Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie

(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Schrappe)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Haben die Einführung von strenger Rückenlagerung über 72 Stunden und die pränatale Steroidverabreichung Einfluss auf die Inzidenz von intraventrikulärer Hirnblutung bei Frühgeborenen unter 1500 g?

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Maria Melanie Hohmann

Kiel

2016

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie

(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Schrappe)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Haben die Einführung von strenger Rückenlagerung über 72 Stunden und die pränatale Steroidverabreichung Einfluss auf die Inzidenz von intraventrikulärer Hirnblutung bei Frühgeborenen unter 1500 g?

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Maria Melanie Hohmann

Kiel

2016

Referent: Herr Prof. Dr. Werner Nikischin

Korreferent: Herr PD Dr. Philipp von Bismarck

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 26.06.2016

gez.: Herr Prof. Dr. Martin Krause

Inhalt

Abbildungsverzeichnis II
Tabellenverzeichnis III
Abkürzungsverzeichnis IV
1. Einleitung 1
1.1. Definition von Frühgeburtlichkeit 2
1.2. Komplikationen 3
1.2.1. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) 3
1.2.2. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) 8
1.3. Therapiestrategien zur Vermeidung typischer Komplikationen der Frühgeburtlichkeit 10
1.3.1. Pränatale Behandlung 10
1.3.2. Postnatale Behandlung 11
2. Fragestellung 13
3. Material und Methode 14
3.1. Stichprobe der Frühgeborenen der Früh- und Neugeborenenintensivstation am UKSH Kiel 16
3.2. Stichprobe der Mütter der Universitätsfrauenklinik am UKSH Kiel 19
4. Ergebnisse 20
4.1. Interpretation der Ergebnisse 30
5. Diskussion 39
6. Zusammenfassung 42
7. Literaturverzeichnis 44
8. Anhang 50
8.1. Danksagung 50
8.2. Lebenslauf 51
8.3. Erklärung 54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nummer	Titel	Seite
1	IVH I°	5
2	IVH II°	5
3	IVH III°	6
4	Parenchyminfarzierung	6
5	Geburtsgewicht	17
6	Gestationsalter	17
7	Nabel-pH	18
8	1-Minuten-APGAR	18
9	IVH allgemein	30
10	IVH leicht	31
11	IVH schwer	31
12	Steroide auf IVH	32
13	Medikamentenwirkung auf IVH	32
14	Zyklus auf IVH	33
15	Steroide, $Zeitpunkt_{ANS}$ auf IVH	34
16	Einflussfaktoren auf IVH allgemein	35
17	Einflussfaktoren auf IVH leicht	35
18	Einflussfaktoren auf IVH schwer	36
19	Einflussfaktoren auf das Outcome-Ziel „Tod“	37
20	Einflussfaktoren und kombinierter Endpunkt Tod und/oder IVH	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle Nummer	Titel	Seite
1	Lagerung auf IVH allgemein	20
2	Lagerung auf IVH leicht	21
3	Lagerung auf IVH schwer	21
4	Kortikosteroide auf IVH	22
5	Stoffklasse auf IVH	23
6	Zyklus Steroid auf IVH	24
7	Verschiedenes auf IVH	25
8	zufällige Einflussfaktoren auf IVH allgemein	26
9	zufällige Einflussfaktoren auf IVH schwer	27
10	Einflussfaktoren auf Tod	28
11	Einflussfaktoren und kombinierter Endpunkt Tod und/oder IVH	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AIC	Akaike Informationskriterium
ANS	Atemnotsyndrom
APGAR	Score für Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen und Reflexe benannt nach Virginia Apgar
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
bzgl.	bezüglich
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
d.h.	das heißt
ELBW	extremely low birth weight
FG	Frühgeborenes
HELLP	Hämolyse, elevated liver enzymes, low platelet count
Hb	Hämoglobin
i.m.	intramuskulär
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
OR	Odds Ratio
PDA	persistierender Ductus arteriosus botalli

p.m.	post menstruationem
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathia prämaturorum
SAS	Statistical Analysm Software
SSW	Schwangerschaftswoche
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VLBW	very low birth weight
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.Bsp.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die Langzeitprognose von kleinen Frühgeborenen wird wesentlich von den Komplikationen während der Intensivtherapie nach der Geburt bestimmt. Da die Hirnblutung bei Frühgeborenen meist in den ersten Lebenstagen auftritt, ist diese kurze kritische Phase am Beginn des Lebens ganz entscheidend für die Langzeitprognose. In großen Studien zeigten die Ergebnisse, dass höhergradige Hirnblutungen mit und ohne Parenchymbeteiligung die langfristige Prognose dieser Kinder in besonderem Maße mitbestimmt (McCrea & Ment, 2008). Die Verzögerung der normalen psychomotorischen Entwicklung hat gravierende Auswirkungen für das Frühgeborene. Neben der erheblichen Morbidität für das Kind kann es zu einer starken Belastung für die Familie des Kindes kommen, die zusätzlich mit einem erhöhten Förderungsbedarf verbunden ist.

Als intraventrikuläre Hirnblutung versteht man die Blutung in die germinale Matrix und in den Ventrikel sowie die hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms (Volpe, 2008). Als germinale Matrix bezeichnet man die subependymale Keimregion des unreifen Gehirns. Sie besteht aus reichlich vaskularisierten neuroepithelialen Zellen. Deren Funktion besteht darin, Großhirnneurone zu bilden und anschließend nach lateral auszuwandern. Die germinale Matrix befindet sich periventrikulär in der lateralen Wand des Seitenventrikels, sozusagen lateral des Plexus choroideus. Aufgrund des direkten Überganges von Arteriolen in Venolen ohne Zwischenschaltung von Kapillaren und des einschichtigen Endothels ist dieses Konstrukt sehr vulnerabel, und cerebrale Blutdruck-Schwankungen können nur bedingt ausgeglichen werden.

Es ist bereits eine Vielzahl von einzelnen Faktoren bekannt, die das Risiko für eine Hirnblutung bei kleinen Frühgeborenen erhöhen. Man spricht von nicht beeinflussbaren Risikofaktoren, wozu vaginale Entbindung, Gestationsalter, Krampfanfälle, persistierender Ductus arteriosus botalli, inkomplette antenatale Steroidprophylaxe und Amnioninfektionssyndrom zählen (Ballabh, 2014). Dem gegenüber stehen beeinflussbare Faktoren, die durch ein bestimmtes postpartales Management beeinflusst werden können. Dazu gehören z. Bsp. das späte Abnabeln des Frühgeborenen, die Vermeidung von Fluktuationen der ZNS-Perfusion bei noch unzureichender Autoregulation und die strenge Überwachung der Vitalparameter (Bassan, 2009). Die Erfahrung des betreuenden ärztlichen und pflegerischen Teams sollte in diesem Zusammenhang nicht außer Acht gelassen werden. Wissenschaftlich ist belegt, dass sowohl die An-

zahl und Ausbildung des betreuenden Personals als auch die Qualität der medizinischen Versorgung von Frühgeborenen wesentlichen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben (Lake, Staiger, & Horbar, 2012) (Synnes, Macnab, & Qiu, 2006). Das Ergebnis ist somit das Resultat der erfolgreichen Zusammenarbeit des gesamten behandelnden Teams und nicht Folge des Handelns eines Einzelnen oder einer einzelnen Maßnahme.

1.1. Definition von Frühgeburtlichkeit

Frühgeborene sind laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Kinder, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen. Die Inzidenz einer Frühgeburt beträgt zwischen 5 % und 11 % (Flood & FD, 2012). Im Regelfall dauert eine Schwangerschaft 40 Wochen, gerechnet ab dem 1. Tag der letzten Regel, und die Kinder haben ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3500 g. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g bezeichnet man als „very low birth weight infants“ (VLBW - Neugeborene) (Tsitouras & Sgouros, 2011) und unter 1000 g werden sie „extremely low birth weight infants“ (ELBW - Neugeborene) genannt (Mikkola, 2005). Zu den häufigsten Ursachen der Frühgeburtlichkeit zählen vorzeitige Wehentätigkeit, Mehrlingsschwangerschaften, vorzeitiger Blasensprung, schwangerschaftsinduzierte Hypertension und intrauterine Wachstumsretardierung (Slattery & Morrison, 2002). Weiterhin ist auch ein niedriger sozioökonomischer Status mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeitsrate in Verbindung zu bringen. Medikamentöse Maßnahmen zur Prävention der Frühgeburtlichkeit zeigten entweder keine Reduktion der Frühgeburtlichkeitsrate oder verringerten bei einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer nicht die perinatale Mortalität und Morbidität (Slattery & Morrison, 2002).
Die Frühgeburtlichkeit, insbesondere bei VLBW- und ELBW-Kindern, bedingt eine erhebliche Morbidität und Mortalität. Typische Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), akutes Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Frühgeborenenretinopathie (ROP), persistierender Ductus arteriosus botalli (PDA) und schwere Infektionen. Des Weiteren können durch die Unreife auch Temperaturinstabilitäten, Glukoseverwertungsstörungen, zentrale Apnoen und Bradykardien auftreten.

1.2. Komplikationen

1.2.1. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Eine besonders gefürchtete Komplikation der Frühgeburtlichkeit ist die intraventrikuläre Hämorrhagie. Sie betrifft ungefähr 7 % bis 30 % der Frühgeborenen. 25 % bis 80 % von ihnen entwickeln einen Hydrozephalus, der je nach Ausprägung und Progredienz mit einem ventrikuloperitonealen Shunt versorgt werden muss. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen ein niedriges Geburtsgewicht und ein niedriges Gestationsalter (Tsitouras & Sgouros, 2011). Die häufigste Lokalisation der intraventrikulären Hämorrhagie befindet sich in der germinalen Matrix aufgrund eines ausgeprägten Kapillar- und Arteriolensystems. Diese Matrix ist am gefäßreichsten um die 23. Schwangerschaftswoche, nimmt bis zur 32. Schwangerschaftswoche um die Hälfte ab und bildet sich in der 36. Schwangerschaftswoche nahezu zurück (Duncan & Chiang, 2008), (Luciano, Pattisapu, & Wickremesekera, 2004), (Muzinski, 2010). Aufgrund der unreifen und verletzlichen Gefäße, die sensibel auf kardiorespiratorische Schwankungen und Störungen reagieren, sind vor allem extrem früh zur Welt gekommene Kinder gefährdet, eine intraventrikuläre Hämorrhagie zu entwickeln (Volpe, 1989). Makroskopisch befinden sich die Blutungen vor der 28. Schwangerschaftswoche posterior vom Körper des Nucleus caudatus und danach eher anterior über dem Kopf des Nucleus caudatus (Duncan & Chiang, 2008), (Hambleton & Wigglesworth, 1976). Die Hämorrhagie wird in vier unterschiedliche Schweregrade eingeteilt, die mit Hilfe der bildgebenden Verfahren ermittelt werden können. Allen voran wird der im stationären Alltag gut einsetzbare transfontanelläre Ultraschall (Veyrac, Couture, Saquintaah, & Baud, 2006) verbunden mit der Farbdopplersonographie als Goldstandard verwendet. Es handelt sich hierbei um ein nicht-invasives Verfahren, das frei von elektromagnetischer Strahlung und zudem noch reproduzierbar ist sowie jederzeit auf der neonatologischen Intensivstation auch beim intubierten und beatmeten Frühgeborenen angewendet werden kann (Veyrac, 2006). Nicht nur für die intraventrikuläre Hämorrhagie, sondern auch für hämorrhagische Insulte sowie für die periventrikuläre Leukomalazie ist dieses Verfahren anwendbar (Argyropoulou, 2010). Die Ultraschall-Untersuchung lässt Aussagen über Ventrikelgröße, exakte Lokalisation und Ausbreitung der Blutung, die Mantelkortexdicke und den Zustand der weißen Substanz sowie außerdem auch Fehlbildungen zu. Sie ist eine kostengünstige und leicht verfügbare Methode, angewendet auf den meisten neonatologischen Intensivstationen. Die transfontanelläre Sonographie hat eine Sensitivität und Spezifität von über 91 %

