 2,6%, dagegen in der Gruppe N 32,3%.

Beatmung	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
nichtinvasiv	32,3% (42)	2,6% (1)	0,572 (0,034 - 9,558)
invasiv	16,2% (21)	71,8% (28)	32,00 (4,002 - 255,845)
invasiv und nichtinvasiv im Wechsel	33,1% (43)	23,1% (9)	5,023 (0,600 - 42,079)
keine Beatmung	18,5% (24)	2,6% (1)	

Tabelle 47: Perinatale Variable „Beatmung“ im univariaten Modell

In der univariaten Zusammenhanguntersuchung zeigte sich bezüglich invasiver Beatmung in den Gruppen H und N ein signifikanter Unterschied (95% KI: 4,002 - 255,845). Bei den Variablen nichtinvasive Beatmung oder Beatmung im Wechsel zeigte sich im Vergleich zu keiner Beatmung kein signifikanter Unterschied (95% KI: 0,034 - 9,558; 95% KI: 0,600 - 42,079). Betrachtet man den Parameter „invasive Beatmung“ im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer, zeigte sich signifikant, dass Frühgeborene, die einer invasiven Beatmung bedurften, ein fast 15-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten als diejenigen ohne Beatmung (p = 0,018).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Nichtinvasive Beatmung	0,494	0,029	8,338	0,625
invasive Beatmung	14,790	1,592	137,410	0,018
invasiv und nichtinvasiv im Wechsel	3,392	0,386	29,783	0,271
SS-Dauer	0,970	0,938	1,003	0,072

Tabelle 48: Perinatale Variable „Nichtinvasive und invasive Beatmung“ im multiplen Modell

### 3.2.3.3 Hochfrequenzoszillationsbeatmung

Eine HFO-Beatmung wurde in der Gruppe H bei 66,7% und in der Gruppe N bei 13,1% durchgeführt ( $p < 0,001$ ).

HFO-Beatmung	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	13,1% (17)	66,7% (26)	13,294 (5,747 - 30,750)
nein	86,9% (113)	33,3% (13)	

Tabelle 49: Perinatale Variable „HFO-Beatmung“ im univariaten Modell

In der statistischen Auswertung zeigte sich selbst im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein ca. 7-fach höheres Risiko für eine Hirnblutung bei Frühgeborenen mit HFO-Beatmung als bei denen ohne HFO-Beatmung ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
HFO-Beatmung	7,041	2,826	17,545	< 0,001
SS-Dauer	0,952	0,923	0,982	0,002

Tabelle 50: Perinatale Variable „HFO-Beatmung“ im multiplen Modell

### 3.2.3.4 Inhalatives Stickstoffmonoxid

Bei den Patienten in der Gruppe H war eine Beatmung mit inhalativem Stickstoffmonoxid mit einem Prozentsatz von 23,1% deutlich häufiger notwendig als in der Gruppe N mit 3,1% der Frühgeborenen ( $p < 0,001$ ).

NO-Beatmung	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	3,1% (4)	23,1% (9)	9,450 (2,726 - 32,761)
nein	96,9% (126)	76,9% (30)	

Tabelle 51: Perinatale Variable „Inhalatives Stickstoffmonoxid“ im univariaten Modell

Betrachtet man das univariate und multiple Modell bezüglich iNO-Beatmung und Hirnblutung bei den Frühgeborenen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Es ließ sich für das multiple Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein ca. 7-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer Hirnblutung bei Frühgeborenen mit iNO-Beatmung im Vergleich zu denjenigen ohne NO-Beatmung nachweisen ( $p = 0,004$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
iNO-Beatmung	7,303	1,876	28,430	0,004
SS-Dauer	0,932	0,905	0,959	< 0,001

Tabelle 52: Perinatale Variable „Inhalatives Stickstoffmonoxid“ im multiplen Modell

### 3.2.3.5 Sauerstoffkonzentration

Bezüglich der Sauerstoffkonzentration wurde unterschieden ob die Frühgeborenen in den ersten 7 Lebenstagen bzw. bis zum Nachweis der Blutung einen Sauerstoffbedarf von  $\geq 50\%$  hatten über mindestens eine Stunde/ Tag benötigten. In der Gruppe H benötigten 84,6% der Frühgeborenen eine Sauerstoffkonzentration von  $\geq 50\%$ , während in der Gruppe N ein wesentlich kleinerer Prozentsatz von 20,0% einen hohen Sauerstoffbedarf hatten ( $p < 0,001$ ).

Maximale Sauerstoffkonzentration $\geq 50\%$ mindestens eine Stunde/ Tag	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	20,0% (26)	84,6% (33)	21,979 (8,332 - 57,976)
nein	80,0% (104)	15,4% (6)	

Tabelle 53: Perinatale Variable „Maximale Sauerstoffkonzentration“ im univariaten Modell

Bei der statistischen Auswertung bestand im univariaten Modell bzw. Chi<sup>2</sup>-Test ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ), der auch nach

Adjustierung der Schwangerschaftsdauer im multiplen Modell bestehen blieb. Es konnte signifikant nachgewiesen werden, dass Frühgeborene mit einer Sauerstoffkonzentration von 50% oder darüber ein rund 13-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten als diejenigen mit einem Sauerstoffbedarf unter 50% ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		Untere	obere	
Maximale Sauerstoffkonzentration $\geq 50\%$ über mindestens eine Stunde/ Tag	13,370	4,8500	36,857	< 0,001
SS-Dauer	0,954	0,924	0,985	0,004

Tabelle 54: Perinatale Variable „Maximale Sauerstoffkonzentration“ im multiplen Modell

### 3.2.4 Überwachung und Untersuchung

#### 3.2.4.1 Desaturationen

Vergleicht man die maximale Anzahl der Desaturationen  $< 80\%$  pro Tag in den ersten sieben Tagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung bei allen Frühgeborenen unter der 32. SSW, unabhängig davon ob sie beatmet waren oder nicht, so stellte man fest, dass der Median in der Gruppe H bei 4 und in der Gruppe N bei 3 Sättigungsabfällen pro Tag lag. In der statistischen Auswertung bezüglich Hirnblutung und Sättigungsabfällen konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,293$ ).

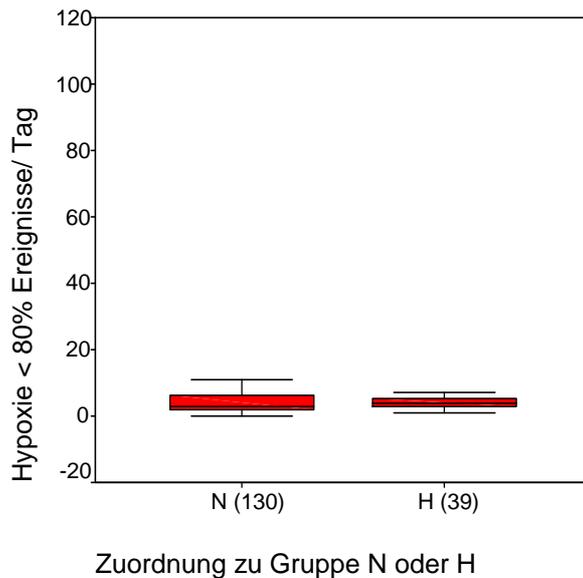


Abbildung 12: Perinatale Variable „Anzahl der Desaturationen < 80%“ im univariaten Modell

In den beiden Gruppe H und N wurden zusätzlich die Zeitdauer einer Desaturation < 80% untersucht.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe H deutlich mehr Frühgeborene von Sättigungsabfällen über eine halbe Stunde betroffen waren als in der Gruppe N. Allerdings konnte bei der multiplen Untersuchung keine Signifikanz für diese Tendenz nachgewiesen werden.

Desaturation	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
Desaturation 0 h - < 0,5 h	86,2% (112)	71,8% (28)	912,481 (0-1,7 E + 17)
Desaturation 0,5 h - < 1 h	0,8% (1)	12,8% (5)	8249,616 (0 - 3,6 E + 18)
Desaturation ≥ 1 h	3,1% (4)	15,4% (6)	474,885 (0 - 1 E + 18)
Keine Desaturation	10% (13)	0% (0)	

Tabelle 55: Perinatale Variable „Dauer der Desaturationen < 80%“ im univariaten Modell

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Desaturation 0 h - < 0,5 h	420,799	0,000	3,4 E + 16	0,712
Desaturation 0,5 h < 1 h	8380,514	0,000	7,3 E + 17	0,581
Desaturation ≥ 1 h	1061,748	0,000	8,9 E + 16	0,670
SS-Dauer	0,936	0,909	0,964	< 0,001

Tabelle 56: Perinatale Variable „Dauer der Desaturationen < 80%“ im multiplen Modell

### 3.2.4.2 Bradykardien

Erstaunlicherweise zeigte sich beim Vergleich der Gruppen H und N hinsichtlich des Auftretens von Bradykardien mit einer Häufigkeit von mehr als 6 Ereignissen in 6 Stunden pro Tag, dass in der Gruppe H ein wesentlich geringerer Prozentsatz mit 7,7% betroffen war gegenüber der Gruppe N, in der 34,6% der Patienten Bradykardien zeigten ( $p = 0,001$ ).

Bradykardie < 80/ min mindestens 6 in 6 h/ Tag	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
Ja	34,6% (45)	7,7% (3)	0,157 (0,046 - 0,540)
Nein	65,4% (85)	92,3% (36)	

Tabelle 57: Perinatale Variable „Bradykardien“ im univariaten Modell

Untersucht man dieses Ergebnis neben dem univariaten auch im multiplen Modell konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass Frühgeborene mit mehr als 6 Bradykardien unter 80 Schläge/ Minute in 6 Stunden ca. 5-mal seltener eine Hirnblutung entwickelten ( $p = 0,012$ ) als Frühgeborene ohne Bradykardien.

Merkmal	OR	95% KI für OR		P
		untere	obere	
Bradykardien < 80/ min mindestens 6 in 6 h/ Tag	0,190	0,052	0,698	0,012
SS-Dauer	0,932	0,906	0,959	< 0,001

Tabelle 58: Perinatale Variable „Bradykardien“ im multiplen Modell

### 3.2.4.3 Azidose

In der Auswertung wurden die Gruppen H und N bezüglich des Nachweises einer respiratorischen oder metabolischen Azidose mit einem pH unter 7,20 untersucht.

Es waren in der Gruppe H 74,4% der Frühgeborenen von einer Azidose, in der Gruppe N ein niedrigerer Prozentsatz von 26,2% betroffen.

Azidose mit pH <7,20	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	26,2% (34)	74,4% (29)	8,188 (3,613 - 18,560)
nein	73,8% (96)	25,6% (10)	

Tabelle 59: Perinatale Variable „Azidose“ im univariaten Modell

Auch im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer konnte als statistisch signifikant bestätigt werden, dass Patienten mit einer respiratorischen oder metabolischen Azidose 4,7-mal häufiger eine Hirnblutung erlitten als diejenigen ohne Azidose ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Azidose	4,769	1,981	11,479	< 0,001
SS-Dauer	0,944	0,916	0,972	< 0,001

Tabelle 60: Perinatale Variable „Azidose“ im multiplen Modell

### 3.2.4.4 Blutdruck

Beim Vergleich der Mediane des arteriellen Mitteldrucks in beiden Gruppen fiel auf, dass der Median des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) in Gruppe H 23 mmHg und in Gruppe N 31 mmHg betrug ( $p < 0,001$ ).

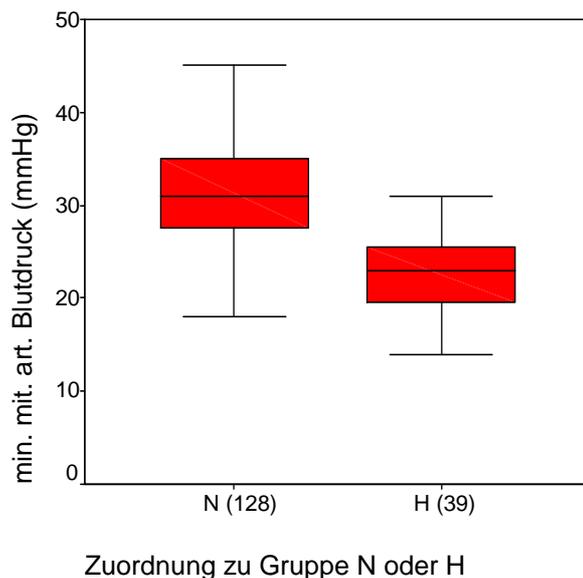


Abbildung 13: Perinatale Variable „Blutdruck“ im univariaten Modell

Bei weiterer statistischer Betrachtung im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer bestätigte sich, dass ein höherer arterieller Mitteldruck mit einem geringeren Hirnblutungsrisiko verknüpft war.

Ausgehend vom Median von 23 mmHg ergab sich rechnerisch bei einer Steigerung des MAD um 5 mmHg eine Reduktion des Hirnblutungsrisikos um den Faktor 2,27 ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
MAD	0,851	0,780	0,928	< 0,001
SS-Dauer	0,956	0,925	0,987	< 0,006

Tabelle 61: Perinatale Variable „Blutdruck“ im multiplen Modell

### 3.2.5 Medikamente

#### 3.2.5.1 Surfactant

Bei der Betrachtung der Gruppen H und N bezüglich der prophylaktischen Surfactantgabe nach Intubation im Kreißsaal stellte man fest, dass in Gruppe H mit 71,8% ein sehr viel höherer Prozentsatz prophylaktisch Surfactant erhielt als in der Gruppe N mit 25,4% der Frühgeborenen ( $p < 0,001$ ).

Prophylaktische Surfactantgabe	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	25,4% (33)	71,8% (28)	7,482 (3,357 - 16,677)
nein	74,6% (97)	28,2% (11)	

Tabelle 62: Perinatale Variable „Prophylaktische Surfactantgabe“ im univariaten Modell

Auch im multiplen Modell ließ sich signifikant nachweisen, dass Frühgeborene, die eine prophylaktische Surfactantgabe noch im Kreißsaal erhalten haben, 3,55-mal häufiger eine ICH erlitten als diejenigen ohne Surfactantbedarf ( $p = 0,006$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Prophylaktische Surfactantgabe	3,559	1,449	8,743	0,006
SS-Dauer	0,947	0,918	0,976	< 0,001

Tabelle 63: Perinatale Variable „Prophylaktische Surfactantgabe“ im multiplen Modell

### 3.2.5.2 Sedativa

Im vorliegenden Patientengut wurden unruhige Frühgeborenen entweder mit Diazepam sediert oder mit einer Kombination aus Diazepam und Piritramid analgosediert. In der Gruppe H wurde bei 94,9% der Frühgeborenen eine Sedierung oder Analgosedierung angewandt, während die in der Gruppe N bei lediglich 40% der Frühgeborenen eine Sedierung notwendig wurde ( $p < 0,001$ ).

Sedativa	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	40% (52)	94,9% (37)	27,740 (6,408 -)
nein	60% (78)	5,1% (2)	120,080)

Tabelle 64: Perinatale Variable „Sedativa“ im univariaten Modell

Auch im multiplen Modell konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hirnblutungsrisiko und Sedierungsbedarf gefunden werden. Bei Frühgeborene mit Bedarf an Diazepam und Piritramid wurde ca. 15-mal häufiger eine Hirnblutung nachgewiesen als bei Patienten ohne Sedierung ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Sedativa	15,413	3,431	69,235	< 0,001
SS-Dauer	0,950	0,921	0,980	0,001

Tabelle 65: Perinatale Variable „Sedativa“ im multiplen Modell

### 3.2.5.3 Volumen

Vergleicht man die Gruppe H und N, waren bei 66,7% in Gruppe H und bei 37,7% der Frühgeborenen in Gruppe N Volumengaben zur Blutdrucktherapie notwendig ( $p = 0,001$ ).

Volumen	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	37,7% (49)	66,7% (26)	3,306 (1,555 - 7,030)
nein	62,3% (81)	33,3% (13)	

Tabelle 66: Perinatale Variable „Volumen“ im univariaten Modell

Sowohl im univariaten als im multiplen Modell konnte statistisch ein Zusammenhang zwischen Blutdrucktherapiebedarf und erhöhter Hirnblutungsrate nachgewiesen

werden. Im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer zeigte sich signifikant, dass Frühgeborenen mit Volumenbedarf ein ca. 3,2-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten, als Patienten, die kein Volumen benötigten ( $p = 0,007$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Volumen	3,204	1,377	7,455	0,007
SS-Dauer	0,930	0,903	0,957	< 0,001

Tabelle 67: Perinatale Variable „Volumen“ im multiplen Modell

### 3.2.5.4 Katecholamine

Untersucht man die beiden Gruppen, so erhielt in der Gruppe H mit 82,1% ein deutlich höherer Prozentsatz der Patienten Dopamin und/ oder Dobutamin zur Kreislauf-Stabilisierung als in der Gruppe N mit 24,6% der Frühgeborenen ( $p < 0,001$ ).

