

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Leiter: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Aus der Sektion der Neonatologie und Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. H. Hummler

Retrospektive Analyse peri- und postpartaler Risikofaktoren für Hirnblutungen in einem Ulmer Kollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

von

Susanne Nusser

aus Erding

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Hummler

2. Berichterstatter: PD Dr. Frank Reister

Tag der Promotion: 13.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung von Hirnblutungen bei Frühgeborenen	1
1.2 Pathophysiologie der IVH	2
1.2.1 Anatomische Grundlagen	2
1.2.2 Physiologische Grundlagen	3
1.3 Zeitpunkt der Blutung	7
1.4 Neuropathologische Konsequenzen	8
1.5 Fragestellung	10
2 Patienten und Methoden	11
2.1 Studientyp, Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv.....	11
2.2 Datenerhebung.....	12
2.3 Klassifizierung der Hirnblutungen	13
2.4 Ultraschalldiagnostik.....	14
2.5 Statistische Auswertung	15
2.6 Datensicherheit.....	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Deskriptive Auswertung.....	17
3.1.1 Tabellarische Darstellung des Gesamtkollektivs	17
3.1.2 Allgemeine Faktoren	18
3.1.3 Geburtshilfliche Parameter	23
3.1.4 Geburtshilfliche Risikofaktoren	24
3.1.5 Erstversorgung Kreißsaal	26
3.1.6 Postpartale kindliche Parameter, Komplikationen und Therapie	26
3.2 Logistische Regression.....	31
3.2.1 Modell 1	31
3.2.2 Modell 2	34
4 Diskussion	37
4.1 Allgemeine Faktoren	37
4.2 Geburtshilfliche Parameter.....	40
4.3 Geburtshilfliche Risikofaktoren	41
4.4 Postpartale kindliche Parameter, Komplikationen und Therapie.....	44
4.5 Mögliche präventive Ansätze.....	50
5 Zusammenfassung	52
6 Literaturverzeichnis	54
Anhang	62

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for gestational age (Geburtsgewicht 10.-90. Perzentile)
AIS	Amnioninfektionssyndrom
BE	Base excess, Basenüberschuss
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
°C	Grad Celsius
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTG	Cardiotokogramm
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
GG	Geburtsgewicht
HELLP	Haemolysis-elevated liver enzymes-low platelets
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
IL-6	Interleukin 6
IVH	Intraventricular hemorrhage, Intraventrikuläre Hirnblutung
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MHz	Megahertz
NaHCO ₃	Natrium Bicarbonat
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PHI	Periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung
PIP	Peak inspiratory pressure (Beatmungsspitzenndruck)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
REM	Rapid Eye Movement
SGA	Small for gestational age (Geburtsgewicht<10.Perzentile)
SSW	Schwangerschaftswoche
UFK	Universitätsfrauenklinik
VLBW	Very low birth weight (Geburtsgewicht < 1500g)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Bedeutung von Hirnblutungen bei Frühgeborenen

Die intrakranielle Blutung des Frühgeborenen zählt zu den bedeutendsten Einflussfaktoren für die Langzeitentwicklung eines zu früh geborenen Kindes.

Hirnblutungen sind bei Frühgeborenen viel häufiger als bei reifgeborenen Kindern und müssen bezüglich der Pathogenese auch eindeutig von letzteren abgegrenzt werden. Während Hirnblutungen bei Reifgeborenen meist durch Geburtstraumata oder Hypoxien entstehen, liegt den Blutungen frühgeborener Kinder eine wesentlich komplexere Pathogenese zugrunde, die im Folgenden noch näher erläutert werden soll. [41, 110]

Betroffen sind vor allem unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und einem Gestationsalter von ≤ 28 Schwangerschaftswochen. [44, 73, 110]

Die Häufigkeit für alle Schweregrade von Hirnblutungen lag bei Kindern unter 32 SSW laut einer Studie aus dem Jahre 1986 von Kirks und Bowie bei 44%. Von 742 untersuchten Frühgeborenen trat bei 20% eine Grad I Blutung auf, bei 10% eine Grad II Blutung, bei 7% eine Grad III Blutung und bei weiteren 7% eine Grad IV Blutung. [50] Spätere Studien zeigen niedrigere Inzidenzen für Hirnblutungen bei Kindern $<1500g$, die in einer Untersuchung von 1991-1999 von Horbar et al. etwa bei 20-25% für das Auftreten aller Schweregrade liegen. [44] Zuletzt werden noch niedrigere Inzidenzen beschrieben. In einer großen Untersuchung von Daten der Peri- und Neonatalerhebung Sachsen der Jahre 2001 bis 2005 liegt die Indizienz für Blutungen Grad I-IV bei Kindern <32 Schwangerschaftswochen und $<1500g$ bei 19,97%. [108]

Wichtig zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass die Inzidenz von Hirnblutungen direkt mit dem Reifealter korreliert. Je unreifer ein Kind ist, desto höher ist das Risiko, eine Hirnblutung zu entwickeln. Außerdem ist der Anteil an schwergradigen Hirnblutungen bei den unreifsten Kindern am höchsten. [41, 73, 99, 110]

Das Problem intrakranieller Blutungen erhält eine zunehmend wichtige Bedeutung durch die steigende Inzidenz von Frühgeburtlichkeit und die immer größer werdenden Überlebenschancen frühgeborener Kinder, die in den letzten Jahren angesichts des großen Fortschritts in der neonatologischen Intensivmedizin erreicht werden konnten.

1.2 Pathophysiologie der IVH

1.2.1 Anatomische Grundlagen

Um die Entstehung der intrakraniellen Blutung des Frühgeborenen zu verstehen, ist es essentiell, mit den anatomischen Grundlagen des unreifen Gehirns vertraut zu sein. Der Ursprung der Hirnblutungen liegt in einer Struktur des unreifen Gehirns, die vor allem zwischen der 22. und 32. SSW sehr entwickelt ist, der sogenannten Germinalmatrix. Hierbei handelt es sich um eine unreife, metabolisch aktive Schicht, die aus reich vaskularisierten Zellen neuroepithelialen Ursprungs besteht. Während der letzten 12 bis 16 Wochen der Schwangerschaft ist diese Schicht unreifer Neuroblasten und Spongioblasten immer weniger entwickelt und es findet schließlich eine Involution statt. Die Zellen der periventrikulären Keimlager stellen zwischen der 10. und 20. SSW eine Quelle für neuronale Vorläuferzellen dar, im 3. Trimenon gehen aus ihnen Oligodendroglia und Astrozyten hervor. Die genaue Lokalisation der Germinalmatrix ist die laterale Wand der Seitenventrikel, hinter den Foramina Monroi, lateral des Plexus choroideus zwischen dem sich entwickelnden Kopf des Nucleus caudatus und dem Thalamus. [18, 41, 110]

Aufgrund ihrer hohen metabolischen Aktivität ist die Germinalmatrix reich vaskularisiert und die sie versorgenden Gefäße haben einen großen Querdurchmesser und sind vulnerabel. Sie sind nur mit einschichtigem Endothel ausgekleidet und glatte Muskulatur, Kollagen und Elastin fehlen. [49, 72, 81]

Es handelt sich also um ein unreifes Gefäßnetzwerk, das durch seine Unreife eine erhöhte Vulnerabilität aufweist und somit sehr anfällig auf hypoxisch-ischämische Ereignisse, Blutdruckschwankungen etc. reagiert. Es entsteht erst dann ein reifes Kapillarnetz, wenn die Germinalmatrix allmählich verschwindet. [40, 72, 109]

Die arterielle Versorgung der Matrix erfolgt aus der Arteria cerebri anterior, der Arteria cerebri media (über die Arteriae striatae laterales) und der Arteria carotis interna (über die Arteria choroidea anterior). [32, 101]

Die venöse Drainage erfolgt über die Vena terminalis in die Vena magna cerebri. Die durch die Germinalmatrix fließende Vena terminalis drainiert das Blut aus den Venae medullares, choroideae und thalamostriatae. Auch dem venösen Abfluss kommt bei der Entstehung von Hirnblutungen eine Bedeutung zu. Am häufigsten Entstehungsort der Blutung nämlich ändert der Blutfluss seine Richtung in Form eines „U“. Diese Richtungsänderung prädisponiert zur venösen Stase, wodurch es zum Druckanstieg und zur Ruptur kleinerer Gefäße kommen kann. [52, 110]

1.2.2 Physiologische Grundlagen

Die in dieser Erhebung untersuchten Risikofaktoren, die das Hirnblutungsrisiko in unserem Kollektiv beeinflussen könnten, leiten sich wesentlich von Faktoren ab, die pathophysiologisch eine bedeutende Rolle in der Genese von IVH spielen. Der Neuropädiater Volpe teilt die wichtigsten Parameter in drei Kategorien ein, nämlich in intravaskuläre, vaskuläre und extravaskuläre Faktoren. [110] In Anlehnung an diese Gliederung sollen im Folgenden die wichtigsten pathophysiologischen Faktoren erläutert werden.

In Anbetracht der Vulnerabilität des unreifen Gefäßbettes der Germinalmatrix spielen Veränderungen des zerebralen Blutflusses, des Blutdrucks und des Blutvolumens im mikrovaskulären Gefäßbett als *intravaskuläre Faktoren* eine große Rolle.

Dass ein fluktuierender zerebraler und systemischer Blutfluss bedeutenden Einfluss auf das Auftreten von Hirnblutungen hat, zeigten Perlman et al. in einer Studie, in der bei beatmeten Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom in den ersten Lebensstunden und -tagen Doppleruntersuchungen der Arteria cerebri anterior durchgeführt wurden und gleichzeitig kontinuierlich der arterielle Blutdruck der abdominalen Aorta über einen Nabelarterienkatheter gemessen wurde. Hierbei entwickelten Kinder mit stabilem cerebralem Blutflussmuster, d.h. gleichmäßigen systolischen und diastolischen Peaks in der Blutflussgeschwindigkeit weniger häufig Hirnblutungen als Kinder mit fluktuierendem Muster, d.h. ständigen Veränderungen der cerebralen Flussgeschwindigkeit. Auch die Kinder mit den gleichmäßigeren arteriellen Druckwerten, die über die abdominale Aorta gemessen wurden, entwickelten seltener eine Hirnblutung. [75]

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist ein insgesamt erhöhter zerebraler Blutfluss. Vor allem die Tatsache, dass Frühgeborene nicht immer über einen funktionierenden cerebralen Autoregulationsmechanismus verfügen, ist hier von entscheidender Bedeutung. So neigt die Hirndurchblutung Frühgeborener zu einer passiven Reaktion auf Druckveränderungen und somit kommt es beim Anstieg des zerebralen Blutdrucks auch zu einem Anstieg des zerebralen Blutflusses, was die Ruptur der sehr vulnerablen kapillären Gefäße in der germinalen Matrix zur Folge haben kann. [56, 66] Diese druckpassive Reaktion aufgrund einer gestörten zerebralen Autoregulation wurde in einer Untersuchung von Soul et al. bei 87 von 90 Kindern in den ersten 5 Lebenstagen gefunden. [98]

Eine weitere aktuellere Studie aus dem Jahr 2009 bestätigt diese These. Hier wurde bei Frühgeborenen (<1500g GG und <30 SSW) der zerebrale Autoregulationsmechanismus mittels kontinuierlicher arterieller Blutdruckmessung und Nahinfrarotspektroskopie untersucht. [70] Eine weitere Studie von Tsuji et al. zeigte, dass 47% der von ihnen

untersuchten Kinder mit gestörter zerebraler Autoregulation eine IVH entwickelten, während dies nur bei 13% der Kinder mit intakter zerebraler Autoregulation der Fall war. [106]

Ereignissen, die einen Anstieg des hydrostatischen Drucks im Kapillarstromgebiet zur Folge haben, vor allem denen mit abruptem Anstieg, kommt daher eine wichtige Bedeutung zu. Zu diesen Ereignissen, die arterielle Hypertonie verursachen, zählen auch ganz physiologische Ursachen wie REM-Schlaf und die ersten Minuten bis Stunden nach der Geburt. Vor allem aber spielen pflegerische Eingriffe, tracheales Absaugen, Verabreichung von Mydriatika, rasche Volumenexpansion, Austauschtransfusion, Ductusligatur, aber auch das Auftreten von Pneumothorax oder Krämpfen eine wichtige pathogenetische Rolle. [6, 38, 46, 71, 76, 77, 110] Eine CT- Studie von Papile et al. zeigt, dass vor allem die rasche intravenöse Verabreichung von Natrium Bicarbonat mit Hirnblutungen assoziiert ist. [74] Durch schnelle Gabe des hyperosmolaren NaHCO_3 kommt es zu einem abrupten Anstieg des arteriellen PaCO_2 durch den puffernden Effekt des Bicarbonats. Der erhöhte PaCO_2 führt dann zu einem Anstieg der intrazellulären H^+ Konzentration und zu einem Anstieg der zerebralen Durchblutung. Vor allem bei Hyperkapnien mit PaCO_2 Werten über 45mmHg, laut neueren Studien über 55mmHg, ist die zerebrale Autoregulation deutlich gestört und das IVH Risiko erhöht. [48, 107]

Ein weiterer Punkt, der im Hinblick auf einen erhöhten zerebralen Blutfluss bedacht werden sollte, ist ein erniedrigter Hämatokrit. Zwischen zerebralem Blutfluss und Hämatokrit besteht ein inverser Zusammenhang. Je niedriger der Hämatokrit, desto niedriger ist der arterielle Sauerstoffgehalt des Blutes und somit auch die zerebrale Sauerstoffversorgung. Als Reaktion darauf kommt es zum Anstieg des Blutflusses im Gehirn, um den zerebralen Sauerstoffgehalt auf konstantem Level zu halten. [1, 114]

Eine besondere Bedeutung hat auch die Hypoglykämie $< 1,7\text{mmol/l}$ in den ersten Lebensstagen, da sie mit einem doppelt bis dreifach erhöhten zerebralem Blutfluss assoziiert sein kann. [82]

Auch ein erhöhter zerebralvenöser Druck spielt in der Pathogenese von IVH eine Rolle. Durch Wehen und die Deformierung des kindlichen Schädels bei der Entbindung kommt es zu einem Anstieg des venösen Drucks im Gehirn, was ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko zur Folge hat. So wurde zum Beispiel in einer Studie von Leviton et al. herausgefunden, dass Kinder, die vaginal entbunden wurden, eine höhere Hirnblutungsrate aufwiesen als Kinder, die per Sektio auf die Welt kamen. Eine Wehendauer über 12h unabhängig vom Entbindungsmodus, sowie das Auftreten von Wehentätigkeit vor einem Kaiserschnitt waren mit einer erhöhten Hirnblutungsrate assoziiert. [53] Diese Daten weisen auf den Einfluss von

Wehen und Entbindung auf das Hirnblutungsrisiko hin, so dass die prophylaktische Sektio caesarea gegebenenfalls eine präventive Maßnahme sein könnte.

Ein erhöhter zentraler Venendruck wurde auch bei Asphyxie beobachtet und experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass das damit assoziierte myokardiale Versagen über einen erhöhten zerebralen Druck den kapillarhydrostatischen Druck im Hirnstromgebiet erhöhen und das Auftreten von IVH begünstigen könnte. [86]

Weitere Ursachen für einen zu hohen zentralvenösen Druck stellen auch Störungen der Atmung dar, wie zum Beispiel ein erhöhter Atemwegsmitteldruck bei der mechanischen Beatmung. Doppleruntersuchungen des Blutflusses im Sinus sagittalis superior von Frühgeborenen in einer Studie von Cowan et al. zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen dem Atemwegsspitzenwert und dem venösen Rückfluss besteht. [14]

Außerdem wurde in zahlreichen Studien aufgezeigt, dass Veränderungen des arteriellen Blutdrucks immer auch gravierende Effekte auf die venöse Zirkulation haben. So verursachen die bereits beschriebenen Auslöser für eine plötzliche Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (tracheales Absaugen oder andere pflegerische Manipulationen) immer auch einen erhöhten zentralvenösen Druck und somit auch abrupte Veränderungen und Fluktuationen im zerebralen Perfusionsdruck. [6, 38, 78]

Ein Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks scheint mit einem erhöhten Risiko für IVH in Zusammenhang zu stehen. Bei experimentellen Studien an Welpen kommt es nach einer Minderperfusion bei der anschließenden Reperfusion der Gefäße zur Ruptur der hypoxisch geschädigten vulnerablen Germinalmatrixgefäße. [27] Phasen von zerebralen Blutdruckabfällen sind offenbar die Folge von Perioden systemischer Hypotension, die durch perinatale Hypoxie und Ischämie bedingt sein können. Auch hier spielt die mangelnde Autoregulation des frühkindlichen Gehirns vermutlich eine große Rolle. Denn durch die passive Reaktion auf Druckveränderungen kommt es bei systemischer Hypotension auch zu einem Abfall des zerebralen Blutflusses. In einer experimentellen Studie mit Schafen wurde gezeigt, dass unreife Schaffeten, nicht jedoch reife, terminnahe Schaffeten, den zerebralen Blutfluss bei vorzeitiger Wehentätigkeit nicht ausreichend aufrecht erhalten können. So reagieren unreife Schafe auf den erhöhten intrakraniellen Druck bei Wehentätigkeit mit einem Absinken des Blutflusses im Gehirn. [33] Auch neuere Untersuchungen zeigen die erhöhte Hirnblutungsrate bei VLBW Kindern mit postpartaler therapiebedürftiger arterieller Hypotension. [51, 107]

Dass eine postnatale Ischämie mit folglich vermindertem zerebralem Blutfluss eine Rolle bei der Entstehung von IVH spielt, zeigt eine Studie, in der mittels Infrarotspektroskopie ermittelt

wurde, dass Frühgeborene, die eine Hirnblutung entwickelten, einen viel niedrigeren zerebralen Blutfluss hatten als solche, die keine Hirnblutung bekamen. [62]

Inwieweit intrauterine Infektionen, die zu einer Sepsis beim Kind führen, Einfluss auf die Entstehung von Hirnblutungen haben, ist noch nicht eindeutig geklärt. Zwar zeigte eine Studie über PHI von Bassan et al. keinen Zusammenhang mit maternaler Infektion und Chorioamnionitis [5], in anderen Studien fand man jedoch einen Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6 Werten bei Kindern von Müttern mit Chorioamnionitis und der IVH-Rate bzw. zwischen mütterlicher IL-6 Erhöhung und IVH Rate der Kinder. [34, 97] Eine kürzliche große Metaanalyse findet einen starken Zusammenhang zwischen Chorioamnionitis und Zerebralparese. [95] Als pathophysiologischer Mechanismus wird der Effekt eines erhöhten IL-6 auf die zerebrale Zirkulation vermutet. IL-6 hat wie viele andere Zytokine einen vasodilatatorischen Effekt und führt somit zu einem Blutdruckabfall und folglich zu einer verminderten zerebralen Perfusion. [113]

Als ein weiterer intravaskulärer pathogenetisch bedeutsamer Faktor werden Störungen im Blutgerinnungssystem diskutiert. Nicht nur eine verminderte Thrombozytenzahl, sondern auch eine gestörte Funktion der Thrombozyten, Gerinnungsstörungen wie Faktor V Leiden Mutation und Prothrombin Mutationen oder die Einnahme von bestimmten gerinnungshemmenden Medikamenten durch die Mutter könnten eine Rolle bei der Entstehung von IVH spielen. Die diesbezüglich vorliegenden Daten sind jedoch bisher noch sehr spärlich. [85, 110]

Neben all diesen *intravaskulären Faktoren* spielt auch die Struktur der Gefäße selbst als *vaskulärer Faktor* eine wichtige Rolle in der Pathogenese der IVH. Wie bereits erwähnt, sind die Gefäße der Germinalmatrix auf dem Wege ihrer Entwicklung zu einem reifen kapillärem Netzwerk in einem noch sehr unreifen Zustand und weisen Charakteristika wie sehr dünne Gefäßwände, eine fehlende durchgehende Basallamina und eine in der tiefen weißen Substanz sehr spät reifende Tunica muscularis, welche für die Autoregulation benötigt wird, auf. Außerdem nehmen die Gefäße der Mikrozirkulation der Germinalmatrix eine Sonderstellung ein, da sie zwar größer sind als Kapillaren, aber anders als Arteriolen und Venolen keine Muskelschicht und kein Kollagen Typ VI enthalten. [21, 49, 72, 81]

Besonders vulnerabel sind die Germinalmatrixgefäße vor der 25. SSW durch den viel größeren Durchmesser als mit späterem Gestationsalter. Entsprechend dem Laplace'schen Gesetz ist die auf die Gefäßwand wirkende Kraft unabhängig vom Druck umso größer, je größer der Gefäßdurchmesser ist. [30]

Außerdem besitzen die Germinalmatrixgefäße eine ausgeprägte Sensibilität gegenüber Hypoxie. Diese Hypoxieempfindlichkeit ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Gefäße in hohem Maße von einem oxidativen Metabolismus abhängig sind, denn sie enthalten bis zu fünfmal so viele Mitochondrien wie systemische Kapillarendothelien. [29, 69] Diese genannten Charakteristika der unreifen Gefäße machen sie anfälliger für Gefäßrupturen und hypoxisch-ischämische Ereignisse.