(Babcock & Han, 1981), (Sauerbrei, Digney, Harrison, & Cooperberg, 1981). Kombiniert mit dem klinischen Bild ist es möglich, frühzeitig (innerhalb der ersten Woche) Hämorrhagien zu entdecken und konsekutive Komplikationen wie einen posthämorrhagischen Hydrozephalus zu detektieren. Das Zeitintervall ist sehr wichtig, da eine Ventrikeldilatation auch ohne klinisches Erscheinungsbild auftreten und somit in einer frühen Phase eine Hirnschädigung hervorrufen kann, die man durch frühzeitiges Handeln vermeiden könnte (Tsitouras & Sgouros, 2011). Gerade weil auch eine IVH I° bei einem beatmeten und sedierten Kind mit nur subklinischen Symptomen in eine IVH IV° übergehen kann, ist das Screening durch die Ultraschallmethode von großer Bedeutung (Kuban, et al., 1992), (Leviton & Damman, 2004), (Perlman & Rollins, 2000), (Perry, Bowman, Murton, Roy, & de Crespigny, 1985). Die initiale Ultraschall-Untersuchung sollte vor dem 5. Lebenstag stattfinden, da 90 % der Blutungen innerhalb der ersten drei Lebenstage beginnen und dann auch weiter fortschreiten können. Eine zweite sollte innerhalb der zweiten Lebenswoche (Tag 10-14) und eine dritte am 28. Lebenstag durchgeführt werden. Auf der Früh- und Neugeborenenintensivstation des UKSH Campus Kiel wurde im Rahmen dieser Studie folgender Zyklus angewendet: Schädelsonographie am 1., 3. und 7. Lebenstag sowie danach einmal wöchentlich. Bei Hochrisikofrühgeborenen kann es in der ersten Lebenswoche auch zu täglichen Sonographien kommen, insbesondere bei klinisch auffälliger Situation (Blutdruckschwankungen, Hb-Abfall) oder bei bereits stattgehabter Blutung zur Verlaufskontrolle.

Nach der ersten postnatalen Woche muss man, unabhängig vom Gestationsalter, kaum noch mit einer neuen Blutung rechnen. Zu den perinatalen Risikofaktoren zählen niedriges Geburtsgewicht, niedriges Gestationsalter, vaginale Entbindung, intrauterine Infektion, niedriger APGAR-Score (Apgar, 1953) und Sepsis (Linder, et al., 2003). Die Ausdehnung der Hirnblutung korreliert mit der Folgemorbidität, wie zum Beispiel der Ausbildung eines Hydrozephalus in der unmittelbaren Folge oder einer psychosomatischen Entwicklungsstörung im Langzeitverlauf (Volpe, 2001). Das MRT ist das Mittel der Wahl, um die Entwicklung im Verlauf zu protokollieren und um Informationen über strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten zu erhalten, um dadurch die Prognose einschätzen zu können. Der Grad der Blutung und die Ausbreitung auf die Seitenventrikel wurden folgendermaßen definiert (Papile, Burstein, Burstein, & Koffler, 1978):

- Grad I: unilaterale oder bilaterale Blutung in die germinale Matrix (subependymal)
- Grad II: intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation, die weniger als 50 % ausmacht

- Grad III: intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation von mehr als 50 %
- Grad IV: intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation und Einblutung in das Parenchym

In einer neueren Klassifikation entfällt Grad IV, und es wird wie folgt unterschieden (Konsens der pädiatrischen Sektion der DEGUM 1998 in Magdeburg):

- Grad I: subependymale Blutung
- Grad II: kleine Ventrikelblutungen, die weniger als 50 % des Ventrikellumens einnehmen
- Grad III: große Ventrikelblutungen, die mehr als 50 % des Ventrikellumens ausfüllen.

Abb. 1: subependymale Blutung Grad I° (Deeg, 2013)

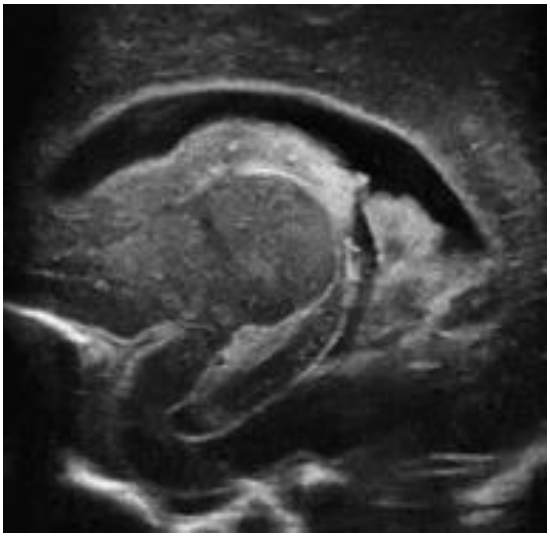

Abb. 2: IVH II° mit Einbruch ins Ventrikelsystem (Deeg, 2013)

Echogenitätsvermehrungen im Hirnparenchym sowie Blutungen in anderen Regionen (Basalganglien, Kleinhirn und Hirnstamm) werden getrennt beschrieben. Die Stadien 1 bis 3 sind somit bei beiden Klassifikationen identisch. Kleine subependymale Blutungen (Abb. 1) bleiben in der Regel ohne funktionelle Folgen. Größere zweitgradige Blutungen (Abb. 2) brechen ins Ventrikelsystem ein, können die Ventrikel ausfüllen und sogar aufweiten, was dann einen Übergang in eine drittgradige Blutung (Abb. 3) bedeutet.

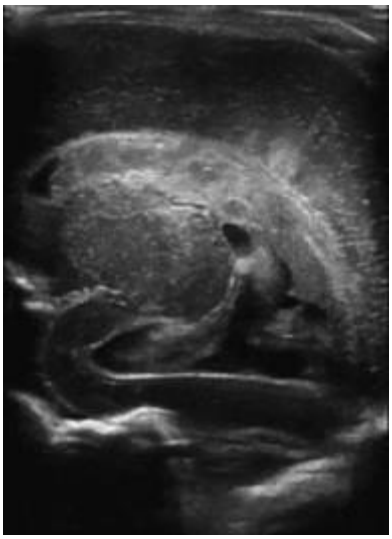

Abb. 3: IVH III° mit Aufweitung des Ventrikels (Deeg, 2013)

Abb. 4: IVH IV° mit Parenchyminfarzierung (Deeg, 2013)

Ausgedehnte viertgradige Blutungen nach Papile (Abb. 4) sind überwiegend frontal gelegen und wurden ursprünglich als sekundär in das Parenchym eingebrochene Ventrikelblutungen interpretiert. Sie sind jedoch Ausdruck einer venösen Infarzierung und zeigen eine über die Blutung weit hinausgehende gravierende Parenchymschädigung an. Nach einer Grad II - Blutung weisen ca. 15 % der betroffenen Frühgeborenen später neurologische Defizite auf und 20 % entwickeln einen Hydrozephalus. Bei einer Blutung mit begleitender hämorrhagischer Infarzierung muss bei fast allen Betroffenen mit einer schweren Entwicklungsstörung und bei 80 % mit einem Hydrozephalus gerechnet werden. Die funktionelle Prognose wird weniger von der Blutung selbst oder vom konsekutiven Hydrozephalus als vielmehr von der vorausgehenden ischämischen Schädigung bestimmt. Bei der Mehrzahl der schweren Blutungen Grad III und IV nach Papile wird eine periventrikuläre Leukomalazie nachgewiesen (Volpe, 2001). IVH und PVL bilden die wesentlichen Korrelate der späteren psychomotorischen Entwicklungsstörung, während der Blutungsgrad eher als Indikator dieser Schädigung anzusehen ist.

Der posthämorrhagische Hydrozephalus wird durch intraventrikuläre Blutmassen verursacht, die mit dem Liquor über die Ausgänge des 4. Ventrikels in den Subarachnoidalraum geschwemmt werden, wo sie die basalen Zisternen in der Nähe des Foramen magnum tamponieren und dadurch den Liquorabfluss behindern. Die Blutkoagel können sich im Liquor zwar allmählich wieder auflösen, aber größere Blutmassen induzieren gleichzeitig eine obliterative Arachnopathie, die den Liquorabstrom langfristig behindern kann (Whitelaw, 2001). Die Liquorzirkulation kann wenig sowie auch temporär oder permanent und zunehmend beeinträch-