Dopamin und/ oder Dobutamin	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	24,6% (32)	82,1% (32)	13,996 (5,634 - 34,768)
nein	75,4% (98)	17,9% (7)	

Tabelle 68: Perinatale Variable „Dopamin und Dobutamin“ im univariaten Modell

Zusätzlich wurde der Zusammenhang einer notwendigen Adrenalin- oder Noradrenalinbehandlung und dem Auftreten einer Hirnblutung bei Frühgeborenen untersucht. Hierbei ließ sich im univariaten Modell signifikant nachweisen, dass bei Frühgeborenen mit Notwendigkeit einer Adrenalin- oder Noradrenalinbehandlung mit einer ca. 3-mal höheren Wahrscheinlichkeit eine Hirnblutung nachgewiesen werden konnte als bei Frühgeborenen ohne diese Behandlung (95% KI: 1,531 - 7,927).

Adrenalin oder Noradrenalin	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,002 OR (95% KI)
	N	H	
ja	13,8% (18)	35,9% (14)	3,484 (1,531 - 7,927)
nein	86,2% (112)	64,1% (25)	

Tabelle 69: Perinatale Variable „Adrenalin und Noradrenalin“ im univariaten Modell

Es ließ sich im multiplen Modell signifikant nachweisen, dass Frühgeborenen, welche Dopamin und/ oder Dobutamin benötigten, ein ca. 7-mal höheres Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung hatten als diejenigen ohne diese Behandlung ( $p < 0,001$ ). Im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer konnte der Einfluss einer Adrenalin- und Noradrenalinbehandlung auf das Hirnblutungsrisiko bei einer OR von 1,725 nicht mehr als statistisch signifikant nachgewiesen werden ( $p = 0,238$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Dopamin und/ oder Dobutamin	7,424	2,712	20,319	< 0,001
SS-Dauer	0,958	0,929	0,989	0,008
Adrenalin/Noradrenalin	1,725	0,690	4,449	0,238
SS-Dauer	0,934	0,908	0,961	< 0,001

Tabelle 70: Perinatale Variable „Adrenalin und Noradrenalin“ im multiplen Modell

### 3.2.5.5 Antibiose

Im vorliegenden Patientengut wurde in der Gruppe H mit 97,4% ein etwas höherer Prozentsatz der Patienten vor Einsetzen der Hirnblutung bzw. mindestens in den ersten sieben Tagen mit Antibiotika behandelt als in der Gruppe N mit 86,7% der Frühgeborenen. Es konnte im  $\chi^2$ -Test mit  $p = 0,076$  kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen bezüglich einer antibiotischen Behandlung nachgewiesen werden.

Antibiose	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert ( $\chi^2$ -Test)
	N	H	
ja	86,7% (111)	97,4% (38)	0,076
nein	13,3% (17)	2,6% (1)	

Tabelle 71: Perinatale Variable „Antibiose“ im univariaten Modell

### 3.2.5.6 Methylxantine

Methylxantine wurden in der Gruppe H an 53,8% und in der Gruppe N an 73,1% der Frühgeborenen zur Behandlung des Apnoe-Bradykardie-Syndroms verabreicht ( $p = 0,023$ ).

Methylxantine	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,023 OR (95% KI)
	N	H	
ja	73,1% (95)	53,8% (21)	0,430 (0,205 - 0,900)
nein	26,9% (35)	46,2% (18)	

Tabelle 72: Perinatale Variable „Methylxantine“ im univariaten Modell

Im univariaten Modell sank bei Verabreichung von Methylxanthinen das Hirnblutungsrisiko mit einer OR von 0,430 (95% KI: 0,205 - 0,900). Allerdings wurde bei Adjustierung der Schwangerschaftsdauer für den Parameter Methylxanthine kein signifikanter Unterschied gefunden ( $p = 0,110$ ), so dass für das vorliegende Patientenkollektiv keine Reduzierung des Hirnblutungsrisikos durch die Gabe von Methylxanthine nachgewiesen werden konnte.

Merkmal	OR	95% KI für OR		P
		Untere	obere	
Methylxanthine	0,506	0,219	1,166	0,110
SS-Dauer	0,932	0,906	0,958	< 0,001

Tabelle 73: Perinatale Variable „Methylxanthine“ im multiplen Modell

### 3.2.5.7 Systemische Steroide

Es erhielten 47,4% der Frühgeborenen mit Hirnblutung und lediglich 4,7% der Frühgeborenen ohne Hirnblutung postnatal systemische Steroide in den ersten 7 Lebenstagen bzw. bis zum Eintreten der ICH ( $p < 0,001$ ).

Systemische Steroide	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	4,7% (6)	47,4% (18)	18,300 (6,482 - 51,666)
nein	95,3% (122)	52,6% (20)	

Tabelle 74: Perinatale Variable „Systemische Steroide“ im univariaten Modell

Der signifikante Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test beider Gruppen ließ sich mittels statistischer Untersuchungen sowohl im univariaten als auch multiplen Regressionsmodell bestätigen. Unter Adjustierung der Schwangerschaftsdauer im multiplen Modell konnte signifikant nachgewiesen werden, dass Frühgeborene, welchen systemische Steroide unter Rescue-Indikation verabreicht werden musste,

beinahe 11-mal häufiger eine Hirnblutung erlitten als diejenigen ohne Steroide ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
systemische Steroide	10,718	3,528	32,559	< 0,001
SS-Dauer	0,943	0,914	0,972	< 0,001

Tabelle 75: Perinatale Variable „Systemische Steroide“ im multiplen Modell

### 3.2.5.8 Indometacin

In der Gruppe H zeigte sich, dass 35,9% der Patienten prophylaktisch mit Indometacin behandelt wurden, dagegen in der Gruppe N nur 11,5%. Es ergab sich ein signifikanter p-Wert der Assoziationsstatistik ( $p = 0,002$ ).

Bei der therapeutischen Indometacintherapie betrug der Unterschied in beiden Gruppen lediglich 2 % und war bereits im univariaten Modell nicht signifikant (95% KI: 0,087 - 6,581).

Indometacin	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) 0,002 OR (95% KI)
	N	H	
prophylaktisch	11,5% (15)	35,9% (14)	4,239 (1,808 - 9,936)
therapeutisch	4,6% (6)	2,6% (1)	0,757 (0,087 - 6,581)
keines	83,8% (109)	61,5% (24)	

Tabelle 76: Perinatale Variable „Indometacin“ im univariaten Modell

Im multiplen Modell allerdings zeigte sich unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer für den Parameter prophylaktische Indometacingabe kein signifikanter Unterschied mehr ( $p = 0,966$ ). Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte folglich nicht nachgewiesen werden, dass die prophylaktische Indometacingabe einen Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko hatte.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Indometacin prophylaktisch	0,977	0,337	2,836	0,966
Indometacin therapeutisch	0,491	0,052	4,602	0,533
SS-Dauer	0,930	0,900	0,960	< 0,001

Tabelle 77: Perinatale Variable „Indometacin“ im multiplen Modell

### 3.2.5.9 Transfusion

Ausgewertet wurde, ob Frühgeborene in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert wurden. Dabei stellte sich heraus, dass in Gruppe H 87,2% der Frühgeborenen Erythrozytenkonzentrate erhielten, in der Gruppe N ein wesentlich kleinerer Prozentsatz mit 18,5% ( $p < 0,001$ ).

Transfusion	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	18,5% (24)	87,2% (34)	30,033 (10,636 - 84,806)
nein	81,5% (106)	12,8% (5)	

Tabelle 78: Perinatale Variable „Transfusion“ im univariaten Modell

Im multiplen Modell unter Berücksichtigung der SS-Dauer zeigte sich signifikant, dass Neugeborene, die in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung eine Transfusion benötigten, 18-mal häufiger von einer Hirnblutung betroffen waren als diejenigen ohne Transfusionen ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Bluttransfusion	18,276	6,121	54,569	< 0,001
SS-Dauer	0,962	0,930	0,994	0,022

Tabelle 79: Perinatale Variable „Transfusion“ im multiplen Modell

### 3.2.6 Neonatale Erkrankungen

#### 3.2.6.1 Atemnotsyndrom

Bei der Auswertung wurde das Atemnotsyndrom Grad 1 und 2 als niedriggradiges ANS und Grad 3 und 4 als hochgradiges ANS zusammengefasst. In der Gruppe H war mit 66,7% ein deutlich höherer Prozentsatz von einem hochgradigen Atemnotsyndrom betroffen als in der Gruppe N mit 12,3% der Frühgeborenen ( $p < 0,001$ ).

Atemnotsyndrom	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
niedriggradig	52,3% (68)	28,2% (11)	3,721 (0,788 - 17,571)
hochgradig	12,3% (16)	66,7% (26)	37,375 (7,959 - 175,498)
keines	35,4% (46)	5,1% (2)	

Tabelle 80: Perinatale Variable „Atemnotsyndrom“ im univariaten Modell

Im univariaten Modell ließ sich für das niedriggradige ANS keine signifikante Aussage treffen (95% KI: 0,788 - 17,571). Für das hochgradige ANS allerdings konnte sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell ein signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten Hirnblutungsrisiko nachgewiesen werden. Patienten mit einem hochgradigen ANS hatten ein 14,6-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung als diejenigen ohne hochgradiges ANS ( $p = 0.002$ ). Dieses Ergebnis war signifikant.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ANS niedriggradig	2,156	0,426	10,909	0,353
ANS hochgradig	14,602	2,751	77,505	0,002
SS-Dauer	0,956	0,926	0,988	0,007

Tabelle 81: Perinatale Variable „Atemnotsyndrom“ im multiplen Modell

#### 3.2.6.2 Pneumothorax und Lungenemphysem

Im Vergleich der Gruppe H und N wurde deutlich, dass in der Gruppe mit Hirnblutung ein deutlich höherer Prozentsatz der Frühgeborenen von einem Pneumothorax, davon 20,5% mit Pleuradrainagenotwendigkeit und 7,7% ohne Pleuradrainagebedarf, betroffen waren als in der Vergleichsgruppe N ( $p < 0,001$ ).

Pneumothorax	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
mit Pleuradrainage	4,6% (6)	20,5% (8)	5,857 (1,882 - 18,228)
ohne Pleuradrainage	0,8% (1)	7,7% (3)	13,179 (1,321 - 131,456)
nein	94,6% (123)	71,8% (28)	

Tabelle 82: Perinatale Variable „Pneumothorax“ im univariaten Modell

Im univariaten Modell ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pneumothorax und Hirnblutungsrisiko ( $p < 0,001$ ). Im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer konnte man bei den Patienten, die einen pleuradrainagepflichtigen Pneumothorax aufwiesen, ein 4-mal größeres Risiko für eine Hirnblutung nachweisen im Vergleich zu Patienten ohne Pneumothorax ( $p = 0,028$ ). Bei den Patienten mit einem nicht drainagepflichtigen Pneumothorax ergab sich zwar eine erhöhte OR von 10,6, welche aber nicht signifikant war ( $p = 0,063$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Pneumothorax mit Drainage	4,054	1,161	14,150	0,028
Pneumothorax ohne Drainage	10,631	0,882	128,161	0,063
SS-Dauer	0,933	0,907	0,960	< 0,001

Tabelle 83: Perinatale Variable „Pneumothorax“ im multiplen Modell

In diesem Zusammenhang wurde untersucht, ob Frühgeborene bis zum Eintritt der Hirnblutung oder in den ersten sieben Lebenstagen ein Lungenemphysem entwickelten. In der Gruppe H waren 66,7% und in der Gruppe N 7,7% und der Frühgeborenen von einem Lungenemphysem betroffen ( $p < 0,001$ ).

Lungenemphysem	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	7,7% (10)	66,7% (26)	24 (0,927 - 0,989)-
nein	92,3% (120)	33,3% (13)	

Tabelle 84: Perinatale Variable „Lungenemphysem“ im univariaten Modell

Für das vorliegende Patientenkollektiv ließ sich im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer signifikant nachweisen, dass Frühgeborene mit Lungenemphysem ein ungefähr 13-mal höheres Hirnblutungsrisiko hatten als Frühgeborenen ohne Lungenemphysem ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Lungenemphysem	13,340	4,934	36,073	< 0,001
SS-Dauer	0,958	0,927	0,989	0,009

Tabelle 85: Perinatale Variable „Lungenemphysem“ im multiplen Modell

### 3.2.6.3 Persistierender Ductus arteriosus Botalli

In der Gruppe H waren 66,7% der Frühgeborenen von einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli betroffen, dagegen in der Gruppe N 29,4%. Es zeigte sich im univariaten Modell ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bei Frühgeborenen mit PDA und es ergab sich ein signifikanter p-Wert der Assoziationsstatistik ( $p < 0,001$ ).

PDA	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
hämodynamisch wirksam	16,7% (21)	38,5% (15)	4,890 (2,203 - 11,812)
nicht hämodynamisch wirksam	12,7% (16)	28,2% (11)	4,707 (1,796 - 12,333)
nein	70,6% (89)	33,3 % (13)	

Tabelle 86: Perinatale Variable „Persistierender Ductus arteriosus“ im univariaten Modell

Berücksichtigt man aber die SS-Dauer, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem PDA und dem höheren Risiko einer Hirnblutung nachweisen ( $p = 0,216$ ;  $p = 0,371$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
PDA hämodynamisch wirksam	1,897	0,688	5,231	0,216
PDA nicht hämodynamisch wirksam	1,670	0,544	5,129	0,371
SS-Dauer	0,937	0,908	0,967	< 0,001

Tabelle 87: Perinatale Variable „Persistierender Ductus arteriosus“ im multiplen Modell

### 3.2.6.4 Intrakranielle Hämorrhagie

In der vorliegenden Arbeit wurden 169 Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen untersucht und davon bei 23,1% der Patienten sonographisch intrakranielle Einblutungen gefunden. Diese verteilten sich zu 35,9% auf Hirnblutungen Grad 1 und 2 und zu 64,1% auf ICH Grad III mit und ohne Parenchymbeteiligung (siehe Tabelle 88).

Hirnblutungs Einteilung	Frühgeborene mit Hirnblutung
Grad 1	15,4% (6)
Grad 2	20,5% (8)
Grad 3	33,3% (13)
Parenchymbeteiligung	30,8% (12)

Tabelle 88: Übersicht über die Verteilung der Hirnblutungsgrade

### 3.2.6.5 Posthämorrhagische Ventrikeldilatation

Es zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv, dass bei ungefähr der Hälfte der Frühgeborenen mit hochgradiger Hirnblutung als Komplikation eine posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD) entstand. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Angaben in der Literatur [93].

PHVD	Frühgeborene mit Hirnblutung
ja	48,4% (19)
nein	51,3% (20)

Tabelle 89: Übersicht über die Häufigkeit der posthämorrhagischen Ventrikeldilatation

Als Maßnahmen waren bei sieben Frühgeborenen zunächst die Anlage eines Rickham Reservoirs, später die Anlage eines ventrikoperitonealen Shunts notwendig.

### 3.2.6.6 Neonatale Infektion und Sekundärinfektion

Unter 2.5.6.6 wurden Sepsis, Verdacht auf amniogen erworbene neonatale Infektion und gesicherte amniogen erworbene neonatale Infektion bzw. kein Hinweis auf neonatale Infektion und Sekundärinfektion definiert. In den Gruppen H und N waren die Patienten mit Sepsis, mit Verdacht auf oder mit gesicherter amniogen erworbener bzw. neonataler Infektion wie in Tabelle 90 aufgeführt verteilt.

Infektion	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
Keine Infektion	23,1% (30)	10,3% (4)	0,230
Sepsis	4,6% (6)	0%	
gesicherte amniogen erworbene neonatale Infektion	16,2% (21)	17,9% (7)	
Verdacht auf amniogen erworbene neonatale Infektion	49,2 (64)	61,5% (24)	
Sekundärinfektion	6,9% (9)	10,3% (4)	

Tabelle 90: Perinatale Variable „Neonatale Infektion und Sekundärinfektion“ im univariaten Modell

Bei einem nicht signifikanten Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,230$ ) ließ sich für die einzelnen Ausprägungen einer Infektion für das vorliegende Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen Hirnblutung und neonataler Infektion herstellen. Jedoch beim Vergleich der Frühgeborenen mit Infektion (Neonatale Sepsis, gesicherte und Verdacht auf amniogen erworbene neonatale Infektion oder Sekundärinfektion) und fehlendem Anhalt für Infektion zeigte sich ein gewisser Unterschied. So waren in der Gruppe H mit 89,7% ein etwas höherer Prozentsatz als in der Gruppe N mit 76,9% der Frühgeborenen von einer neonatalen Infektion oder dem Verdacht darauf betroffen ( $p = 0,080$ ). Diese Ergebnis war grenzwertig signifikant.