Als *extravaskuläre Faktoren* fasst man alle Komponenten zusammen, die den Raum um die Kapillaren der germinalen Keimschicht herum betreffen. Die germinale Matrix ist bedingt durch ihre Konsistenz ein weiches, gelatineartiges Areal, das den Gefäßen, die durch die Matrix verlaufen, nur wenig Stütze bietet. [28, 32, 105] Vor allem im Gebiet der periventriculären Germinalmatrix unreifer Kinder lässt sich eine besonders hohe fibrinolytische Aktivität feststellen. Dies erklärt die drastische Auswirkung von schon einer kleinen Kapillarblutung, so dass sich daraus schließlich eine massive Läsion mit möglichem Einbruch ins Ventrikelsystem und Ausbreitung ins anliegende Parenchym ergeben kann. [100]

1.3 Zeitpunkt der Blutung

50% der Blutungen treten bereits am ersten Lebenstag auf und innerhalb der ersten 72 Lebensstunden haben bereits 90% der Blutungen stattgefunden. [68] Einige Autoren beobachten die Mehrzahl der Blutungen bereits während des ersten Lebenstages. [9]

Für die Terminierung des Blutungszeitpunktes im klinischen Alltag hat eine frühe Ultraschalluntersuchung des kindlichen Schädels eine große diagnostische Bedeutung. Die ersten sonographischen Untersuchungen des Gehirns sollten deshalb am ersten und am dritten Lebenstag erfolgen. Hierbei dient die erste Untersuchung vor allem dazu, intrauterin entstandene Schäden zu erfassen und sie von postnatal entstandenen Schäden abzugrenzen. Am Ende der ersten Lebenswoche sollte eine weitere sonographische Untersuchung stattfinden, um eventuelle später als in der Regel entstandene Blutungen zu identifizieren und den Verlauf von frühzeitig stattgefundenen Blutungen zu dokumentieren. Hierbei muss im Falle einer intraventriculären Blutung auf eine mögliche posthämorrhagische Ventrikelerweiterung geachtet werden. [41]

1.4 Neuropathologische Konsequenzen

Zum einen kommt es durch die Blutung zu einer Zerstörung der Germinalmatrix und somit der Neuroblasten und Spongioblasten, die wichtige neuronale Vorläuferzellen darstellen. Deren Zerstörung kann daher verheerende Folgen für die spätere Hirnentwicklung haben. Das Hämatom wird meist durch eine Zyste ersetzt, in deren Wänden sich hämosiderinbeladene Makrophagen und reaktive Astrozyten befinden. [110] Außerdem kann es durch eine intraventrikuläre Blutung zu einer charakteristischen parenchymatösen Läsion kommen. Diese wurde lange Zeit fälschlicherweise als eine „Ausdehnung“ der Blutung oder eine Ventrikelblutung ins Parenchym bezeichnet. Neue Untersuchungen sprechen dafür, dass es sich bei den Parenchymläsionen, die meist lateral des Seitenventrikels lokalisiert sind, um eine hämorrhagische Infarzierung handelt. [3, 31, 61, 102]

Diese entsteht dadurch, dass es durch den Anstieg der Blutmenge im Ventrikelsystem oder durch eine lokale Blutung zu einer Kompression der Vena terminalis am Boden des Seitenventrikels (Ventrikeltamponade) kommt. Durch die Kompression der Vena terminalis kommt es zur Abflussblockade aus den Venae medullares, was schließlich zur Ruptur der betreffenden medullären Venen und einer hämorrhagischen Infarzierung führt, was die Entstehung nekrotischen Gewebes zur Folge hat. [103] Die Läsion kann in schweren Fällen sehr ausgedehnt sein und sich durch die gesamte weiße Substanz bis zur Hirnoberfläche erstrecken. [42]

Drei wesentliche Befunde sprechen dafür, dass die periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung in kausalem Zusammenhang mit schweren Ventrikelblutungen steht. Erstens sind bis zu 90% der berichteten Fälle mit großen asymmetrischen Germinalmatrix Blutungen assoziiert. Zweitens erscheinen die Parenchymläsionen auf der selben Seite wie die Blutung, und drittens gibt es einen zeitlichen Zusammenhang, nämlich werden die meisten Infarzierungen erst nach dem zweiten Lebenstag entdeckt, wenn ca. 75% aller Ventrikelblutungen schon stattgefunden haben. [4, 31, 79]

Ultrasonographisch stellen sich die Läsionen meist unilateral und in Zusammenhang mit sehr ausgedehnten intraventrikulären Blutungen dar. In 50% der Fälle zeigt sich auch eine Verlagerung der Mittelstrukturen zur Gegenseite. Neuropathologische Folge der meisten hämorrhagischen Infarzierungen ist eine meist unilaterale porencephale Zyste. [4, 110]

Die Abgrenzung des durch periventrikuläre Infarzierung entstehenden Defekts der weißen Substanz von einem Substanzdefekt anderer Genese, der periventrikulären Leukomalazie, ist gelegentlich nicht einfach. Die PVL ist ein Defekt arteriellen Ursprungs, ein ischämischer,

primär nicht hämorrhagischer Defekt der weißen Substanz. Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei den Defekten um Koagulationsnekrosen, die im Rahmen von Infarkten entstehen, in deren Anschluss sich multiple periventrikulär lokalisierte Zysten ausbilden. Im Verlauf können diese Zysten verschmelzen und es kann zu sekundären Einblutungen kommen (hämorrhagische periventrikuläre Leukomalazie). Im Unterschied zur PHI ist die Läsion bei der PVL meist symmetrisch und führt zur Entstehung von multiplen kleinen Zysten.

Da die PVL auch zusammen mit intraventrikulären Blutungen vorkommen kann und in einigen Fällen auch mit hämorrhagischer Infarzierung des Parenchyms assoziiert ist, ist es sonographisch manchmal nicht möglich, eine sichere Diagnose zu stellen, da die Befunde oft überlappen. [3, 43, 102, 110] Folgende Tabelle stellt nochmals zusammengefasst Differenzierungsmerkmale der beiden Formen IVH und PHI dar.

Tabelle 1: Differenzialdiagnostische Unterschiede zwischen periventrikulärer Leukomalazie und hämorrhagischer Infarzierung des Hirnparenchyms bei Frühgeborenen. Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF: Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Thieme, Stuttgart, S.122 (2012)

	PVL	PHI
Symmetrie	meist symmetrisch	asymmetrisch
Größe	kleiner	größer
Lokalisation	- anterior-lateral im Bereich der Vorderhörner - posterior über dem Seitenventrikeltrigonum	vor allem anterior mit Übergang in den blutgefüllten Seitenventrikel
Ausdehnung	begrenzt auf Gebiet in unmittelbarer Nachbarschaft der Seitenventrikel	bis weit in die Peripherie des Gehirns reichend
Assoziation mit IVH	keine Blutung oder meist nur leichte Grad II Blutung (in 25% schwere Grad III Blutungen)	meist Assoziation mit schweren Ventrikelblutungen (Grad III)
Abgrenzung vom Ventrikel	vom Ventrikel meist durch Hirngewebe abgrenzbar	unmittelbar an den Ventrikel angrenzend
Koronarschnitt	schmalbasig an Ventrikel angrenzend, zur Peripherie hin breiter	breitbasig an den Seitenventrikel angrenzend

Als weitere Folge der intraventrikulären germinalen Matrixblutung kann ein posthämorrhagischer Hydrozephalus entstehen. Je nach der intraventrikulären Blutmenge kommt es zum akuten Hydrozephalus, der binnen weniger Tage entsteht oder zum subakuten Hydrozephalus, der sich über einen Zeitraum von Wochen entwickelt.

Im Falle des akuten Hydrozephalus wird der Liquorabfluss durch Blockade der Arachnoidalzotten oder des Foramen monroi durch ein Blutgerinnsel gestört. [24] Ein subakuter Hydrozephalus entsteht meist durch eine obstruktive Arachnoiditis oder aber durch die Abflussblockade des Aquädukts durch ein Blutgerinnsel. [25, 26, 72, 88]

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen geburtshilflichen und perinatalen Risikofaktoren von sehr unreifen Frühgeborenen und dem Auftreten von IVH aufzuzeigen. Dabei soll von besonderem Interesse sein, welche Risikofaktoren speziell bei den am Universitätsklinikum Ulm behandelten Frühgeborenen ≤ 28 SSW eine besondere Rolle bei der Entstehung von IVH spielen. Aus den gewonnenen Ergebnissen sollen dann gegebenenfalls Konsequenzen für unser peri- und postpartales Management am Universitätsklinikum Ulm gezogen werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studientyp, Untersuchungszeitraum und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Um eine Gruppe von Kindern bezüglich ihres Risikos für eine intraventrikuläre Hämorrhagie retrospektiv zu untersuchen, wurde ein Patientenkollektiv von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von $\leq 28+0$ SSW gewählt. Grund für die Eingrenzung auf dieses Schwangerschaftsalter ist das höhere Risiko der sehr unreifen Frühgeborenen. [41, 73, 110]

In der Studie wurden die Daten aller Frühgeborener $\leq 28+0$ SSW erhoben, die im Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12. 2009 in der Universitätsfrauenklinik Ulm geboren und in der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin versorgt wurden. Als Ausschlusskriterium galten kongenitale ZNS Fehlbildungen. Aus den genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Gesamtpatientenkollektiv von 303 Frühgeborenen. Von allen im untersuchten Zeitraum geborenen Kindern mit Gestationsalter $\leq 28+0$ SSW sind insgesamt 37 Kinder im Verlauf des stationären Aufenthalts verstorben. Von diesen 37 Kindern sind 14 Kinder innerhalb der ersten 24 Lebensstunden verstorben. Diese 14 Kinder wurden nicht in die Auswertung einbezogen, da zu diesem Zeitpunkt Hirnblutungen oft nicht manifest sind und diese Kinder daher nicht zur Beantwortung der Fragestellung beitragen. Somit wurde der Datensatz auf 289 Kinder reduziert. Von den 14 verstorbenen Kindern sind 3 Kinder palliativ versorgt worden und unmittelbar nach der Geburt im Kreißsaal verstorben. 11 Kinder wurden kurativ versorgt, davon starb ein Kind nach erfolglosen Reanimationsmaßnahmen noch im Kreißsaal, 10 Kinder starben nach Aufnahme auf die Kinderintensivstation. Bei 6 dieser 10 Kinder wurde eine Schädelsonographie nach Aufnahme auf die Intensivstation durchgeführt. Ein Kind hatte eine IVH III, bei den anderen 5 Kindern konnte keine IVH nachgewiesen werden.

Bei 10 Kindern fehlten wesentliche Teile der Krankenakten. Aus der inkompletten Aktenlage lässt sich dennoch nachvollziehen, dass 5 dieser Kinder Hirnblutungen hatten. Auch diese zehn Kinder wurden aus der Auswertung genommen, so dass sich am Ende ein Gesamtdatensatz von 279 Kindern ergab, der in dieser Arbeit ausgewertet wurde.

Tabelle 2: Übersicht über das Vorkommen von Hirnblutungen (IVH I-IV) bei den 10 Kindern mit unvollständigen Akten im Ulmer Kollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen von Anfang 2004 bis Ende 2009.

	Keine IVH	IVH Grad I,II	IVH Grad III,IV	Unbekannt
Ausschluss (n=10)	4	4	1	1

Diese Gruppe von 279 Kindern wurde in eine Gruppe von Frühgeborenen mit Hirnblutungen (Fälle) und eine Gruppe von Kindern ohne Hirnblutungen (Kontrollgruppe) eingeteilt. In der weiteren Auswertung wurde in einigen Fällen nochmals eine Unterscheidung im Schweregrad der Hirnblutungen gemacht. So wurden zwei Untergruppen gebildet, indem in der ersten Gruppe Grad I und II Blutungen zusammengefasst wurden und in der zweiten Gruppe Grad III und IV Blutungen. Das Kollektiv der Mütter ist wegen eines gewissen Anteils von Mehrlingsgeburten kleiner, als das der Kinder.

Kinder: n=279, davon Mehrlinge: n=71, Mütter: n=245

2.2 Datenerhebung

Zunächst wurde nach intensiver Literaturrecherche ein Datenerhebungsbogen erstellt. Erhoben wurden Daten zu geburtshilflichen Risikofaktoren, sowie peri- und postpartale Parameter in den ersten 72h nach Geburt, welche beurteilt anhand der Literatur mit dem Auftreten einer IVH assoziiert sind. Der Zeitraum von 72h wurde so gewählt, weil innerhalb dieses Zeitfensters 90% aller Hirnblutungen auftreten. [9, 68] Alle ausgewählten Faktoren aus den Bereichen „Allgemeine Angaben“, „Geburtshilfliche Parameter“, „Geburtshilfliche Risikofaktoren“, „Erstversorgung im Kreißaal“, „Postpartale kindliche Parameter, Komplikationen und Therapie“ wurden dann mittels des sich im Anhang befindenden Erhebungsbogens zusammengestellt. Die allgemeinen Angaben wurden den Entlassbriefen der Kinderklinik entnommen. Daten zu Schwangerschaftsverlauf und geburtshilflichen Parametern wurden aus den Entlassbriefen und den mütterlichen Krankenakten der Frauenklinik erhoben. Die Daten zur Erstversorgung der Neugeborenen im Kreißaal, sowie die weiteren Angaben zu kindlichen Kreislaufparametern, Beatmung und Pharmakotherapie wurden zum Teil den kinderärztlichen Entlassbriefen und zum Teil den Dokumentationskurven der Intensivstation entnommen. Laborwerte von Mutter und Kind wurden aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem übernommen.

2.3 Klassifizierung der Hirnblutungen

Die internationale Klassifikation von intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen geht auf CT-Untersuchungen von Lou Ann Papile zurück und teilt die Blutungen in vier Schweregrade ein. [73]

Tabelle 3: Sonographische Einteilung der intrakraniellen Blutung des Frühgeborenen nach Lou Ann Papile.

Grad I	Subependymale Blutungen
Grad II	Ventrikelblutungen ohne Ventrikelerweiterung
Grad III	Ventrikelblutungen mit Ventrikelerweiterung
Grad IV	Ventrikelblutungen mit Blutungen ins Hirnparenchym

Da diese Einteilung die international gebräuchliche Klassifikation ist und auch am Universitätsklinikum Ulm üblich ist, wurde sie auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Trotzdem soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass es seit 1998 eine weitere Klassifikation der pädiatrischen Sektion der DEGUM gibt, die in Deutschland zunehmend Verwendung findet. [17]

Ursache für das Überdenken der Klassifikation nach Papile war unter anderem, dass die Ultraschallsonographie zunehmend an Bedeutung gewann und heute das Mittel der Wahl zur Diagnostik von IVH darstellt. Da Papiles Einteilung sich auf CT-Untersuchungen stützt, wurde eine neue Gradierung vorgeschlagen, die sich in erster Linie auf sonographische Untersuchungen stützt. Außerdem gewann man, wie bereits erwähnt, die Erkenntnis, dass es sich bei den Grad IV Blutungen nicht um eine einfache Ausdehnung der Blutung ins Parenchym handelt, sondern um eine hämorrhagische Infarzierung. Weiterhin sollte die Ventrikelerweiterung als Folge der Blutung in der initialen Gliederung nicht enthalten sein. Eine progrediente Ventrikelerweiterung tritt Tage oder Wochen nach der Blutung auf, als Folge von Blutkoageln, die die Liquorableitung und -resorption blockieren. Außerdem werden Blutungen ins Kleinhirn, in die Basalganglien und den Hirnstamm in Papiles Einteilung nicht extra erfasst. Aus diesen wesentlichen Gründen wurde die Klassifikation neu überdacht und man kam zu folgender neuer Einteilung: [17]

Tabelle 4: Sonographische Einteilung der intrakraniellen Blutung des Frühgeborenen nach der pädiatrischen Sektion der DEGUM. Deeg KH, Staudt F, von Rohden L: Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. Ultraschall in Med 20: 165 – 170 (1999)

Grad I	subependymale Blutung
Grad II	intraventrikuläre Blutung < 50% des Ventrikellumens mit Blut ausgefüllt
Grad III	intraventrikuläre Blutung > 50% des Ventrikellumens mit Blut ausgefüllt

Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms

- Seitenangabe li/re
- Lokalisation (frontal/parietal/okzipital)
- Größe (klein<1cm/mittel1 bis <2cm/groß>2cm)

Blutung in andere Hirnareale

- Basalganglien li/re
- Kleinhirn li/re
- Hirnstamm

Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung

- Erweiterung Seitenventrikel li/re
- 3. Ventrikel
- 4. Ventrikel
- passagere Ventrikelerweiterung

Therapiebedürftiger posthämorrhagischer Hydrozephalus

2.4 Ultraschalldiagnostik

Aufgrund ihrer Risikolosigkeit, ihrer breiten Anwendungsmöglichkeit und hohen diagnostischen Aussagekraft spielt die Sonographie für den neonatologischen Patienten eine wichtige Rolle. Die Ultraschalluntersuchung des Gehirns durch die große Fontanelle wird in koronarer und sagittaler Schichtführung durchgeführt.