tigt sein. Klinische und sonographische Verlaufsstudien haben ergeben, dass auch eine progrediente Aufweitung der Ventrikel vorübergehend sein kann und nur in der Minderzahl der Fälle letztlich in einem shuntpflichtigen Hydrozephalus endet (Volpe, 2001), (Whitelaw, 2001).
Je höher der Grad der Blutung ist, umso höher ist die Mortalitätsrate. Bei Grad I beträgt sie lediglich 5 %, während sie bei einer viertgradigen Blutung nach Papile bei 50 % liegt (Luciano, Pattisapu, & Wickremesekera, 2004). Es zeigt sich, dass das Gestationsalter mit der Entwicklung einer IVH korreliert. In der 24. bis 26. SSW beträgt die Inzidenz 32 %, eine drittgradige, und 19 %, eine viertgradige Blutung zu bekommen. Nur fünf Wochen später (31. bis 32.SSW) sinkt die Wahrscheinlichkeit auf 11 % (Grad III) und bzw. 5 % (Grad IV), eine IVH zu bekommen (Volpe, 2008). Das unreife Gehirn ist noch sehr verletzlich und damit anfällig für daraus resultierende motorische Defizite (zerebrale Lähmungen), Sensibilitätsstörungen (Seh- oder Hörschädigungen) und eine mentale Retardierung in der weiteren Entwicklung (Fawke, 2007). Zu den Hauptrisikofaktoren zählen auch erhöhte zerebrale Perfusionsdrücke und Hypoxie. Ebenso kann eine Sauerstoffunterversorgung der Endothelzellen in den Kapillargefäßen zu Infarkten und anschließender Ruptur führen. Eine Hyperkapnie macht die Gefäße weit und erhöht die Gefahr einer Ruptur. Aber auch eine Hypokapnie mit verminderter Perfusion und konsekutiver Ischämie können eine IVH begünstigen. Frühgeborene werden tendenziell eher permissiv hyperkapnisch beatmet, um einer Ischämie vorzubeugen. Des Weiteren zählen auch eine arterielle Hypertension, besonders wenn ihr eine systemische Hypotension folgt, ein erhöhter zerebraler Venendruck, eine Koagulopathie und auch Reanimationsmaßnahmen sowie die schnelle Gabe von hyperosmolaren Infusionslösungen zu den Risikofaktoren einer IVH (Volpe, 1989). Um eine schwere Hirnblutung bei Frühgeborenen zu verhindern, wurden verschiedene Strategien und Präventionsmaßnahmen entwickelt und untersucht. Auch in Deutschland wurde eine größere Studie durchgeführt, die sich mit den prospektiven Risikofaktoren bei Frühgeborenen in Bezug auf intraventrikuläre Hämorrhagien beschäftigte (Schmid, Reister, & Hummler, 2013), (Obladen, 2008), (Carteaux, 2003). Hierbei kann man pränatale von postnatalen Strategien unterscheiden. Im Rahmen der pränatalen Hirnblutungsprophylaxe bei drohender Frühgeburt wird u. a. der mütterlichen Steroidgabe ein hoher Stellenwert eingeräumt. Multiple randomisierte, kontrollierte Untersuchungen und Metaanalysen haben gezeigt, dass der pränatale Gebrauch von Betamethason die Überlebenschance verbessert und das Risiko einer intrakraniellen Hämorrhagie verringert (Crowley P. , 1995), (Crowley P. , 2000)**.** Neben etablierten postnatalen Präventionsmaßnahmen (Behandlung von einem ANS und einer Infektion, sowie die Beat-

mungstherapie, Temperatur- und Kreislaufstabilisierung, Vermeidung von Blutzuckerschwankungen, Versorgung durch qualifizierte Neonatologen) kommt auch dem sogenannten „Minimal Handling“, also der möglichst schonenden Versorgung von Frühgeborenen, eine große Bedeutung zu (Schmid, Reister, & Hummler, 2013). Es gehört zum Minimal Handling, dass eine gute Absprache zwischen dem Pflegepersonal und den versorgenden Neonatologen getroffen wird, um Untersuchungen und Diagnostik sowie pflegerische Maßnahmen aufeinander abzustimmen.
In der vorliegenden Arbeit wurde daher insbesondere eine spezifische Lagerungstherapie als Ausdruck des Minimal Handling untersucht, die ab 2007 im UKSH Campus Kiel auf der neonatologischen Intensivstation eingeführt wurde. Weiterhin wurde die Gabe von Steroiden als pränatale Maßnahme in Hinblick auf die Inzidenz und den Schweregrad von Hirnblutungen bei VLBW- und ELBW-Frühgeborenen untersucht.

1.2.2. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist eine typische Läsion der Frühgeborenen mit einem Maximum um die 28. Schwangerschaftswoche. Die Inzidenz beträgt bei Frühgeborenen unter der 32. Schwangerschaftswoche zwischen 3 % und 9 %. Klinisch kann sich später das Bild einer spastischen Diplegie zeigen. Der transfontanelle Ultraschall ist das Mittel der Wahl zur Diagnosefindung.
Die PVL ist eine übrig gebliebene parenchymale Läsion nach einer arteriellen Ischämie. Sie betrifft hauptsächlich die weiße Substanz und zeigt sich als multiple zystische Bereiche mit Koagulationsnekrose und dem Verlust der Zellarchitektur (Mc Crea & Ment, 2008). Die Läsion ist immer symmetrisch bilateral. Nach einer Ischämie entwickeln sich innerhalb von zwei bis vier Wochen häufig Nekrosen. Durch Proliferation von Astrozyten bilden sich die zystischen Veränderungen innerhalb einiger Monate zurück. Die diffuse Läsion besteht in einer Schädigung der Oligodendrogliazellen. Das Zusammenspiel von diffusem Oligodendrogliaverlust, Beeinträchtigung der Myelinisierung und Proliferation von Astroglia kann zu einer Verminderung des Volumens der weißen Substanz führen, woraus eine Dilatation der Seitenventrikel ohne Drucksymptomatik als Spätfolge resultiert. In der bildgebenden Diagnostik zeigt sich eine Rarefizierung der weißen Substanz und eine mäßig ausgeprägte bilaterale Ventrikeldilatation ohne Druckzeichen. Der Hauptort der fokalen Nekrose befindet sich in der weißen Substanz

der Foramina Monroi (anterior) sowie im Trigonumbereich (posterior). Das sind die Grenzgebiete der vaskulären Versorgung langer penetrierender Arterien von der Hirnoberfläche und der Hirnbasis. Da sich bei reifen Neugeborenen die Blutversorgung ändert, wird die PVL bei ihnen nicht mehr beobachtet.

Eine zerebrale Ischämie kann bei Frühgeborenen von einer Vielzahl von Faktoren abhängen, welche pränatal, perinatal oder postnatal bedingt sein können. Zu den pränatalen Ursachen gehören zirkulatorische Beeinträchtigungen aufgrund maternaler Blutungen während der Schwangerschaft. Dort zeigen sich im Ultraschall bereits unmittelbar nach der Geburt periventrikuläre Läsionen an den schon genannten typischen Lokalisationen. Am häufigsten entsteht eine PVL perinatal in Verbindung mit einer Chorioamnionitis. Die genaue Genese bzw. welche Faktoren dort einwirken, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Hier zeigt sich im Ultraschall zum Zeitpunkt der Geburt eine symmetrische periventrikuläre Echoverdichtung, die sich später in zystische Veränderungen umwandelt. Postnatal kann eine PVL bei kardiorespiratorischen Beeinträchtigungen auftreten. Dazu zählen ein persistierender Ductus arteriosus mit konsekutiver Minderversorgung des Körperkreislaufes und Blutdruckabfälle im Rahmen einer Sepsis oder einer Hirnminderdurchblutung aufgrund einer beatmungsbedingten ausgeprägten Hypokapnie oder schwerer Apnoen. Die periventrikulären Echoverdichtungen sind sonographisch erst später im Verlauf darstellbar.

In der akuten Phase der PVL zeigen sich häufig keine Symptome. Bei sehr ausgeprägten Befunden wird eine muskuläre Hypotonie und Hypomotorik beobachtet, die aber auch bei kranken Frühgeborenen ohne PVL zu sehen ist. Prägnanter sind die Spätfolgen. Diese lassen sich durch die typische Lokalisation der dort geschädigten Nervenfasern erklären. Nerven des Tractus corticospinalis durchlaufen von ihrem Ursprung im Gyrus präcentralis die periventrikuläre Region, bevor sie in der Capsula interna zusammenlaufen. Dort sind die beinversorgenden Fasern medial, die Axone der oberen Extremität und des Gesichtes eher lateral betroffen. Somit ist überwiegend die untere Extremität beeinträchtigt und es kann sich das Bild einer spastischen Diplegie zeigen. Liegt die Läsion mehr lateral, kann es auch zu einer Funktionsstörung der oberen Extremität und der kognitiven Fähigkeiten kommen.

Die Prävention ergibt sich aus den oben genannten Risikofaktoren. Somit sollte eine kausale Therapie bzw. Prophylaxe mit Vermeidung von Hyperventilationen bei beatmeten Frühgeborenen sowie der adäquaten Therapie einer Hypotension, eines PDA oder schweren Apnoen erfolgen (Bauer, Groneck, Speer, & CP, 2009).

1.3. Therapiestrategien zur Vermeidung typischer Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

1.3.1. Pränatale Behandlung

Im Laufe der letzten Jahre kam es zu wichtigen Entwicklungen in der pränatalen Behandlung bei drohender Frühgeburtlichkeit. Der Fokus sollte auf Stressvermeidung und einem optimalen geburtshilflichen Management liegen. Die Entbindung per Sectio caesarea sollte gut überdacht werden und auch die Gaben von Steroiden und Vitamin K sollten nicht fehlen (Mc Crea & Ment, 2008). In unserer Stichprobe wurden 95 % der Mütter mit Betamethason**,** 1,8 % mit Dexamethason und 0,4 % mit anderen Glukokortikoiden versorgt. Bei 3 % gingen keine Angaben aus der Akte hervor. Die Gabe von Kortikosteroiden wirkt sich nicht nur auf die Surfactantproduktion aus, sondern reduziert auch die Inzidenz von IVH und BPD sowie das Risiko eines ANS und einer NEC. Ob der Zeitpunkt der Verabreichung der Steroide in Bezug auf die tatsächliche Geburt einen Einfluss auf das kindliche Outcome hat, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Neben der Verabreichung von Steroiden an die Mutter bei drohender Frühgeburtlichkeit ist die Vermeidung von Risikofaktoren, die zu schwerer kindlicher Morbidität, insbesondere der Entwicklung einer Hirnblutung führen, von entscheidender Bedeutung. Bereits in anderen Arbeiten wurde berichtet, dass Steroide zur Reduzierung der Inzidenz von Grad IV-Blutungen beitragen, nicht nur aufgrund der Reduzierung von RDS, sondern direkt durch die potenzielle Stabilisation der Mikrovaskularisation der germinalen Matrix (Gopel, Gortner, Kohlmann, Schultz, & Moller, 2001), (Leviton, Kuban, Pagano, Allred, & Van Marter, 1993), (Ment, et al., 1995). Ob das auch für das hier vorgestellte Kollektiv gilt, wird in einem anderen Kapitel näher beschrieben.

Die frühzeitige Diagnose eines Amnioninfektionssyndroms und die entsprechenden Konsequenzen (antibiotische Behandlung, ggf. frühzeitige Entbindung) tragen ebenfalls zu einer Reduktion postnataler Erkrankungen der Kinder (Sepsis, IVH, BPD) bei. Nicht zuletzt spielt auch der Entbindungsmodus eine Rolle. Zumindest die Rate an schweren Hirnblutungen wird durch eine Kaiserschnittentbindung signifikant reduziert (Dani & al, 2010).