Infektion	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
Sepsis, gesicherte und Verdacht auf amniogen erworbene neonatale Infektion und Sekundärinfektion	76,9% (100)	89,7% (35)	0,080
keine Infektion	23,1% (30)	10,3% (4)	

Tabelle 91: Perinatale Variable „Neonatale Infektion“ im univariaten Modell

### 3.2.6.7 Nekrotisierende Enterokolitis

Vergleicht man die Gruppe H und N so zeigte sich, dass in der Gruppe H bis zur Diagnose Hirnblutung kein Frühgeborenes von einer NEC betroffen war. In der Gruppe N hatten 2,3% eine gesicherte NEC oder den Verdacht darauf. Der Unterschied in den beiden Gruppen war im Chi<sup>2</sup>-Test nicht signifikant ( $p = 0,632$ ). Allerdings ist aufgrund der geringen Anzahl von Frühgeborenen mit nekrotisierenden Enterokolitiden eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Nekrotisierende Enterocolitis	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
gesichert	0,8% (1)	0% (0)	0,632
Verdacht	1,5% (2)	0% (0)	
keine	97,7% (127)	100% (39)	

Tabelle 92: Perinatale Variable „Nekrotisierende Enterokolitis“ im univariaten Modell

### 3.2.6.8 Labor

#### 3.2.6.8.1 Mikrobiologie

In der Gruppe H hatte kein Patient eine positive Blutkultur, während in der Gruppe N 4,6% der Frühgeborenen eine positive Blutkultur aufwiesen. Es konnte im Chi<sup>2</sup>-Test kein signifikanter Unterschied der Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,338$ ). So ließ sich für das vorliegende Patientengut feststellen, dass eine positive Blutkultur scheinbar keinen Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko hatte.

Blutkultur	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
positiv	4,6% (6)	0% (0)	0,338
negativ	95,4% (125)	100% (39)	

Tabelle 93: Perinatale Variable „Blutkultur“ im multiplen Modell

In der Gruppe H hatten mit 17,9% der Kinder ein etwas niedrigerer Prozentsatz der Frühgeborenen einen positiven Ohr- oder Rachenabstrich mit Wachstum pathogener Keime im Vergleich zu 22,3% in der Gruppe N. In der Assoziationsstatistik konnte kein signifikanter Unterschied in den Gruppen bezüglich positiver Ohr- oder Rachenabstriche ermittelt werden ( $p = 0,560$ ). Folglich lag für das vorliegende Patientenkollektiv kein Zusammenhang bezüglich Hirnblutungsrisiko und Nachweis pathogener Keime in Ohr- oder Rachenabstrich vor.

Abstrichergebnisse (Ohr/ Rachen)	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
positiv	22,3% (29)	17,9% (7)	0,560
negativ	77,7% (101)	82,1% (32)	

Tabelle 94: Perinatale Variable „Abstrichergebnisse“ im univariaten Modell

### 3.2.6.8.2 Infektparameter und Hämatologie

In der Gruppe H wies ein etwas höherer Prozentsatz von 12,8% der Frühgeborenen eine Leukozytose in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung auf als in der Gruppe N mit 7%. Im Chi<sup>2</sup>-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen ( $p = 0,318$ ). So konnte für das vorliegende Patientengut kein Zusammenhang zwischen einer Leukozytose und einer Hirnblutung hergestellt werden.

Leukozyten größer 30/ nl	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	7,0% (9)	12,8% (5)	0,318
nein	93,0% (120)	87,2% (34)	

Tabelle 95: Perinatale Variable „Leukozytose“ im univariaten Modell

Eine Leukopenie wiesen in der Gruppe H 61,5% und in der Gruppe N 48% der Frühgeborenen auf. Im Chi<sup>2</sup>-Test war das Ergebnis für das vorliegende Patientengut nicht signifikant ( $p = 0,140$ ).

Leukozyten kleiner 6/ nl	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	48,0% (61)	61,5% (24)	0,140
nein	52,0 % (66)	38,5% (15)	

Tabelle 96: Perinatale Variable „Leukozytopenie“ im univariaten Modell

Vergleicht man die Gruppe H und N, sah man einen deutlichen Unterschied bezüglich eines unter 12,5 mg/ dl erniedrigten Hämoglobins in den ersten sieben Lebenstagen bzw. vor Eintritt der Hirnblutung. So hatten in der Gruppe H 89,7% der Frühgeborenen einen niedrigen Hb-Wert, während in der Gruppe N lediglich 34,1% der Frühgeborenen einen unter 12,5 mg/ dl erniedrigten Hämoglobinwert aufwiesen. Dieser Unterschied konnte mit Hilfe der Assoziationsstatistik ( $p < 0,001$ ) belegt werden.

Hämoglobin kleiner 12,5 mg/ dl	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	34,1% (44)	89,7% (35)	16,903 (5,646 - 50,610)
nein	65,9% (85)	10,3% (4)	

Tabelle 97: Perinatale Variable „Hämoglobin“ im univariaten Modell

Bei Betrachtung im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer blieb der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen bestehen. So hatten Frühgeborene mit einem unter 12,5 mg/ dl erniedrigten Hämoglobinwert ein fast 9-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung als diejenigen, die nicht unter diese Grenze fielen ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Hämoglobin kleiner 12,5mg/ dl	8,958	2,796	28,699	< 0,001
SS-Dauer	0,955	0,926	0,985	0,003

Tabelle 98: Perinatale Variable „Hämoglobin“ im multiplen Modell

Beim Parameter Hämatokrit ergab sich ein ähnliches Ergebnis. In der Gruppe H hatten 76,9% einen unter 40% erniedrigten Hämatokrit, während dies in der Gruppe N nur bei 20,3% der Frühgeborenen gefunden wurde ( $p < 0,001$ ).

Hämatokrit < 40%	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) <0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	20,3% (26)	76,9% (30)	13,076 (5,531 - 530,913)
nein	79,7% (102)	23,1% (9)	

Tabelle 99: Perinatale Variable „Hämatokrit“ im univariaten Modell

Es ließ sich im multivariaten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer nachweisen, dass Frühgeborene die einen Hämatokrit unter 40% in den ersten 7 Lebenstagen bzw. bis zum Eintreten der ICH hatten, ein ca.7,5-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten, als diejenigen deren Hämatokrit darüber lag ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	Obere	
Hkt < 40%	7,556	3,019	18,910	< 0,001
SS-Dauer	0,949	0,921	0,979	0,001

Tabelle 100: Perinatale Variable „Hämatokrit“ im multiplen Modell

In der Gruppe H hatte ein deutlich höherer Prozentsatz von 76,9% der Frühgeborenen einen CRP-Wert über 1mg/ dl in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung als in der Gruppe N mit 41,1%, ( $p < 0,001$ ). Es zeichnete sich ab, dass CRP-Werte über einem Grenzwert von 1mg/ dl mit einem höheren Hirnblutungsrisiko zusammenhängen könnten.

CRP-Konzentration > 1 mg/ dl	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	41,1% (53)	76,9% (30)	4,708 (2,098 - 10,889)
nein	58,9% (76)	23,1% (9)	

Tabelle 101: Perinatale variable „CRP“ im univariaten Modell

Dieser Zusammenhang blieb auch im multivariaten Modell unter Adjustierung der Schwangerschaftsdauer signifikant. So hatten Frühgeborenen im vorliegenden Patientengut mit einer CRP-Erhöhung über 1mg/ dl ein 3-mal höheres Risiko eine Hirnblutung zu entwickeln als diejenigen, die diese Grenze nicht überschritten ( $p = 0,016$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
CRP-Konzentration > 1 mg/dl	3,001	1,227	7,336	0,016
SS-Dauer	0,937	0,911	0,965	< 0,001

Tabelle 102: Perinatale Variable „CRP“ im multiplen Modell

Im vorliegenden Patientenkollektiv fiel auf, dass in der Gruppe H bei 66,7% der Patienten in den ersten 7 Lebenstagen oder vor Eintritt der Hirnblutung eine Thrombozytopenie kleiner als 100 000/  $\mu$ l diagnostiziert wurde, während in der Gruppe N mit 18,5% ein deutlich geringerer Anteil der Frühgeborenen davon betroffen war ( $p < 0,001$ ).

Thrombozytopenie kleiner 100 000/ $\mu$ l	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test) < 0,001 OR (95% KI)
	N	H	
ja	18,5% (24)	66,7% (26)	8,833 (3,970 - 19,653)
nein	81,5% (106)	33,3 % (13)	

Tabelle 103: Perinatale Variable „Thrombozytopenie“ im univariaten Modell

Der in der Assoziationsstatistik vermutete signifikante Zusammenhang zwischen Hirnblutung und Thrombozytopenie konnte auch im multivariaten Modell bestätigt werden. So hatten unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer Frühgeborene mit einer Thrombozytopenie ein fast 8-fach höheres Risiko für eine Hirnblutung ( $p < 0,001$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Thrombozytopenie kleiner 100 000/ $\mu$ l	7,927	3,259	19,280	< 0,001
SS-Dauer	0,934	3,259	19,280	< 0,001

Tabelle 104: Perinatale Variable „Thrombozytopenie“ im multiplen Modell

### 3.2.7 Daten bei Entlassung

#### 3.2.7.1 Schädelsonographie

Vergleicht man die beiden Gruppen H und N, fiel auf, dass die Frühgeborenen in Gruppe H nur zu 33,3% bei Entlassung eine unauffällige Schädelsonographie

aufwiesen, während die Patienten der Gruppe N zu 95,9% eine unauffällige Schädelsonographie hatten. Des weiteren waren in der Gruppe H 44,4% der Frühgeborenen von einem Hydrocephalus betroffen und in Gruppe N nur 0,8%.

Schädel-Sonographie bei Entlassung	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
unauffällig	95,9% (118)	33,3% (9)	< 0,001
Ventrikeldilatation ohne Ventil	0,8% (1)	22,2% (6)	
Posthämorrhagischer Hydrocephalus mit Ventil	0,0% (0)	22,2% (6)	
Z.n. ICH	0,0% (0)	22,2% (6)	
Sonstige Befunde	3,3% (4)	0,0% (0)	

Tabelle 105: Perinatale Variable „Schädelsonographie bei Entlassung“ im univariaten Modell

Im logistischen Modell zeigte sich zwischen auffälligen und unauffälligem Sonographiebefund sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell ein signifikanter Unterschied. Im adjustierten Modell hatten Frühgeborene mit Hirnblutung unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein fast 69-mal höheres Risiko, bei der Entlassung einen pathologischen Sonographiebefund aufzuweisen als diejenigen ohne Hirnblutung.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ICH	68,754	15,617	302,696	< 0,001
SS-Dauer	1,024	0,977	1,073	0,322

Tabelle 106: Perinatale Variable „Schädelsonographie bei Entlassung“ im multiplen Modell

### 3.2.7.2 Neonatale Krampfanfälle

Es wurde während des gesamten Krankenhausaufenthalts aufgezeichnet, ob neonatale Krampfanfälle auftraten und zwar mit oder ohne Zusammenhang mit einer intrakraniellen Blutung. Es entwickelten in Gruppe H 20,5% und in der Gruppe N 2,3% der Frühgeborenen Krampfanfällen. Mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Test konnte dies als signifikant nachgewiesen werden (p < 0,001).

Krampfanfälle	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	2,3% (3)	20,5% (8)	< 0,001
nein	97,7% (127)	79,5% (31)	

Tabelle 107: Perinatale Variable „Krampfanfälle“ im univariaten Modell

Bei weiterer statistischer Untersuchung zeigte sich, dass auch im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein signifikanter Zusammenhang zwischen ICH und Krampfanfall bestand. So hatten Frühgeborenen mit nachgewiesener Hirnblutung ein ca. 5-mal höheres Risiko für einen Krampfanfall als Frühgeborene ohne Hirnblutung ( $p = 0,026$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ICH	5,481	1,221	24,606	0,026
SS-Dauer	0,951	0,905	0,999	0,045

Tabelle 108: Perinatale Variable „Krampfanfälle“ im multiplen Modell

### 3.2.7.3 Periventrikuläre Leukomalazie

Das Auftreten einer Periventrikulären Leukomalazie sowohl vor als nach dem Eintritt einer Hirnblutung wurde diagnostiziert und in die Auswertung aufgenommen. Dies stand im Gegensatz zu den anderen perinatalen Variablen, die nur bis zum Auftreten der Hirnblutung aufgenommen wurden. Bei dieser Variable wurde nicht unterstellt, dass sie Ursache einer Hirnblutung sein könnte, sondern dass Frühgeborene mit einer Hirnblutung wegen zugrunde liegender cerebraler Pathologie häufig von einer begleitenden hypoxisch-ischämischen Störung betroffen waren.

So war in der Gruppe H mit 20,5% ein deutlich höherer Prozentsatz als in Gruppe N mit 1,5% der Frühgeborenen von einer PVL betroffen ( $p < 0,001$ ).

PVL	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	1,5% (2)	20,5% (8)	< 0,001
nein	98,5% (128)	79,5% (31)	

Tabelle 109: Perinatale Variable „Periventrikuläre Leukomalazie“ im univariaten Modell

Sowohl bei der univariaten als auch in der multiplen statistischen Untersuchung war das Ergebnis signifikant. Im multiplen Modell unter Berücksichtigung der

Schwangerschaftsdauer wurde bei Frühgeborene mit einer Hirnblutung fast 14-mal häufiger eine periventrikuläre Leukomalazie diagnostiziert.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ICH	13,979	2,399	81,434	0,003
SS-Dauer	0,989	0,942	1,039	0,667

Tabelle 110: Perinatale Variable „Periventrikuläre Leukomalazie“ im univariaten Modell

### 3.2.7.4 Neurologischer Befund

Die neurologische Untersuchung vor Entlassung zeigte einen deutlichen Unterschied in den beiden Gruppen.

So waren in Gruppe H nur etwa 55,6% der Patienten neurologisch unauffällig, aber in Gruppe N 92,7% ( $p < 0,001$ ).

Neurologischer Befund	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
Unauffällig	92,7% (114)	55,6%	< 0,001
Muskelhypertonie	4,9% (6)	33,3% (9)	
Muskelhypotonie	1,6% (2)	7,4% (2)	
Sonstige Befunde	0,8% (1)	3,7% (1)	

Tabelle 111: Perinatale Variable „Neurologischer Befund“ im univariaten Modell

Vereinfachend wurde bei der weiteren Auswertung lediglich zwischen unauffälligem und auffälligem neurologischen Befund bei Entlassung unterschieden. Dabei ließen sich sowohl im univariaten als auch im multiplen Modell signifikante Ergebnisse nachweisen. Im multiplen Modell unter Adjustierung der Schwangerschaftsdauer wiesen Frühgeborene mit Hirnblutung bei Entlassung beinahe 7-mal häufiger neurologische Auffälligkeiten auf als diejenigen ohne Hirnblutung.

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ICH	6,595	2,228	19,522	0,001
SS-Dauer	0,961	0,927	0,996	0,029

Tabelle 112: Perinatale Variable „Neurologischer Befund“ im multiplen Modell

### 3.2.7.5 Frühgeborenenretinopathie

International wird der Schweregrad der Frühgeborenenretinopathie in fünf Stadien eingeteilt. Für die Auswertung wurde vereinfachend in drei Schweregrade eingeteilt.

Grad 1, geringgradige ROP, umfasste Stadium 1 und 2 der internationalen Klassifikation; Grad 2, mittelgradige ROP, entsprach dem Stadium 3; und Grad 3, hochgradige ROP, entsprach dem Stadium 4. Eine totale Netzhautablösung, welche dem internationalen ROP Grad 5 entspricht, wurde im vorliegenden Patientenkollektiv nicht diagnostiziert.

Keine ROP wurde bei 48,1% der Kinder in Gruppe H, aber bei 79,5% der Frühgeborenen in Gruppe N festgestellt. Es waren signifikant weniger Kinder in der Gruppe N von einer ROP betroffen als in Gruppe H (siehe Tabelle 113;  $p < 0,001$ ).

ROP-Grad	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
0	79,5% (97)	48,1% (13)	< 0,001
1	20,5% (25)	40,7% (11)	
2	0% (0)	7,4% (2)	
3	0,0% (0)	3,7% (1)	

Tabelle 113: Perinatale Variable „Retinopathie“ im univariaten Modell

Betrachtet man allerdings das multiple Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer stattgefundenen Hirnblutung und einem erhöhten ROP-Risiko bei Entlassung nachweisen ( $p = 0,164$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ICH	2,035	0,748	5,356	0,164
SS-Dauer	0,931	0,902	0,961	< 0,001

Tabelle 114: Perinatale Variable „Retinopathie“ im multiplen Modell

### 3.2.8 Mortalität

Bezüglich der Mortalität wurde die Daten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes und nicht nur in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung erhoben. In der Gruppe H verstarben 26,3%, in der Gruppe N 3,9% der Frühgeborenen. Im Chi<sup>2</sup>-Test war der Unterschied beider Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ).

Mortalität	Relative Häufigkeiten je Gruppe		p-Wert (Chi <sup>2</sup> -Test)
	N	H	
ja	3,9% (5)	26,3% (10)	< 0,001
nein	96,1% (124)	73,7% (28)	

Tabelle 115: Perinatale Variable „Mortalität“ im univariaten Modell

Im multiplen Modell bleibt nur noch ein marginal signifikanter Unterschied mit einer OR von 3,537 ( $p = 0,050$ ).