Wie bereits beschrieben, finden die meisten intrakraniellen Blutungen innerhalb der ersten Lebensstage statt. Daher ist eine frühe Schädelsonographie von entscheidender diagnostischer Bedeutung. Die Schädelsonogramme finden im Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin Ulm am 1., 3. und 7. Lebenstag (Standard der Abteilung) statt und werden von Assistenzärzten der Sonographie oder Neonatologie unter Supervision von Fachärzten oder Neonatologen durchgeführt. Eine Kontrollsonographie bei pathologischen Befunden sowie Abschlusskontrollen werden immer durch Oberärzte der Neonatologie oder erfahrene Ärzte der Sonographie durchgeführt. Bei Frühgeborenen werden in der Regel Sektor-Schallköpfe mit einer Frequenz von 5 bis 7,5 MHz benutzt.

2.5 Statistische Auswertung

Zum einen wurde eine deskriptive Auswertung der erhobenen Faktoren durchgeführt, zum anderen wurde vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm eine multiple logistische Regression mit einer Auswahl von zehn Faktoren berechnet.

Für die deskriptive Auswertung wurden die mittels des Erhebungsbogens gesammelten Daten in eine mit dem Programm Microsoft Excel erstellte Datenbank eingegeben und anschließend mit dem Programm Winstat beschreibend ausgewertet. Hierbei fand eine Verschlüsselung statt, indem jedem Datensatz ein bestimmter Code zugeordnet wurde, um später Rückschlüsse auf einzelne Patienten möglich zu machen.

Die Zielvariable bei der statistischen Auswertung stellten die verschiedenen Hirnblutungsgrade dar, die im Verlauf der Auswertung mit zahlreichen Einflussvariablen in Verbindung gesetzt wurden.

Von quantitativen Merkmalen wurden jeweils Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung des Gesamtkollektivs berechnet. Außerdem wurden die einzelnen Faktoren mit dem Auftreten von Hirnblutungen in Verbindung gesetzt, um verschiedene Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen zu bestimmen. In diesem Teil der Arbeit wurde also das Kollektiv detailliert beschrieben und mit Angabe einzelner p-Werte orientierend getestet. Für dieses orientierende Testen wurde der p-Wert bei allen quantitativen Merkmalen mittels U-Test nach Mann und Whitney berechnet, bei allen qualitativen Merkmalen mittels des Chi Quadrat Unabhängigkeitstests. Alle p-Werte, die in der deskriptiven Auswertung beschrieben sind, beziehen sich immer auf das Auftreten von „IVH“ versus „keine IVH“. Für die einzelnen Untergruppen wurden keine p-Werte berechnet.

Nach der genauen Beschreibung des Kollektivs anhand der deskriptiven Statistik wurde im zweiten Ergebnisteil mit ausgewählten Faktoren eine logistische Regression gerechnet.

Die multiple logistische Regression ist eine Methode, anhand derer die Assoziation von Faktoren auf eine bestimmte Zielvariable, im vorliegenden Fall das Auftreten von Hirnblutungen, untersucht werden kann. Um eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs machen zu können, werden aus den Regressionskoeffizienten adjustierte Odds Ratios berechnet.

Zunächst wurden aus dem Erhebungsbogen folgende zehn Faktoren ausgewählt, die in der Literatur als bedeutende Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen beschrieben sind und die somit in unsere Regression eingehen sollten:

Tabelle 5: Ausgewählte Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen aus dem Gesamterhebungsbogen für die Rechnung der statistischen Regression. MAD: Mittlerer arterieller Druck, PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck, CRP: C-reaktives Protein

Gestationsalter in Tagen
Lungenreife (mindestens eine Gabe Celestan) ja/nein
Sektio ja/nein
Amnioninfektionssyndrom ja/nein
PaCO _{2max} innerhalb der ersten 72h [mm/Hg]
5 Minuten Apgar
MAD des Kindes bei Aufnahme [mm/Hg]
Infektion (CRP>20mg/dl innerhalb der ersten 72h) ja/nein
Pneumothorax ja/nein
Mehrlingsgravidität ja/nein

Außer bei den Apgar Werten lagen bei allen Faktoren für die Gesamtzahl von 279 Kindern alle Daten vollständig vor. Bei vier Kindern waren keine Apgarwerte dokumentiert, was zur Folge hatte, dass diese vier Kinder nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten, da in die Berechnung der Modelle nur vollständige Datensätze eingehen dürfen. Es ergab sich somit für die logistische Regression eine Gesamtfallzahl von 275 Kindern.

Es wurden zwei verschiedene Modelle gerechnet:

Modell 1: „keine Hirnblutung“ versus „Hirnblutung Grad I-IV“

Modell 2: „keine Hirnblutung, Grad I und II“ versus „Hirnblutung Grad III und IV“

Bei der Berechnung beider Modelle wurden jeweils immer die Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Kindern einer Mutter bei Mehrlingsgraviditäten berücksichtigt. Die Ergebnisse der logistischen Regression können nur orientierend interpretiert werden. Dies bezieht sich auf beide Modelle, wobei Modell 2 aufgrund der geringeren Fallzahl noch vorsichtiger interpretiert werden muss.

2.6 Datensicherheit

Vor Beginn der Datenerhebung hat sich die Autorin in einer schriftlichen Erklärung zur Schweigepflicht über sämtliche ihr zur Verfügung stehenden Daten verpflichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung

3.1.1 Tabellarische Darstellung des Gesamtkollektivs

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der numerischen Parameter der Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. MAD: Mittlerer arterieller Druck, PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck, HF: Herzfrequenz

	Median
Gestationsalter in Wochen	25 (22-28)
Gestationsalter in Tagen	179 (159-196)
Geburtsgewicht in Gramm	740 (265-1760)
Körperlänge in cm	33 (22-41)
Alter der Mutter in Jahren	28 (15-41)
MAD bei Aufnahme [mmHg]	28 (9-61)
MAD _{min} erste 72h [mmHg]	21 (7-46)
MAD _{max} erste 72h [mmHg]	47 (31-80)
5 Minuten Apgar*	9 (0-10)
PaCO _{2max} erste 72h [mmHg]	63 (36-125)
pH Nabelschnur	7,33 (6,87-7,55)
HF bei Aufnahme [Schläge/Minute]	165 (110-200)
Körpertemperatur bei Aufnahme [°C]	36,7 (34,3-39)
Hämatokrit in erster Blutentnahme [%]	0,4 (0,19-0,59)**
Thrombozyten bei Aufnahme [Tausend/ μ l]	206 (14-414)

*275 gültige Fälle **278 gültige Fälle

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der quantitativen Parameter der Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. SGA: Small for Gestational Age, AIS: Amnioninfektionssyndrom, LRI: Lungenreifeinduktion, CRP: C-reaktives Protein

	Anzahl
SGA	50 (17,9%)
Mädchen	136 (48,7%)
Jungen	143 (51,3%)
Mehrlinge	71 (25,5%)
Fertilitätsbehandlung	58 (20,8%)
Vaginale Entbindung	72 (25,8%)
Primäre Sektio	72 (25,8%)
Sekundäre Sektio	135 (48,4%)
AIS	149 (53,4%)
Vollständige LRI (2 Gaben Celestan)	214 (76,7%)
Mindestens eine Gabe Celestan	266 (95,3%)
Pneumothorax	22 (7,9%)
CRP>20mg/dl in den ersten 72h	67 (24%)

3.1.2 Allgemeine Faktoren

Vor Beginn der Auflistung einzelner potentieller Risikofaktoren soll die Verteilung der einzelnen Blutungsgrade im Gesamtkollektiv dargestellt werden.

Tabelle 8: Verteilung der einzelnen Hirnblutungsgrade (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	Keine IVH	IVH Grad I	IVH Grad II	IVH Grad III	IVH Grad IV
Anzahl der Kinder	170 (60,93%)	21 (7,53%)	38 (13,62%)	19 (6,81%)	31 (11,11%)

Gestationsalter

Für das Gestationsalter im Gesamtkollektiv ergab sich ein Mittelwert von 25,2 Wochen (Standardabweichung 1,3 Wochen) und ein Median von 25 Wochen bei einem Minimum von 22 Wochen und einem Maximum von 28 Wochen.

Tabelle 9: Darstellung des mittleren Gestationsalters in den einzelnen Hirnblutungsgruppen (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. Gestationsalter in Tagen: Median (Minimum - Maximum)

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	IVH Grad III, IV (n=50)	p-Wert
Gestationsalter	179 (159-196)	181 (161-196)	177 (159-196)	176 (160-195)	0,004

Die Verteilung der Hirnblutungsgrade bezogen auf das jeweilige Schwangerschaftsalter ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 10: Darstellung der Inzidenz der Hirnblutungsgrade (IVH I-IV) bezogen auf das Schwangerschaftsalter in Wochen im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	22 SSW	23 SSW	24 SSW	25 SSW	26 SSW	27 SSW	28+0 SSW
Gesamtkollektiv (n=279)	3 (1,1%)	30 (10,7%)	60 (21,5%)	65 (23,3%)	70 (25,1%)	45 (16,1%)	6 (2,1%)
IVH I-IV (n=109)	3 (100%)	18 (60%)	22 (36,7%)	26 (40%)	25 (35,7%)	12 (26,7%)	3 (50%)
IVH III, IV (n=50)	2 (66,7%)	9 (30%)	12 (20%)	11 (16,9%)	13 (18,6%)	3 (6,7%)	0 (0%)
Keine IVH (n=170)	0 (0%)	12 (40%)	38 (63,3%)	39 (60%)	45 (64,3%)	33 (73,3%)	3 (50%)

Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht im untersuchten Gesamtkollektiv liegt bei einem Mittelwert von 760,7g (Standardabweichung 217,4g) und einem Median von 740g mit einem Minimum von 265g und einem Maximum von 1760g. In der Gruppe der Kinder mit IVH liegt der Mittelwert des Geburtsgewichtes bei 750,8g (Median: 710g) versus 767,1g (Median: 740g) in der Gruppe der Kinder ohne IVH.

Tabelle 11: Darstellung des Medians des Geburtsgewichts in den einzelnen Gruppen der Hirnblutungsgrade (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. Geburtsgewicht in Gramm: Median (Minimum Maximum)

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	IVH Grad III,IV (n=50)	p-Wert
Geburtsgewicht	740 (265-1760)	740 (265-1760)	710 (340-1480)	710 (450-1040)	0,619

Tabelle 12: Die Verteilung der Hirnblutungsgrade (IVH I-IV) bezogen auf das jeweilige Geburtsgewicht der Kinder im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	250 - 499 g	500 – 749 g	750 – 999 g	1000 - 1249 g	1250 - 1499 g	1500 - 1749 g	1750- 1999 g
Gesamt- kollektiv (279)	26 (9,3%)	121 (43,4%)	99 (35,5%)	26 (9,3%)	6 (2,1%)	0 (0%)	1 (0,03%)
IVH I-IV (n=109)	8 (30,8%)	50 (41,3%)	41 (41,4%)	8 (30,8%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
IVH III, IV (n=50)	3 (11,5%)	23 (19,0%)	20 (20,2%)	4 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Keine IVH (n=170)	18 (69,2%)	71 (58,7%)	58 (58,6%)	18 (69,2%)	4 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)

Im Gesamtkollektiv waren 50 Kinder in die Gruppe SGA einzuordnen, während 229 Kinder ein Geburtsgewicht $>$ der 10. Perzentile hatten. Vergleicht man die beiden Gruppen „keine IVH“ versus „IVH Grad 1-4“, so zeigen sich folgende Häufigkeiten:

Tabelle 13: Darstellung der Hirnblutungsinzidenz bei Kindern mit einem Geburtsgewicht $< 10.$ Perzentile und $\geq 10.$ Perzentile im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. SGA= Small for Gestational Age; AGA= Appropriate for Gestational Age

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	IVH Grad III, IV (n=50)	p-Wert
SGA (GG $<$ 10. Perzentile)	50 (17,9%)	37 (21,8%)	13 (11,9%)	2 (4%)	0,037
AGA (GG \geq 10. Perzentile)	229 (82,1%)	133 (78,2%)	96 (88,1%)	48 (96%)	0,037

Körperlänge

Der Mittelwert der Körperlänge aller untersuchten Kinder beträgt 33 cm (Standardabweichung 3,2). In den einzelnen Gruppen zeigen sich bezüglich der Körperlänge der Kinder kaum Unterschiede.

Tabelle 14: Darstellung des Medians der Körpergröße der Kinder in den einzelnen Hirnblutungsgruppen (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. Körperlänge in cm: Median (Minimum – Maximum)

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	IVH Grad III, IV (n=50)	p-Wert
Körperlänge	33(22-41)	33(22-41)	33(25-40)	33(27-39)	0,418

Geschlecht

Tabelle 15: Darstellung der Geschlechterverteilung im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

Mädchen	136 (48,7%)
Jungen	143 (51,3%)

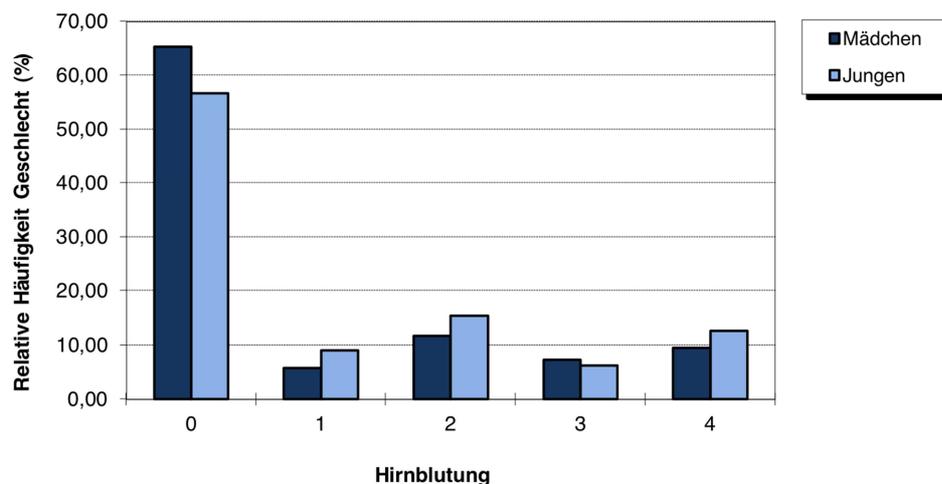


Abbildung 1: Relative Häufigkeit der Geschlechterverteilung in den einzelnen Hirnblutungsgruppen ($p=0,525$) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

Alter der Mutter

Für das Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes ergab sich im Gesamtkollektiv ein Mittelwert von 28,4 Jahren (Standardabweichung 5,9) und ein Median von 28 Jahren. (Minimum: 15 Jahre, Maximum 41 Jahre)

Mehrlingsgravidität

Im Gesamtkollektiv handelt es sich bei 71 Kindern um Mehrlinge. Dies entspricht einem Prozentsatz von 25,5%. Von diesen 71 Kindern erlitten 37 Kinder eine Hirnblutung Grad 1-4 (52,1%), während bei 34 Kinder (47,9%) keine Hirnblutung diagnostiziert wurde. ($p=0,009$) In den einzelnen Gruppen der Hirnblutungsgrade ist der Faktor „Mehrling ja/nein“ wie folgt verteilt:

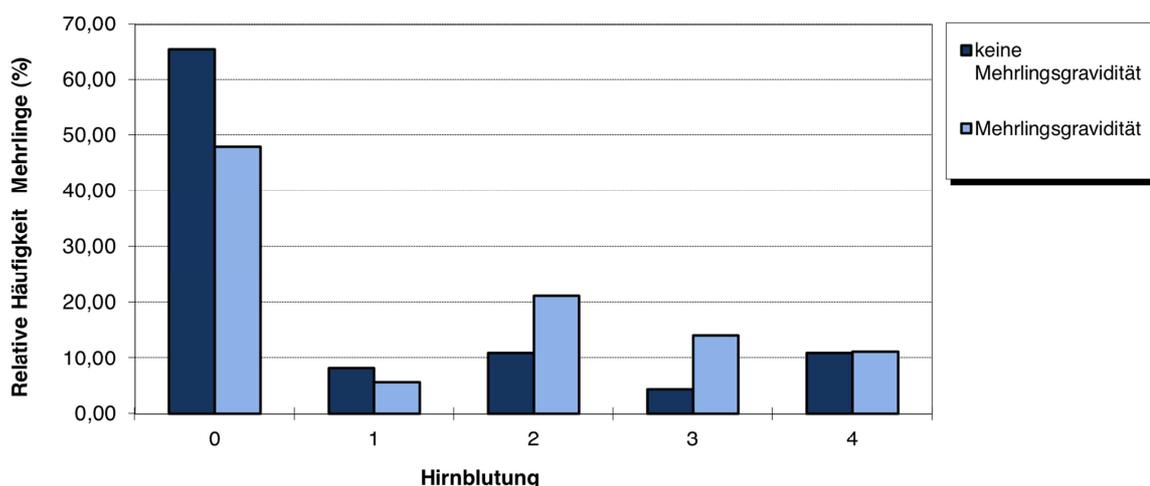


Abbildung 2: Relative Häufigkeit der Mehrlingsgravidität in den einzelnen Hirnblutungsgruppen ($p=0,009$) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