1.3.2. Postnatale Behandlung

Da die meisten postnatalen Gesundheitsstörungen der extrem unreifen Frühgeborenen nicht kausal behandelt werden können, kommt auch postnatal der Prävention die größte Bedeutung zu. In der vorliegenden Arbeit soll hier der Fokus auf die Prävention einer IVH gelegt werden. Gestationsalter und Geburtsgewicht korrelieren eng mit dem Hirnblutungsrisiko, was auch die Ergebnisse im weiteren Verlauf zeigen werden. Da der überwiegende Teil der Hirnblutungen in den ersten 72 Stunden nach der Geburt stattfindet, ist dies die kritische Phase für präventive Interventionen. Einige wichtige Risikofaktoren, die in dieser Zeit zu einer Hirnblutung beitragen, sind Blutdruckschwankungen (Dempsey, Hazzani Al, & Barrington, 2009), Hyper- und Hypokapnie, Azidose, Infektionen, ANS, Pneumothorax, ein persistierender Ductus arteriosus, geringes Herzzeitvolumen (Kluckow & Evans, 2000), Hyperosmolarität und häufige Manipulationen am Kind (wie z. Bsp. Transporte). Daher sind die konsequente Behandlung von Infektionen, die Blutdruckstabilisierung, eine möglichst schonende Beatmung sowie möglichst wenig Manipulation am Kind wichtige Säulen zur Vermeidung einer Hirnblutung. Auch medikamentöse Strategien, wie z. Bsp. die frühzeitige Verabreichung von Indomethacin, scheinen einen protektiven Effekt zu haben. Da aber Indomethacin-Behandlung nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, wird hier nur kurz Stellung dazu genommen. Indomethacin ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum und wird in erster Linie zum Verschluss des Ductus arteriosus botalli eingesetzt. Experimente haben gezeigt, dass es die Rate an ernsthaften hochgradigen Hirnblutungen bei Neugeborenen mit der Inhibierung von COX-1 und COX-2 Isoformen senkt, ebenso auch die Prostaglandinsynthese, was auf die Reifung der Membranen, Verbesserung der Autoregulation und Stabilisierung der Blut-Hirnschranke zurückzuführen ist. Indomethacin ist aber auch assoziiert mit intestinalen Perforationen. Es wird über kontroverse Ergebnisse bei der neurologischen Entwicklung bei der Langzeitbehandlung mit Indomethacin diskutiert. In verschiedenen Arbeiten wurde herausgefunden, dass Indomethacin besonders auf das männliche Geschlecht einen protektiven Einfluss hat, weshalb man annimmt, dass das Geschlecht auch ein wichtiger prognostischer Faktor in Bezug auf intraventrikuläre Hirnblutungen ist (Harding, Humphries, Whitelaw, Marlow, & Montgomery, 2007), (Ment, Stewart, Ardito, Huang, & Madri, 1992), (Ment, Stewart, Scott, & Duncan, 1983), (Van Bel, et al., 1993).

In der Literatur finden sich bisher nur wenige Arbeiten, die einen Einfluss der Lagerung und der Manipulation am Patienten im Hinblick auf die Entwicklung einer Hirnblutung untersucht haben. Es ist jedoch bekannt, dass Patienten, die postnatal in ein Zentrum mit einer höheren

Versorgungsstufe transportiert werden müssen, ein höheres Hirnblutungsrisiko aufweisen als solche, die in utero transportiert wurden bzw. deren Mütter bereits pränatal in einem Perinatalzentrum der Versorgungsstufe 1 versorgt wurden**.** Dies legt nahe, dass unter anderem mechanische Erschütterungen, wie sie im Rahmen eines Transportes unvermeidlich auftreten, das Hirnblutungsrisiko erhöhen. Zudem ist die zerebrale Perfusion und die zerebral venöse Drainage in Rückenlage besser als in Bauchlage (Bembich, et al., 2012), (Pellicer, Gaya, Madero, Quero, & Cabanas, 2002), so dass häufige Lagewechsel zu einer Alteration der zerebralen Perfusion beitragen könnten. Ebenso haben Studien gezeigt, dass Kopfdrehungen zur Seite den jugulären Rückfluss, den intrakraniellen Druck und den zerebralen Blutfluss beeinflussen können (Emery & Peabody, 1983), (Cowan & Thoresen, 1985). Basierend auf diesen Hypothesen werden auf der neonatologischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, seit Januar 2007 alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g konsequent in Rückenlage und Kopfmittelstellung für mindestens 72 Stunden gelagert. Dadurch sollen sowohl unnötige Manipulationen vermieden und somit der cerebrale Blutfluss möglichst wenig beeinflusst werden. Im Falle einer stattgehabten Blutung wurde die strenge Rückenlage bis zur Organisation der Blutung fortgeführt (in der Regel sieben Tage), um dadurch Flussschwankungen im Liquor zu vermeiden, die möglicherweise die Entwicklung eines (shuntpflichtigen) posthämorrhagischen Hydrozephalus beeinflussen könnten. Im Vergleich zu einem historischen alters- und risikofaktor-angepassten Kollektiv unserer Klinik soll in der vorliegenden retrospektiven Studie die Wirksamkeit dieser Maßnahmen überprüft werden.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit wurden anhand retrospektiver Analysen die Daten von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g und deren Müttern im Zeitraum 2003-2010 (aufgeteilt in eine Gruppe von 2003-2006 und von 2007-2010) nach folgenden Hypothesen untersucht:

1. Hat die Einführung der strengen Rückenlage in Kopfmittelstellung für 72 Stunden nach Geburt seit 2007 das Hirnblutungsrisiko im Vergleich zur historischen Kontrolle gesenkt?
2. Gibt es im Hinblick auf das Hirnblutungsrisiko der Frühgeborenen einen Unterschied zwischen Müttern, die Steroide bekommen haben, und den Müttern, die keine erhalten haben?
3. Hat das Intervall zwischen Steroidgabe an die Mutter und die Geburt des Frühgeborenen einen Einfluss auf die Hirnblutungsrate der Kinder?
4. Finden sich unter den erhobenen Daten der Frühgeborenen und deren Mütter noch andere Faktoren, die die intraventrikuläre Hämorrhagie beeinflussen?

3. Material und Methode

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Analyse in Bezug auf die intraventrikuläre Hämorrhagie in Zusammenhang mit der antenatalen Steroidtherapie, der Vollständigkeit der Steroidzyklen (2 x 12 mg i.m. im Abstand von 24 Stunden) und der zeitlichen Applikation des Steroids pränatal an die Schwangere untersucht. Die Indikation für die antenatale Steroidtherapie wird bei schwangeren Frauen gemäß der Leitlinie (Deutsche Gesellschaft) zwischen der 23+5 bzw. 24+0 Schwangerschaftswoche (Erreichen der Lebensfähigkeit) und der 33+6 Schwangerschaftswoche bei drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt (Einlinge und Mehrlinge) gestellt (Crowley P. , 2002), (Robert & Dalziel, 2006). Mit einem Wirkeintritt wird nach 18 Stunden gerechnet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Patienten anhand von 379 Krankenakten von Frühgeborenen ≤ 32 Schwangerschaftswochen und/oder mit einem Geburtsgewicht von ≤ 1500 g und deren Müttern ab dem 01. Januar 2003 bis einschließlich 31. Dezember 2010 aus dem Perinatalzentrum und der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Campus Kiel analysiert.

Eingeschlossen wurden alle im genannten Zentrum geborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht von ≤ 1500 g und/oder einem Gestationsalter von weniger als 32 Wochen post menstruationem (p.m.), die in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel, geboren wurden und sich bis zur Entlassung in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UKSH, Campus Kiel, befunden haben. Die Kinder und Mütter konnten anhand des Geburtenbuches identifiziert werden. Anschließend wurden die entsprechenden Krankenakten zugeordnet und ausgewertet.

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Geburtsgewicht > 1500 g
- Gestationsalter > 32. Schwangerschaftswoche
- Keine Akten bzw. Daten auffindbar
- postnatale Verlegung in andere Krankenhäuser
- schwere Fehlbildungen
- konnatale Erkrankungen der Blutgerinnung
- syndromale Erkrankungen

Um die Frage nach dem Effekt der strengen Kopfmittellage bearbeiten zu können, wurden die Kinder, die in den Jahren 2007-2010 geboren wurden, mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen, die in den Jahren 2003-2006 vor Einführung der Lagerungstherapie auf der neonatologischen Intensivstation behandelt wurden. In den Jahren 2003 bis 2006 wurden 189 Kinder geboren, die die Einschlusskriterien erfüllten. In den Jahren 2007 bis 2010 waren es insgesamt 190 Frühgeborene.

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SAS Version 9.4 (Statistical Analysm Software) verwendet. Hierfür wurden multiple, multivariat-logistische Regressionsanalysen zur Berechnung verschiedener Einflussfaktoren verwendet. P-Werte mit ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Zur Bewertung der Modellanpassung wurde das Akaike Informationskriterium genutzt (AIC). Es dient dem direkten Vergleich zweier statistischer Modelle. Das Modell mit dem kleineren AIC besitzt die bessere Modellanpassung und wird präferiert.

Die Auftretenswahrscheinlichkeiten innerhalb des logistischen Modells berechnen sich mithilfe der Formel 1:

$$\pi = \frac{e^{x_{ij}\beta_j}}{1+e^{x_{ij}\beta_j}} \qquad \text{Formel 1}$$

Die ermittelten Werte liegen im Wertebereich zwischen 0 und 1. Verändern sich die X-Werte um eine Einheit, so verändert sich die Wahrscheinlichkeit (Formel 2):

$$\pi = \frac{e^{x_{ij}\beta_j + \beta_j}}{1+e^{x_{ij}\beta_j + \beta_j}} \qquad \text{Formel 2}$$

Da die Interpretation dieser logistischen Wahrscheinlichkeit somit sehr umständlich ist, errechnet man zusätzlich die Odds-Ratio, welche das Relative Risiko zwischen zwei Gruppen angibt. Die Odds erhält man über die Formel 3:

$$Odd(\pi) = \frac{\pi}{1-\pi} \qquad \text{Formel 3}$$

Eine Odds von 0.4 bedeutet eine Reduktion des relativen Risikos auf 40 %, eine Odds von 2.3 ein 2,3 - fach erhöhtes Risiko für die Vergleichsgruppe.

Fehlende Werte wurden innerhalb der Analyse ignoriert, d.h. die Analyse wurde ohne Imputationen durchgeführt. Diese Entscheidung basiert auf der Tatsache, dass die in den primären Kovariablen – also Fragestellung 1 bis 3 – aufgetretenen fehlenden Werte zu vernachlässigen sind.
Lediglich in den in Fragestellung 4 untersuchten Kovariablen spielen die fehlenden Werte eine Rolle. Da diese Fragestellung jedoch einen explorativen Charakter hat, ist ein Ignorieren dieser Werte sinnvoll, da eine Zunahme dieser Werte innerhalb der Konfidenzintervalle des p-Wertes berücksichtigt wird und lediglich zu einer Verschlechterung des Signifikanzniveaus führt. Durch eine Imputation würde hingegen das gesamte Analyseverfahren entweder konservativ oder antikonservativ beeinflusst werden, was bei einer explorativen Analyse nicht gewünscht ist.
Zur Einteilung und Interpretation der Ultraschallbilder wurde die Einteilung von intraventrikulären Hämorrhagien nach Papile verwendet.