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
ICH	3,537	1,002	12,491	0,050
SS-Dauer	0,923	0,880	0,968	< 0,001

Tabelle 116: Perinatale Variable „Mortalität“ im multiplen Modell

#### 4 Endmodell

Untersucht man alle Merkmale, welche im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer signifikant waren ( $p < 0,05$ ), in einem gemeinsamen Endmodell, wurden schrittweise nicht unabhängige Einflussgrößen ausgeschlossen. So zeigte sich, wie in Tabelle Nr.117 aufgezeigt, dass folgende Merkmale unabhängig von der Schwangerschaftsdauer für ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko sprechen:

- Kinder von Müttern, die einen Uteruskantenschmerz angaben, hatten ein mindestens 50% höheres Risiko im Vergleich zu Müttern, die keinen Uteruskantenschmerz angaben (unter Grenze KI); geschätzte Risikoerhöhung im Kollektiv um Faktor 7.0
- Frühgeborene mit einer Sauerstoffkonzentration über 50% über mindestens eine Stunde pro Tag hatten ein um mindestens 33% höheres Risiko im Vergleich zu Patientinnen mit geringerer Sauerstoffkonzentration; geschätzte Risikoerhöhung im Kollektiv um Faktor 5.0
- Patienten mit Lungenemphysem zeigten ein mindestens um 60% höheres Risiko im Vergleich zu Frühgeborenen, die kein Lungenemphysem entwickelten; geschätzte Risikoerhöhung im Kollektiv um Faktor 5.7
- Frühgeborene mit einem Hämatokrit  $< 40\%$  in den ersten 7 Lebenstagen hatten ein mindestens um ca. 5% höheres Risiko im Vergleich zu Kindern mit

einem Hämatokrit über oder gleich 40%; geschätzte Risikoerhöhung im Kollektiv um Faktor 3.6

- Kinder mit einer Thrombozytopenie wiesen ein mindestens 66% höheres Risiko einer Hirnblutung im Vergleich zu Kindern ohne Thrombozytopenie auf, geschätzte Risikoerhöhung im Kollektiv um Faktor 5.4

Merkmal	OR	95% KI für OR		p
		untere	obere	
Uteruskantenschmerz	6,97	1,48	32,96	0,014
Sauerstoffkonzentration über 50% über mindestens eine Stunde/ Tag	5,08	1,33	19,41	0,018
Lungenemphysem	5,67	1,58	20,35	0,008
Hämatokrit < 40%	3,56	1,05	12,06	0,041
Thrombozytopenie	5,43	1,66	17,74	0,005
SS-Dauer	0,98	0,94	1,02	0,225

Tabelle 117: Ergebnisübersicht im Endmodell

Zur Einschätzung des Risikobeitrags der unabhängig signifikanten Einflussfaktoren im multiplen Endmodell wurden jeweils die unteren Grenzen der 95% Konfidenzintervalle für der berechneten Chancen- bzw. Risikoverhältnisse herangezogen. Diese liefern eine Mindestabschätzung der jeweiligen multiplikativen Risikoerhöhung welche bei Vorhandensein des entsprechenden Risikofaktors mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist.

Die Punktschätzwerte sind geschätzte Chancen- bzw. Risikoverhältnisse im Kollektiv und wurden ebenfalls in der Tabelle 117 (entspricht der OR) angegeben. Sie fallen teilweise sehr hoch aus und müssen aufgrund der relativ breiten Konfidenzintervalle wegen geringer Fall- bzw. Ereigniszahl als unsicher erachtet werden. Daher wurde für die Interpretation der Ergebnisse den Grenzen der Konfidenzintervalle mit Mindest- und Maximalrisikoabschätzung der Vorzug gegeben

## **5 Diskussion**

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Erhebung mütterlicher und kindlicher perinataler Variablen, welche mit einer erhöhten Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen unter abgeschlossenen 32 Schwangerschaftswochen im umschriebenen Patientengut eines Perinatalzentrums einhergehen.

Da sich mehrere Autoren bis jetzt mit ähnlicher Fragestellung befasst haben, wurden diese Ergebnisse mit der Literatur verglichen.

### **5.1 Mütterliche Variablen**

Höheres mütterliches Alter wurde in der Literatur als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und damit als ein Risiko für Mutter und Kind diskutiert [12]. Frühgeburtlichkeit stellt auch einen wichtigen Faktor für ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko dar. Allerdings fand sich weder in der Literatur [77] noch in dieser Arbeit ein eindeutiger Zusammenhang zwischen höherem Alter der Mutter und erhöhtem Hirnblutungsrisiko.

Eine chronische mütterliche Hypertonie führt beim Feten zu einem erhöhten Risiko für perinatale Todesfälle, intrauterine Wachstumsretardierung und dadurch induzierte Frühgeburtlichkeit. Bei einer vorbestehenden Hypertonie verdoppelte sich laut Hösli und Holzgreve die perinatale Mortalität [12]. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen vorbestehender Hypertonie und Hirnblutungsrisiko hergestellt werden. Laut Perlmann et al. schützt eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie wie Präeklampsie oder HELLP-Syndrom sogar vor einer Hirnblutung [102]. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte eine vergleichbare Tendenz beobachtet werden, ohne dass diese signifikant war. Eine mögliche Erklärung hierfür kann die im Vergleich zur Literatur geringere Fallzahl sein, aber auch die in einem Perinatalzentrum mögliche intensive Therapie und Überwachung der Schwangeren.

Zu einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) kann es durch Aszension von Keimen aus der Vagina kommen, welche zunächst zu einer Cervicitis, konsekutiv zu einer Chorioamnionitis führen. Seltener kommt es zur hämatogenen Ausbreitung mütterlicher Keime zum Beispiel als Folge von urogenitalen Infekten [12] oder einer Appendizitis. Die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor TNF $\alpha$  spielen eine wichtige Rolle beim Zusammenhang von mütterlichem

Amnioninfektionssyndrom (Chorioamnionitis) und der Entwicklung einer Hirnblutung beim Frühgeborenen. Zytokine zirkulieren bei einem mütterlichen AIS sowohl in uterinen Gefäßen als auch im fetalen Kreislauf und damit im kindlichen Gehirn und können das Endothel der germinalen Matrix schädigen [28]. Von einigen Autoren wurde ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Amnioninfektionssyndrom und einem höheren Risiko für die Entwicklung einer ICH beim Neugeborenen bestätigt [3], [28], auch unter Adjustierung des Gestationsalters. In der vorliegenden Arbeit fielen sowohl bei einer präpartal nachgewiesenen Chorioamnionitis als auch bei postpartal gesichertem AIS vermehrt Hirnblutungen beim Frühgeborenen auf. Der Zusammenhang war im vorliegenden Patientenkollektiv im Gegensatz zur Literatur allerdings nur im univariaten Modell signifikant. In der multivariaten Analyse konnte das erhöhte Hirnblutungsrisiko nicht als signifikant bestätigt werden. Hier kann die im Vergleich zur Literatur geringere Fallzahl, aber auch uneinheitliche Definitionen des AIS eine mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz beim Zusammenhang zwischen AIS und Hirnblutung sein. Auch eine frühe und konsequente antibiotische Therapie der Schwangeren bei ersten Infektionshinweisen könnte sich hirnblutungsprotektiv auswirken.

Dagegen ergab sich bei der Untersuchung des Parameters Uteruskantenschmerz auch im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein signifikant erhöhtes Hirnblutungsrisiko für Frühgeborene, deren Mütter dieses Symptom aufwiesen. Beim Uteruskantenschmerz handelt es sich um Schmerzen bei der bimanuellen gynäkologischen Untersuchung der Schwangeren im Bereich des seitlichen Uterus, welche durch Manipulation an der Portio verstärkt werden (Portioschiebe- und Lüftungsschmerz). Der Uteruskantenschmerz wird in der Literatur als ein wichtiges klinisches Hinweiszeichen für die Diagnose AIS gewertet. Von Alexander wurde nachgewiesen, dass das Vollbild einer Chorioamnionitis mit Fieber, Uteruskantenschmerz und übel riechendem Fruchtwasser signifikant mit erhöhtem Hirnblutungsrisiko beim Kind verknüpft ist [3], [108]. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei ca. 45% der Mütter mit Uteruskantenschmerz postpartal ein AIS gesichert werden und bei 55% der Verdacht darauf erhoben werden. Trotzdem bleibt der Widerspruch, dass im Patientengut das klinische Symptom Uteruskantenschmerz, gewertet als Hinweis auf ein Amnioninfektionssyndrom, das ICH-Risiko signifikant beeinflusste, während beim gesicherten AIS oder dem Verdacht darauf aufgrund klinischer und laborchemischer Hinweise kein signifikanter

Einfluss zu finden war. Hier könnte wieder die bereits oben angeführte niedrige Fallzahl sowie uneinheitliche Definitionen eine Rolle spielen. Laut vorliegender Ergebnisse kommt dem Symptom „Uteruskantenschmerz“ eine besondere prognostische Bedeutung zu, die sowohl im klinischen Alltag ernst genommen werden muss als auch in weiteren Untersuchungen verifiziert werden sollte. Da in einigen Studien bereits auf einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Interleukin 6 Werten im Serum sowohl bei Frühgeborenen als auch bei deren Müttern und einem erhöhten Hirnblutungsrisiko hingewiesen wurde [28], [55], [65], könnte in weiteren Untersuchungen nach der Rolle erhöhter Interleukin 6-Spiegel bei Uteruskantenschmerz gesucht werden. In der klinischen Routine muss dem Symptom UKS größere Bedeutung beigemessen werden, engmaschige klinisch untersucht und eine vorzeitige Entbindung erwogen werden.

Der vorzeitige Blasensprung wurde von einigen Autoren ebenfalls als Risikofaktor der Hirnblutung bei Frühgeborenen dargestellt [52], [74], [137] und gezeigt, dass ein frühzeitiger vorzeitiger Blasensprung entweder eine erhöhte Infektionsgefahr des Frühgeborenen mit sich bringt [74], [104] oder ein Symptom eines AIS ist. Im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hirnblutung und vorzeitigem Blasensprung unabhängig von weiteren Symptome wie etwa Uteruskantenschmerz nachgewiesen werden.

Auch vorzeitige Wehentätigkeit wurde bei einigen Autoren als Risikofaktor für eine Hirnblutung bei Frühgeborenen angesehen [138], [148]. In der vorliegenden Arbeit wies die univariate Analyse darauf hin, ohne dass dies in der multivariaten Analyse bestätigt werden konnte. In den Untersuchungen von Ertan et al. [34] hatten Mütter von Frühgeborenen mit späterer Hirnblutung häufiger vorzeitige Wehentätigkeit als von Frühgeborenen ohne Hirnblutung, allerdings war das Ergebnis nicht signifikant.

Untersucht man die Merkmale mütterliche Zervixinsuffizienz und Gestationsdiabetes bezüglich des Hirnblutungsrisikos ihrer Frühgeborenen, konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Auch konnte kein Zusammenhang zwischen der Entstehung der Schwangerschaft mittels IVF und erhöhtem Hirnblutungsrisiko der Frühgeborenen, wie bei Linder et. al. [77] beschrieben, hergestellt werden. Hier fand sich lediglich eine nicht signifikante Tendenz.

Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von Abort oder IUFT in der Anamnese und einer Hirnblutungsneigung in der aktuellen Schwangerschaft.

In der Literatur [77] wurde kein Zusammenhang zwischen einer Plazenta praevia ohne akute Blutung und der Entwicklung einer Hirnblutung bei Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen beschrieben. Im Untersuchungsgut wiesen lediglich zwei Mütter eine Plazenta praevia auf. Eine akute Plazenta praevia Blutung, bei der das Hirnblutungsrisiko durch das Schockgeschehen erklärlich ist, wurde im Untersuchungszeitraum nicht diagnostiziert.

Die schädlichen Folgen des Rauchens während der Schwangerschaft für den Schwangerschaftsverlauf und die Kindsentwicklung sind durch zahlreiche Untersuchungen belegt. Zu den bekannten Problemen gehört das erhöhte Risiko für vorzeitige Plazentalösung, fetales Untergewicht und Entbindung im Bereich der Frühgeburtlichkeit [2], [24]. Diese Faktoren tragen zur erhöhten perinatalen Mortalität bei. Ein Zusammenhang zwischen Rauchen und erhöhtem Hirnblutungsrisiko bei Frühgeborenen wurde bei Spinillo beschrieben [123], während Ertan et. al. [34] keinen Zusammenhang fanden. Im vorliegenden Patientenkollektiv ließ sich ein nicht signifikanter Trend zu vermehrten ICH-Fällen bei Kindern rauchender Mütter finden.

Durch pränatale Lungenreifeinduktion mittels Verabreichung von Betamethason an die Mutter können Häufigkeit und Schweregrad von Atemnotsyndrom, periventrikulärer Leukomalazie [9], [36] und Hirnblutung beim Frühgeborenen vermindert werden [10], [50], [132], [146]. Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Studienpopulation kein signifikant protektiver Einfluss der pränatalen Steroidgabe auf das Hirnblutungsrisiko gezeigt werden. Es hatten in der Gruppe H 78,9% und in Gruppe N 87,6% der Frühgeborenen eine abgeschlossenerere Lungenreife. Man sieht lediglich eine Tendenz, die in der univariaten Analyse vor Einbeziehung des Gestationsalters keine Signifikanz erreichte. Möglicherweise spielt auch hier die für diese Aussage zu geringe Fallzahl, aber auch der Einfluss der Entbindungsindikationen sowie die erweiterten postnatalen Therapiemöglichkeiten eine Rolle, so dass weitere Untersuchungen folgen sollten.

In der durchgeführten Datenanalyse ergab sich eine Tendenz zu einer höheren Fallzahl von Kindern mit ICH, deren Mütter eine intravenöse Tokolyse erhielten. 83,8% der Mütter von Kindern der Gruppe H und 68% der Gruppe N bedurften einer Tokolyse ( $p=0,061$ ). Vergleicht man dieses Ergebnis mit anderen Untersuchungsergebnissen, geben Autoren bei einer Tokolyse-Therapie mit  $\beta$ -Sympathikomimetika eine signifikant erhöhte Inzidenz für Hirnblutungen bei

Frühgeborenen an (OR 2,47;  $p=0,004$ ) [47], während andere Autoren diesen Zusammenhang nicht feststellen konnten [18], [73].

Bezüglich der Magnesiumtherapie in graviditate konnte man im vorliegenden Patientengut eine Tendenz zu einer erhöhten Hirnblutungsrate beim Neugeborenen einer mit hoher kumulativer Gesamtmenge von Magnesium behandelten Mutter nachweisen. Ein statistischer Zusammenhang fand sich nicht. Dagegen wiesen Mittendorf et al. und Stigson et. al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Magnesium-Spiegel im Serum und erhöhtem Hirnblutungsrisiko bei Frühgeborenen nach [87], [125]. Die nach wie vor offene Frage nach der Verknüpfung einer Magnesiumtherapie und cerebralen Läsionen der Neugeborenen kann nur in einer prospektiven randomisierten Studie geklärt werden. Bis zum Vorliegen dieser Ergebnisse sollten hohe Magnesiumdosen vermieden werden und die Therapie spiegelkontrolliert erfolgen.

Kontrovers wird eine generelle Antibiotikatherapie bei drohender Frühgeburt mit oder ohne Hinweise auf ein AIS diskutiert. Obwohl verschiedene Autoren eine prophylaktische antibiotische Therapie bei drohender Frühgeburt für angezeigt halten, gibt es dafür bis jetzt keine generellen Empfehlungen [19]. Bei gesichertem frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM, preterm premature rupture of membranes) jedoch wird eine prophylaktische intravenöse Therapie mit Breitbandspektrumantibiotika empfohlen, wobei die Empfehlung von kontinuierlicher intravenöser Therapie vom Blasensprung bis zur Geburt bis zur Antibiotikagabe nur bei positiven Entzündungszeichen [108] reicht. Im untersuchten Kollektiv wurde allen Müttern beim Nachweis eines PPROM Antibiose verabreicht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die nicht signifikante Tendenz, dass in der Gruppe H mit Hirnblutung ein höherer Prozentsatz der Mütter eine antibiotische Therapie erhielt, als in der Gruppe N ohne Hirnblutung. Es lässt sich schließen, dass nicht die antibiotische Therapie der Mutter bei PROM das Hirnblutungsrisiko beeinflusste, sondern gegebenenfalls der Schweregrad der Chorioamnionitis. Vergleicht man die vorliegenden Daten mit Ergebnissen anderer Veröffentlichungen, wurde dort genau das Gegenteil publiziert. So zeigte Johnston in seiner Studie von 1990 [64], dass die Antibiose bei vorzeitigem Blasensprung auch ohne Entzündungszeichen das Risiko einer ICH signifikant herabsetzte. Auch in einer neueren Arbeit von Baud et al (2000) wurde angeführt, dass die Antibiotikagabe bei AIS das Hirnblutungsrisiko unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer signifikant herabsetzt (OR = 0,39; 95%

KI: 0,16 -0,95) [10]. Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass im vorliegenden Patientenkollektiv alle Schwangeren mit oder ohne Infektionszeichen hinsichtlich der Antibiose verglichen wurden. So wurde an 97% der Schwangeren bei positiven Infektionshinweisen Antibiotika verabreicht und nur an 44,4% ohne Infektionshinweise. Da nur ein sehr kleiner Prozentsatz mit Infektionshinweise keine Antibiotika erhielt und ein großer Prozentsatz schon auf Verdacht hin behandelt wurde, bleibt die Antwort auf die Frage, ob eine fehlende Antibiose einen ungünstigen Einfluss haben kann, spekulativ.

Bezüglich antihypertensiver Therapie und Hirnblutungsrisiko konnte kein Zusammenhang hergestellt werden.