Fertilitätsbehandlung

58 Kinder wurden infolge einer Sterilitätsbehandlung (jegliche Sterilitätsbehandlung inklusive IVF) geboren. Dies entspricht einem Prozentsatz von 20,8 Prozent. Betrachtet man die Gruppen „keine IVH“ versus „IVH Grad I-IV“ in Zusammenhang mit der Sterilitätsbehandlung, so zeigen sich folgende relative Häufigkeiten: (p -Wert 0,012)

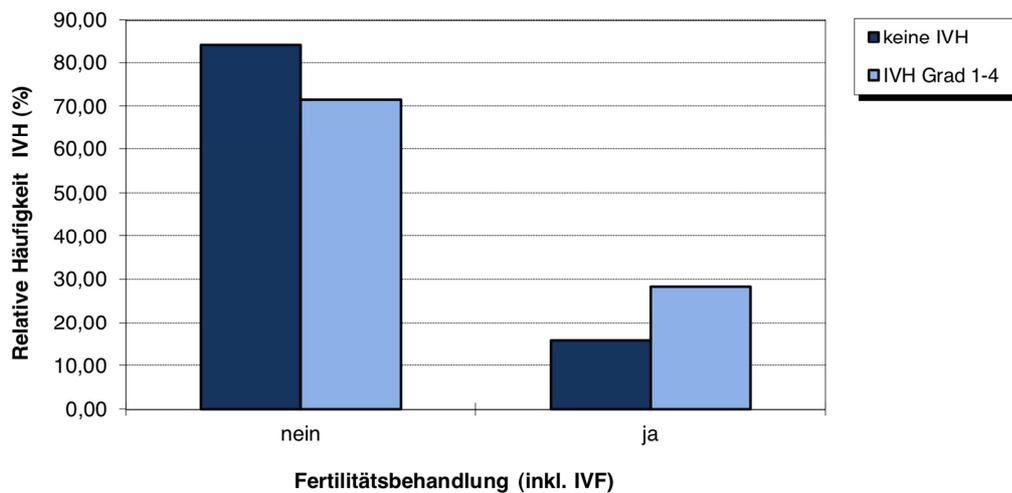


Abbildung 3: Relative Häufigkeit des Auftretens einer Hirnblutung (IVH) in den beiden Gruppen „Fertilitätsbehandlung inklusive In Vitro Fertilisation (IVF)“ und „keine Fertilitätsbehandlung“. ($p=0,012$) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

3.1.3 Geburtshilfliche Parameter

Entbindungsmodus:

Tabelle 16: Verteilung der Häufigkeiten des Auftretens von Hirnblutungen (IVH I-IV) bezüglich des Entbindungsmodus im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
Vaginale Entbindung	72 (25,8%)	42 (24,7%)	30 (27,5%)	0,599
Prim. Sektio	72 (25,8%)	48 (28,2%)	24 (22,0%)	0,247
Sek. Sektio	135 (48,4%)	80 (47,1%)	55 (50,5%)	0,579

Kindslage:**Tabelle 17:** Verteilung der Häufigkeiten des Auftretens von Hirnblutungen (IVH I-IV) bezüglich der Kindslage im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
Schädellage	143 (51,3%)	89 (52,4%)	54 (49,5%)	0,647
Beckenendlage	103 (36,9%)	59 (34,7%)	44 (40,4%)	0,339
Querlage	33 (11,8%)	22 (12,9%)	11 (10,1%)	0,472

3.1.4 Geburtshilfliche Risikofaktoren**Tabelle 18:** Verteilung der Häufigkeiten des Auftretens von Hirnblutungen (IVH I-IV) bezüglich einzelner geburtshilflicher Risikofaktoren im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. CTG: Cardiotokogramm, HELLP: Haemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
Vorzeitiger Blasensprung	87 (31,2%)	53 (31,2%)	34 (31,2%)	0,998
Oligohydramnion	73 (26,2%)	47 (27,6%)	26 (23,9%)	0,482
Präeklampsie	35 (12,5%)	27 (15,9%)	8 (7,3%)	0,036
HELLP-Syndrom	20 (7,2%)	12 (7,1%)	8 (7,3%)	0,929
Gestations-diabetes	13 (4,7%)	8 (4,7%)	5 (4,6%)	0,963
Muttermund-Verschluss	11 (3,9%)	9 (5,3%)	2 (1,8%)	0,147
Cerclage	23 (8,2%)	13 (7,6%)	10 (9,2%)	0,651
Plazenta-insuffizienz	31 (11,1%)	23 (13,5%)	8 (7,3%)	0,109
Plazenta prävia	12 (4,3%)	9 (5,3%)	3 (2,8%)	0,307
Path. Doppler	34 (12,2%)	26 (15,3%)	8 (7,3%)	0,048
Path. CTG	114 (40,9%)	75 (44,1%)	39 (35,8%)	0,167
Amnioninfektions-syndrom	149 (53,4%)	88 (51,8%)	61 (56,0%)	0,493
Mütterliche Gerinnungs- störungen	15 (5,4%)	9 (5,3%)	6 (5,5%)	0,939
Lungenreife (mind. eine Gabe Celestan)	266 (95,3%)	166 (97,6%)	100 (91,7%)	0,022
Lungenreife vollständig (zwei Gaben Celestan)	214 (76,7%)	138 (81,2%)	76 (69,7%)	0,027

Folgende Tabelle soll die Häufigkeiten der schwergradigen Hirnblutungen bei nicht durchgeführter, einmaliger und vollständiger Lungenreifebehandlung verdeutlichen:

Tabelle 19: Häufigkeiten des Auftretens von Hirnblutungen (IVH I-IV) bezüglich der Gabe von Celestan im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH und IVH Grad I, II (n=229)	IVH Grad III, IV (n=50)
Kein Celestan	13 (4,7%)	8 (3,5%)	5 (10,0%)
Eine Gabe Celestan	52 (18,6%)	44 (19,2%)	8 (16,0%)
Zwei Gaben Celestan	214 (76,7%)	177 (77,3%)	37 (74,0%)

Folgende Graphik stellt die Gruppen „keine IVH“ und „IVH Grad 1-4“ bei Müttern mit Verdacht auf AIS gegenüber und zeigt die relativen Häufigkeiten auf:

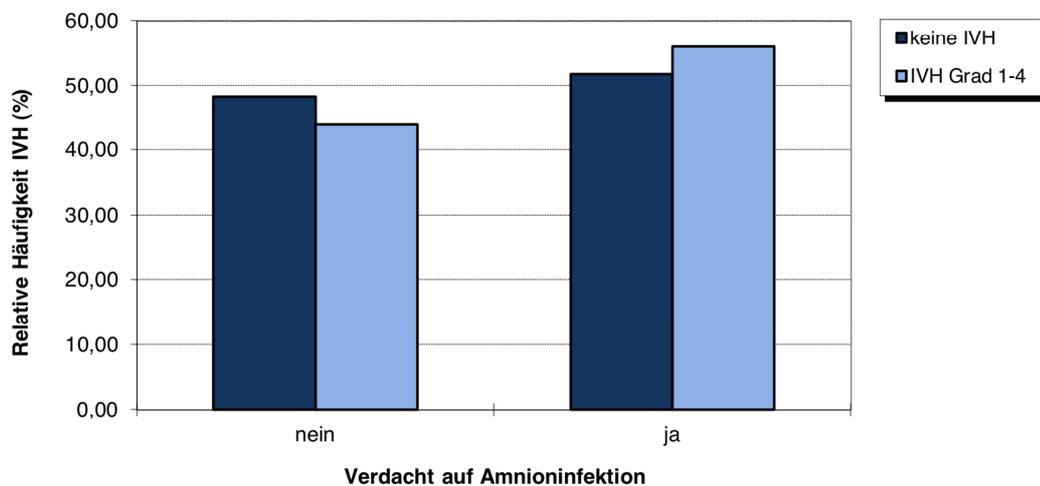


Abbildung 4: Relative Häufigkeit von Hirnblutungen (IVH) bei Kindern von Müttern mit und ohne Amnioninfektionssyndrom ($p=0,493$) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

3.1.5 Erstversorgung Kreißsaal

Tabelle 20: Häufigkeiten des Auftretens von Hirnblutungen (IVH I-IV) bezüglich der Erstversorgungsmaßnahmen im Kreißsaal im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
Herzdruckmassage	8/279 (2,8%)	3/170 (1,7%)	5/109 (4,5%)	0,168
Adrenalingabe	4/279 (1,4%)	2/170 (1,1%)	2/109 (1,8%)	0,652
Intubation	208/279 (74,6%)	106/170 (62,4%)	102/109 (93,6%)	<0,001
CPAP/Rachentubus	190/279 (68,1%)	136/170 (80%)	54/109 (49,5%)	<0,001

3.1.6 Postpartale kindliche Parameter, Komplikationen und Therapie

Säure-Basen-Status

Die erhobenen Werte zum Säure-Basen Status der Kinder innerhalb ihrer ersten 72 Lebensstunden sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Die Werte entstammen immer arteriellen Blutentnahmen.

Tabelle 21: Säure-Basen-Status der Kinder mit und ohne Hirnblutung (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009; Parameter: Median (Minimum-Maximum) Einheiten: BE in mmol/l; PaCO₂ in mmHg; PaO₂ in mmHg. BE: Base Excess, PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck, PaO₂: Sauerstoffpartialdruck

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
pH Nabelschnur	7,33 (6,87-7,55)*	7,33 (6,88-7,54)**	7,34 (6,87-7,55)***	0,758
BE Nabelschnur	-3,2 (-27,8-1,9) ⁺	-2,9 (-27,8-1,9) ⁺⁺	-3,7 (-24,8-1,4) ⁺⁺⁺	0,036
Aufnahme pH	7,28 (6,84-7,56)	7,29 (7,14-7,56)	7,26 (6,84-7,44)	<0,001
Aufnahme BE	-4,7 (-22,3-3,9)	-4,2 (-12,9-3,9)	-5,7 (-22,3—0,3)	<0,001
Aufnahme PaO ₂	47 (14-138)	48 (22-138)	46 (14-74)	0,036
Aufnahme PaCO ₂	47 (21-97)	47 (21-69)	47 (22-97)	0,494
pH _{min} erste 72h	7,18 (6,76-7,37)	7,2 (6,89-7,37)	7,14 (6,76-7,34)	<0,001
PaCO _{2max} erste 72h	63 (36-125)	57 (36-115)	68 (37-125)	<0,001
PaCO _{2min} erste 72h	35 (17-49)	35 (20-49)	36 (17-46)	0,401
PaO _{2min} erste 72h	35 (14-81)	36 (14-81)	33 (14-51)	<0,001

*265 gültige Fälle, **159 gültige Fälle, ***106 gültige Fälle, ⁺238 gültige Fälle, ⁺⁺144 gültige Fälle, ⁺⁺⁺94 gültige Fälle

Apgar-Werte

Tabelle 22: Apgar Werte der Kinder mit und ohne Hirnblutung (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009; Parameter: Median (Minimum-Maximum)

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
1 Minuten Apgar	5 (0-10)*	5 (1-10)**	5 (0-9)***	<0,001
5 Minuten Apgar	9 (0-10) ⁺	9 (3-10)**	8 (0-10)**	<0,001
10 Minuten Apgar	9 (0-10) ⁺	10 (3-10)**	9 (0-10)**	<0,001

*274 gültige Fälle **169 gültige Fälle ***105 gültige Fälle ⁺275 gültige Fälle ⁺⁺106 gültige Fälle

Kreislaufparameter

Die Werte zu Herzfrequenz und MAD wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden der Kinder erhoben. Außerdem wurden innerhalb der ersten 72 Lebensstunden jeweils Minima und Maxima erhoben.

Tabelle 23: Herzfrequenz (HF) und Mittlerer arterieller Druck (MAD) der Kinder mit und ohne Hirnblutung (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009; Parameter: Median (Minimum-Maximum) Einheiten: Herzfrequenz in Schläge/Minute; MAD in mmHg

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH Grad I-IV (n=109)	p-Wert
HF bei Aufnahme	165 (110-200)	165 (120-200)	165 (110-195)	0,877
HF nach 12h	160 (120-200)	155 (120-195)	160 (125-200)	<0,001
HF _{min} erste 72h	135 (60-160)	130 (100-160)	135 (60-160)	0,1
HF _{max} erste 72h	190 (150-230)	185 (150-220)	195 (170-230)	<0,001
MAD bei Aufnahme	28 (9-61)	28 (17-61)	27 (9-49)	0,001
MAD nach 12h	30 (18-71)	31 (18-71)	30 (18-56)	0,004
MAD _{min} erste 72h	21 (7-46)	23 (13-46)	19 (7-34)	<0,001
MAD _{max} erste 72h	47 (31-80)	47 (36-80)	47 (31-66)	0,437

Infektion innerhalb der ersten 72 Lebensstunden

Tabelle 24: Vorkommen der Parameter, die auf Sepsis hinweisen bei Kindern im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009; Körpertemperatur: Median (Minimum-Maximum) Einheiten: Körpertemperatur in Grad Celsius. CRP: C-reaktives Protein

	Gesamtkollektiv v (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH 1-4 (n=109)	p-Wert
Körpertemperatur bei Aufnahme	36,7 (34,3-39)	36,5 (34,5-39)	36,8 (34,3-38,8)	0,006
Positive Blutkultur innerhalb der ersten 72h	6/279 (2,1%)	1/170 (0,6%)	5/109 (4,6%)	0,012
CRP>20mg/dl innerhalb der ersten 72h	67/279 (24%)	30/170 (17,6%)	37/109 (33,9%)	0,002

Hämatokrit und Thrombozyten

Tabelle 25: Darstellung der Werte von Thrombozyten und Hämatokrit der Kinder mit und ohne Hirnblutung im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009; Parameter: Median (Minimum-Maximum); Einheiten: Hämatokrit in %; Thrombozyten in Tausend/ μ l

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH I-IV (n=109)	p-Wert
Hämatokrit 1. Wert	0,4 (0,19-0,59)*	0,4 (0,25-0,59) ⁺	0,39 (0,19-0,58)	0,483
Thrombozyten bei Aufnahme	206 (14-414)*	210 (14-414) ⁺	203 (24-393)	0,6
Thrombozytopenie (bei Aufnahme <150)	65 (23,3%)*	40 (23,5%) ⁺	25 (22,9%)	0,888

*278 gültige Fälle, ⁺169 gültige Fälle

Pharmakotherapie in den ersten 72h

Tabelle 26: Darstellung der Anzahl der Kinder im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009, die in den ersten 72 Lebensstunden die aufgelistete Therapie erhalten haben.

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH I-IV (n=109)	p-Wert
Antibiose	276 (98,9%)	168 (98,8%)	108 (99,1%)	0,838
Morphin	126 (45,2%)	56 (32,9%)	70 (64,2%)	<0,001
Katecholamine	221 (79,2%)	116 (68,2%)	105 (96,3%)	<0,001
Surfactant	190 (68,1%)	96 (56,5%)	94 (86,2%)	<0,001
Phenobarbital	214 (76,7%)	113 (66,5%)	101 (92,7%)	<0,001
Norcuron	53 (19%)	25 (14,7%)	28 (25,7%)	0,023

Gabe von Volumen/Bicarbonat/Erythrozytenkonzentraten

Tabelle 27: Darstellung der Anzahl der Kinder im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009, die in den ersten 72 Lebensstunden die aufgelistete Therapie erhalten haben: Verabreichung von Volumen/Bicarbonat und Erythrozytenkonzentraten; Median (Minimum-Maximum); Angabe in ml/kg KG in den ersten 72h kumulativ

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH I-IV (n=109)	p-Wert
Volumengabe	24 (0-190)	20 (0-190)	30 (0-130)	<0,001
Bicarbonatgabe	2,5 (0-45)	1,85 (0-45)	5 (0-38,8)	<0,001
Bluttransfusion	9 (0-96)	0 (0-79)	21 (0-96)	<0,001

Sonstiges

Tabelle 28: Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämie, einem behandlungsbedürftigen persistierenden Ductus arteriosus (PDA), einer Lungenblutung oder eines Air-Leak-Syndroms bei den Kindern mit und ohne Hirnblutung (IVH I-IV) im Ulmer Gesamtkollektiv von Frühgeborenen ≤ 28 Schwangerschaftswochen im untersuchten Zeitraum von 2004 bis 2009.

	Gesamtkollektiv (n=279)	Keine IVH (n=170)	IVH I-IV (n=109)	p-Wert
Hypoglykämie während der ersten 72h	33 (11,8%)	18 (10,6%)	15 (13,8%)	0,424
Behandlungsbedürftiger PDA im Verlauf	127 (45,5%)	68 (40,0%)	59 (54,1%)	0,021
Lungenblutung im Verlauf	18 (6,5%)	4 (2,4%)	14 (12,8%)	0,001
Pneumothorax im Verlauf	22 (7,9%)	8 (4,7%)	14 (12,8%)	0,014

3.2 Logistische Regression

3.2.1 Modell 1

Bei einer Gesamtfallzahl von 275 Kindern wurden 169 Kinder ohne Hirnblutung 106 Kindern mit Hirnblutung Grad I-IV gegenübergestellt. Dieses Modell soll Hinweise geben, welche Risikofaktoren Einfluss auf das Auftreten von Hirnblutungen Grad I-IV haben. Zunächst wurde von allen oben genannten Faktoren eine beschreibende Statistik gemacht, um Häufigkeiten darzustellen. Jeder Faktor wurde dann einzeln hinsichtlich seines Einflusses auf die Zielvariable betrachtet. Um die Anzahl der Faktoren für das multiple Modell möglichst zu reduzieren, wurden alle Faktoren mit $p > 0,1$ ausgeschlossen.