3.1. Stichprobe der Frühgeborenen der Früh- und Neugeborenenintensivstation am UKSH Kiel

Von den 379 Frühgeborenen waren 53 % männlichen und 47 % weiblichen Geschlechts. Die Kinder wurden zu 87 % spontan konzipiert und 13 % sind aus künstlicher Befruchtung entstanden. In 87 Akten sind keine Daten zur Konzeption gefunden worden. Die Frühgeborenen wurden zwischen der 22. und 36. Schwangerschaftswoche geboren (Abbildung 6), davon waren 27 % Mehrlingsschwangerschaften. Die Frühgeborenen wurden in 89 % der Fälle durch eine Sectio caesarea und in 11 % spontan entbunden. Die Lebendgeburtsrate betrug 87 %. Das Geburtsgewicht lag zwischen 370 g und 1900 g (Abbildung 5). Im Durchschnitt betrug das Geburtsgewicht 1010 g mit einem durchschnittlichen APGAR-Wert von 6/8/9 (Abbildung 8) und einem durchschnittlichen arteriellen Nabel-pH-Wert von 7,32 (Abbildung 7). Folgende typische Komplikationen bei Frühgeborenen sind in unserem Kollektiv aufgetreten: Frühgeborenenretinopathie (ROP) ohne OP bei 30 % und mit OP bei 10 %, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bei 6 %, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bei 6 % und intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) bei 24 % (Grad I° 7 %, II° 5 %, III° 5 %, IV° 7 %) der Frühgeborenen. Bei 2 % der Frühgeborenen fehlten die Daten. Von den Frühgeborenen mit Blutung mussten allerdings knapp 1 % mit einem Shuntsystem bei progredientem posthämorrhagischen Hydrozephalus versorgt werden.

Post partum sind 14 % der Frühgeborenen aufgrund von Folgen der extremen Unreife gestorben.

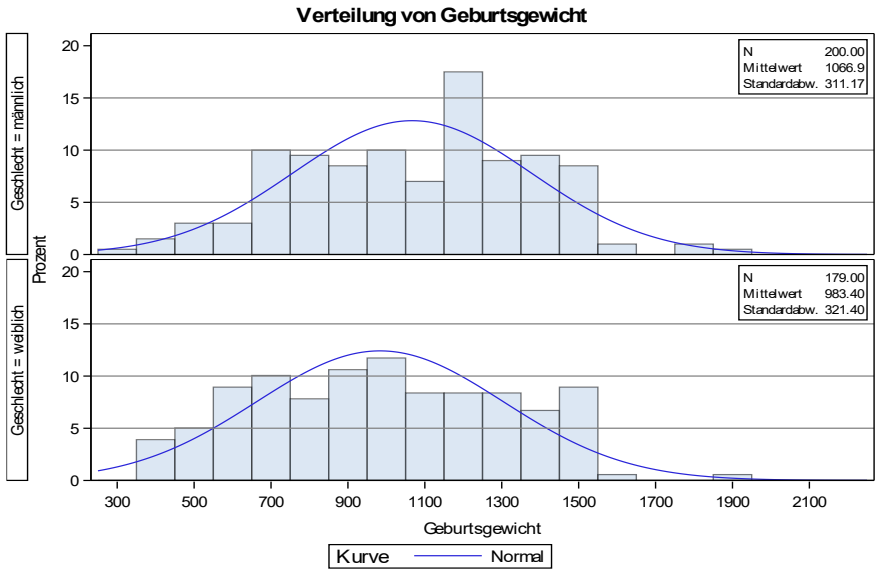

Abb. 5: Geburtsgewicht - Histogramm vom Geburtsgewicht aufgeteilt nach Geschlecht mit Schätzung der zugrundeliegenden Normalverteilung.

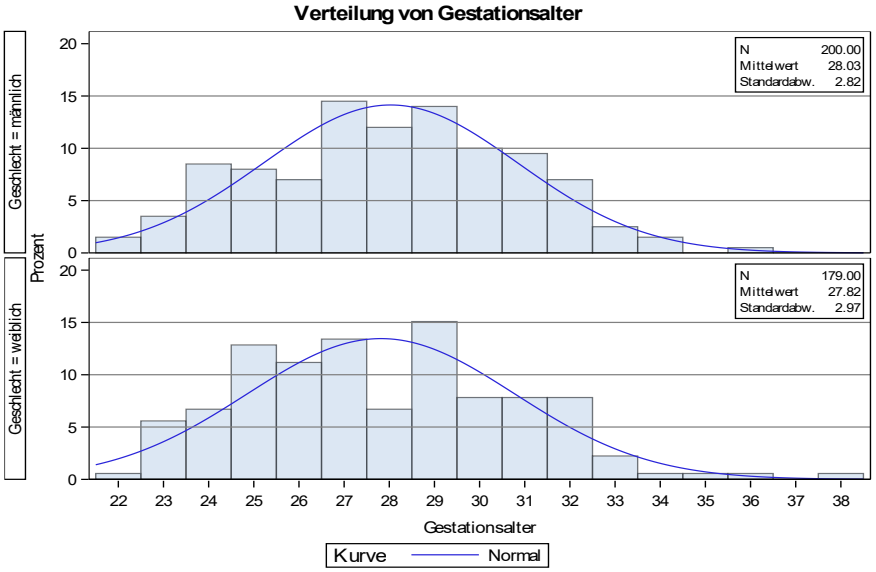

Abb. 6: Gestationsalter - Histogramm vom Gestationsalter aufgeteilt nach Geschlecht mit Schätzung der zugrundeliegenden Normalverteilung.

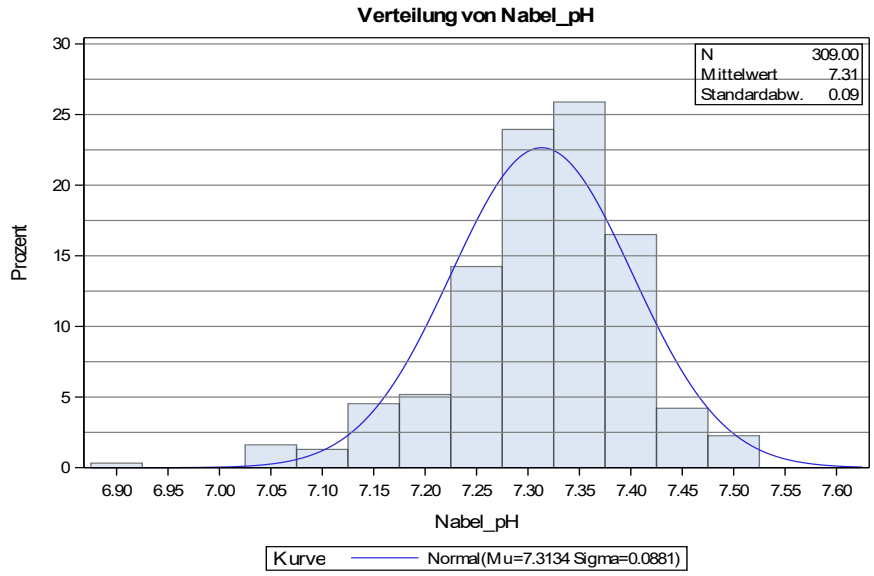

Abb. 7: Nabel-pH - Histogramm vom Nabel-pH mit Schätzung der zugrundeliegenden Normalverteilung.

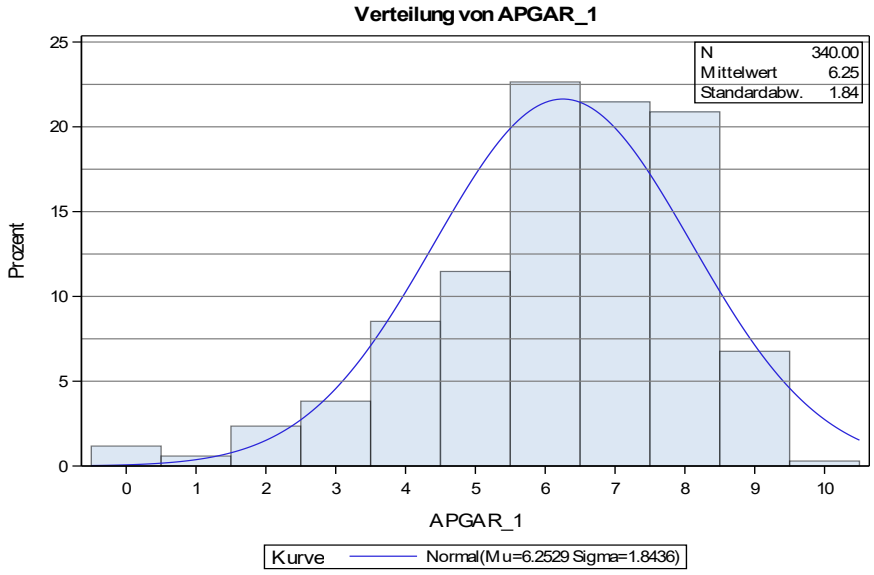

Abb. 8: 1-Minuten-APGAR - Histogramm vom 1-Minuten-APGAR mit Schätzung der zugrundeliegenden Normalverteilung.

3.2. Stichprobe der Mütter der Universitätsfrauenklinik am UKSH Kiel

Das Kollektiv beinhaltet 379 Mütter. Die jüngste Mutter in unserer Stichprobe war am Tag der Geburt 16 Jahre, die älteste 46 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 31 Jahre. Für 39 % der Mütter war es die erste Schwangerschaft. Die Frauen waren im Durchschnitt Zweitgravidae, aus denen eine Lebendgeburt hervorgegangen ist. Laut Krankenakte hatten 23 % der Mütter schwangerschaftsbedingte Erkrankungen wie Präeklampsie (21 %), HELLP – Syndrom (1 %) oder schwangerschaftsinduzierten Hypertonus (0,3 %). Bei 14 % der Mütter fehlten diese Daten. In 8 % der Fälle trat ein Gestationsdiabetes auf. Da auch eine Infektion im Rahmen der Schwangerschaft eine Frühgeburtlichkeit auslösen kann, wurden die Entzündungszeichen der Mütter bestimmt, von denen etwa 48 % ein C-reaktives Protein (CRP) über 8 mg / l aufwiesen und damit oberhalb des Referenzbereiches des örtlichen Labors lagen. Diverse Arbeiten haben gezeigt, dass eine Chorioamnionitis ein unabhängiger Risikofaktor für IVH und PVL ist (Leitrich, Egaster, Reisenberger, Karder, & Berbhammer, 1998). Eine antibiotische Therapie hat zwar das Risiko für das Frühgeborene gesenkt, an den genannten Komplikationen zu erkranken, aber die bereits zitierten Studien haben gezeigt, dass der Begleiteffekt des Gebrauches von Glukokortikoiden den Effekt der Antibiotika abschwächen kann (Leitrich, Egaster, Reisenberger, Karder, & Berbhammer, 1998). Bei knapp 13 % der Frauen trat ein Amnioninfektionssyndrom auf, das durch die Plazentahistologie post partum diagnostiziert und somit auch histopathologisch bestätigt werden konnte. Aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeiten wurden 72 % der Schwangeren mit Tokolytika behandelt. Bei Müttern, bei denen in einer Frühschwangerschaft eine Wehentätigkeit auftrat und die in eine Klinik eingewiesen worden sind, wurde frühzeitig eine Prophylaxe für das Atemnotsyndrom zur Initiierung der Lungenreife des ungeborenen Kindes durchgeführt. Aber auch kindliche Indikationen wie Wachstumsretardierung und pathologische Doppler-Sonographie der fetalen Blutgefäße könnten Gründe dafür sein. 99 % des maternalen Kollektivs erhielten eine Lungenreifeinduktion für das Ungeborene, 1 % der Mütter erhielten keine antenatale Steroidtherapie, vermutlich wegen fortgeschrittener Geburtsbestrebungen bei Aufnahme in die Klinik bzw. vitaler Indikation zur Entbindung für Mutter oder Kind. 97 % der Mütter erhielten Betamethason (Handelsname Celestan^{R}), knapp 2 % Dexamethason. Beide zählen zu den langwirksamen Kortikoiden. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Steroiden aus der Gruppe der Glukokortikoide besteht in der Stellung der Methylgruppe in Position 16 (Herdegen, 2008).