Es wurde im vorliegenden Kollektiv nach einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Intubationsnarkose, Spinalanästhesie, Periduralanästhesie oder keiner Narkose und einer Hirnblutung bei Frühgeborenen gesucht. Zusätzlich wurde untersucht, ob Blutdruckschwankungen während der Narkose einen Einfluss auf das Hirnblutungsrisiko haben. Für beide Merkmale ergab sich kein Zusammenhang. In der Literatur wurde eine solche Fragestellung noch nicht beschrieben. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Blutdruckwerte unter der Narkose in größeren Zeitintervallen aufgezeichnet wurden und bei Schwangeren ohne operative Entbindung keine systematischen RR-Messungen durchgeführt wurden. So ist eine Objektivierbarkeit der Daten nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass ein pathologisches CTG nicht mit erhöhtem ICH-Risiko verknüpft war. So ergab sich in der univariaten Untersuchung, dass in der Gruppe H weniger Frühgeborene mit pathologischem CTG unter der Geburt entbunden wurden als in der Gruppe N. Unter Einbeziehung der Schwangerschaftsdauer war kein Zusammenhang zwischen pathologischem CTG-Befund und erhöhtem oder erniedrigtem Hirnblutungsrisiko zu finden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Ertan et al. [34].

Ertan et. al. [34] fanden beim Vergleich von dopplersonographischen Untersuchungen der fetalen Arteria cerebri media nach Entbindung der Kinder signifikante Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit und ohne Hirnblutung. In Übereinstimmung mit der Literatur [114], [142], [147], fand sich im vorliegenden Patientengut kein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischem fetalem Dopplerflussmuster und einem vermehrten Auftreten von Hirnblutungen.

Des Weiteren wurden nach einem Einfluss der Entbindungsindikation auf das kindliche Hirnblutungsrisiko gesucht. Es konnte zwischen den verschiedenen Indikationen und einem erhöhten oder erniedrigten Risiko für eine Hirnblutung kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Es zeigte sich lediglich die Tendenz zu einer geringeren Anzahl Hirnblutungen bei der Entbindungsindikation „Präeklampsie“ oder „HELLP-Syndrom“ und zu einer etwas höheren Anzahl bei der Indikation „AIS“.

Bei der Fragestellung nach dem Entbindungsmodus ergab sich im vorliegenden Patientengut kein Vorteil einer Sectio. Nach Ansicht einiger Autoren soll die Geburt per Sectio caesarea das Hirnblutungsrisiko beim Frühgeborenen verringern [83], [103], [133]. Man muss hierbei aber bedenken, dass nicht ganz klar ist, inwieweit der günstige Einfluss einer primären Sectio vor Wehenbeginn tatsächlich durch das Fehlen der Wehentätigkeit erklärt werden kann oder ob nicht vielmehr durch die Indikation für die primäre Kaiserschnittenbindung ein Selektionsbias gegeben ist. Zudem ist bei der Vielzahl von Einflussfaktoren auf perinatale Mortalität und Morbidität eine isolierte Betrachtung des Geburtsmodus von eingeschränkter Aussagekraft [121]. Zahlreiche Autoren fanden zwischen Sectio und vaginaler Entbindung bezüglich des Hirnblutungsrisikos keinen signifikanten Zusammenhang [77], [112], ebenso wie Feige et al., der insbesondere keinen Zusammenhang zwischen Entbindungsmodus und höhergradiger Hirnblutung bei Kindern unter 1000 g fand [37]. Im Hinblick auf die kontrovers diskutierte Rolle der Sectio als protektiver Faktor für eine Hirnblutung gilt zu sagen, dass neben Entbindungsmodus viele andere Umstände wie vorzeitige Wehentätigkeit, Geburtsgewicht und besonders das Gestationsalter eine wesentliche Rolle für das Hirnblutungsrisiko spielen. Außerdem repräsentieren die beiden Gruppen mit Sectio oder vaginaler Entbindung oft schon „vorsortierte“ Populationen, da einerseits bei zu erwartender protrahierter Geburt und der Notwendigkeit einer raschen Geburt die Kaiserschnittentbindung indiziert ist und andererseits bei raschem Geburtsfortschritt oder Wehendurchbruch ein Kaiserschnitt nicht mehr möglich sein kann..

## **5.2 Neonatale Variablen**

In der vorliegenden Arbeit konnte übereinstimmend mit der Literatur die inverse Beziehung zwischen Gestationsalter und Hirnblutungsrisiko statistisch untermauert werden. In der Gruppe N lag der Median des Gestationsalters bei 209 Tagen,

entsprechend rund 30 SSW und in der Gruppe H bei 185 Tagen, entsprechend rund 26 SSW. Übereinstimmend damit gibt Obladen an, dass besonders Frühgeborene unter der 30. SSW von peri- und intraventrikulären Hirnblutungen betroffen sind [93]. Auch bei Thorp et al und anderen wurde gezeigt, dass das Gestationsalter einen signifikanten Predictor für die Entwicklung einer Hirnblutung darstellt [43], [133].

Der Literaturvergleich bezüglich des Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Hirnblutungsrisiko zeigte, dass männliche Frühgeborene tendenziell häufiger von Hirnblutungen betroffen sind als weibliche [43], [77]. In dieser Arbeit war das männliche Geschlecht kein eindeutiger Risikofaktor für Hirnblutungen, aber es zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Trend. So waren in der Gruppe H 66,7% der Frühgeborenen männlich und nur 33,3% weiblich ( $p = 0,056$ ).

Ein niedriges Geburtsgewicht war im untersuchten Patientengut lediglich im univariaten Modell mit erhöhtem Hirnblutungsrisiko verknüpft, nicht aber im adjustierten Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer. In der Literatur waren die Angaben unterschiedlich. Bei einigen Autoren fand sich das Geburtsgewicht als Risiko für Hirnblutung [137], [145] bei anderen wiederum nicht. [77]. Zu bedenken ist hierbei, dass Geburtsgewicht und Gestationsalter sich bedingen. Bei der Untersuchung der Verknüpfung verschiedener Parameter mit dem Hirnblutungsrisiko entweder bezüglich Geburtsgewicht oder Reifealter erweist sich auch in der Literatur das Reifealter als die entscheidende Einflussgröße [8]. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte das Gestationsalter und nicht das Geburtsgewicht als wichtigster Risikofaktor bestätigt werden.

Zahlreiche Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen niedrigen Apgar-Werten im Sinne einer cardio-respiratorischen Depression und dem ICH-Risiko fest [34], [77]. Weil niedrige Apgar-Werte eine unzureichende cardiorespiratorische Anpassung des Neugeborenen widerspiegeln, ist dieser Zusammenhang plausibel. In der vorliegenden Arbeit fand sich auch unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer bei ansteigenden 1- bzw. 5- Minuten Apgar-Punkten eine signifikante Reduzierung des Hirnblutungsrisikos. So reduzierte sich das Risiko bei steigendem 1-Minuten Apgar-Score pro Punkt um das 1,34-fache und bei steigendem 5-Minuten Apgar-Score um das 1,59-fache. Da in den 10-Minuten-Apgar-Werten kein Unterschied zwischen den Gruppen auftrat, kann für diesen Apgar-Score keine Aussage getroffen werden. Das schlechte Abschneiden bei niedrigeren 1-Minuten Apgar-Werten spiegelt das hohe Risiko von Kindern wider, die

in schlechtem Zustand infolge uteriner Pathologie entbunden werden, während der Unterschied der Gruppen in den 5-Minuten Apgar-Werten sowohl auf die klinische Bedeutung einer raschen Erstversorgung als wiederum auf das erhöhte Risiko einer vorbestehenden intrauterinen Pathologie und eines hochgradigen ANS hindeutet.

Steigt die kindliche Herzfrequenz mit 5 Minuten nicht über 100/ Minute an, spiegelt dies eine protrahierte klinische Depression wider. Bei der isolierten Betrachtung der Herzfrequenz mit 5 Minuten in den Gruppen H und N zeigte sich allerdings kein Unterschied.

Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen H mit einem Median von 7,33 und N mit einem Median von 7,32 im pH-Wert der Nabelschnurarterie kaum ein Unterschied, so dass dieses Ergebnis keine Aussage über einen Zusammenhang bezüglich Hirnblutungsrisiko und Nabelschnurarterien pH-Wert im untersuchten Patientengut erlaubt. Der Vergleich dieser Daten mit der Literatur zeigte ähnliche Ergebnisse. So zeigte auch Linder et al. 2003 [77], dass sich die pH- Mittelwerte der Nabelschnurarterien in den Gruppen mit und ohne Hirnblutung nicht unterscheiden. Er konnte diesen Effekt statistisch allerdings nicht nachweisen ( $p = 0,929$ ). Von Ertan et al. [34] wurde eine Tendenz zu niedrigeren pH-Werten in der Gruppe mit Hirnblutung gezeigt, die sich aber ebenfalls nicht statistisch belegen ließen.

Auch der erste venöse kindliche pH-Wert in den beiden Gruppen mit und ohne Hirnblutung zeigte keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen ( $p = 0,362$ ).

Der Hinweis im univariaten Modell, dass eine Intubation nach der Geburt mit einem erhöhten Hirnblutungsrisiko verknüpft sein könnte, konnte nach Adjustierung der Schwangerschaftsdauer nicht mehr als signifikant nachgewiesen werden. Während bei Gleißner et. al. [43] die Erhöhung des Hirnblutungsrisikos auch nach Adjustierung der Schwangerschaftsdauer signifikant blieb (95% KI: 3,30 - 9,45), wurde bei Linder et al. [77] zwar in der Gruppe mit Hirnblutung ein höherer Prozentsatz der Frühgeborenen nach der Geburt intubiert, aber der Zusammenhang mit erhöhtem ICH-Risiko erreichte keine Signifikanz ( $p = 0,253$ ). Erklärbar könnte dies mit einem großen Patientenkollektiv von über 3000 Kindern bei Gleißner im Vergleich zu Linder und dem vorliegenden Patientenkollektiv sein.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer postnatalen Hypothermie und einem erhöhten Hirnblutungsrisiko. Es muss aber betont werden, dass keine Aufnahmetemperatur unter 36 °C gemessen wurde. Da

unter Adjustierung der Schwangerschaftsdauer bei Gleißner et al. [43] ein signifikanter Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und erhöhtem Hirnblutungsrisiko auffiel (OR 1,92; 95% KI: 1,09 – 3,40), kann mittels der vorliegenden Untersuchungsdaten nur ausgesagt werden, dass Temperaturen > 36 °C keinen Einfluss auf das ICH Risiko haben.

Der positive Eindruck einer raschen Stabilisierung nach Geburt mit guter Hautperfusion und rosigem Kolorit stimmt mit dem Ergebnis überein, dass diese Kinder ein 4,6-mal niedrigeres Risiko für eine Hirnblutung hatten als diejenigen mit blassen bzw. blauen Hautkolorit ( $p = 0,011$ ).

Interessanterweise aber trug ein hoher CRIB-Score, dessen Höhe über den Zustand in den ersten 12 Lebensstunden Auskunft gibt, nicht zum erhöhten Hirnblutungsrisiko bei. In den CRIB-Score gehen neben SSW auch pH, BE und Sauerstoffbedarf ein. Somit ist dieser Befund damit vereinbar, dass weder Nabelschnur-pH noch erster venöser pH mit erhöhtem Risiko verknüpft war.

Bezüglich der Ethnizität konnte in den beiden Gruppen mit und ohne Hirnblutung kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. So waren Frühgeborene mit aus Nordeuropa, Mittelmeerraum, Osteuropa, Asien, Afrika oder Südamerika stammenden Müttern in einem ähnlichen Prozentsatz von einer Hirnblutung betroffen. Wegen der geringen Fallzahl jedoch ist die Aussagekraft beschränkt.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich nach Adjustierung der Schwangerschaftsdauer signifikant nachweisen, dass Frühgeborene mit einem Sauerstoffbedarf unter 30% während des Transfers vom Kreißsaal zur Neugeborenen-Intensivstation ein ca. 6,2-fach niedrigeres Risiko für eine Hirnblutung hatten als diejenigen mit einem höheren Sauerstoffbedarf. Obwohl ein niedriger Sauerstoffbedarf als Ausdruck eines minder schweren ANS plausibel mit einem niedrigen ICH Risiko verknüpft sein könnte, konnte im Patientengut von Linder et al. [77] dies nicht bestätigt werden.

In der Literatur wurde wechselnder cerebraler Flow als Folge einer mechanischen Beatmung als Risikofaktor für eine Hirnblutung gesehen [25], [35], [93]. Übereinstimmend mit dem günstigen Einfluss eines niedrigen O<sub>2</sub>-Bedarfs ließ sich für das vorliegende Patientenkollektiv in Übereinstimmung mit der Literatur nachweisen, dass Frühgeborene mit invasiver Beatmung im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein beinahe 15-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten als diejenigen ohne Beatmung ( $p = 0,018$ ) [148].

Laut Literatur gilt speziell die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) unter den verschiedenen Beatmungsformen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Hirnblutung [25], auch wenn manche Autoren nur eine Tendenz dazu finden konnten [77]. Im vorliegenden Patientenkollektiv ließ sich jedoch signifikant nachweisen, dass Frühgeborene mit HFO-Beatmung ein ca. 7-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten, als Frühgeborenen die diese Beatmungsform nicht benötigten. Im untersuchten Patientengut wurde die HFO-Beatmung ausschließlich als Rescue-Therapie bei respiratorischem Versagen eingesetzt. Dies stützt die Annahme, dass eher ein hochgradiges ANS mit hohem Sauerstoff- und Beatmungsbedarf und weniger die Beatmungsform das ICH-Risiko steigert. Andererseits beschreibt die multizentrische prospektiv-randomisierte europäische Hochfrequenzbeatmungsstudie übereinstimmend mit dem vorliegenden Ergebnis ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko unter HFO-Beatmung, so dass dieses Beatmungsverfahren nur unter strenger Indikation eingesetzt werden sollte [57].

Des Weiteren wurde untersucht, ob die inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid (iNO) Auswirkungen auf das Hirnblutungsrisiko hat. Inhalatives NO wurde im Studienkollektiv mit Rescue-Indikation verabreicht. Hier wurde ebenfalls im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein ca. 7-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung bei Frühgeborene mit inhalativer Stickstoffmonoxidgabe als ohne iNO nachgewiesen. Insgesamt erhielten nur 13 Patienten inhalatives Stickstoffmonoxid während HFO-Beatmung. Linder et al. [77] zeigte ebenfalls in der Gruppe mit ICH mit 22% einen höheren Prozentsatz an ICH unter iNO als in der Kontrollgruppe mit 9%, ohne dass dieser Unterschied seiner univariaten Analyse statthielt. Auch bei diesem Ergebnis gilt, dass wahrscheinlich eher das respiratorische Versagen bei hochgradigem ANS und weniger die Verabreichung von iNO das ICH-Risiko steigert. Trotzdem gilt auch hier, dass dieses Beatmungsverfahren nur bei Indikation eingesetzt werden sollte [57].

Bezüglich der Beatmungsparameter konnte im vorliegenden Patientenkollektiv in der multivariaten Analyse signifikant nachgewiesen werden, dass Frühgeborene mit einem Sauerstoffbedarf von 50% oder darüber ein ca. 13-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten als die Patienten mit geringerem Sauerstoffbedarf. Hier bestätigt sich ebenfalls, dass sich ein hochgradiges ANS ICH-risikoerhöhend auswirkt.

Untersucht wurden die beiden Gruppen mit und ohne Hirnblutung auch bezüglich ihrer Desaturationen, unabhängig von der Beatmungsform. Es zeigte sich in der

univariaten Analyse, dass in der Gruppe H deutlich mehr Frühgebore Desaturationen unter 80% von einer halben Stunde und länger pro Tag hatten als in der Gruppe N, allerdings wurde in der multivariaten Analyse keine Signifikanz erreicht. Obwohl Asphyxie und Hypoxie in der Literatur als Risikofaktoren für eine Hirnblutung gelten [93], [135], konnte bei Desaturationen von über einer Stunde pro Tag kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Weil begleitende arterielle Blutgasanalysen nicht systematisch durchgeführt wurden und nur eine kleine Anzahl von Frühgeborenen von den Desaturationen betroffen war ist die Aussagekraft dieses Befundes eingeschränkt.

Bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Bradykardien fand sich ein niedriges Risiko für Hirnblutungen. Erklärt werden kann dieser Befund damit, dass diese Kinder nicht invasiv beatmet und damit pulmonal stabiler waren.

In der Literatur fanden sich Hinweise, dass eine Azidose das Hirnblutungsrisiko erhöht [43], [129]. Dabei wird ein pH-Wert unter 7,2, bei einzelnen Autoren auch unter 7,1 als Azidose gewertet [34]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in der multivariaten Analyse ebenfalls ein risikoe erhöhender Effekt niedriger pH-Werte nachgewiesen. Dabei wurde nicht zwischen metabolischer und respiratorische Azidose unterschieden. So hatten Frühgeborene mit einem pH unter 7,2 unabhängig von der Ursache ein 4,7-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung als diejenigen Patienten ohne Azidose. Dieses Ergebnis wurde auch im multiplen Modell als signifikant bestätigt.