Tabelle 29: p-Werte der einzelnen ausgewählten Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen der logistischen Regressionsanalyse. Einzelne Betrachtung jedes Risikofaktors hinsichtlich seines Einflusses auf die Zielvariable. PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck; CRP: C-reaktives Protein

	Gesamtkollektiv (n=275)	Keine IVH (n=169)	IVH I-IV (n=106)	P-Wert
Lungenreife min. eine Gabe	263/275 (95,6%)	165/169 (97,6%)	98/106 (92,5%)	0,025
Sektio	203/275 (73,8%)	127/169 (75,1%)	76/106 (71,7%)	0,874
Amnioninfektionssyndrom	149/275 (54,2%)	88/169 (52,1%)	61/106 (57,5%)	0,499
Pneumothorax	22/275 (8%)	8/169 (4,7%)	14/106 (13,2%)	0,014
Mehrlingsgravidität	68/275 (24,7%)	33/169 (19,5%)	35/106 (33,0%)	0,013
MAD bei Aufnahme [mmHg]	Median: 28 Mean: 29,17	Median: 28 Mean: 30,51	Median: 27 Mean: 27,03	<0,001
5 Minuten Apgar	Median: 9 Mean: 8,36	Median: 9 Mean: 8,73	Median: 8 Mean: 7,76	<0,001
Gestationsalter in Tagen	Median: 179 Mean: 179,28	Median: 181 Mean: 180,59	Median: 177 Mean: 177,19	0,0055
PaCO _{2max} erste 72h [mmHg]	Median: 63 Mean: 63,42	Median: 57 Mean: 59,77	Median: 68,5 Mean: 69,25	<0,001
Infektion (CRP>20mg/dl erste 72h)	67/275 (24,4%)	30/169 (17,8%)	37/106 (34,9%)	0,002

Hierbei zeigt sich, dass die Faktoren Sektio und Amnioninfektionssyndrom aufgrund eines p-Wertes $> 0,1$ nicht in die Berechnung der multiplen Regression eingehen. Anschließend wurde das multiple Modell mit den oben genannten verbleibenden Faktoren gerechnet. Es wurden

wiederum die p-Werte bestimmt, diesmal wurde das Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt. Dieses Modell soll nun zeigen, welche potenziellen Einflussfaktoren eine Rolle bei der Entstehung von Hirnblutungen Grad I-IV vermuten lassen und zwar unter Berücksichtigung aller anderen ausgewählten Parameter. In der multiplen Regression ergaben sich folgende p-Werte für die einzelnen Faktoren:

Tabelle 30: p-Werte aller Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen der logistischen Regressionsanalyse. Betrachtung jedes Faktors hinsichtlich seines Einflusses auf die Zielvariable unter Berücksichtigung aller anderen Faktoren. PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck; CRP: C-reaktives Protein

	p-Wert
Lungenreife (1 oder 2 Gaben)	0,026
PaCO _{2max} erste 72h [mmHg]	0,001
5 Minuten Apgar	0,007
MAD bei Aufnahme [mmHg]	0,011
Pneumothorax	0,455
Mehrlingsgravidität	0,029
Gestationsalter in Tagen	0,524
Infektion (CRP>20mg/dl erste 72h)	0,13

Wie obige Tabelle zeigt, sind die Faktoren Pneumothorax, Gestationsalter und Infektion nicht signifikant und haben somit als Risikofaktoren keine unabhängige Bedeutung. Für die verbleibenden Faktoren können die Odds Ratios als Maß für die Stärke des Zusammenhangs mit dem Auftreten von Hirnblutungen Grad I-IV bestimmt werden.

Tabelle 31: p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall der Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit $p < 0,05$ nach Rechnung des multiplen Modells. PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck

	p-Wert	OR	95%Konfidenzintervall
Lungenreife mindestens 1 Gabe	0,026	0,28	0,09-0,86
PaCO _{2max} erste 72h [mmHg]	0,001	1,04	1,02-1,07
5 Minuten Apgar	0,007	0,74	0,6-0,92
MAD bei Aufnahme [mmHg]	0,011	0,94	0,9-0,99
Mehrlingsgravidität	0,029	2,1	1,08-4,09

Lungenreife: Das Durchführen einer Lungenreifeinduktion senkt das Risiko für eine IVH um den Faktor 0,28.

PaCO_{2max}: Der Anstieg des Kohlendioxid Partialdruckes um eine Einheit erhöht das Risiko für eine IVH um den Faktor 1,04.

5 Minuten Apgar: Der Anstieg des Apgar Wertes um eine Einheit senkt das Risiko für eine IVH um den Faktor 0,74.

MAD: Der Anstieg des MAD um eine Einheit senkt das Risiko für eine IVH um den Faktor 0,94.

Mehrlingsgravidität: Der Parameter Mehrlingsgravidität=ja erhöht das Risiko auf eine IVH um den Faktor 2,1.

3.2.2 Modell 2

Bei gleich bleibender Fallzahl von 275 Kindern wurden in dieser Berechnung alle Faktoren auf das Auftreten von Hirnblutungen Grad III und IV modelliert. Daraus ergibt sich mit 47 eine relativ geringe Fallzahl von an Hirnblutung III und IV betroffenen Kindern, so dass die Ergebnisse hier sehr vorsichtig und allenfalls orientierend interpretiert werden dürfen.

Wie in Modell 1 wurde auch hier zunächst für alle Faktoren eine beschreibende Statistik gemacht und anschließend wurden die p-Werte der Einzelfaktoren bestimmt, um die Auswahl für die multiple Regression zu treffen. Auswahlkriterium war wieder ein p-Wert von $>0,1$.

Tabelle 32: p-Werte der einzelnen ausgewählten Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen der logistischen Regressionsanalyse. Einzelne Betrachtung jedes Faktors hinsichtlich seines Einflusses auf die Zielvariable. PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck; CRP: C-reaktives Protein

Risikofaktor	Gesamtkollektiv (n=275)	Keine IVH, IVH I, II (n=228)	IVH III, IV (n=47)	p-Wert
Lungenreife	263/275 (95,6%)	220/228 (96,5%)	43/47 (91,5%)	0,017
Sektio	203/275 (73,8%)	169/228 (74,1%)	34/47 (72,3%)	0,634
Amnioninfektions-syndrom	149/275 (54,2%)	123/228 (53,9%)	26/47 (55,3%)	0,813
paCO ₂ max erste 72h [mmHg]	Median: 63 Mean: 63,42	Median: 60 Mean: 61,28	Median: 71 Mean: 73,81	<0,001
5 Minuten Apgar	Median: 9 Mean: 8,36	Median: 9 Mean: 8,58	Median: 8 Mean: 7,26	<0,001
MAD bei Aufnahme [mmHg]	Median: 28 Mean: 29,17	Median: 28 Mean: 30,04	Median: 26 Mean: 24,94	<0,001
Pneumothorax	22/275 (8%)	14/228 (6,1%)	8/47 (17,0%)	0,028
Mehrlingsgravidität	68/275 (24,7%)	52/228 (22,8%)	16/47 (34,0%)	0,037
Gestationsalter in Tagen	Median: 179 Mean: 179,28	Median: 180 Mean: 180,10	Median: 176 Mean: 175,30	0,001
Infektion (CRP>20mg/dl erste 72h)	67/275 (24,4%)	48/228 (21,1%)	19/47 (40,4%)	0,007

Anschließend wurde mit den sieben verbleibenden Faktoren das multiple Modell gerechnet, wobei sich folgende p-Werte zeigten:

Tabelle 33: p-Werte aller Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen der logistischen Regressionsanalyse. Betrachtung jedes Faktors hinsichtlich seines Einflusses auf die Zielvariable unter Berücksichtigung aller anderen Faktoren. PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck; CRP: C-reaktives Protein

Risikofaktor	p-Wert
Lungenreife ja/nein	0,48
PaCO ₂ max erste 72h [mmHg]	<0,001
5 Minuten Apgar	0,009
MAD bei Aufnahme [mmHg]	<0,001
Pneumothorax ja/nein	0,939
Mehrlingsgravidität ja/nein	0,16
Gestationsalter	0,278
Infektion(CRP>20mg/dl erste 72h)	0,612

Für alle Faktoren mit p-Werten <0,05 wurde jeweils wieder die Odds Ratio bestimmt, anhand derer nun Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs der Risikofaktoren mit dem Auftreten von Hirnblutungen Grad 3 und 4 gemacht werden können. So zeigt sich im zweiten Modell, dass sich nur für die verbleibenden Faktoren in folgender Tabelle die Odds Ratios sinnvoll interpretieren lassen:

Tabelle 34 : p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall der Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit p<0,05 nach Rechnung des multiplen Modells. PaCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; MAD: Mittlerer arterieller Druck

	p-Wert	OR	95%Konfidenzintervall
PaCO ₂ max ersten 72h [mmHg]	<0,001	1,06	1,03-1,09
5 Minuten Apgar	0,009	0,74	0,6-0,93
MAD bei Aufnahme [mmHg]	<0,001	0,87	0,81-0,94

PaCO₂max: Der Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes um eine Einheit erhöht das Risiko für eine IVH um den Faktor 1,06.

5 Minuten Apgar: Der Anstieg des 5 Minuten Apgar Wertes um eine Einheit senkt das Risiko für das Entstehen einer IVH um den Faktor 0,74.

MAD: Der Anstieg des MAD um eine Einheit senkt das Risiko für eine IVH um den Faktor 0,87.

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Faktoren

Inzidenz von Hirnblutungen bei Frühgeborenen

In der vorliegenden Studie liegt die Inzidenz für das Auftreten einer Hirnblutung bei Frühgeborenen $\leq 28+0$ SSW über die Jahre 2004-2009 betrachtet insgesamt bei 39,1%. Wichtig hierbei ist zwischen den einzelnen Blutungsgraden zu unterscheiden, da das spätere Outcome des Kindes stark vom Blutungsgrad abhängig ist. Die Inzidenz für schwergradige Hirnblutungen (Grad III und IV) beträgt in der vorliegenden Studie 17,9%. Eine Studie aus dem Jahre 1984, in der 460 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2250g untersucht wurden, ergibt ebenfalls eine Inzidenz für IVH von 39%. [61] In der Literatur werden zum Teil höhere Inzidenzen genannt. Vor allem Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre betrug die Inzidenzen für Hirnblutungen bei Frühgeborenen 40-50%. [73, 110] So ergibt sich beispielsweise in einer Studie aus dem Jahre 1986 von Kirks und Bowie eine Inzidenz von 44% bei Frühgeborenen <32 SSW. Von 742 untersuchten Frühgeborenen trat bei 20% eine Grad I Blutung auf, bei 10% eine Grad II Blutung, bei 7% eine Grad III Blutung und bei weiteren 7% eine Grad IV Blutung. [50] Spätere Studien zeigen niedrigere Inzidenzen für Hirnblutungen bei Kindern <1500 g, die in einer Untersuchung von 1991-1999 von Horbar et al etwa bei 20-25% für das Auftreten aller Schweregrade liegen. [44] Zuletzt werden noch niedrigere Inzidenzen beschrieben. In einer großen Untersuchung von Daten der Peri- und Neonatalerhebung Sachsen der Jahre 2001 bis 2005 liegt die Inzidenz für Blutungen Grad I-IV bei Kindern <32 Schwangerschaftswochen und <1500 g bei 19,97%. [108]

Die im Vergleich zu diesen Zahlen höhere Hirnblutungsinzidenz in unserer Studie lässt sich durch das unterschiedliche Studiendesign erklären. In der hier durchgeführten Studie wurden Kinder ≤ 28 SSW untersucht, das durchschnittliche Geburtsgewicht lag hier bei 740g. Studien, die Kinder <1500 g untersuchen, schließen also mehr reifere Kinder mit ein, woraus sich niedrigere Blutungsinzidenzen ergeben. Die insgesamt jedoch niedrigeren Inzidenzen in neueren Studien lassen sich mit dem enormen technischen Fortschritt in der neonatologischen Intensivmedizin und dem intensiven Forschen an Risikofaktoren für Hirnblutungen in den vergangenen Jahren erklären.

Geburtsgewicht, Körperlänge und Gestationsalter

Das durchschnittliche Gestationsalter in Tagen lag im untersuchten Gesamtkollektiv bei 179 Tagen. In der Gruppe der Kinder ohne IVH lag der Median des Geburtsgewichts bei 181 Tagen, in der Gruppe der Kinder mit schwergradigen Hirnblutungen Grad III und IV bei 176 Tagen. ($p=0,004$) Wie auch das Gestationsalter spiegelt das Geburtsgewicht den Reifegrad eines Kindes wieder und korreliert mit dem Auftreten von Hirnblutungen. Das Geburtsgewicht im Gesamtkollektiv lag bei 740g, ebenso der Median des Geburtsgewichts in der Gruppe der Kinder ohne IVH. In der Gruppe der Kinder mit IVH I-IV sowie der Gruppe mit IVH III und IV lag der Median jeweils bei 710g. Trotz des durchschnittlich niedrigeren Gestationsalters in der Gruppe der Kinder mit schwergradigen Hirnblutungen zeigte sich in der logistischen Regression bei der Rechnung des multiplen Modells hierfür keine statistische Signifikanz. ($p=0,535$)

Die Beobachtung, dass mit abnehmendem Gestationsalter und niedrigerem Geburtsgewicht sowie abnehmender Körperlänge ein größeres Hirnblutungsrisiko besteht, wurde in der Literatur in vielfacher Weise beschrieben und lässt sich auf eine größere Unreife des Gehirns bei niedrigerem Gestationsalter pathophysiologisch erklären. [11, 12, 41, 73, 94, 96, 99, 110] So zeigt eine Studie von Sheth aus dem Jahr 1998 eine deutliche Zunahme des IVH-Risikos mit abnehmendem Geburtsgewicht. In dieser Studie mit 1950 Kindern mit einem Geburtsgewicht ≤ 2250 g liegt die Inzidenz einer IVH bei einem Geburtsgewicht von 1551-2250g bei 1,4%, bei einem Geburtsgewicht von 1001-1250g bei 15,8% und bei einem Geburtsgewicht < 750 g bereits bei 31,5%. [96] Auch Shankaran et al. untersuchten 4795 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. Hier war ein Anstieg des Anteils der schwergradigen Blutungen mit abnehmendem Gestationsalter bis auf 34% zu beobachten. [94] Burstein et al. fanden sogar eine Inzidenz für IVH von 44% bei den Kindern unter 1500g Geburtsgewicht. [12] Die unterschiedlichen Inzidenzen sind am ehesten in unterschiedlichen Studiendesigns und dem Zeitpunkt der Studie begründet. So weisen die einzelnen Studien unterschiedlich große Kollektive, verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien, Risikozusammensetzungen und Untersuchungszeitpunkte auf. Die Gesamtinzidenz der Blutungen geht in den letzten Jahren zurück. Insgesamt zeigt sich aber weiterhin die einheitliche Tendenz, dass besonders die kleinsten Frühgeborenen und die mit dem niedrigsten Gestationsalter die höchsten Hirnblutungsraten aufweisen. Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht und der damit verbundene Reifegrad des Kindes stellen also einen wesentlichen Risikofaktor für IVH bei Frühgeborenen dar. Daraus sollte geschlossen werden,

dass die betroffenen Kinder möglichst in einem Perinatalzentrum mit der Möglichkeit der optimalen Erstversorgung geboren werden.

SGA

In der vorliegenden Studie wurden 50 (17,9%) der insgesamt 279 Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung geboren (SGA). Dies bedeutet, dass deren Geburtsgewicht bezogen auf das Schwangerschaftsalter unter der 10. Perzentile lag. Diese wachstumsretardierten Feten haben deutlich mehr Probleme der Kreislaufregulation als eutrophe Kinder. Im Falle einer Hypoxie sind die SGA Kinder daher nicht oder nur ungenügend in der Lage, durch Kreislaufgegenregulation wie beispielsweise durch Herzfrequenzreaktion eine Situation der Sauerstoffmangelversorgung zu kompensieren. Somit führt die Kombination aus Azidose und intrauteriner Wachstumsretardierung zu einem erhöhten Hirnblutungsrisiko. [47] Hesser et al. beispielsweise beschreiben eine Korrelation zwischen SGA und dem hierbei vermehrten Auftreten einer Hirnblutung. [36] Auch in der Dissertation von Frau Sefkow-Stroh wird die Hypothese bestätigt, dass die Kombination aus SGA und Azidose bei Frühgeborenen eine erhöhte Hirnblutungsrate nach sich zieht. [92] In der vorliegenden Studie lagen 11,9% aller Kinder mit Hirnblutung mit dem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, von allen Kindern mit schwergradigen Hirnblutungen Grad III und IV waren es 4%. ($p=0,037$) Jedoch ist die Fallzahl der SGA Kinder in unserer Studie zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Mehrlingsgravidität

In der vorliegenden Studie waren 71 (25,5%) der untersuchten Kinder Mehrlinge. Von diesen 71 Kindern erlitten 37 Kinder eine Hirnblutung (52,1%), während bei 34 Kindern (47,9%) keine Hirnblutung diagnostiziert wurde. ($p= 0,009$) Im Modell 1 der hier durchgeführten logistischen Regression zeigte sich für den Faktor Mehrlingsgravidität ein p-Wert von 0,034, was die Berechnung der Odds Ratio als Maß für die Stärke des Zusammenhangs erlaubte. Es ergab sich eine Odds-Ratio von 2,05. Dies lässt die Interpretation zu, dass der Faktor Mehrlingsgravidität das Risiko für eine IVH Grad I-IV um den Faktor 2,05 erhöht. Im Modell 2 der logistischen Regression zeigte sich kein signifikanter p-Wert, sodass hier keine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs von Mehrlingsgravidität mit besonders schwergradigen Hirnblutungen Grad III und IV gemacht werden kann. Somit lässt sich vorsichtig interpretieren, dass im vorliegenden Kollektiv der Faktor Mehrlingsgravidität die Chance auf das Auftreten einer Hirnblutung Grad I-IV erhöht, jedoch nicht mit dem Auftreten

schwergradiger Hirnblutungen Grad III und IV korreliert. Da mit der Mehrlingsgravidität an sich meist schon eine kürzere Schwangerschaftsdauer und oftmals eine pathologische Kindslage sowie andere Risikofaktoren vergesellschaftet sind, kann dieser Faktor auch ein Marker für das Vorhandensein anderer Risikofaktoren sein. Es soll daher nochmals darauf hingewiesen werden, dass im vorliegenden Fall in der logistischen Regression andere wesentliche Risikofaktoren wie z.B. das Gestationsalter bewusst mitberücksichtigt wurden. In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen zur Mehrlingsgravidität als Risikofaktor für IVH. So stellen Donovan et al. keinen Unterschied zwischen frühgeborenen Zwillingen und entsprechend frühgeborenen Einlingen fest. [20] Dahingegen weisen Perlman et al. auf ein besonders hohes Hirnblutungsrisiko von frühgeborenen Zwillingen in den ersten Tagen nach der Geburt hin. [80]

4.2 Geburtshilfliche Parameter

Entbindungsmodus:

In der durchgeführten Studie zeigten sich bezüglich des Geburtsmodus keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Hirnblutungen. Es wurden im untersuchten Kollektiv insgesamt 72 Kinder (25,8%) vaginal entbunden, 207 Kinder (74,2%) kamen per Kaiserschnitt zur Welt. Hier wurde nochmals unterteilt in primäre (72 Kinder) und sekundäre Sektio (135 Kinder). In der Gruppe der Kinder ohne Hirnblutung kamen 24,7% der Kinder auf natürlichem Weg zur Welt, während 75,3% per Schnittentbindung geboren wurden. In der Gruppe der Kinder mit Hirnblutungen ist der Unterschied 27,5% versus 72,5%. Auch in beiden Modellen der logistischen Regression zeigte sich keine Signifikanz bezüglich eines unterschiedlichen Hirnblutungsrisikos bei vaginal und per Sektio entbundenen Kindern. ($p=0,874$ in Modell 1, $p=0,634$ in Modell 2)