4. Ergebnisse

Aufgrund der Fragestellung wurde zunächst ein logistisches Modell verwendet, bei dem der Effekt der Lagerung auf eine IVH ohne Klassifizierung modelliert wurde. Der hierdurch ermittelte logistische Schätzwert hatte einen Wert von ß = -0.65. Dies entspricht einer Odds-Ratio (OR) von 0.52 mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) von [0.32;0.85]. Der Schätzwert war mit einer Wahrscheinlichkeit von p = 0.0096 signifikant (Tabelle 1).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-0.9424	0.1619	33.8680	<.0001
Lagerung	1	-0.6545	0.2526	6.7142	0.0096

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Lagerung	0.520	0.317	0.853

Tab. 1: Lagerung und IVH allgemein - Darstellung des signifikanten Einflussfaktors Lagerung auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

In der weiteren Betrachtung differenzieren wir die IVH in einen leichten (Grad I-II°) und einen schweren (Grad III-IV°) Verlauf. Der ermittelte logistische Schätzwert ß bei einer leichten Blutung hatte ebenfalls einen Wert von -0.65, was einer OR von 0.52 mit einem 95 % KI von [0.32;0.85] entspricht. Auch hier zeigt sich somit eine Signifikanz mit einem p = 0.0096 (Tabelle 2).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-0.9424	0.1619	33.8680	<.0001
Lagerung	1	-0.6545	0.2526	6.7142	0.0096

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Lagerung	0.520	0.317	0.853

Tab. 2: Lagerung und IVH leicht - Darstellung des signifikanten Einflussfaktors Lagerung auf das Outcome „leichte intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Für schwere Blutungen ergibt sich ein logistischer Schätzwert ß = -0.005. Die dazugehörige OR beträgt 0.99 mit einem KI von [0.52;1.89]. Es konnte keine Signifikanz mit p = 0.99 nachgewiesen werden (Tabelle 3).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-2.0794	0.2315	80.7161	<.0001
Lagerung	1	-0.00593	0.3273	0.0003	0.9855

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Lagerung	0.994	0.523	1.888

Tab. 3: Lagerung und IVH schwer - Darstellung des nicht-signifikanten Einflussfaktors Lagerung auf das Outcome „schwere intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

In der zweiten Frage geht es um den Einfluss der pränatalen Kortikosteroidgabe und die Stoffklasse des Kortikosteroids auf eine IVH. Der hier ermittelte logistische Schätzwert betrug ß = -1.31. Das entspricht einer OR von 0.27 mit einem 95 % KI von [0.04;1.95]. Der Schätzwert zeigte mit einer Wahrscheinlichkeit p = 0.19 keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 4).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	1.581E-7	1.0000	0.0000	1.0000
Kortikosteroide	1	-1.3122	1.0100	1.6878	0.1939

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Kortikosteroide	0.269	0.037	1.949

Tab. 4: IVH und Kortikosteroide - Darstellung des nicht-signifikanten Einflussfaktors „Gabe von Kortikosteroiden“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Für die Glukokortikoide Betamethason/Dexamethason ergab sich ein Schätzwert ß = -0.01 mit einem OR von 0.989 bei einem 95 % KI von [0.62;1.58]. Der ermittelte p - Wert lag bei 0.96 (Tabelle 5).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-1.2068	0.2887	17.4780	<.0001
Art des Kortikoids	1	-0.0108	0.2389	0.0021	0.9638

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Art des Kortikoids	0.989	0.619	1.580

Tab. 5: Stoffklasse des Kortikosteroids und IVH – Darstellung des nicht-signifikanten Einflussfaktors „Stoffklasse des Kortikosteroids“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Die dritte Frage beschäftigte sich damit, ob die Vollständigkeit der pränatalen Kortikosteroidgabe einen Effekt in Bezug auf die IVH zeigt. Die Berechnung des logistischen Schätzwertes ß zeigte einen Wert ß = -0.1, mit einer OR von 0.91 und einem 95 % KI [0.41;2.00]. Auch hier konnte keine Signifikanz mit p = 0.81 nachgewiesen werden (Tabelle 6).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-1.2604	0.3887	10.5141	0.0012
Inkompletter Zyklus	1	-0.00626	0.1705	0.0013	0.9707

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Inkompletter Zyklus	0.994	0.711	1.388

Tab. 6: Zyklus Steroid und IVH - Darstellung des nicht-signifikanten Einflussfaktors „Inkompletter Zyklus“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf eine Kombination aus den Fragen 2 und 3. Es werden verschiedene Parameter in einem Modell in Zusammenhang mit der IVH im Allgemeinen und dann in leichten und schweren Grad differenziert betrachtet. Jede Variable einzeln betrachtet zeigt möglicherweise sehr wenig Einfluss auf die IVH. Wenn aber die Parameter zusammen in einem Modell untersucht werden können, erhöht sich die Aussagekraft des Modells, d.h. die p-Werte reduzieren sich um die Hälfte.

Der ermittelte logistische Schätzwert $ß_{Zyklus\ ANS}$ beträgt 0.04. Das entspricht einer $OR_{Zyklus\ ANS}$ von 0.93 mit einem 95 % KI [0.65;1.33]. Es ergibt sich keine Signifikanz mit $p_{Zyklus\ ANS} = 0.94$. Für den ermittelten logistischen Schätzwert $ß_{Kortikosteroid} = 0.22$, einer $OR_{Kortikosteroid}$ von 0.92 mit einem 95 % KI [0.50;1.69] wird ebenfalls kein signifikanter Effekt mit $p_{Kortikosteroid} = 0.91$ berechnet.

Für die letzte Variable zeigt sich ein ermittelter logistischer Schätzwert $ß_{Wechselwirkung} = -0.14$. Das entspricht einer $OR_{Wechselwirkung}$ von 0.66 mit einem 95 % KI [0.44;1.99]. Dafür konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden mit $p_{Wechselwirkung} = 0.88$ (Tabelle 7).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	-1.2824	1.9215	0.4454	0.5045
Inkompletter Zyklus	1	0.0736	0.9509	0.0060	0.9383
Art des Kortikoids	1	0.2195	1.9157	0.0131	0.9088
Wechselwirkung	1	-0.1394	0.9443	0.0218	0.8826

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Inkompletter Zyklus	0.930	0.652	1.326
Art des Kortikoids	0.922	0.502	1.692
Wechselwirkung	0.659	0.438	1.985

Tab. 7: Verschiedenes und IVH - Darstellung der nicht-signifikanten Einflussfaktoren „Inkompletter Zyklus“, „Stoffklasse des Kortikosteroids“ und der resultierenden Wechselwirkung auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Mit der vierten Frage ließen sich zufällig entstehende signifikante Parameter ermitteln, die primär nicht in die Betrachtung einbezogen worden sind. Es ergeben sich folgende Signifikanzen im Zusammenhang mit IVH (leicht und schwer), Tod und dem kombinierten Endpunkt intraventrikuläre Hirnblutung und/oder Tod.

Zuerst wird der Effekt auf die IVH ohne Klassifizierung betrachtet. Hier ergaben sich statistisch nachgewiesene Signifikanzen für das Gestationsalter, den APGAR-Wert in der ersten Lebensminute und die Lagerung. Für den logistischen Schätzwert $ß_{Gestationsalter}$ = -0.30 mit einer $OR_{Gestationsalter}$ von 0.74 und einem 95 % KI [0.62;0.89] ergibt sich ein signifikanter Schätzwert mit $p_{Gestationsalter}$ = 0.0011.

Die Variable APGAR 1` verzeichnet einen ermittelten logistischen Schätzwert $ß_{APGAR\ 1`}$ = -0.22, eine $OR_{APGAR\ 1`}$ mit 0.80 und einem 95 % KI [0.65;0.998] mit einer Signifikanz von $p_{APGAR\ 1`}$ = 0.0480.

Für den Schätzwert ß$_{Lagerung}$ lässt sich ein Wert von -1.02 ermitteln. Die OR$_{Lagerung}$ beträgt 0.36 mit einem 95 % KI [0.16;0.82]. Der Schätzwert war mit einer Wahrscheinlichkeit von p$_{Lagerung}$ = 0.0154 signifikant (Tabelle 8).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	8.5875	2.3914	12.8952	0.0003
Gestationsalter	1	-0.2984	0.0911	10.7203	0.0011
APGAR-1	1	-0.2206	0.1115	3.9103	0.0480
Lagerung	1	-1.0196	0.4207	5.8750	0.0154

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Gestationsalter	0.742	0.621	0.887
APGAR-1	0.802	0.645	0.998
Lagerung	0.361	0.158	0.823

Tab. 8: zufällige Einflussfaktoren und IVH allgemein - Darstellung der signifikanten Einflussfaktoren „Gestationsalter“, „1-Minuten-APGAR“ und „Lagerung“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Die leichten Blutungen zeigen identische Variable und Werte zur Blutung ohne Differenzierung. Das liegt daran, dass jede leichte Blutung mit einer allgemeinen Blutung beginnt und eine Differenzierung kaum möglich ist.

Bei den schweren Blutungen ergeben sich mit dem Geschlecht, dem Gestationsalter, der Anzahl der Schwangerschaften (Gravida) und der daraus hervorgegangenen Kindern (Para) signifikante Parameter.

Das Geschlecht zeigte einen Schätzwert ß$_{Geschlecht}$ = -1.46 mit einem OR$_{Geschlecht}$ von 0.23 bei einem 95 % KI von [0.06;0.88]. Die errechnete Signifikanz liegt bei p$_{Geschlecht}$ = 0.03.