In der Literatur wurde darauf hingewiesen, dass ein erniedrigter cerebraler Blutfluss infolge arterieller Hypotension zu einem erhöhten Hirnblutungsrisiko beiträgt [7], [87], [81]. Aber auch abrupter Blutdruckanstieg, wie er durch zu rasche Volumenexpansion entstehen kann, stellt einen Risikofaktor dar [141]. Dazu passt, dass im vorliegenden Patientenkollektiv der Median des mittleren arteriellen Drucks in der Gruppe mit Hirnblutung bei 23 mmHg und in der Gruppe ohne Hirnblutung bei 31 mmHg lag. Es konnte signifikant nachgewiesen werden, dass ein niedriger mittlerer arterielle Druck mit einem erhöhten Hirnblutungsrisiko verknüpft war ( $p < 0,001$ ). Auch im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer konnte gezeigt werden, dass sich mit steigendem arteriellen Mitteldruck das Hirnblutungsrisiko reduzierte. Stieg der minimale mittlere arterielle Druck um 5 mmHg an, reduzierte sich rechnerisch das Hirnblutungsrisiko signifikant um 2,27 ( $p < 0,001$ ).

Betrachtet man die medikamentöse Therapie der Frühgeborenen, war auch in der multivariaten Analyse ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko mit der Gabe von Surfactant (OR 3,559;  $p = 0,006$ ), mit Sedierung (OR 15,413;  $p < 0,001$ ), mit Volumengaben (OR 3,204;  $p = 0,007$ ), mit Katecholamintherapie, insbesondere Dopamin und Dobutamin (OR 7,424  $p < 0,001$ ), mit Corticoiden (OR 0,718;  $p < 0,001$ ) und Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat (OR 18,276;  $p < 0,001$ ) verknüpft. Bei diesem Ergebnis ist zu bedenken, dass die Patienten einer umso intensiveren medikamentösen Therapie bedurften, je kränker oder unreifer sie waren. So führt nicht die prophylaktische Surfactantgabe an sich zu einem höheren Hirnblutungsrisiko, sondern das Vorliegen eines hochgradigen ANS mit Belüftungsstörung, Hypoxie und Beatmungsnotwendigkeit. Frühgeborene mit prophylaktischer Surfactantgabe im untersuchten Kollektiv hatten in 96,7% der Fälle ein röntgenologisch nachgewiesenes ANS. Bei den Frühgeborenen ohne prophylaktische Surfactantgabe war mit 57,4% ein deutlich geringerer Anteil vom ANS betroffen. Dieses Ergebnis war im vorliegenden Patientenkollektiv signifikant ( $p < 0,001$ ). Ein hochgradiges ANS begünstigt wiederum das Auftreten einer Hirnblutung. Auch dieser Zusammenhang war im untersuchten Kollektiv signifikant.

In der Literatur wird die prophylaktische Surfactantgabe kontrovers diskutiert. So gibt es Daten, dass die prophylaktische Surfactantgabe die Inzidenz der Hirnblutungen nicht signifikant senken kann [88], [98], teilweise sogar das Hirnblutungsrisiko erhöht [59], [133], während andere Autoren ein vermindertes Hirnblutungsrisiko finden [20], [67].

Weiterhin wurde in der Literatur auch die „inadäquate“, also falsch indizierte oder zu hohe Katecholamintherapie, die wiederum zur cerebralen arteriellen Hyperperfusion führen kann, zu den Hirnblutungsrisiken gezählt [11]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden die Katecholamine Dopamin und Dobutamin unter der Diagnose arterielle Hypotension den besonders kranken oder unreifen Kindern verabreicht. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Anwendung mit erhöhtem Hirnblutungsrisiko verknüpft ist, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang wahrscheinlich ist.

Eine cerebrale Hypoperfusion durch Blutdruckabfall als Folge einer Bolusinjektion von Sedativa oder Narkotika kann ebenfalls zu Hirnblutungen bei Frühgeborenen führen [11]. Bei den Frühgeborenen des Untersuchungskollektivs mit Sedierungsbedarf unter Beatmung wurde in der multivariaten Analyse ein signifikant

erhöhtes Risiko für eine Hirnblutung nachgewiesen. Hier gehen die kombinierten Risikofaktoren Sedierung und Beatmung risikoe erhöhend in das ICH-Risiko ein.

Auch bei der antibiotischen Behandlung und der Gabe von Methylxantinen konnte für das vorliegende Patientenkollektiv in der multivariaten Analyse keine signifikante Beeinflussung des Hirnblutungsrisikos festgestellt werden.

In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass eine postnatale systemische Steroidtherapie, die meist mit Dexamethason durchgeführt wurde, zu einem Anstieg der Compliance, zu einer Verbesserung des Gasaustausches und folglich zu einer frühzeitigeren Extubation beatmeter Frühgeborener führt [11], [150]. In der vorliegenden Untersuchung wurde gezeigt, dass bei Frühgeborenen mit der Notwendigkeit einer systemischen Corticoid-Therapie das Hirnblutungsrisiko stieg. Dieses konnte in den vorausgegangen Studien nicht nachgewiesen werden [32]. Den Patienten der vorliegenden retrospektiven Studie wurden systemische Corticosteroide in der ersten Lebenswoche nur unter Rescue-Indikationen bei respiratorischem Versagen und vitaler Bedrohung verabreicht. Daraus erklärt sich das hohe Hirnblutungsrisiko dieser Patientengruppe.

Bezüglich der therapeutischen und prophylaktischen Indometacingabe konnte für das vorliegende Patientenkollektiv weder ein Zusammenhang mit einem erhöhten noch mit einem erniedrigten Hirnblutungsrisiko festgestellt werden. In der Literatur gibt es zahlreiche Untersuchungen bezüglich prophylaktischer versus therapeutischer Indometacingabe. Einige Autoren sahen keinen Vorteil bezüglich des Überlebens sehr kleiner Frühgeborenen nach prophylaktischer Indometacingabe [116]. Übereinstimmend aber wurde festgestellt, dass eine prophylaktische Indometacingabe das Hirnblutungsrisiko senkt [51], [84], [116]. Da Indometacin Nebenwirkungen wie transiente Niereninsuffizienz, Thrombozytenaggregationshemmung und erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforation hat [16], hat sich die prophylaktische Indometacingabe nicht durchgesetzt.

Zusammenfassend spiegelt die Notwendigkeit zur Verabreichung von Surfactant, Volumen, Sedierung und Katecholaminen und Corticoiden den deprimierten Zustand und die Schwere des Krankheitsbildes wider, so dass gefolgert werden darf, dass dies und nicht die therapeutischen Maßnahmen das ICH-Risiko erhöhten.

Die cerebrale Hypoperfusion, die als Ursache für eine Hirnblutung bereits erwähnt wurde, spielt auch eine Rolle beim Zusammenhang zwischen Atemnotsyndrom und

Hirnblutungsrisiko. So kann ein ANS auch ohne Beatmung zu einem fluktuierenden Blutdruckverhalten mit entsprechender Fluktuation in der cerebralen Perfusion führen, welches konsekutiv zu einer ischämieinduzierten Läsion der Matrixgefäße mit der Folge einer ICH führen kann [11], [43], [52], [135]. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte dies vor allem für Frühgeborene mit hochgradigem Atemnotsyndrom bestätigt werden, die ein 14-mal höheres Risiko für eine Hirnblutung aufwiesen.

Eine vergleichbare Pathophysiologie gilt für einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) [11]. Trotzdem konnte im vorliegenden Patientenkollektiv im multivariaten Modell kein signifikanter Zusammenhang zwischen PDA und erhöhtem Hirnblutungsrisiko nachgewiesen werden. Dagegen wurde in der Literatur von verschiedenen Autoren auf den Zusammenhang zwischen hämodynamisch wirksamem PDA und erhöhtem Hirnblutungsrisiko hingewiesen [101]. Das erniedrigte Hirnblutungsrisiko nach der Gabe von Indometacin zum Ductusverschluss wurde erwähnt [46], [82], [85], [116].

Eine weitere pathophysiologische Ursache für eine Hirnblutung ist ein erhöhter Venendruck, wie er im Rahmen eines Pneumothorax auftritt [11]. Übereinstimmend mit der Literatur konnte für das vorliegende Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko für eine Hirnblutung nach einem Pneumothorax nachgewiesen werden [58], [138]. So wurde gezeigt, dass ein nicht drainierter Pneumothorax zu einem 10-fach und ein drainierter Pneumothorax zu einem 4-fach erhöhten ICH-Risiko führten im Vergleich zu Patienten ohne Pneumothorax. Wichtig ist, dass in der multivariaten Analyse bezüglich des drainierten Pneumothorax ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen wurde, während das Ergebnis bei den nicht drainierten nicht signifikant war. Dies kann durch die geringen Fallzahl von  $n = 4$  Pneumothoraces ohne Drainage erklärt werden.

Auch in der Literaturrecherche fanden sich Autoren, die zwar in einer univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen Pneumothorax und erhöhtem Hirnblutungsrisiko fanden, nicht aber in der multiplen Analyse [77].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass ein Luftleck nicht nur in Form eines Pneumothorax, sondern auch in Form des Lungenemphysems, bestätigt im multiplen Modell, bedeutsam für die Entwicklung einer Hirnblutung war. Frühgeborene mit Lungenemphysem hatten ein 13-mal höheres Risiko für eine ICH als Frühgeborene ohne Lungenemphysem.

Die Begriffe AIS und neonatale Infektion werden in der Literatur oft ungenau verwendet. In dieser Arbeit wurde unterschieden, ob bei den Müttern der ausgewählten Frühgeborenen kein AIS, der Verdacht auf oder ein gesichertes AIS diagnostiziert wurde. AIS bedeutet eine mütterliche Diagnose, während beim Früh- oder Neugeborenen von einer amniogen erworbenen Infektion oder dem Verdacht auf eine amniogen erworbene Infektion bzw. einer neonatalen Infektion gesprochen werden sollte. Eine invasive bakterielle Infektion bei Neugeborenen führt zu einer systemischen Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrom“, SIRS), die sich bis zum septischen Schock steigern kann. Klinische Symptome der SIRS sind unspezifisch und werden, infektiös oder nicht-infektiös bedingt, durch Zytokine (TNFalpha, Il-1, Il-6) getriggert. Da eine SIRS zum einen durch eine invasive bakterielle Infektion ausgelöst werden kann, zum anderen auch durch Stress oder traumatische Geburt, Asphyxie, chirurgische Eingriffe oder auch durch Antigen-Antikörperreaktionen [110], [148], ist eine klare und exakte Abgrenzung zwischen einem Verdacht auf neonatale Infektion und einer gesicherten neonatalen Infektion fast nicht möglich. Der Literaturvergleich zeigte, dass eine Sepsis das Hirnblutungsrisiko, besonders der hochgradigen ICH Grad 3 und 4 signifikant erhöht (OR 8,19; 95% KI: 1,55-43,1) [77], [126]. Dies konnte aufgrund der geringen Anzahl von nur 6 Frühgeborenen im Patientengut mit diagnostizierter Sepsis nicht verifiziert werden. In der Literatur wurde ein AIS bzw. eine Chorioamnionitis als Risikofaktor für eine Hirnblutung angesehen [11], [133]. Hierbei macht aber der ungenaue Gebrauch dieses Begriffes den Datenvergleich schwer, denn definitionsgemäß ist dies eine mütterliche und keine kindliche Diagnose, wie bereits unter Punkt 2.4.2.2 bei den mütterlichen Krankheiten klargestellt wurde.

In der vorliegenden Arbeit fand sich in der Gruppe mit Hirnblutung ein größerer Anteil von Frühgeborenen mit Sepsis, neonataler Infektion, Verdacht darauf oder Sekundärinfektion als in der Gruppe ohne Hirnblutung. So hatten in der Gruppe H 89,7% und in der Gruppe N 76,9% der Frühgeborenen eine Infektion oder den Verdacht darauf. Klinisch ist dieser Unterschied von Bedeutung, jedoch konnte kein signifikanter Nachweis erbracht werden, sondern es blieb nur ein Trend ( $p = 0,080$ ). Da, wie oben angeführt, auch andere Erkrankungen und Stress zu Zytokinausschüttung und Infektionszeichen führen können, kann keine statistisch exakte Aussage zum hirnblutungserhöhenden Effekt einer neonatalen Infektion gemacht werden.

Ein wichtiger laborchemischer Infektparameter ist das C-reaktive Protein. Im vorliegenden Patientenkollektiv stellte sich ein CRP-Wert über 1 mg/ dl in den ersten sieben Lebenstagen als ein Hinweis auf ein erhöhtes ICH-Risiko heraus. Kinder mit einem CRP über 1 mg/ dl hatten ein 3-mal höheres ICH-Risiko als diejenigen, die unter dieser Grenze blieben ( $p = 0,016$ ). Ansteigende CRP-Werte können sowohl ein Hinweis auf durchgemachten Stress, als auch auf eine neonatale Infektion sein. Auch wenn die Variable AIS nicht eindeutig mit erhöhtem Hirnblutungsrisiko verknüpft war, zeigte doch eine neonatale Infektion eine Tendenz für ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko, wie oben bereits erwähnt wurde.

Auch an dieser Stelle sei betont, dass dem pränatalen Symptom „Uteruskantenschmerz“ als klinischem Korrelat für ein AIS eine besondere Beachtung zukommen sollte, denn alle 22 Kinder von Müttern mit Uteruskantenschmerz boten zumindest Hinweise auf eine neonatale Infektion.

Ferner wurde auch ein Zusammenhang zwischen mikrobiologischen Ergebnissen und Laborparametern und dem Hirnblutungsrisiko untersucht. Bezüglich positiver Abstriche aus Ohr oder Rachen bzw. einer positiven Blutkultur ohne Einbeziehung der Klinik ergaben sich keinerlei Unterschied in den Gruppen H und N. Dies unterstreicht, dass gerade in der Infektionsdiagnostik die klinische Beurteilung der Frühgeborenen eine wichtige Rolle spielt.

Auch bei Betrachtung der minimalen und maximalen Leukozytenzahlen in den beiden Gruppen mit und ohne Hirnblutung ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Diese Beobachtung konnte auch bei Ertan et. al. gemacht werden [34]. Eine Thrombozytopenie dagegen war übereinstimmend mit der Literatur mit erhöhtem Hirnblutungsrisiko verbunden [34]. Dabei war die Thrombozytopenie nicht Folge einer Hirnblutung, sondern wurde vor Eintritt der Hirnblutung diagnostiziert. So stellt die Thrombozytopenie einen ernstzunehmenden Risikofaktor für eine Hirnblutung dar. Ferner kann eine Thrombozytopenie ein Hinweis auf eine Sepsis sein.

Zudem zeigte sich, dass Frühgeborenen mit einem minimalen Hämatokrit unter 40% oder einer Hämoglobinkonzentration unter 12,5 mg/ dl ein signifikant höheres Risiko für eine Hirnblutung hatten, als Frühgeborene, die nicht unter diese Grenzwerte fielen. Auch die Laborwerte Hämatokrit und Hämoglobin wurden vor Nachweis der Hirnblutung oder in den ersten sieben Lebenstagen aufgenommen, so dass sich

schließen lässt, dass eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration das Hirnblutungsrisiko erhöht.

Eine weiteres wichtiges Ergebnis in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass Kinder, die bereits vor Eintreten der Blutung transfusionsbedürftig waren, ein höheres Hirnblutungsrisiko hatten. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von Rabe et al. [107], die ebenfalls ein höheres ICH-Risiko bei anämischen Frühgeborenen fanden. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, nach Geburt bei der Abnabelung auf Vermeiden eines unnötigen Blutverlustes über die Nabelschnur zu achten, indem nach Möglichkeit die Nabelschnur nach Spontangeburt ausgestrichen oder das Frühgeborene für 30 sec unter Plazentaniveau gehalten wird. Eine weitere Konsequenz könnte ein geändertes Abnabelungsregime durch die Geburtshelfer im Sectiooperationsraum sein, um durch Halten des unabgenabelten Kindes unter Plazentaniveau eine Autotransfusion zu erreichen und um erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokritwerte zu vermeiden. Auf der Neugeborenen-Intensivstation muss man sich bewusst sein, dass niedrige Hämoglobin- und Hämatokritwerte das Hirnblutungsrisiko des Kindes erhöhen.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen nekrotisierender Enterokolitis (NEC) und Hirnblutungsrisiko konnte aufgrund von nur drei betroffenen Kindern mit NEC keine Aussage gemacht werden,

Über die vor Eintritt der ICH erhobenen Variablen hinaus wurden auch Daten nach Eintritt einer Hirnblutung untersucht, die den weiteren Entwicklungsverlauf beeinflussen und den cerebralen Outcome widerspiegeln

So hatten Frühgeborenen, bei denen eine Hirnblutung festgestellt wurde, ein rund 5-mal höheres Risiko für einen Krampfanfall als Frühgeborene ohne Hirnblutung ( $p = 0,026$ ).

Wie zu erwarten war, hatten im adjustierten Modell Frühgeborene mit Hirnblutung unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer ein fast 69-mal höheres Risiko bei der Entlassung einen pathologischen Sonographiebefund aufzuweisen als diejenigen ohne Hirnblutung.