In der Literatur zeigen sich widersprüchliche Angaben hierzu. Während in einer Studie mit 1765 Frühgeborenen unter 1500g von Malloy et al. wie auch in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Entbindungsmodus und dem Auftreten von IVH gezeigt wurde [58], gibt es auch Daten, die dafür sprechen, dass eine Sektio caesarea das Risiko für Hirnblutungen bei Frühgeborenen im Vergleich zur vaginalen Entbindung senkt. So zeigt eine große prospektive Studie von Leviton et al. eine höhere Hirnblutungsrate bei vaginal entbundenen Kindern, als bei per Kaiserschnitt entbundenen Frühchen. Zudem ergab diese Studie ein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer vorausgegangenen Wehendauer von 12h unabhängig vom Entbindungsmodus. Außerdem wurde eine höhere Blutungsinzidenz bei

Kindern von Frauen festgestellt, die vor dem Kaiserschnitt bereits Wehen hatten. Die Inzidenz korrelierte hierbei mit der Wehendauer. [53] Zwei aktuellere Studien zeigen ein geringeres Hirnblutungsrisiko für nach elektiver Sektio geborene Kinder. [39, 83] In einer anderen großen Studie von Shankaran et al. wurde bei 4795 Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g ein signifikant erhöhtes Auftreten von Grad III und IV Blutungen bei vaginal entbundenen Kindern im Vergleich zum Kaiserschnitt beobachtet. [94] Dieser Trend für die primäre Sektio zeigt sich auch in unserer Studie, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Anderson et al. beschreiben, dass eine Sektio vor Wehenbeginn im Vergleich zur vaginalen Entbindung zwar nicht die Inzidenz der Hirnblutungen senkt, jedoch deutlich weniger Blutungen zu schwergradigen Blutungen Grad 3 und 4 fortschreiten. [2] Es wird deutlich, dass nicht nur der Geburtsmodus an sich, sondern auch das Vorhandensein von Wehen und die Wehendauer eine große Rolle spielen, wie auch zwei große Studien von Wylie et al. und Riskin et al. aus dem Jahre 2008 zeigen. [87, 111] Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zwar eine präventive Sektio caesarea als protektive Maßnahme diskutiert wird, jedoch die Studienergebnisse nicht eindeutig dafür sprechen und die Datenlage nicht ausreichend für eine generelle Empfehlung für eine Schnittentbindung als Maßnahme zur Risikoreduktion von IVH bei Frühgeborenen ist.

Kindslage:

Knapp über die Hälfte der Kinder unseres Kollektivs (51,3%) wurden aus Schädellage geboren, 36,9% aus Beckenendlage und 11,8% aus Querlage. Dabei war der Anteil der Kinder mit Hirnblutungen in der Gruppe der aus Beckenendlage geborenen Kinder verhältnismäßig am größten (42,7% versus 37,7% in der Gruppe der Kinder, die aus Schädellage geboren wurden und 33,3% in der Gruppe der Kinder, die aus Querlage entbunden wurden). Signifikante Unterschiede zeigten sich hierbei jedoch nicht. In der Literatur findet sich in einer Studie von Shankaran et al. eine höhere Inzidenz schwerstgradiger Blutungen bei vaginal entbundenen Kindern aus Beckenendlage, so dass in diesem Fall eine Sectio caesarea als protektive Maßnahme in Betracht gezogen werden muss. [94]

4.3 Geburtshilfliche Risikofaktoren

Präeklampsie/ HELLP-Syndrom

Von allen Müttern, deren Daten in die vorliegende Studie gingen, erlitten 35 Frauen (12,5%) eine Präeklampsie, 20 (7,2%) ein HELLP Syndrom. Ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko

bei Kindern von Müttern mit Präeklampsie/HELLP Syndrom konnte nicht festgestellt werden. Auch in der Vergangenheit konnte in der Mehrzahl der Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen HELLP Syndrom, Präeklampsie und intrazerebralen Hämorrhagien bei Frühgeborenen festgestellt werden. [19, 63] Vielmehr stellen die Präeklampsie und das HELLP Syndrom einen Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit an sich dar.

Pathologisches CTG

Das CTG, welches simultan die kindliche Herzfrequenz und die mütterliche Wehentätigkeit aufzeichnet, dient der frühzeitigen Erkennung einer intrauterinen Hypoxie des Kindes. Zwar weist das CTG zuverlässig intrauterine Mangelzustände ante partum nach, jedoch ist es wenig spezifisch im Hinblick auf die Ursache für diese Mangelzustände. Das pathologische CTG kann infolgedessen nicht als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer IVH gesehen werden, es muss vielmehr im Zusammenhang mit anderen geburtshilflichen Risikofaktoren, Gestationsalter und Azidosegrad des Kindes betrachtet werden.

Im untersuchten Kollektiv war bei 114 Kindern (40,9%) ein pathologisches CTG abgeleitet worden. Von diesen 114 Kindern erlitten 39 Kinder (34,2%) eine Hirnblutung, während bei 65,8% keine Hirnblutung auftrat. ($P=0,167$) In der Literatur finden sich hierzu sehr unterschiedliche Angaben. Hesser et al. konnten 1997 zwar einen Zusammenhang zwischen CTG Veränderungen und intrakraniellen Echogenitätsvermehrungen feststellen, jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen pathologischem CTG und IVH. [36] Während de Vries et al. einen Zusammenhang zwischen pathologischem CTG und IVH bei Frühgeborenen nachweisen konnten [19], fanden Casey et al. keinen Zusammenhang zwischen fetalen Herzfrequenzschwankungen und dem späteren Auftreten einer IVH. [13]

Amnioninfektionssyndrom/ postpartale Infektion

Das Amnioninfektionssyndrom bezeichnet meist ascendierende Infektionen, die die Frucht, die Eihäute, die Plazenta und das Fruchtwasser betreffen können. Die häufigste Ursache für ein AIS ist ein vorzeitiger Blasensprung, wie er auch in unserem Kollektiv bei 31,2% der Fälle vorkam. In Folge des AIS kann es zu schweren Infektionen des Neugeborenen kommen. Pathophysiologisch lässt sich eine erhöhte Hirnblutungsrate bei Kindern von Müttern mit Chorioamnionitis über eine Erhöhung des kindlichen IL-6 erklären. Der durch die Infektion ausgelöste IL-6 Anstieg bewirkt eine Vasodilatation im kindlichen Gefäßbett und führt somit zu einem Blutdruckabfall und einer verminderten zerebralen Perfusion. [34, 113]

Im untersuchten Kollektiv wurden 149 Kinder (53,4%) bei mütterlichem Amnioninfektionssyndrom geboren. 59,1% dieser 149 Kinder entwickelten keine Hirnblutung, während es bei 40,9% der 149 Kinder zu einer Hirnblutung kam ($p=0,493$). Aufgrund eines p -Wertes größer 0,1 wurde der Faktor AIS nicht in die Berechnung der logistischen Regression einbezogen.

Trotz mangelnder statistischer Signifikanz in der vorliegenden Studie ist die mütterliche Infektion ein nicht zu vernachlässigender Risikofaktor bei der Entstehung von IVH. Dies wird in Studien von Salafia et al. [90] oder Damman et al. [16] bestätigt. In beiden Arbeiten, sowie in aktuelleren Studien und einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2010 [95, 97] wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hirnblutung und mütterlicher Infektion beschrieben. Somit sind im geburtshilflichen Vorgehen ursächliche Faktoren wie vaginale Infektionen, vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und im Falle einer Infektion die Tokolyse kritisch zu überdenken.

Eine Infektion mit einem CRP-Wert $>20\text{mg/dl}$ in den ersten 72 Lebensstunden war bei insgesamt 67 (24%) der Kinder nachzuweisen. Auffallend hierbei ist, dass 44,8% dieser 67 Kinder keine Hirnblutung entwickelten, während es bei 55,2% der betroffenen Kinder zu einer IVH kam. ($P=0,002$) Bei insgesamt sechs Kindern lag eine positive Blutkultur (ausgeschlossen Wachstum von *Staphylokokkus epidermidis*) vor. Fünf dieser sechs Kinder entwickelten eine IVH. ($P=0,012$) Die Fallzahl war leider zu gering, um den Faktor Sepsis bei positiver Blutkultur mit in die logistische Regression einzubeziehen. Der Faktor Infektion (CRP $>20\text{mg/dl}$ in den ersten 72 Lebensstunden) wurde in die Regression eingerechnet. Zwar war er als Einzelfaktor betrachtet signifikant, unter Berücksichtigung aller anderen Faktoren zeigte sich dann keine statistische Signifikanz mehr für diesen Faktor. Trotzdem sprechen unsere Zahlen sowie Daten aus der Literatur dafür, dass eine Sepsis in den ersten Lebenstagen eine bedeutende Rolle beim Auftreten einer IVH spielt.

Lungenreife mittels Glukokortikoiden

Erst seit den achtziger Jahren besteht die Empfehlung der Gabe von Glukokortikoiden in der Schwangerschaft bei drohender Frühgeburtlichkeit, was vorher lange Zeit umstritten war. In einer Studie aus dem Jahr 1999 von Baud et al., in der Kinder von zwei Gruppen von Frauen jeweils mit und ohne mütterlicher Kortikoidgabe untersucht wurden, konnten deutliche Unterschiede bezüglich Gestationsalter, Auftreten von Atemnotsyndrom, Applikation von Surfactant und Auftreten von schwergradigen Hirnblutungen gezeigt werden. Es wurden nämlich signifikant weniger Hirnblutungen bei Kindern von Frauen nach Kortikoidgabe

beobachtet. [7] Zahlreiche weitere Studien und Metaanalysen über den Einsatz von Kortikosteroiden zeigen, dass nach Kortikoidgabe die Inzidenz von Hirnblutungen signifikant reduziert wird. [8, 15, 112] Auch Shankaran et al. fanden 1996 eine häufigere Verabreichung von Steroiden in der Kontroll- versus der untersuchten Hirnblutungsgruppe. [94] Es konnte auch in der vorliegenden Studie im untersuchten Ulmer Kollektiv eine ähnliche Beobachtung gemacht werden. In der logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass der Faktor Lungenreife (mindestens eine Gabe) einen protektiven Faktor in Bezug auf das Auftreten von Hirnblutungen darstellt. Das Durchführen einer Lungenreife senkte in unserem Kollektiv die Chance für das Auftreten einer IVH Grad I-IV um den Faktor 0,31 ($p=0,036$). Im Bezug auf das Auftreten schwergradiger Hirnblutungen Grad III und IV konnte kein signifikantes Sinken des Blutungsrisikos gezeigt werden. ($p=0,488$)

4.4 Postpartale kindliche Parameter, Komplikationen und Therapie

Apgar-Werte

Der Apgar Score ist ein wichtiges standardisiertes klinisches Kriterium zur Beurteilung eines neugeborenen Kindes. Niedrige Apgarwerte korrelieren häufig mit perinataler Asphyxie und somit auch der neonatalen Morbidität und Mortalität. [35, 47] Was den Zusammenhang zwischen erhöhtem Hirnblutungsrisiko und niedrigen Apgarwerten anbelangt, so finden sich in der Literatur unterschiedliche Aussagen. Lou konnte beispielsweise feststellen, dass ein niedriger 1 Minuten Apgarwert als Zeichen einer perinatalen Asphyxie mit einer gestörten zerebralen Autoregulation korreliert und somit von Bedeutung für intraventrikuläre Blutungen ist. [57] Auch einige andere Autoren konnten mit abnehmendem 1 Minuten Apgar einen Anstieg der Hirnblutungshäufigkeit bei Frühgeborenen feststellen. [47, 90, 91] Hesser et al. wiederum sehen niedrige Apgarwerte nicht als spezifischen Risikofaktor für intraventrikuläre Blutungen an. [36] In unserer Studie konnte die Bedeutung des Apgarwertes als Risikofaktor für eine IVH beim Frühgeborenen bestätigt werden. Wir untersuchten in der logistischen Regression den 5-Minuten Apgarwert. ($p=0,004$ in Modell 1, $p<0,001$ in Modell 2) Bei der Betrachtung des 5 Minuten Apgarwertes zeigte sich ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko unabhängig vom Blutungsgrad (Modell 1) für Kinder mit niedrigeren Apgarwerten. Es kann vorsichtig interpretiert werden, dass der Anstieg des Apgarwertes um eine Einheit die Chance für eine IVH um den Faktor 0,7 senkt. Auch im Modell 2, wo der Apgarwert als Risikofaktor für schwergradige Hirnblutungen Grad III und IV untersucht wurde, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Hier kann vermutet werden, dass der Anstieg des 5 Minuten Apgarwertes um eine

Einheit die Chance für das Entstehen einer IVH um den Faktor 0,74 senkt. In der Literatur wie auch in unserer Studie finden sich also viele Hinweise dafür, dass der Apgar Score einen gewichtigen prognostischen Aussagewert hinsichtlich des Hirnblutungsrisikos hat. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen einem schlechten postpartalen Zustand eines Kindes und dem Auftreten von Hirnblutungen, der Apgar kann also als Marker für die Schwere der Erkrankung gewertet werden. Ob hierbei eher der 1 Minuten Apgarwert oder der 5 Minuten Apgarwert zur Beurteilung des Risikos verwendet werden soll, unterliegt verschiedenen Aussagen in der Literatur und ist nicht eindeutig geklärt.

Perinatale Asphyxie/ Säure Basen Status

Die peripartale Asphyxie beeinflusst wesentlich die Mortalität und Morbidität eines Kindes. Zur Abschätzung des Ausmaßes der Asphyxie kann der Säure-Basenstatus mit pH-Wert, PaCO₂, PaO₂ und Basenüberschuss als objektives Bewertungskriterium herangezogen werden. In der vorliegenden Studie wurden Daten zu den genannten Blutwerten im Nabelarterienblut und bei Aufnahme auf die Kinderintensivstation und zudem Minima und Maxima einzelner Parameter in den ersten 72 Lebensstunden erhoben. Bezüglich des Nabelarterien pH ließen sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe der Kinder mit IVH und der Gruppe der Kinder ohne IVH feststellen. Auch der BE beider Gruppen war ähnlich, wobei die Kinder, die eine Hirnblutung entwickelten, durchschnittlich einen niedrigeren BE hatten (-3,7 versus -2,9) als die Kinder, die keine Hirnblutung bekamen. (p=0,036). Auch die bei Aufnahme in die Kinderklinik gemessenen Werte zeigten ähnliche Ergebnisse. Bezüglich Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücken im Blut gab es bei Aufnahme kaum Unterschiede in beiden Gruppen. Der niedrigste gemessene pH in den ersten 72 Lebensstunden lag durchschnittlich in der Gruppe der Kinder mit Hirnblutungen leicht unter dem in der Vergleichsgruppe ohne Blutungen. (7,2 versus 7,14). Auffallend war in unserem Kollektiv ein höherer maximaler PaCO₂ bei Kindern mit IVH innerhalb der ersten 72 Lebensstunden. Hier zeigte sich ein Wert von 68mmHg bei den Kindern, die eine Hirnblutung erlitten hatten, im Vergleich zu einem Durchschnittswert von 57mmHg in der Gruppe der Kinder ohne IVH. Dieser Parameter wurde auch in die logistische Regression einbezogen. Aus den Berechnungen kann abgeleitet werden, dass ein erhöhter maximaler Kohlendioxidpartialdruck in den ersten 72 Lebensstunden möglicherweise einen Risikofaktor für eine Hirnblutung darstellt. (P<0,001) Auch im Modell 2 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Der erhöhte PaCO₂ stellt also auch einen Risikofaktor für das Auftreten schwergradiger Hirnblutungen Grad III und IV dar. (p<0,001)

Die in unserer Arbeit gefundenen Ergebnisse spiegeln sich auch in der Literatur wider. Pathophysiologisch spielt der Kohlenstoffdioxidpartialdruck in der Entstehung der Hirnblutungen eine bedeutende Rolle. Er gilt als einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf den zerebralen Blutfluss, welcher wiederum bedeutenden Einfluss auf die zerebrale Autoregulation hat. Kaiser et al. konnten die Bedeutung des CO₂ in Hinblick auf eine gestörte Autoregulation und somit ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen nachweisen. In ihrer Studie untersuchten sie mittels konstantem Monitoring die mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit, den PaCO₂ und den mittleren arteriellen Blutdruck von 43 beatmeten VLBW Kindern in der ersten Lebenswoche. Hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass Hyperkapnie (PaCO₂>55mmHg) mit einer gestörten zerebralen Autoregulation assoziiert ist und somit in Hinblick auf die Entstehung oder Ausdehnung einer IVH unbedingt vermieden werden sollte. [48] In einer weiteren Studie aus Birmingham, veröffentlicht im Jahr 2007, konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass ein erhöhter maximaler PaCO₂ mit einer IVH assoziiert ist. In dieser retrospektiven Analyse wurden die Blutgase von 849 Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 401 und 1250g in den ersten vier Lebenstagen untersucht. Hierbei kamen die Autoren zu dem statistisch signifikanten Ergebnis, dass beide Extreme, also ein hoher maximaler PaCO₂ und ein niedriger minimaler PaCO₂ sowie fluktuierende PaCO₂-Werte mit schwergradigen Hirnblutungen assoziiert sind. [23] Es ist derzeit nicht sicher, ob es sich bei der beschriebenen Assoziation um einen Risikofaktor mit kausalem Zusammenhang handelt, oder ob der höhere PaCO₂ lediglich einen Marker für eine ausgeprägtere respiratorische Erkrankung darstellt. In prospektiven Interventionsstudien an beatmeten Frühgeborenen, bei denen Frühgeborene randomisiert einer milden Hyperkapnie (Zielbereich 45-55mmHg) zugewiesen wurden, um Beatmungsschäden an der Lunge und BPD-Raten zu verringern, wurde kein Unterschied in der IVH-Rate festgestellt. [59, 65, 104] Seit 2008 läuft in Deutschland mit selbiger Fragestellung auch die Phelbi- Studie (Permissive Hypercapnia in Extremely Low Birthweight Infants) an 16 Zentren deutschlandweit. Geplant ist, insgesamt 800 Frühgeborene zu untersuchen, welche dann im korrigierten Alter von 2 Jahren entwicklungsneurologisch nachuntersucht werden.