Der ermittelte logistische Schätzwert $ß_{Gestationsalter}$ = -0.46 entspricht einer $OR_{Gestationsalter}$ von 0.63 mit einem 95 % KI [0.45;0.82]. Daraus ergibt sich ein signifikanter Schätzwert mit einer Wahrscheinlichkeit $p_{Gestationsalter}$ = 0.0006. Für die Anzahl der Schwangerschaften ließ sich ein logistischer Schätzwert $ß_{Gravida}$ = 0.40 mit entsprechender $OR_{Gravida}$ von 1.50 und einem 95 % KI [1.02;2.19] mit einer Signifikanz von $p_{Gravida}$ = 0.04 bestimmen.
Die Anzahl der Kinder war mit einem logistischen Schätzwert $ß_{Para}$ = -1.02, einer OR_{Para} von 0.36 mit einem 95 % KI [0.13;0.98] mit einem p_{Para} = 0.0459 signifikant (Tabelle 9).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	11.4242	3.8071	9.0047	0.0027
Geschlecht	1	-1.4575	0.6765	4.6420	0.0312
Gestationsalter	1	-0.4568	0.1338	11.6587	0.0006
Anzahl Para	1	-1.0161	0.5091	3.9841	0.0459
Anzahl Gravida	1	0.4036	0.1930	4.3744	0.0365

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Geschlecht	0.233	0.062	0.877
Gestationsalter	0.633	0.487	0.823
Anzahl Para	0.362	0.133	0.982
Anzahl Gravida	1.497	1.026	2.185

Tab. 9: zufällige Einflussfaktoren auf IVH schwer - Darstellung der signifikanten Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Gestationsalter“, „Anzahl der Lebendgeburten“ und „Anzahl der Schwangerschaften“ auf das Outcome „schwere intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

In weiterer Betrachtung lassen sich ebenfalls signifikante Parameter in Bezug auf den Tod darstellen. Dazu zählen das Geschlecht, das Geburtsgewicht, der 1-Minuten-APGAR sowie die Lagerung. Beginnend mit dem Geschlecht ergibt sich ein logistischer Schätzwert $ß_{Geschlecht}$ = -

1.35. Die entsprechende $OR_{Geschlecht}$ beträgt 0.26 mit einem 95 % KI [0.08;0.81]. Der statistisch ermittelte Schätzwert $p_{Geschlecht}$ = 0.0199 und ist somit signifikant. Als weiterer Parameter kommt das Geburtsgewicht hinzu. Der logistische Schätzwert liegt bei $ß_{Geburtsgewicht}$ = -0.005 mit einer $OR_{Geburtsgewicht}$ von 0.995 und einem 95 % KI [0.99;0.997]. Die sich hieraus ergebende Signifikanz liegt bei einem $p_{Geburtsgewicht}$ = <0.0001. Ebenso signifikant ist der APGAR-Wert der ersten Lebensminute. Der berechnete logistische Schätzwert liegt bei $ß_{APGAR\ 1`}$ = -0.36, die dazugehörige $OR_{APGAR\ 1`}$ mit einem Wert von 0.70 bei einem 95 % KI [0.53;0.93]. Die sich ergebende Signifikanz liegt bei $p_{APGAR\ 1`}$ = 0.0147. Für die Lagerung ergibt sich ein Schätzwert $ß_{Lagerung}$ = -1.15, eine $OR_{Lagerung}$ von 0.32 mit einem 95 % KI von [0.11;0.91] und damit einen signifikanten Schätzwert $p_{Lagerung}$ = 0.0331 (Tabelle 10).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	7.3391	1.8465	15.7974	<.0001
Geschlecht	1	-1.3465	0.5784	5.4195	0.0199
Geburtsgewicht	1	-0.00543	0.00118	21.3450	<.0001
APGAR-1	1	-0.3561	0.1459	5.9576	0.0147
Lagerung	1	-1.1502	0.5398	4.5399	0.0331

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Geschlecht	0.260	0.084	0.808
Geburtsgewicht	0.995	0.992	0.997
APGAR-1	0.700	0.526	0.932
Lagerung	0.317	0.110	0.912

Tab. 10: Einflussfaktoren und Tod - Darstellung der signifikanten Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Geburtsgewicht“, „1-Minuten-APGAR“ und „Lagerung“ auf das Outcome „Tod“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

Weitere signifikante Parameter mit Gestationsalter, APGAR 1.Lebensminute und Lagerung konnten in der Rubrik „kombinierter Endpunkt intraventrikuläre Hirnblutung und/oder Tod“ gefunden werden. Es konnte für das Gestationsalter ein logistischer Schätzwert $ß_{Gestationsalter}$ = -0.40 ermittelt werden. Die dazugehörige $OR_{Gestationsalter}$ beträgt 0.67 bei einem 95 % KI [0.55;0.80]. Der Schätzwert war mit einer Wahrscheinlichkeit von $p_{Gestationsalter} \leq 0.0001$ signifikant.

Auch für den APGAR der 1. Lebensminute konnte eine Signifikanz ermittelt werden. Der Schätzwert $ß_{APGAR\ 1`}$ = -0.27, die entsprechende $OR_{APGAR\ 1`}$mit 0.76 mit einem 95 % KI [0.61;0.94]. Die statistische Signifikanz betrug $p_{APGAR\ 1`}$ = 0.01.

Bei der Lagerung konnte ebenfalls ein signifikanter Effekt in Bezug auf den kombinierten Endpunkt intraventrikuläre Hirnblutung und/oder Tod festgestellt werden. Der ermittelte logistische Schätzwert hatte einen Wert von $ß_{Lagerung}$ = -1.26. Das entspricht einer $OR_{Lagerung}$ von 0.28 mit einem 95 % KI [0.12;0.65]. Der Schätzwert $p_{Lagerung}$ = 0.0027 konnte als signifikant betrachtet werden (Tabelle 11).

Analyse Maximum-Likelihood-Schätzer					
Parameter	**DF**	**Schätzwert**	**Standard-fehler**	**Waldsches Chi-Quadrat**	**Pr > ChiSq**
Intercept	1	12.6132	2.6829	22.1015	<.0001
Gestationsalter	1	-0.4036	0.0973	17.2053	<.0001
APGAR-1	1	-0.2738	0.1106	6.1331	0.0133
Lagerung	1	-1.2634	0.4215	8.9863	0.0027

Odds-Ratio-Schätzer			
Effekt	**Punktschätzer**	**95% Wald Konfidenzgrenzen**	
Gestationsalter	0.668	0.552	0.808
APGAR-1	0.760	0.612	0.944
Lagerung	0.283	0.124	0.646

Tab. 11: Einflussfaktoren und kombinierter Endpunkt Tod und/oder intraventrikuläre Hirnblutung - Darstellung der signifikanten Einflussfaktoren „Gestationsalter“, „1-Minuten-APGAR“

und „Lagerung“ auf den kombinierten Endpunkt “Tod und/oder intraventrikuläre Hirnblutung“ mit Angabe der logistischen Schätzwerte, des p-Wertes und des daraus resultierenden Odds-Ratio-Schätzers.

4.1. Interpretation der Ergebnisse

Fragestellung 1 – Einfluss der Lagerung auf eine Blutung:

Das OR von 0.52 (p = 0.0096) für den Einflussfaktor Lagerung sagt aus, dass sich bei Frühgeborenen, die nach Klinikstandard von 2007 gelagert worden sind, das Risiko eine IVH zu bekommen, in etwa um die Hälfte reduziert hat.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, sind die Zahlen von Tabelle 1 und 2 identisch. Dies ist damit begründet, dass bei „Blutung allgemein“ alle Frühgeborenen mit einer leichten und schweren Blutung gemeinsam in einem Kollektiv betrachtet werden. Jeder schweren Blutung geht jedoch eine leichte Blutung voraus, so dass dem Kollektiv „leichte Blutung“ keine neuen Frühgeborenen hinzugefügt werden. Damit ist begründet, dass die Kollektive für „Blutung allgemein“ identisch sind. Hierbei wird jedoch die Annahme gemacht, dass bei einem Frühgeborenen, welches sowohl eine leichte als auch eine schwere Blutung hatte, dennoch nur als ein Ereignis betrachtet wird. Diese Betrachtungsweise ist im Bereich der komplementären Endpunkte das gängigste Verfahren.

Somit kann festgehalten werden, dass aufgrund frühzeitiger Diagnostik am 1. Lebenstag alle Blutungen in einem frühen Stadium erkannt werden konnten. Die errechneten Schätzwerte für Blutungen im Allgemeinen und leichte IVH zeigen aus oben genannten Gründen identische Werte (Abbildung 9 und 10). Dies ist ebenfalls darauf zurückzuführen, dass jeder schweren IVH eine leichte vorausgeht.

Bei der schweren IVH mit einem OR von 0.99 (p = 0.99) konnte kein Zusammenhang mit einer Lagerung festgestellt werden (Abbildung 11).

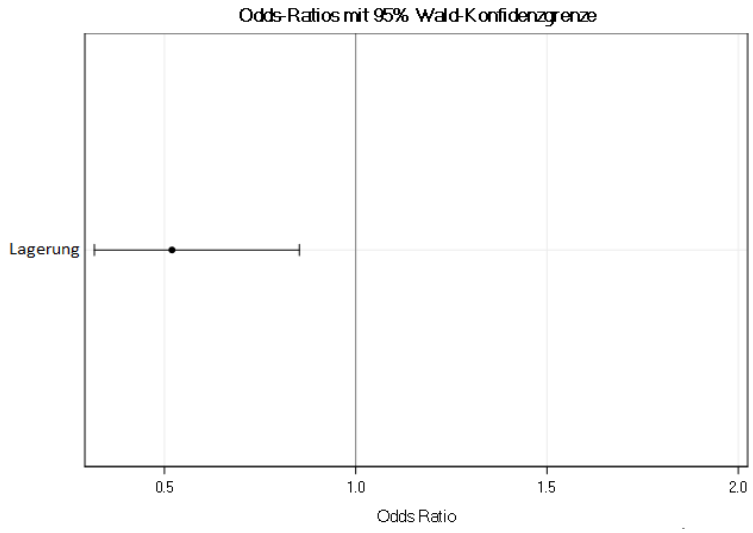

Abb. 9: IVH allgemein - Darstellung des Odds-Ratio-Schätzers des signifikanten Einflussfaktors „Lagerung“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

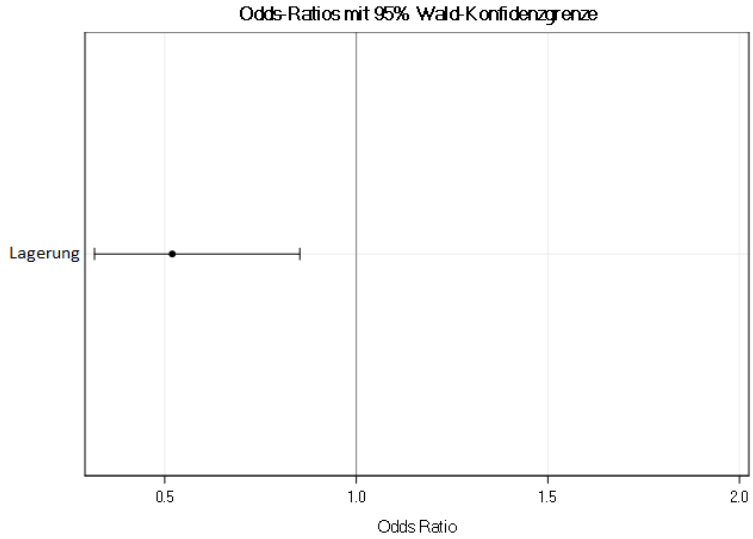

Abb. 10: IVH leicht - Darstellung des Odds-Ratio-Schätzers des signifikanten Einflussfaktors „Lagerung“ auf das Outcome „leichte intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