Außerdem wiesen sie bei Entlassung beinahe 7-mal häufiger neurologische Auffälligkeiten auf als diejenigen ohne Hirnblutung.

Zudem wurde bei Frühgeborenen mit einer Hirnblutung fast 14-mal häufiger zusätzlich eine periventrikuläre Leukomalazie diagnostiziert, welche das pathologisch-anatomische Korrelat einer Hypoxie-Ischämie ist. Das Ergebnis des

Zusammentreffens von ICH und PVL wird als Folge der hypoxisch-ischämischen Störung gewertet, die eine ICH begleitet.

Untersucht man das Risiko für eine ROP im Zusammenhang mit einer abgelaufenen Hirnblutung, konnte im multiplen Modell kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, obwohl häufig Hirnblutungen mit Verschlechterung des AZ und cerebralen und damit auch retinalen Perfusionsstörungen und rezidivierenden Hypoxien einhergehen. Es lässt sich daher vermuten, dass nicht die Hirnblutung ausschlaggebend für eine ROP ist, sondern vor allem die Unreife. Übereinstimmend damit gilt in der Literatur ebenfalls die Unreife als wesentlicher Risikofaktor für eine ROP, auch wenn andere Faktoren wie eine intraventrikuläre Hirnblutung erwähnt sind [11].

Bezüglich der Mortalität und ICH-Risiko ergab sich in der multiplen Zusammenhangsuntersuchung nur noch ein marginal signifikanter Unterschied mit einem OR von 3,537 ( $p = 0,050$ ).

Auch wenn damit eine Hirnblutung ein wichtiger Risikofaktor für das Versterben eines Frühgeborenen ist, bleibt die Schwangerschaftsdauer weiter der entscheidende Risikofaktor für die Mortalität.

In der Literatur gibt es viele Arbeiten zum Hirnblutungsrisiko des Frühgeborenen mit kleinen Patientenzahlen und es stehen wenige Arbeiten mit große Patientenzahlen zur Verfügung stehen. Trotzdem muss man als Schwachpunkt dieser Arbeit das relativ kleine Patientenkollektiv bedenken.

Erschwerend kommt hinzu, dass es sich bei der Hirnblutung um ein multifaktorielles Geschehen handelt und dadurch eine eindeutige Zuordnung von Risikofaktoren nicht immer exakt möglich ist.

Deshalb wurde abschließend in einem so genannten multiplen Endmodell untersucht, welche Variablen untereinander unabhängige Einflussgrößen bezüglich des Hirnblutungsrisikos darstellen und als signifikant bestehen bleiben. Es wurden alle im multiplen Modell untersuchten signifikanten ( $p < 0,05$ ) Merkmale eingeschlossen und schrittweise nicht unabhängige Einflussgrößen ausgeschlossen. Dabei stellten sich der Uteruskantenschmerz mit einem mindestens 50% höheren Risiko im Vergleich zu keinem Uteruskantenschmerz, der Sauerstoffbedarf über 50% mindestens eine Stunde pro Tag mit einem mindestens 33% höheren Risiko verglichen mit einem niedrigeren Sauerstoffbedarf, das Lungenemphysem mit einem mindestens 60% höheren Risiko als ohne diese Erkrankung, ein Hämatokrit unter

40% mit einem mindestens um 5% höheren Risiko im Vergleich zu einem höheren Hämatokrit und die Thrombopenie mit einem mindestens 66% höheren Risiko im Vergleich zu normalen Thrombozytenwerten als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hirnblutung dar.

Die Bedeutung der vorliegenden zusammengestellten perinatalen Variablen wurde bis jetzt in der Literatur noch nicht in derartiger Form herausgearbeitet. Zum einen, wurden alle Variablen unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer als wichtigster Hirnblutungsrisikofaktor untersucht und zum anderen wurde zusätzlich ein Endmodell erstellt, welches unabhängige Einflussgrößen auf das Hirnblutungsrisiko zeigt. Insbesondere wurde auf die Bedeutung des Symptoms Uteruskantenschmerz bis jetzt nur im Zusammenhang mit dem Symptomkomplex AIS von wenigen Autoren hingewiesen, aber nicht als Variable für sich betrachtet. Auch wenn die Verknüpfung zwischen Uteruskantenschmerz und Infektion gegeben ist und die Variable neonatale Infektion im untersuchten Patientenkollektiv nur grenzwertig signifikant zu Risikoerhöhung beiträgt, muss dieser Variable geburtshilflich mehr Beachtung geschenkt werden, insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass ein AIS immer noch schwer zu diagnostizieren ist. Zudem wäre in weiteren Untersuchungen zu prüfen, ob womöglich ein Zusammenhang zwischen laborchemischen Entzündungsparametern wie zum Beispiel Interleukin 6 und dem Uteruskantenschmerz besteht.

Die Variablen erhöhter Sauerstoffbedarf nach Geburt, intrapulmonales Emphysem und Thrombopenie bedürfen der Beachtung.

Auch wenn keine unmittelbare klinische Konsequenz aus diesen Ergebnissen gezogen werden kann, gibt das Wissen um das Auftreten dieser beiden pulmonalen Variablen zu besonderer Sorge und Sorgfalt Anlass ebenso wie eine nachgewiesene postpartale Thrombopenie.

Der niedrige postpartale Hämatokrit als ungünstiger Faktor ist bekannt. Hier wird bereits an Lösungen gearbeitet, wie es das Ausstreichen der Nabelschnur nach Geburt darstellt, um den Vorrat des Kindes an roten Blutkörperchen zu erhöhen.

Das Eintreten einer Hirnblutung ist multifaktoriell und wird durch mütterliche und kindliche Gegebenheiten beeinflusst.

Die erhobenen Ergebnisse werden eine Rolle bei der Beratung der Eltern spielen. Diese müssen nach dem Schock der frühzeitigen Entbindung und den damit verbundenen Ängsten und Sorgen behutsam auf sich anbahnende Probleme vorbereitet werden.

Weitere intensive klinische Forschung wird zur Erkennung der Ursachen und damit der Möglichkeiten zur Vermeidung von Hirnblutungen notwendig sein.

## 6 Zusammenfassung

Um den Zusammenhang zwischen perinatalen Variablen und dem Eintreten einer Hirnblutung zu untersuchen, wurden perinatale Daten von 169 Frühgeborenen unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen, welche zwischen dem 1.1.2002 bis zum 30.06.2005 im Perinatalzentrum des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München entbunden wurden, erfasst.

Verteilungsunterschiede hinsichtlich quantitativer und kategorialer Merkmale zwischen den Ereignisgruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U bzw. Chi<sup>2</sup>-Tests analysiert. Weiterführend wurden multiple logistische Regressionsmodelle angewandt, um resultierende Assoziationen unter simultaner Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer zu verifizieren. Im Zuge dessen wurden Chancenverhältnisse (Odds Ratios) mit 95% Konfidenzintervallen berechnet und zur Abschätzung der variablenbedingten Risikounterschiede herangezogen. Eine leicht-, mittel- und hochgradige Hirnblutung trat bei 23,1% der Frühgeborenen auf. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte ein inverser Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Hirnblutungsrisiko festgestellt werden. Weitere auch im multiplen Modell unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsdauer signifikante Risikofaktoren ( $p < 0,05$ ) in den ersten sieben Lebenstagen bzw. bis zum Eintritt der Hirnblutung waren:

Uteruskantenschmerz mit einem mehr als 50% höheren Risiko, maximaler Sauerstoffbedarf über 50% über mindestens eine Stunde pro Tag mit einem mindestens 33% höheren Risiko, die Entwicklung eines Lungenemphysem mit einem mindestens um 60% erhöhten Risiko, ein erniedrigter Hämatokrit  $< 40\%$  mit einem mindestens um 5% höheren Risiko und einer Thrombozytopenie  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  mit einem mindestens 66% höheren Hirnblutungsrisiko im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe ohne Hirnblutungsnachweis.

Diskutiert werden muss die Rolle des mütterlichen Uteruskantenschmerzes vor Geburt. Da ein Amnioninfektionssyndrom immer noch schwer zu diagnostizieren ist, kommt diesem klinischen Symptom eine besondere Bedeutung zu. Laborchemische Entzündungsparameter, die mit einem Uteruskantenschmerz verknüpft sein können, sollten überprüft werden. Bezüglich der pulmonalen Symptome wie erhöhter Sauerstoffbedarf nach Geburt und Entwicklung eines intrapulmonalen Emphysems kann keine unmittelbare klinische Konsequenz gezogen werden außer dem Wissen,

dass das Auftreten dieser beiden pulmonalen Variablen zu besonderer Sorge und Sorgfalt Anlass gibt, ebenso wie eine nachgewiesene Thrombozytopenie. Ein niedriger postpartaler Hämatokrit-Wert konnte, wie bereits in der Literatur beschrieben, als Risikofaktor für eine Hirnblutung bestätigt werden, so dass an Lösungen gearbeitet werden muss wie es das postpartale Halten des Kindes unter Plazentaniveau sein kann.

Das Eintreten einer Hirnblutung ist multifaktoriell und wird durch mütterliche und kindliche Variablen beeinflusst. Ferner spielen die erhobenen Ergebnisse bei der Beratung der Eltern eine wichtige Rolle. Weitere intensive klinische Forschung zur Erkennung der Ursachen und damit Möglichkeiten zur Senkung von Hirnblutungen ist notwendig.

## 7 Literaturverzeichnis

1. ACOG Technical Bulletin 219 (1996) Hypertension in Pregnancy
2. ACOG Technical Bulletin 180 (1993) Smoking and reproductive health
3. Alexander, J.M., Gilstrap, L.C., Cox, S.M., McIntire, D.M., Leveno, K.J. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 91 (1998) 725-729
4. Andres, R.L., Saade, G., Gilstrap, L.C., Wilkins, I., Witlin, A., Zlatnik, F., Hankins, G.V. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* (1999) 867-871
5. Arnold, J.H., Truog, R.D. Sedation in neonatal and pediatric intensive care. *J Intensive Care Med* 7 (1992) 244-260
6. Aziz, D., Davis, D., Faucher, D., Lee, S.K., Ohlsson, A., Aerda, J.V. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatrics & Child Health* 7 (2002) 553-558
7. Bada, H.S., Korones, S.B., Perry, E.H., Arheart, K.L., Ray, J.D., Pourcyrous, M., Magill, H.L., Runyan, W., Somes, G.W., Clark, F.C. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 117 (1990) 607-614
8. Bartman, P., Roos, R. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode In: „Duale Reihe Pädiatrie 2002“, Sitzmann, F.C. (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 2002, 2. Auflage, 71-126

9. Baud, O., Foix-L`Helias, L., Kaminski, M., Audibert, F., Jarreau P-H., Papiernik, E., Huon, C., Lepercq, J., Dehan, M., Lacaze-Masmonteil, T. Antenatal glycocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. N Engl J Med 341 (1999) 1190-1196
10. Baud, O., Zupan, V., Lacaze-Masmonteil, T., Audibert, F., Shojaei, T., Thebaud, B. , Ville, Y., Frydman, R., Dehan, M. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. Br J Obstret Gynaecol 107 (2000) 877-884
11. Bauer, K., Groneck, P., Speer, C.P. Neonatologie In: „Pädiatrie" Speer, C.P. (Hrsg.), Gahr, M., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001, 1. Auflage, 153-239
12. Baumann, P., Geipel, A., Hösli, I., Holzgreve, W., Schneider, K.T.M., Surbek, P.V., Tercanli, S. Pathologie von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. In: „Gynäkologie und Geburtshilfe", Diedrich, K. (Hrsg.), Holzgreve, W., Jonat, W., Schneider, K.T.M., Weiss, J.M., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 1. Auflage, 333-459
13. Baumann, P., Geipel, A., Ludwig, M., Schneider, K.T.M., Schultze-Mosgau, A. Normale Schwangerschaft und Geburt. In: „Gynäkologie und Geburtshilfe", Diedrich, K. (Hrsg.), Holzgreve, W., Jonat, W., Schneider, K.T.M., Weiss, J.M., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 1.Auflage, 127-256
14. Bayerische Neonatalerhebung, Deskriptive Neonatalstatistik 2004
15. Bednarek, F.J., Weisberger, S., Richardson, D.K., Frantz, I.D., Shah, B., Rubin, L.P. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. J Pediatr 133 (1998) 601-607

16. Bein, G. Kardiale Erkrankungen In: „Neugeborenenintensivpflege, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M. (Hrsg.), Bein, G., Maier, R.F., Waldschmidt, J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, 205-248
17. Bender, R., Lange, S. Die Vierfeldertafel. Dtsch Med Wochenschr 132 (2007) e12–e14
18. Berkman, N.D., Thorp, J.M., Lohr, K.N., Carey, T.S., Hartmann, K.E., Gavin, N.I., Gavin, N.I., Hasselblad, V., Idicula, A.E. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A review of the evidence. Am J of Obstet Gynecol 188 (2003) 1648-1659
19. Briese, V. Amnioinfektionssyndrom. Der Gynäkologe 32 (1999) 507-511
20. Brown, D.R., Bloom, B.T., Cohen, M. Myers, M.M., Egan, E.A., Kattwinkel, J., Delmore, P., Hall, R.T., Malloy, M.H., Holzman, I.R., Carlo, W.A., Pramanik, A.K., McCaffree, M.A., Weatherstone, K.B., Willett, L.D., Topper, W.H. Increased survival in low birth weight neonates given prophylactic surfactant. J. Perinatol. 18 (1998) 431-435
21. Carteaux, P. Evaluation and Development of Potentially Better Practices for the Prevention of Brain Hemorrhage and Ischemic Brain Injury. Pediatrics 111 (2003) 489 – 496
22. Chan, V., Greenough, A., Gamsu, H.R. Neonatal complications of extreme prematurity in mechanically ventilated infants. Eur J Pediatr 151 (1992) 693-696
23. Chau, A.C., Gabert, H.A., Miler, J.M. A prospective comparison of terbutaline and magnesium for tocolysis. Obstet Gynecol. 80 (1992) 847-851
24. Chiolerio, A., Bovet, P., Paccaud, F. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: The EDEN study. Swiss Med Wkly 135 (2005) 525-530

25. Cools, F., Offringa, M. Meta-analysis of elective high frequency ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80 (1999) F15-F20
26. Crowley, P.A. Antenatal corticoidsteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials,1972 to 1994. Am J of Obstet Gynecol 173, 1995, 322-335
27. Dammann, O., Allred, E.N., Veelken, N. Increased risk of spastic diplegia among very low birth weight children after preterm labor or prelabor rupture of membranes. J Pediatr 132 (1998) 531-535
28. Dammann, O., Leviton, A. Maternal Intrauterine Infection, Cytokines and Brain Damage in the Preterm Newborn. Pediatric Research 42 (1997) 1-8
29. Dawes, G.S., Moulden, M., Redman, C.W.G. Short term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labour. Obstet Gynecol 80 (1992) 673-678
30. Dempsey, E.M., Barrington, K.J. Treating hypotension in the preterm infant: When and with what: A critical and systematic review. J Perinatol 27 (2007) 469-478
31. Di Renzo, G.C. The Combined Maternal Administration of Magnesium Sulfate and Aminophylline Reduces Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Neonates. Am J of Obstet Gynecol 192 (2005) 433-438
32. Durand, M., Sardesai, S., McEvoy, C. Effects of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: A randomized, controlled trial. Pediatrics 95 (1995) 583-590
33. Dürig, P. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, 1. Auflage, 343-370

34. Ertan, A.K., Tanriverdi, H.A., Meier, M., Schmidt, W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 127 (2006) 29-34
35. Fabres, J., Carlo, W.A., Phillips, V., Howard, G., Ambalavanan, N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 119 (2007) 299-305
36. Fanaroff, A.A., Hack, M. Periventricular Leukomalacia - Prospects for Prevention. *N Engl J Med* 14 (1999) 1229-1231
37. Feige, A., Douros, A. Mortalität und Morbidität kleiner Frühgeborener (<1500 g) in Abhängigkeit von Poleinstellung und Entbindungsmodus. *Z Geburtshilfe Neonatol* 200 (1996) 50-55
38. Feige, A., Rempen, A. Die drohende Frühgeburt In: „Frauenheilkunde (Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie)“ Feige, A. (Hrsg.), Rempen, A., Würfel, W., Jawny, J., Coffier, H. Urban & Fischer München-Jena, 2001, 2. Auflage, 393-398
39. Fowlie, P.W. Davis, P.G. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD000174
40. Gerstmann, S. D., Minton, R. A., Stoddard, K. S., Meredith, F., Bertrand, J. M., Battisti, O., Langhendries, J. P., Francois, A., Clark, R. H. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 98 (1996) 1044-1057