In der Literatur finden sich bezüglich pH-Wert und BE unterschiedliche Angaben. Jensen et al. konnten in einer prospektiven hirnschallsonographischen Studie an 2781 Neugeborenen zwar einen Zusammenhang von Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen und pH-Wert sowie pCO₂ feststellen, jedoch konnte zwischen BE und Hirnblutungsrate keine Abhängigkeit gefunden werden. [47] Berger et al. konnten ebenfalls keinen Zusammenhang von Hirnblutung mit BE

feststellen, allerdings fanden sie einen signifikant niedrigeren pH-Wert bei Frühgeborenen mit IVH als bei Kindern ohne Blutung. [10]

Insgesamt betrachtet dürfen die einzelnen Parameter sicherlich nicht als eigenständige Risikofaktoren, sondern eher als Marker für die Schwere der Erkrankung angesehen werden. Sie sollten in Zusammenschau mit dem gesamten Säure-Basen-Haushalt sowie anderen Parametern wie Kreislauf oder Infektion gesehen werden.

Hämodynamik: Kreislaufparameter (HF, MAD) und Hämatokrit

Aufgrund der Pathophysiologie der intraventrikulären Blutungen haben in Anbetracht des unreifen Gefäßbettes der Geminalmatrix Veränderungen des zerebralen Blutflusses, des Blutdrucks und des Blutvolumens eine große Bedeutung. Vor allem ein fluktuierender zerebraler und systemischer Blutfluss spielt bei der Entstehung von IVH eine entscheidende Rolle, so dass ein möglichst stabiles Blutflussmuster mit gleichmäßigen diastolischen und systolischen Peaks von Vorteil ist. [75] Aufgrund der einleitend bereits ausführlich beschriebenen gestörten zerebralen Autoregulation von Frühgeborenen [51, 56, 66, 70, 98, 106, 107] kommt auch einem abrupten Anstieg des hydrostatischen Drucks im Kapillarstromgebiet eine wichtige Bedeutung zu. Vor allem Ereignisse, die eine arterielle Hypertonie verursachen, wie pflegerische Eingriffe, tracheales Absaugen, rasche Volumenexpansion, Pneumothorax etc. spielen eine wichtige pathogenetische Rolle. [6, 37, 38, 46, 71, 76, 77, 110]

In der vorliegenden Studie wurde jeweils der MAD bei Aufnahme, nach 12h, sowie der minimale MAD und der maximale MAD in den ersten 72 Lebensstunden bestimmt. Aussagen über fluktuierenden Blutfluss oder gar über die Folgen von Interventionen zur Steigerung des MAD können mit unseren Messungen nicht getroffen werden und bedürfen weiteren, am besten prospektiven Studien, um gezielt Aussagen über Veränderungen des Blutdrucks in Zusammenhang mit anderen Ereignissen treffen zu können. Auffallend in unserem Kollektiv war ein niedrigerer minimaler MAD innerhalb der ersten 72h bei den Kindern, die eine IVH entwickelten, im Gegensatz zu den Kindern, bei denen keine Hirnblutung auftrat. (MAD_{\min} 23 versus MAD_{\min} 19). In unsere logistische Regression wurde der MAD bei Aufnahme als Parameter mit einberechnet und in beiden Modellen zeigte sich, dass ein Anstieg des MAD die Chance auf eine IVH senkt. ($p=0,007$ in Modell 1 und $p<0,001$ in Modell 2) Ein niedriger MAD bei Aufnahme auf die Intensivstation war also häufiger mit dem Auftreten von IVH assoziiert. Eine Studie von Limperopoulos et al. aus dem Jahre 2007 fand entgegen diesem

Trend heraus, dass die üblich definierte arterielle Hypotension nicht mit Hirnläsionen in frühen Ultraschallkontrollen assoziiert ist. [54]

In der vorliegenden Studie zeigten sich bezüglich des Hämatokritwertes zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Hämatokrit der Kinder mit und ohne IVH. Aus der Literatur ist aber bekannt, dass ein erniedrigter Hämatokrit im Hinblick auf einen erhöhten zerebralen Blutfluss eine wichtige Rolle spielen kann. Zwischen zerebralem Blutfluss und Hämatokrit besteht ein inverser Zusammenhang, somit ist bei niedrigem Hämatokrit der arterielle Sauerstoffgehalt und die zerebrale Sauerstoffversorgung erniedrigt. Als Reaktion darauf kommt es zum Anstieg des zerebralen Blutflusses im Gehirn, was wiederum das Auftreten von Hirnblutungen begünstigt. [1, 114]

Bezüglich oben genannter hämodynamischer Effekte gibt es Studien, die ein verspätetes Abnabeln bzw. ein Ausstreichen der Nabelschnur als präventive Maßnahme zur Verringerung der IVH Raten herausfanden. Mercer et al. beschrieben statistisch signifikant niedrigere Hirnblutungsraten bei Kindern, die verspätet (30-45s) abgenabelt wurden im Vergleich zu Kindern, die sofort (5-10s) abgenabelt wurden. Untersucht wurden 72 Kinder <32SSW. [64] Als Ursache für die niedrigere IVH Rate werden hämodynamische Effekte angenommen. Bei Kindern nach spätem Abnabeln ist vermutlich das Blutvolumen stabiler, wodurch eine arterielle Hypotension mit Störung der zerebralen Autoregulation vermieden wird. [67] Auch das Ausstreichen der Nabelschnur, was in einer Studie von Hosono et al. untersucht wurde, hat bedeutende hämodynamische Effekte und reduziert die Anzahl an postnatal nötigen Erythrozytentransfusionen bei den Kindern. [45] Eine große Metaanalyse von 10 Studien aus dem Jahr 2008, die Untersuchungen von insgesamt 454 frühgeborenen Kindern hinsichtlich frühem und spätem Abnabeln umfasst, kommt ebenfalls zu dem statistisch signifikanten Ergebnis, dass späteres Abnabeln um mindestens 30s die Inzidenz von Hirnblutungen senkt. [84]

Thrombozyten

Bei der Untersuchung unseres Kollektivs konnte festgestellt werden, dass die mittlere Thrombozytenzahl bei den Neugeborenen, die eine Hirnblutung entwickelten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation im Schnitt unter der mittleren Thrombozytenzahl der Kinder lag, die keine Hirnblutung entwickelten. (210000 versus 203000 Thrombozyten/ μ l, $P=0,6$) Hierzu gibt es auch in der Literatur Beobachtungen. Setzer et al. untersuchten 58 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und stellten am ersten postpartalen Tag

bei den Kindern mit IVH signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen fest, als bei den Kindern ohne IVH. [93] Auch Mc Donald et al. sowie Rastogi et al. konnten eine Verbindung zwischen dem Auftreten von Hirnblutungen und erniedrigten Thrombozytenzahlen feststellen. [60, 85]

Air-Leak-Syndrom und Lungenblutung

Ein Pneumothorax trat im untersuchten Ulmer Kollektiv bei 7,9% aller Patienten auf. Auffallend war hierbei, dass bei 36,4% der Kinder mit Pneumothorax keine IVH beobachtet wurde und bei 63,6% der betroffenen Kinder eine Hirnblutung auftrat. ($P=0,014$) Es wurde in unserer Studie jedoch nicht explizit bestimmt, ob Pneumothorax oder IVH zuerst diagnostiziert wurden. In der Literatur gibt es einige Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Pneumothorax und einer IVH als kausal erachten. Lipscomb et al. beschrieben, dass von 14 beatmeten Kindern, die einen Pneumothorax hatten, 12 (86%) auch eine IVH entwickelten. [55] In einer weiteren Studie von Dykes et al. wurde die Präsenz von extraalveolärer Luft als ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung einer IVH beschrieben. [22] Hill et al. untersuchten, ob ein Pneumothorax ein Risikofaktor für IVH darstellt. Hierfür wurde die Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri anterior dopplersonographisch bei frühgeborenen Kindern kurz nach dem Auftreten eines Pneumothorax gemessen. Es wurde ein deutlicher Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit kurz nach Auftreten des Pneumothorax festgestellt. Dieser Anstieg korreliert deutlich mit systemischen hämodynamischen Veränderungen, die im Rahmen des Pneumothorax auftreten und die zusammen mit einer Verminderung des venösen Rückflusses durch den gesteigerten intrathorakalen Druck im Sinne einer Einflusstauung den hydrostatischen Druck im Bereich der germinalen Matrix steigern könnten. [38] Eine Lungenblutung trat im untersuchten Kollektiv bei insgesamt 18 Kindern auf. Auffallend hierbei war, dass von diesen 18 Kindern 4 (22,2%) keine IVH entwickelten und bei 14 (77,8%) eine Hirnblutung auftrat. ($P=0,001$) Eine mögliche Erklärung für das auch in der Literatur beschriebene gehäuft gemeinsame Auftreten von IVH und Lungenblutung könnte in einer zu raschen Volumenexpansion liegen. Eine Studie von Ronald et al. aus dem Jahre 1980 beschreibt einen Zusammenhang von IVH mit Volumenexpansion, auch wenn dies nicht mit einem signifikantem Anstieg des arteriellen Blutdrucks vergesellschaftet ist. Durch die Volumengabe kommt es zum Anstieg des zerebralen Blutflusses und kapillären Drucks, was die Ruptur von bereits dilatierten oder leicht vorgeschädigten subependymalen Gefäßen zur Folge hat. Ebenso kann es durch die raschen Volumengaben zu einem Anstieg des zentralen Venendrucks und des Drucks in den

Lungenkapillaren kommen. Dies könnte eine mögliche Erklärung für das oft gemeinsam gehäufte Auftreten von Hirn- und Lungenblutungen bei frühgeborenen Kindern sein. [89] Allerdings muss bedacht werden, dass die Abgrenzung einer echten Lungenblutung von blutigem Trachealsekret retrospektiv sehr schwierig ist, da es hier fließende Übergänge gibt.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, muss beachtet werden, dass die Zuverlässigkeit der Daten abhängig von der Dokumentations Sorgfalt und den schriftlichen Angaben der Ärzte, Krankenschwestern und Hebammen ist.

4.5 Mögliche präventive Ansätze

In Zusammenschau der eingangs beschriebenen Pathophysiologie von intraventrikulären Germinalmatrix Blutungen bei Frühgeborenen, sowie den in der Literatur und in unserer Studie beschriebenen Risikofaktoren wären bezüglich einer IVH Prävention folgende Ansatzpunkte denkbar:

Pränatal ist das wichtigste Ziel die Vermeidung der Frühgeburtlichkeit. Bei jedoch drohender Frühgeburt sollte in utero der Transport aus externen Einrichtungen in ein entsprechendes Perinatalzentrum erfolgen mit dem Ziel der bestmöglichen Versorgung des frühgeborenen Kindes. Eine sinnvolle pränatale pharmakologische Intervention besteht in der mütterlichen Gabe von Kortikosteroiden zur Lungenreifeinduktion beim Kind.

Perinatal sollte ein möglichst optimales Management von Wehen und Geburt erfolgen. Zur Vermeidung eines erhöhten zerebral-venösen Drucks, der in der Pathophysiologie der IVH ebenfalls eine bedeutende Rolle spielt, sollte die Indikation zur Sektio zur Vermeidung lang andauernder Wehen im Rahmen einer vaginalen Geburt überdacht werden. Auch im Falle des fetalen distresses im Rahmen einer Asphyxie sollte aus den genannten Gründen eine großzügige Indikation zur Sektio bestehen. Ebenso sollte bei beginnendem AIS in Anbetracht der eingangs beschriebenen Pathophysiologie und der beschriebenen Studienergebnisse aus der Literatur gegebenenfalls eine frühzeitige Indikation zur Sektio gestellt werden. Eine weitere möglicherweise präventive Maßnahme zur Vermeidung von IVH im perinatalen Management besteht im verspäteten Abnabeln bzw. Ausstreichen der Nabelschnur. [45, 64, 84]

Für das *postnatale* Management spielt zunächst die Erstversorgung im Kreißsaal eine wichtige Rolle. Aus zuvor beschriebenen Gründen sollte im Kreißsaal und in den ersten Lebenstagen vor allem auf die Vermeidung von Hypoxie und exzessiver Hyperkapnie

geachtet werden, bei rasch steigendem PaCO₂ sollte die frühzeitige Intubation erwogen werden. Im weiteren postnatalen Management auf der Intensivstation sollten zur Vermeidung von Fluktuationen und Erhöhung des zerebralen Blutflusses Blutdruckschwankungen, zum Beispiel durch Stimulation oder rasche Volumengaben vermieden werden. Hierzu sollte möglichst das Prinzip des „Minimal Handlings“ angewandt werden, selteneres tracheales Absaugen, seltener und sanftere Pflegerunden sowie Vermeidung von unnötigen Volumenexpansionen sollten Ziel sein. Volumengaben sollten langsam erfolgen. Die Hämodynamik sollte durch Korrektur von Thrombopenien und Koagulopathien möglichst stabilisiert werden. Wie bereits beschrieben traten in Studien bei Patienten mit Thrombopenie häufiger Blutungen auf, somit sollte die Thrombozytengabe frühzeitig erwogen werden.

Um den Zusammenhang einzelner Parameter, speziell Herz-Kreislaufparameter, Säure-Basen-Haushalt und den Verlauf von Laborparametern im Zusammenhang mit dem Auftreten einer IVH genauer zu erfassen, wäre es sinnvoll, weitere prospektive Studien mit entsprechenden gezielten Fragestellungen durchzuführen. Auch ist es nach Betrachtung der Studienergebnisse als sinnvoll zu erachten, im gemeinsamen ärztlichen und pflegerischen Dialog in Fallkonferenzen den Krankheitsverlauf einzelner Frühgeborener bezüglich des Auftretens von Hirnblutungen in Zusammenhang mit den hier untersuchten Parametern zeitnah detailliert zu besprechen, um vermeidbare Risikofaktoren zu minimieren.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse verschiedene peri- und postpartale Parameter erhoben, um Aussagen über mögliche Risikofaktoren für Hirnblutungen bei frühgeborenen Kindern speziell im Ulmer Kollektiv treffen zu können. Untersucht wurden hierfür alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter $\leq 28+0$ Schwangerschaftswochen, die in der Universitätsklinik Ulm vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2009 geboren und erstversorgt wurden. Zum einen wurde eine deskriptive Auswertung aller erhobener Faktoren durchgeführt, außerdem wurde mit einzeln ausgesuchten Parametern in Zusammenarbeit mit der Abteilung der Biometrie der Universität Ulm eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es ergab sich ein Gesamtkollektiv von 279 Kindern, die Inzidenz für das Auftreten einer Hirnblutung lag im Gesamtkollektiv bei 39,1%.

Dass Unreife an sich ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) ist, zeigt sich an der Inzidenz der Blutungen im Gesamtkollektiv, bei dem es sich ausschließlich um Frühchen handelt. Im Vergleich der Kinder mit und ohne Hirnblutung zeigte sich vor allem bei den Kindern mit schwergradigen Blutungen Grad III und IV ein durchschnittlich niedrigeres Gestationsalter. Der Faktor Mehrlingsgravidität erhöhte das Risiko für eine IVH im untersuchten Kollektiv. Entgegen den Erwartungen zu den in der Literatur häufig beschriebenen Vorteilen einer Sectio caesarea als präventive Maßnahme zur Verringerung des Hirnblutungsrisikos konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich des Entbindungsmodus festgestellt werden, allenfalls ein Trend in Richtung weniger IVH unter primärer Sektio. Zur Kindslage ist anzumerken, dass verhältnismäßig der größte Anteil der Hirnblutungen nach Entbindung aus Beckenendlage auftrat, was auch in der Literatur so vorbeschrieben ist. Zwischen geburtshilflichen Parametern wie Präeklampsie, HELLP Syndrom (Haemolysis-elevated liver enzymes-low platelets), Oligohydramnion, Gestationsdiabetes, Cerclage, Plazentainsuffizienz, pathologischem Doppler und Plazenta prävia und dem Auftreten von IVH konnte kein Zusammenhang hergestellt werden, vielmehr stellen die genannten Parameter Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit an sich dar und stehen somit indirekt in Zusammenhang mit IVH des unreifen Gehirns. Auch für den Faktor Amnioninfektionssyndrom ergab sich keine statistische Signifikanz, allerdings konnte ein erhöhtes Auftreten von perinataler Infektion/Sepsis bei Kindern mit Hirnblutungen festgestellt werden. Das Durchführen einer Lungenreife erwies sich als protektiver Faktor im Bezug auf das Auftreten von

Hirnblutungen, wie es auch in der Literatur in vielfacher Weise beschrieben ist. Bei der Untersuchung des Säure-Basen-Haushaltes zeigte sich in unserem Kollektiv vor allem ein höherer maximaler Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO_2) während der ersten 72 Stunden als ungünstiger Parameter bezüglich der Entwicklung von Hirnblutungen. So war ein höherer maximaler PaCO_2 mit einem erhöhten Hirnblutungsrisiko vergesellschaftet sowie auch mit einem erhöhten Risiko für schwergradige Hirnblutungen Grad III und IV. Als weiteren prognostischen Wert bezüglich des Auftretens einer Hirnblutung konnte der 5 Minuten Apgar Wert herausgefunden werden. Niedrigere Werte waren in unserer Studie mit dem vermehrten Auftreten einer IVH vergesellschaftet. Ein niedriger mittlerer arterieller Druck bei Aufnahme auf Intensivstation konnte ebenfalls in Zusammenhang mit einer größeren Hirnblutungsgefahr gebracht werden. In der Literatur spielen bezüglich der Kreislaufparameter auch Schwankungen und abrupte Änderungen in Blutfluss und Blutdruck eine Rolle, welche in unserer Studie nicht untersucht werden konnten. Somit ist der hier untersuchte Kreislaufparameter als einzelner Faktor nur sehr vorsichtig zu interpretieren. In der Literatur werden Erniedrigungen des Hämatokrits und der Thrombozytenzahlen mit dem vermehrten Auftreten von IVH in Zusammenhang gebracht, dies konnte in der hier durchgeführten Studie nicht bestätigt werden. Ein Pneumothorax und eine Lungenblutung traten im hier untersuchten Kollektiv anteilmäßig häufiger in der Gruppe der Kinder mit IVH auf als in der Gruppe der Kinder ohne IVH und können so als mögliche Risikofaktoren gesehen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten viele bereits in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für IVH im Ulmer Kollektiv bestätigen und dienten als Ausgangspunkt für eine berufsgruppenübergreifende und interdisziplinäre Intervention. Bei dieser wurde ein Maßnahmenkatalog entwickelt, der zu einem überarbeiteten peripartalen Management führte und eine Surveillance der Prozessqualität zum Ziel hat.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC: Hemodynamic changes in anemic premature infants: Are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics* 112: 838-845 (2003)
- 2) Anderson GD, Bada HS, Shaver DC, Harvey CJ, Korones SB, Wong SP, Arheart KL, Magill HL: The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1091-1101 (1992)
- 3) Armstrong DL, Sauls CD, Goddard-Finegold J: Neuropathologic findings in short-term survivors of intraventricular hemorrhage. *Am J Dis Child* 141: 617-621 (1987)
- 4) Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, Feldman HA, Ringer SA, Veracruz E, Stewart JE, Soul JS, DiSalvo DN, Volpe JJ, du Plessis AJ: Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 117: 2111-2118 (2006)
- 5) Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E, Soul JS, Volpe JJ, du Plessis AJ: Periventricular hemorrhage infarction: Risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 35: 85-92 (2006)
- 6) Batton DG, Hellmann J, Nardis EE: Effect of pneumothorax induced systemic blood pressure alterations on the cerebral circulation in newborn dogs. *Pediatrics* 74: 350-353 (1984)
- 7) Baud O, Foix-L'Hellas L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T: Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *New Engl J Med* 341: 1190-1196 (1999)
- 8) Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI: Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 118: 113-122 (2011)
- 9) Bejar R, Curbelo V, Coen RW, Leopold G, James H, Gluck L: Diagnosis and follow-up of intraventricular and intracerebral hemorrhage by ultrasound studies of infant's brain through the fontanelles and sutures. *Pediatrics* 66: 661-673 (1980)
- 10) Berger R, Bender S, Sefkow S, Klingmüller V, Künzel W, Jensen A: Peri/intraventricular hemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 75: 191-203 (1997)
- 11) Bösche C, Genzel-Boroviczény O, Hepp H, Knitza R, Versmold H, Roos R: Mortalität, Geburtsmodus, Pneumothorax und intrakranielle Blutungen bei 859 extrem Frühgeborenen zwischen 1984-1992. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 56: 322-327 (1996)
- 12) Burstein J, Papile L, Burstein R: Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT. *Am J Roentgenol* 132: 632-635 (1979)
- 13) Casey BM, Nathan L, Leveno KJ, Perlmann JM, Sherman ML: Intraventricular hemorrhage and fetal heart rate in very low birth weight infants. *J Perinatol* 17: 208-212 (1997)

- 14) Cowan F, Thoresen M: The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood velocities in the newborn infant. *Clin Perinatol* 5: 395-409 (1978)
- 15) Crowley PA: Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 173: 32-335 (1995)
- 16) Damman O, Leviton A: Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 42: 1-8 (1997)
- 17) Deeg KH, Staudt F, von Rohden L: Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in Med* 20: 165 – 170 (1999)
- 18) De Reuck JL: Cerebral angioarchitecture and perinatal brain lesions in premature and fullterm infants. *Acta Neurol. Scand* 70: 391-395 (1984)
- 19) De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorst B, Bruinse HW: Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables. *Arch Dis Child, Fetal neonatal Ed* 78: F51-F56 (1998)
- 20) Donovan EF, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Stevenson DK, Wright LL, Younes N, Fanaroff AA, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, Bauer CR, Lemons JA, Oh W, Papile LA: Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units. *Am J Obstet and Gynaecol* 179: 742-749 (1998)
- 21) du Plessis AJ: Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. *Clin Perinatol* 35: 609-641 (2008)
- 22) Dykes FD, Lazzarra A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW: Intraventricular hemorrhage: A prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 66: 42 (1980)
- 23) Fabres J, Carlo WA, 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: 299-305 (2007)
- 24) Fawer CL, Levene MI: Elusive blood clots and fluctuating ventricular dilatation after neonatal intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child* 57: 158-160 (1982)
- 25) Fukumizu M, Takashima S, Becker LE: Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: Neurologic and immunohistochemical studies. *Pediatr Neurol* 13: 230-234 (1995)
- 26) Fukumizu M, Takashima S, Becker LE: Glial reaction in periventricular areas of brainstem in fetal and neonatal posthemorrhagic hydrocephalus and congenital hydrocephalus. *Brain Dev* 18: 40-45 (1996)
- 27) Goddard-Finegold J, Armstrong D, Zeller RS: Intraventricular hemorrhage following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle. *J Pediatr* 100: 796-799 (1982)
- 28) Gold SJ, Howard S: An immunohistochemical study of the germinal layer in the late gestation human fetal brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 13: 421-437 (1987)
- 29) Goldstein GW: Pathogenesis of brain edema and hemorrhage: role of brain capillary. *Pediatrics* 64: 357-360 (1979)

- 30) Grunner ML: Morphometry of blood vessels in the cortex and germinal plate of premature neonates. *Pediatr Neurol* 5: 12-16 (1989)
- 31) Guzzetta F, Shackelford GD, Volpe S, Perlman JM, Volpe JJ: Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics* 78: 995-1006 (1986)
- 32) Hambleton G, Wigglesworth JS: Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 51: 651-659 (1976)
- 33) Harris AP, Helou S, Traystman RJ, Jones MD, Koehler RC: Efficacy of the Cushing response in maintaining cerebral blood flow in premature and near-term fetal sheep, *Pediatr Res* 43: 50-56 (1998)
- 34) 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. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88: F501-F504 (2003)
- 35) Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto- Martin J, Paneth N: The apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 101: 77-81 (1998)
- 36) Hesser U, Katz-Salamon M, Mortensson W, Flodmark O, Forssberg H: Diagnosis of intracranial lesions in very-low-birthweight infants by ultra-sound: incidence and association with potential risk factors. *Acta Paediatr Suppl* 419: 16-26 (1997)
- 37) Hill A, Volpe JJ: Normal pressure hydrocephalus in the newborn. *Pediatrics* 68: 623-629 (1981)
- 38) Hill A, Perlman JM, Volpe JJ: Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics* 69: 144-149 (1982)
- 39) Hoegberg U, Holmgren PA: Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86: 693-700 (2007)
- 40) Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF: *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Thieme, Stuttgart, S.14-15 (2012 a)
- 41) Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF: *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Thieme, Stuttgart, S.84-86 (2012 b)
- 42) Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF: *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Thieme, Stuttgart, S.92-96 (2012 c)
- 43) Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF: *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Thieme, Stuttgart, S.118-124 (2012 d)
- 44) Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF: Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 110: 143-151 (2002)
- 45) Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K: Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal neonatal* 93: F14-F19 (2008)
- 46) Isenberg S, Everett S: Cardiovascular effects of mydriatics on low-birth-weight infants. *J Pediatr* 105: 111-112 (1984)

- 47) Jensen A., Klingmüller V., Künzel W., Sefko S: Das Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 52: 6-20 (1992)
- 48) Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK: The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res* 58: 931-935 (2005)
- 49) Kamei A, Houdou S, Mito T, Konomi H, Takashima S: Developmental change in type VI collagen in human cerebral vessels. *Pediatr Neurol* 8: 183-186 (1992)
- 50) Kirks DR, Bowie JD: Cranial ultrasonography of neonatal periventricular hemorrhage: who, how, why and when? *Pediatr Radiol* 16: 114-119 (1986)
- 51) Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A: Early treated hypotension and outcome in very low birthweight infants. *Neonatology* 95: 311-316 (2009)
- 52) Larroche JC: *Developmental Pathology of the Neonate*. Excerpta Medica, New York (1977)
- 53) Leviton A, Fenton T, Kuban KC, Pagano M: Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol* 6: 35-40 (1991)
- 54) Limperopoulos C, Bassan H, Kalish LA, Ringer SA, Eichenwald EC, Walter G, Moore M, Vanasse M, DiSalvo DN, Soul JS, Volpe JJ, du Plessis AJ: Current definitions of Hypotension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. *Pediatrics* 120: 966-977 (2007)
- 55) Lipscomb AP, Reynolds EOR, Blackwell RJ, Thorburn RJ, Stewart AL, Cusick G, Whitehead MD: Pneumothorax and cerebral hemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1: 414-416 (1981)
- 56) Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 94: 118-121 (1979)
- 57) Lou HC: Perinatal hypoxic-ischemic brain damage and intraventricular hemorrhage. *Arch Neurol* 37: 585-587 (1980)
- 58) Malloy MH, Onstad L, Wright E: The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 77: 498-503 (1991)
- 59) Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA: Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 104: 1082-1088 (1999)
- 60) McDonald MM, Johnson ML, Rumack CM, Koops BL, Guggenheim MA, Babb C, Hathaway WE: Role of coagulopathy in newborn intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 74: 26-31 (1984)
- 61) McMenamin JB, Shackelford GD, Volpe JJ: Outcome of neonatal intraventricular hemorrhage with periventricular echodense lesions. *Ann Neurol* 15: 285-290 (1984)
- 62) Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE, Wyatt JS: Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81: F15-F18 (1999)
- 63) Ment LR, Oh W, Philip AGS, Ehrenkranz RA, Duncan CC, Allan W, Taylor KJW, Schneider K, Kath KH, Makuch RW: Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr* 121: 776-783 (1992)

- 64) Mercer J, Vohr B, McGrath M, Padbury J, Wallach M, Oh W: Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 117: 1235-1242 (2006)
- 65) Miller JD, Carlo WA: Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr* 19: 142-144 (2007)
- 66) Milligan DW: Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1: 896-898 (1980)
- 67) Nelle M, Zilow EP, Bastert G, Linderkamp O: Effect of Leboyer childbirth on cardiac output, cerebral and gastrointestinal blood flow velocities in full-term neonates. *Am J Perinatol* 12: 212-216 (1995)
- 68) Obladen M, Maier RF: *Neugeborenenintensivmedizin*. Springer, Heidelberg, S. 416f (2006)
- 69) Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ: The large apparent work capability of the blood-brain barrier: A study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann Neurol* 1: 409-417 (1977)
- 70) O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, Zaretskaya I, Bassan H, Soul JS, Di Salvo DN, du Plessis AJ: Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 124: 302-309 (2009)
- 71) Omar SY, Greisen G, Ibrahim MM, Youssef AM, Friis-Hansen B: Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants. *Acta Pediatr Scand* 74: 920-924 (1985)
- 72) Pape KE, Wigglesworth JS: *Haemorrhage, ischaemia and the perinatal brain*. JB Lippincott, Philadelphia (1979)
- 73) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 92: 529-534 (1978 a)
- 74) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B: Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 93: 834-836 (1978 b)
- 75) Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ: Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome: Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 309: 204-209 (1983)
- 76) Perlman JM, Volpe JJ: Suctioning in the preterm infant: Effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure and arterial blood pressure. *Pediatrics* 72: 329-334 (1983 a)
- 77) Perlman JM, Volpe JJ: Seizures in preterm infants: Effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure and arterial blood pressure. *J Pediatr* 102: 288-293 (1983 b)
- 78) Perlman JM, Volpe JJ: Are venous circulatory abnormalities important in the pathogenesis of hemorrhagic and/or ischemic cerebral injury? *Pediatrics* 80: 705-711 (1987)
- 79) Perlman JM, Rollins N, Burns D, Risser R: Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *Pediatrics* 91: 474-480 (1993)

- 80) Perlman JM, Broyles RS, Rogers CG: Neonatal neurologic characteristics of preterm twin infants < 1,250 gm birth weight. *Paediatr Neur* 17: 322-326 (1997)
- 81) Pinar MH, Edwards WH, Fratkin J: A transmission electron microscopy study of human cerebral cortical and germinal (GM) blood vessels in premature neonate. *Pediatr Res* 19: 394 (1985)
- 82) Pryds O, Greisen G, Friis Hansen B: Compensatory increase of CBF in premature infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand* 77: 632-637 (1988)
- 83) Qiu H, Paneth N, Lorenz JM, Collins M: Labor and delivery factors in brain damage, disabling cerebral palsy and neonatal death in low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 189: 1143-1149 (2003)
- 84) Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J: A systemic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology* 93: 138-144 (2008)
- 85) Rastogi S, Olmez I, Bhutada A, Rastogi D: NCI classification of thrombocytopenia in extremely preterm neonates and its association with mortality and morbidity. *J Perinat Med*. 39: 65-69 (2011)
- 86) Reynolds ML, Evans CA, Reynolds EO, Saunders NR, Durbin GM, Wigglesworth JS: Intracranial haemorrhage in the preterm sheep fetus. *Early Hum Dev* 3: 163-185 (1979)
- 87) Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelmann A, Lerner-Geva L, Boyko V, Reichman B: Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet and Gynecol* 112: 21-28 (2008)
- 88) Robinson S: Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 9: 242-258 (2012)
- 89) Ronald N, Goldberg MD, Dina Chung MD, Steven L, Goldman MD and Eduardo Bancalari MD: The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J pediatr* 96: 1060-1063 (1980)
- 90) Salafia CM, Minior VK, Rosenkrantz TS, Pezzullo JC, Popek EJ, Cusick W, Vintzileos AM: Maternal, placental, and neonatal associations with early germinal matrix/ intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks gestation. *Am J Perinatol* 12: 429-436 (1995)
- 91) Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Dorn SM: Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 26: 419-424 (2009)
- 92) Sefkow-Stroh S: Das Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen: Eine prospektive sonographische Studie. *Med Dissertation, Universität Giesen* (1990)
- 93) Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, Reeder JD, Mehta PS, Eitzman DV: Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant. *Pediatrics* 100: 599-605 (1982)
- 94) Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J: Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. *Arch Pediatr and Adolesc Med* 150: 491-497 (1996)
- 95) Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL: Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet and Gynecol* 116: 387-392 (2010)

- 96) Sheth RD: Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 13: 261-264 (1998)
- 97) Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B: Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 27: 631-640 (2010)
- 98) Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul P, Bassan H, Limperopoulos C, Disalvo DN, Moore M, Aksins P, Ringer S, Volpe JJ, Trachtenberg F, du Plessis AJ: Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res* 61: 467-473 (2007)
- 99) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sanchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgings RD: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126: 443-456 (2010)
- 100) Takashima S, Tanaka K: Mikroangiography and fibrinolytic activity in subependymal matrix of the premature brain. *Brain Dev* 4: 222-229 (1972)
- 101) Takashima S, Tanaka K: Mikroangiography and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant. *Can J Neurol Sci* 5: 45-50 (1978)
- 102) Takashima S, Mito T, Ando Y: Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. *Brain Dev* 8: 25-30 (1986)
- 103) Taylor GA: Effect of germinal matrix hemorrhage on terminal vein position and patency. *Pediatr Radiol* 25: S37-S40 (1995)
- 104) Thome UH, Carlo WA: Permissive hypercapnia. *Semin Neonatol* 7: 409-419 (2002)
- 105) Trommler BL, Groothuis DR, Pasternak JF: Quantitative analysis of cerebral vessels in the newborn puppy: The structure of germinal matrix vessels may predispose to hemorrhage. *Pediatr Res* 22: 23-28 (1987)
- 106) Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ: Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 106: 625-632 (2000)
- 107) Vela-Huerta MM, Amador-Licona M, Medina-Ovando N, Aldana-Valenzuela C: Factors associated with early severe intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Neuropediatrics* 40: 224-227 (2009)
- 108) Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A: Risikoadjustierte Hirnblutungsraten bei sehr kleinen Frühgeborenen. *Dtsch Arztebl* 109: 527-533 (2012)
- 109) Volpe JJ: Brain Injury in the Premature Infant: Overview of clinical aspects, neuropathology and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 3: 135-151 (1998)
- 110) Volpe JJ: Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: Volpe JJ: *Neurology of the newborn*. Saunders Elsevier, S.517-537 (2008)

- 111) Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD: Method of delivery and neonatal outcome in very low birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 198: 640 (2008)
- 112) Wright LL, Horbar JD, Gunkel H, Verter J, Younes N, Andrews EB, Long W: Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants: *Am J Obstet Gynecol* 173: 263-269 (1995)
- 113) Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, Towbin R, Bowen A, Roberts JM, Brozanski BS: Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: Association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res* 51: 310-316 (2002)
- 114) Younkin DP; Reivich M, Jaggi JL, Obrist WD, Delivoria-Papadopoulos M: The effect of hematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 295-299 (1987)

Anhang

1

Erhebungsbogen

Hirnbilutung	<input type="checkbox"/> ja, Grad __ <input type="checkbox"/> nein
Periventrikuläre Leukomalazie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Geburtsdatum des Kindes	
Geburtszeitpunkt	
Verstorben	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Aufnahmedatum und Uhrzeit	
Entbindungsort	
Geburtsdatum der Mutter	
Gestationsalter	
Geburtsgewicht	
Körperlänge	
Geschlecht des Kindes	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w
Mehrlingsgravidität	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Fertilitätsbehandlung (inkl. IVF)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Vaginale Entbindung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Forceps	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Sectio	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Schädelage	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Beckenendlage	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Querlage	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wehenbeginn (Datum/Uhrzeit)	
CRIB-Score	
Blasensprung vor Wehenbeginn (Datum/Uhrzeit)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Oligohydramnion	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Präeklampsie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
HELLP-Syndrom	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Mütterlicher Diabetes	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Kind
Mutter

Muttermundverschluss	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Cerclage	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Plazentainsuffizienz	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Plazenta praevia	<input type="checkbox"/> ja; <input type="checkbox"/> marginalis <input type="checkbox"/> partialis <input type="checkbox"/> totalis		<input type="checkbox"/> nein
SGA ($< 10.$ Perzentile)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Umbilicalisdoppler (wenn vorh.)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> abnormal <input type="checkbox"/> schwer abnormal <input type="checkbox"/> massiv abnormal		
Pathologisches CTG	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Thrombozytopenie Mutter	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
andere Mütterliche Gerinnungsstörungen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Lungenreife	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
	1. Gabe (Datum/Uhrzeit)		
	2. Gabe (Datum/Uhrzeit)		
	letzte Gabe (Datum/Uhrzeit)		
Tokolyse Adalat	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Tokolyse Partusisten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Antibiose Mutter	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Augmentan <input type="checkbox"/> andere	
		Dauer der Intervention (d)	
Hinweise für CMV	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Hinweise für Toxoplasmose	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Hinweise für HIV	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Verdacht auf Amnioninfektion	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Temp_max ¹	Temp_E ²
		CRP_max ¹	CRP_E ²
		Leukozytose_max ¹	Leukozytose_E ²
Erstversorgung Kreissaal	CTG Tachykardie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Blähmanöver	<input type="checkbox"/> ja, Anzahl <input type="checkbox"/> nein		
Intubation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	CPAP	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

1) in Woche vor Entbindung 2) bei Entbindung

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.