41. Giedion, A., Haeflinger, H., Dangel, P. Acute pulmonary x-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilatio and positive endexpiratory pressure. *Pediatr Radiol* 1 (1973) 145
42. Glass, P., Avery, G.B., Subramanian, K.N.S., Keys, M.P., Sostek, A.M., Friendly, D.S. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 313 (1985) 401-404
43. Gleißner, M., Jorch, G., Avenarius, S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med* 28 (2000) 104-110
44. Greenfield, P.J., Lamont, R.F. The contemporary use of tocolytics. *Current Obstet Gynaecol* 10 (2000) 218-224
45. Grether, J.K., Nelson, K.B., Emery, E.S. 3rd, Cummins, S.K. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 128 (1996) 407-414
46. Griffith, E., Quinby, M.D. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Infants (TIPP). NICHD Neonatal Research Network
47. Groome, J.J., Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., Davis, R.O., Copper, R.L. and the March of Dimes Multicenter Study Group. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 167 (1992) 873-879
48. Gutheil, H., Hoffmann, W., Limbach, H.-G., Lindinger, A. Herz-Kreislaferkrankungen In: „Duale Reihe Pädiatrie 2002“, Sitzmann, F.C. (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 2002, 2. Auflage, 329-392
49. Hahn, H. Perinatale Hirnschäden. Stellenwert der bildgebenden Diagnostik. *Pädiatr Prax* 58 (2000) 7 – 19

50. Halliday, H.L., Ehrenkranz, R.A. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2000) CD001146
51. Hanigan, W.C., Kennedy, G., Roemisch, F., Anderson, R., Cusck, T., Powers, W. Administration of indomethacin for the prevention of periventricular-intraventricular hemorrhage in high-risk neonates. *J Pediatr.* 112 (1988) 941-947
52. Hansen, A., Leviton, A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 181 (1998) 997-1006
53. Hayward, C., Livingstone, J., Liston, W.A., Brock, D.J.H. An exclusion map for pre-eclampsia: Assuming autosomal resessive inheritance. *Am J Hum Genet* 50 (1992) 749-757
54. Hecher, K., Campell, S., Doyle, P., Harrington, K., Nicolaides, K. Assesment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 91 (1995) 129-138
55. Heep, A., Behrendt, D., Nitsch, P., Fimmers, R., Bartmann, P., Dembinski, J. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Brain Dev* 27 (2005) 483-487
56. Herold, G. *Innere Medizin* 2005. Arterielle Hypertonie S. 252-263
57. The HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants *N Engl J Med* 320 (1989) 88-93

58. Hill, A., Perlman, J.M., Volpe, J.J. Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics* 69 (1982) 144-149
59. Horbar, J.D., Soll, R.F., Schachinger, H., Kewitz, G., Versmold, H.T., Lindner, W., Duc, G., Mieth, D., Linderkamp, Zilow, E.P. A European multicenter randomized controlled trial of single dose Surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 149 (1990) 416-423
60. Horta, B.L., Victora, C.G., Menezes, A.M., Halpern, R., Barros, F.C. Low birth weight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2 (1997) 140-151
61. Huch, R. Verhalten in der Schwangerschaft. In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, 1. Auflage, 211-232
62. International Neonatal Network the CRIB (clinical risk index in babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 342 (1993) 193-198
63. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th rev. Vol 2, WHO (1993), Genf, pp 129-133
64. Johnston, M.M., Sanchez-Ramos, L., Vaughn, A.J., Todd, M.W., Benrubi, G.I. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: A randomized, prospective, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 163 (1990) 743-747
65. Kassel, R., Anwar, M., Kashlan, F., Smulian, J., Hiatt, M., Hegyi, T. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Pediatr Res.* 42 (1997) 1-8

66. Kinsella, J.P., Neish, S.R., Shaffer, E., Abman, S.H. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 340 (1992) 819-820
67. Kresch, M.J., Clive, J.M. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weight less than 2000 grams. *J Perinatol* 18 (1998) 276-283
68. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Dopplersonographie in der Schwangerschaft. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/019 Entwicklungsstufe. 1
69. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/018 Entwicklungsstufe: 1
70. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/036 Entwicklungsstufe: 1 + IDA
71. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Stellungnahme zur Frage der erlaubten Zeit zwischen Indikationsstellung und Sectio (E-E-Zeit) bei einer Notlage AWMF online 1992
72. Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008 Entwicklungsstufe: 2k
73. Levene, M.I., Fawer, C.L., Lamont, R.F. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 57 (1982) 410-417

74. Levine C.D. Premature rupture of membranes and sepsis in preterm neonates. *Nurs Res* 40 (1991) 36
75. Leviton, A., Paneth, N., Reuss, M.L., Susser, M., Allred, E.N., Dammann, O., Kuban, K., van Marter, L.J., Pagano, M. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 46 (1999) 566-575
76. Liggins, G.C., Howie, R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50 (1972) 515-525
77. Linder, N., Haskin, O., Levit, O., Klinger, G., Prince, T., Naor, N., Turner, P., Karmazyn, B., Sirota, L. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Premature Infants: A Retrospective Case Control Study. *Pediatrics* 111 (2003) 590-595
78. Magee, L.A., Duley, L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2004
79. Maier, R.F. Hämatologische Probleme In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M.(Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 453-482
80. Maier, R.F., Sonntag, J., Walka, M.M., Liu, G., Metze, B.C., Obladen, M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr* 136 (2000) 220-224
81. Meek, J.H., Tyszczuk, L., Elwell, C.E., Wyatt, J.S. Low cerebral blood flow is a risk faktor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81 (1999) F15-F18

82. Ment, L.R., Duncan, C.C., Ehrenkranz, R.A., Kleinman, C.S., Pitt, B.R., Taylor, K.J., Scott, D.T., Stewart, W.B., Gettner, P. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 107 ( 1985) 937-943
83. Ment, L.R., Oh, W., Ehrenkranz, R. A., Philip, A. G., Duncan, C.C., Makuch, R.W. Fetus-Placenta-Newborn: Antenatal Steroids, Delivery Mode, and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Am J Obstet Gynecol* 172 (1995) 795-800
84. Ment, L.R., Oh, W., Ehrenkranz, R.A., Philip, A.G.S., Vohr, B., Allan, W., Duncan, C.C., Scott, D.T., Taylor, K.J.W., Katz, K.H., Schneider, K.C., Makuch, R.W. Low-Dose Indomethacin and Prevention of Intraventricular Hemorrhage: A Multicenter Randomized Trial. *Pediatrics* 93 (1994) 543-550
85. Ment, L.R., Vohr, B.R., Makuch, R.W., Westerveld, M., Katz, K.H., Schneider, K.C., Duncan, C.C., Ehrenkranz, R., Oh, W., Philip, A.G.S., Scott, D.T., Allan, W.C. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J. Pediatr* 145 (2004) 832-834
86. Miall-Allen, V.M., de Vries, L.S., Dubowitz, L.M.S., Whitelaw, A.G.L. Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks` gestation. *Pediatrics* 83 (1989) 657-661
87. Mittendorf, R., Dammann, O., Lee, K-S. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol* 26 (2006) 57-63
88. Morley, C.J. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child* 77 (1997) 70-74
89. Mulrow, C.D., Chiquette, E., Ferrer, R.L., Sibai, B.M., Stevens, K.R., Harris, M., Montgomery, K.A., Stamm, K. Management of chronic hypertension during pregnancy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 14 (2000) 1-4

90. Ng, P.C., Brownlee, K.G., Dear, P.R.F. Gastroduodenal perforation in preterm babies treated with dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 66 (1991) 1164-1166
91. Obladen, M. Blutgasanalyse und Sauerstofftherapie. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M.(Hrsg.); Bein, G., Maier, R.F., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 97-121
92. Obladen, M. Das untergewichtige Neugeborene. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M.(Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 1-20
93. Obladen, M. Fehlbildungen und Erkrankungen des Nervensystems. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M. (Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 371-409
94. Obladen, M. Gestörte postnatale Adaption. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M. (Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 21-46
95. Obladen, M. Infektionen. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M. (Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 517-538
96. Obladen, M. Patientenüberwachung. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M. (Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2007, 85-95

97. Obladen, M. Pulmonale Erkrankungen. In: „Neugeborenenintensivmedizin, Grundlagen und Richtlinien“, Obladen, M. (Hrsg.), Maier, R.F., J., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 7. Auflage, 2006, 175-207
98. Obladen, M., Seegerer, H. Surfactant substitution in very small premature infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 139 (1991) 2-15
99. Osborn, D. Hemodynamic and Antecedent Risk Factors of Early and Late Periventricular/ Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Pediatrics* 2003, 112,, 33 – 39
100. Papile, L.A., Tyson, J.E., Stoll, B.J., Wright, L.L., Edward, F.D., Bauer, C.R., Krause-Steinrauf, H., Verter, J., Korones, S.B., Lemons, J.A., Fanaroff, A.A., Stevenson, D.K., Oh, W., Ehrenkranz, R.A., Shankaran, S. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator dependent premature infants. *N Engl J Med* 338 (1998) 1112-1118
101. Perlman, J.M., Hill, A., Volpe, J.J. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: Ductal steal in the premature newborn infant. *J. Pediatr* 99 (1981) 767-771
102. Perlman, J.M., Risser, R.C., Gee, J.B. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol* 17 (1997) 29-33
103. Perlman, J.M., Rollins, N., Burns, D., Risser, R. Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. *Pediatrics* 91 (1993) 474-480
104. Pfeleiderer, A. Regelwidrige und pathologische Geburt. In: „Gynäkologie und Geburtshilfe, Sicher durch Studium und Praxis“, Pfeleiderer, A. (Hrsg.), Breckwoldt, M., Martius, G., Thieme-Verlag Stuttgart, 2001, 4. Auflage, S. 400-435

105. Poets, C.F., Bartmann P., Groneck, P. Therapie der idiopathischen Apnoe-Anfälle bei Frühgeborenen AWMF Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin Nr. 024/013
106. Puri, A. Teaching Files: IVH/PVH Mangement and Prophylaxis.  
<http://www.neonatology.org/syllabus/ivh.management.html>
107. Rabe, H., Reynolds, G., Diaz-Rosello, J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 18 (2004) CD003248
108. Reisenberger, K., Egarter, C. Vorzeitiger Blasensprung vor Termin. In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000, 1. Auflage, 489-500
109. Robinson, H.P., Fleming J.E.E. A critical evaluation of sonar "crown-rump-length" measurements. Br J Obstet Gynaecol 82 (1975) 702-710
110. Roos, R., Handrick, W. Neugeboreneninfektion- Umstrittenes und Gesichertes. Pädiatr Prax 70 (2007) 3-13
111. Rupprecht, K.W. Kinderophthalmologie. In: „Duale Reihe Pädiatrie 2002“, Sitzmann, F.C. (Hrsg.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 2002, 2. Auflage, 933-944
112. Salafia, C.M., Minor, V.K., Rosenkrantz, T.S., Pezullo, J.C., Popek, E.J., Cusick, W., Vintzileos, A.M. Maternal, plazental and neonatal associations with early germinal matrix/ intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks` gestation. Am J Perinatol12 (1995) 429-436
113. Schaffer, H. D. Dopplernormkurven, Frauenklinik Landeskrankenanstalten Salzburg 1997, Personal Communication

114. Scherjon, S.A., Kok, J.H., Zondervan, H.A. The "brainsparing" effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 169 (1993) 169-175
115. Schmidt, B., Aszatolos, E., Roberts, R.S., Robertson, R.S., Robertson, C.M.T., Sauve, R.S., Whitfield, M.F. Impact of Bronchopulmonary Dysplasia, Brain Injury, and Severe Retinopathy on the Outcome of Extremely Low-Birth-Weight Infants at 18 Months ( Results From the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms), *JAMA* 289 (2003) 1124-1129
116. Schmidt, B., Davis, P., Moddemann, D., Ohlsson, A., Roberts, R.S., Saigal, S., Solimano, A., Vincer, M., Wright, L.L. Long-Term Effects of Indomethacin Prophylaxis in Extremely-Low-Birth-Weight Infants. *N Engl J Med* 344 (2001) 1966-1972
117. Schneider, H. Mütterliche Erkrankungen. In: „Gynäkologie und Geburtshilfe, Sicher durch Studium und Praxis“, Pfeleiderer, A. (Hrsg.), Breckwoldt, M., Martius, G., Thieme-Verlag Stuttgart, 2001, 4. Auflage, 316-354
118. Schneider, K.T.M., Gnirs, J. Antepartale Überwachung. In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2000, 1. Auflage, 285-318
119. Schulte am Esch, J.(Hrsg.), Kochs, E., Bause, H. Allgemeinanästhesie. *Anästhesie und Intensivmedizin Thieme Verlag Stuttgart* 2002, 2. Auflage 68-220
120. Soll R.F., Morley C.J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2): CD000510
121. Spätling, L., Schneider, H. Frühgeburtlichkeit. In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2000, 1. Auflage, 469-488

122. Speer, C.P. Surfactantsubstitutionstherapie. Ein entscheidender Durchbruch in der Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd.* 150 (2002) 659-668
  
123. Spinillo, A., Ometto, A., Stronati, M., Piazzzi, G., Iasci, A., Rondini, G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 127 (1995), 472-478
  
124. Somville, T., Schneider, H. Diabetes mellitus. In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2000, 1. Auflage, 439-456
  
125. Stigson, L., Kjellmer, I. Serum levels of magnesium at birth related to complications of immaturity. *Acta Paediatr* 86 (1997) 991-994
  
126. Stoll, B.J., Gordon, T., Korones, S.B., Sankaran, S., Tyson, J.E., Bauer, C.R., Fanaroff, A.A., Lemons, J.A., Doanavon, E.F., Oh, W., Stevenson, D.K., Ehrenkranz, R.A., Papile, L., Verter, J., Wright, L.L. Early onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 129 (1996) 72-80
  
127. Subhedar, N.V. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 8 (2003) 413-423
  
128. Sweet, D., Bevilacqua, G., Carnielli, V., Greisen, G., Plavka, R., Saugstad, O.D., Simeoni, U., Speer, C.P., Valls-i-Soler, A., Halliday, H. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 35 (2007) 175-186
  
129. Synnes, A.R., Chien, L., Peliowski, A., Baboolal, R., Lee, S.K. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 138 (2001) 525-531

130. Tan, T. C., Devendra, K., Tan, L. K., Tan, H. K. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A systematic review. Singapore Med J 47 (2006) 361-366
131. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2. Auflage (2004) Arterielle Hypertonie S. 21-22
132. Thorp J. A. Effect of repetitive antenatal steroid. Am J Obstet Gynecol 191(2004) 2178-2179
133. Thorp, J A., Jones, P.G., Clark, R.H., Knox, E., Peabody, J.L. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. Obstet Gynecol 185 (2001) 859-862
134. Ultraschallrichtlinien Dt. Ärzteblatt 92 (1995) 311-313
135. van de Bor, M., Van Bel. F., Lineman, R., and Ruys, J.H. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. Am J Dis Child 140 (1986) 1125-1130
136. van de Bor, M., Verloove-Vanhorik, S.P., Brand, R., Keirse, M.J.N.C., Ruys, J.H. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. J Perinat Med 15 (1987) 333-339
137. Verma, U., Tejani, N., Klein, S., Reale, M. R., Beneck, D., Figueroa, R., Visintainer, P. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low birth weight neonate. Am J Obstet Gynecol 176 (1997) 275-281
138. Vohr, B., Ment, L.R. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Early Hum Dev 44 (1996) 1-16

139. Volpe, J.J. Brain injury in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 5 (1998) 135-151
140. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: “Neurology of the newborn”, Volpe JJ (Hrsg.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1995, 3. Auflage 403–463
141. Volpe, J.J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concepts. Part I. *Ann Neurol* 25 (1989) 3-11
142. Voßbeck, S., Kraus de Camargo, O., Grab, D., Bode, H., Pohland, F. Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur j Pediatr* 160 (2001) 128-134
143. Walther F.J., Findlay, R.D., Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose. *Early Hum Dev.* 74 (2003) 37-45
144. Watkins, A. Szymonowicz, W. Jin, X., Yu, V.V.Y. Significance of seizures in very low birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 30 (1988) 162-169
145. Weintraub, Z., Solovechick, M., Reichman, B., Rotschild, A., Waisman, D., Davkin, O., Lusky, A., Bental, Y. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/ intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85 (2001) F13-F17
146. Weismiller, D.G Preterm Labor. *American Family Physician* 59 (1999) 593-604
147. Weiss, E., Ulrich, S., Berle, P. Condition at birth of infants with previously absent or reverse umbilical artery end-diastolic flow velocities. *Arch Gynecol Obstet* 252 (1992) 37-43
148. Wells, J.T., Ment, L.R. Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Early Hum Dev* 42 (1995) 209-233

149. Werner, J.C., Sicard, R.E., Hansen T.W.R., Solomon, E., Cowett R.M., Oh, W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy of bronchopulmonary disease. J Pediatr 120 (1992) 286-291
150. Yeh, T.F., Lin, Y.J., Huang, C.C., Chen, Y.J., Lin, C.H., Lin, H.C., Hsieh, W.S., Lien, Y.J. Early dexamethasone therapy in preterm infants: A follow-up study Pediatrics 101 (1998) p.e7
151. Zimmerman, A. Primäre Reanimation In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2000, 1.Auflage, 921-944

## **Danksagung**

Bei Herrn Professor Dr. med. Stefan Burdach bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des Themas und der Daten.

Bei Frau Oberärztin Dr. med. Andrea Zimmermann möchte ich mich für die intensive Betreuung, hilfreichen Anregungen und raschen Korrekturen bedanken.

Herrn Dipl.-Stat. Tibor Schuster vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU-München danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Freund und meinen Eltern für die Motivation und wertvollen Ratschläge bei Anfertigung dieser Arbeit.