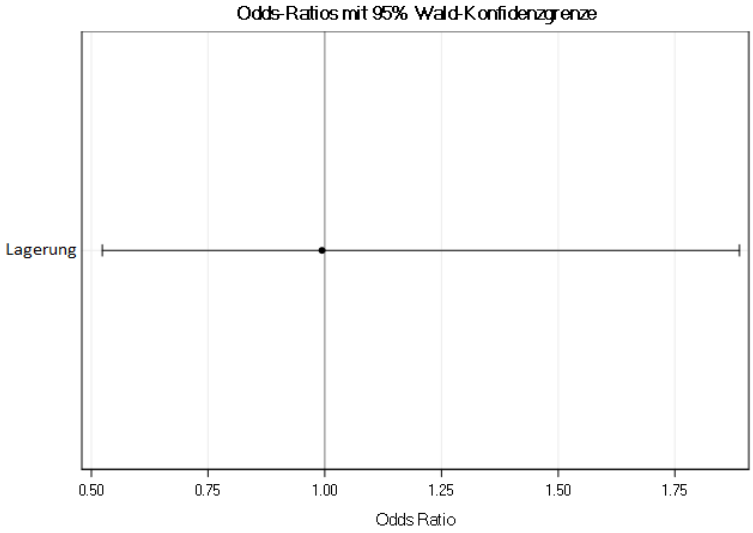

Abb. 11: IVH schwer - Darstellung des Odds-Ratio-Schätzers des nicht-signifikanten Einflussfaktors „Lagerung“ auf das Outcome „schwere intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Fragestellung 2 – Einfluss der Kortikosteroide auf eine IVH:

Das OR von 0.27 zeigte mit einer Wahrscheinlichkeit p = 0.19 keinen signifikanten Zusammenhang (Abbildung 12). Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in dem untersuchten Kollektiv 99% der Mütter pränatal Betamethason (Celestan) erhalten haben und die Kontrollgruppe somit zu klein ist, um eine ausreichende Signifikanz zu erzeugen. Aufgrund des OR-Schätzers von 0.27, der mit einer Risikoreduktion von 73% gleichzusetzen ist, ist aber dennoch ein protektiver Trend erkennbar.

Im Weiteren wurde die Kortikosteroidgruppe untersucht. Hierbei ließ sich ein OR von 0.99 (p = 0.96) ermitteln (Abbildung 13). Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Art des Kortikoids und einer Hirnblutung feststellen.

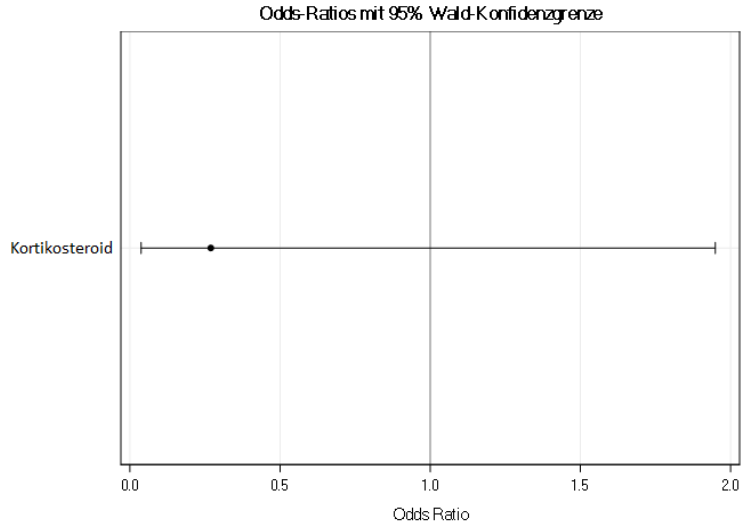

Abb. 12: Steroide auf IVH - Darstellung des Odds-Ratio-Schätzers des nicht-signifikanten Einflussfaktors „Gabe von Kortikosteroiden“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

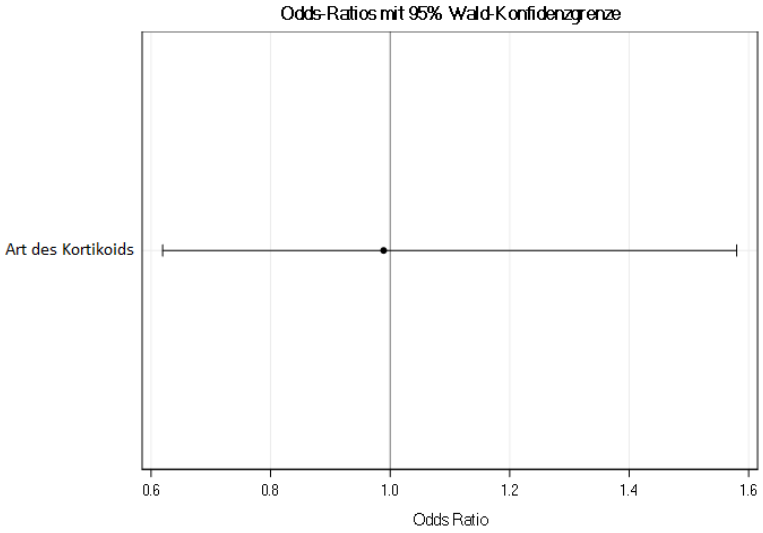

Abb. 13: Medikamentenwirkung auf IVH - Darstellung des Odds-Ratio-Schätzers des nicht-signifikanten Einflussfaktors „Stoffklasse des Kortikosteroids“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Fragestellung 3 – Vollständigkeit eines Kortikosteroiddzyklus auf eine IVH:

Es zeigt sich eine OR von 0.91 mit einem p = 0.81 und somit keinen signifikanter Zusammenhang (Abbildung 14). Das OR weist auf einen leichten protektiven Effekt von inkompletten Therapiezyklen hin, was jedoch aus klinischer Sicht widersinnig erscheint. Hier wäre unter

Umständen eine Erklärung dafür, dass unvollständige Therapiezyklen meistens unmittelbar vor der Geburt erfolgten. Es ist außerdem denkbar, dass sich der Schätzwert von 0.91 bei einer Signifikanz von 81 % durch eine zufällige Schwankung ergeben hat.

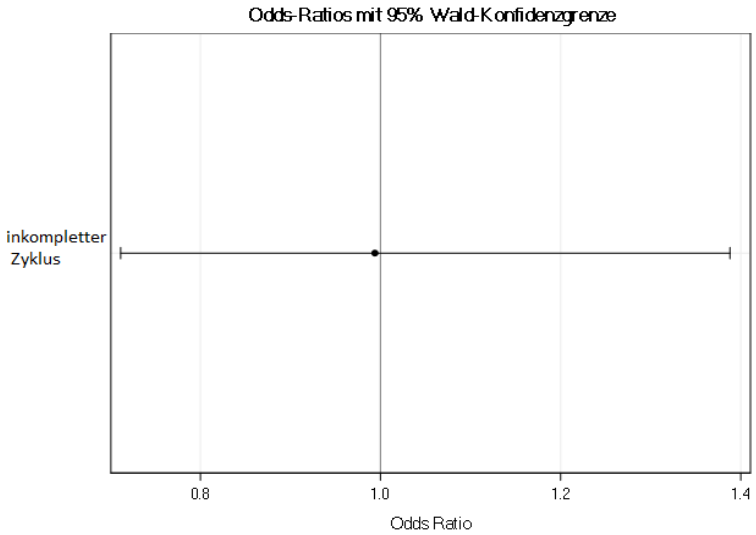

Abb. 14: Zyklus auf IVH - Darstellung des Odds-Ratio-Schätzers des nicht-signifikanten Einflussfaktors „inkompletter Zyklus“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Fragestellung 2 und 3 Ergänzung - Kombinationsmodell aus den Variablen Vollständigkeit des Zyklus, Kortikosteroidklasse und den Wechselwirkungen der Parameter:

Die ermittelten OR von 0.77 für die Vollständigkeit und 0.90 für die Medikamentenklasse (Abbildung 15) zeigen eine verbesserte Modellanpassung, da sich die Signifikanzen der einzelnen Parameter erhöhen und das AIC mit 152,00 am geringsten ist (Vergleich: $AIC_{Vollständigkeit}$ 162,13, $AIC_{Dexa/Beta}$ 198,52).

Wenn man die Modelle miteinander vergleicht, ergeben sich folgende Resultate: $AIC_{Vollständigkeit}$ 162,13, $AIC_{Dexa/Beta}$ 198,52, $AIC_{Wechselwirkung}$ 152,00.

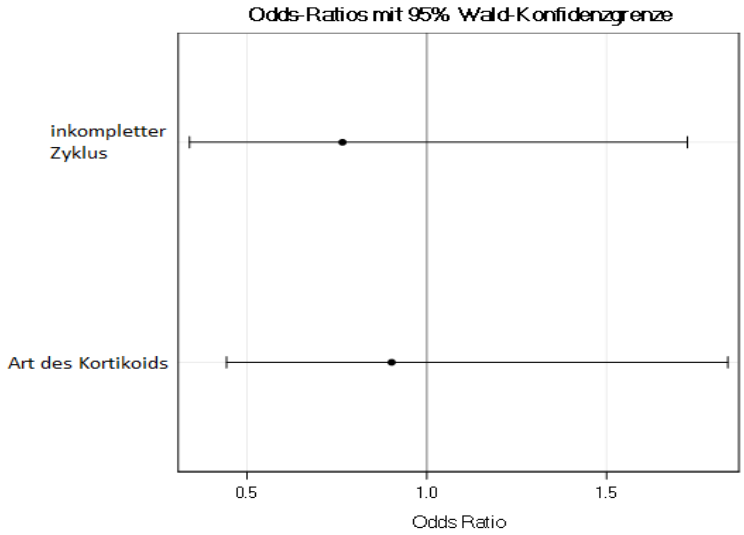

Abb. 15: Steroide + Zeitpunkt$_{ANS}$ auf IVH - Darstellung der Odds-Ratio-Schätzer der nicht-signifikanten Einflussfaktoren „inkompletter Zyklus“ und „Stoffklasse des Kortikosteroids“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Fragestellung 4 – Einfluss weiterer Variablen auf eine IVH:

Blutung allgemein: Für das Gestationsalter, den APGAR-Wert der ersten Lebensminute und die Lagerung konnten signifikante Schätzwerte errechnet werden. Das OR des Gestationsalters von 0.74 sagt aus, dass für jede Woche, die ein Frühgeborenes später geboren wird, das Risiko einer IVH um 26 % sinkt (Abbildung 16).

Für jeden APGAR-Wert der ersten Lebensminute, den ein FG höher eingestuft wird, sinkt das Risiko einer IVH um 20 %. Dies ist dem OR des APGAR 1`von 0.80 zu entnehmen (Abbildung 16).

In diesem kombinierten Modell zeigt sich bei der Variablen Lagerung mit einem OR von 0.36 (Abbildung 16) ein stärkerer protektiver Faktor als im Einzelmodell. Mit einem AIC von 405,46 weist das Einzelmodell Lagerung auf Blutung eine deutlich schlechtere Modellanpassung auf als das Kombinationsmodell mit einem AIC 184,88. Somit ist das Kombinationsmodell zu bevorzugen.

Wie auch schon im Einzelmodell sind die Schätzungen von Blutung leicht und Blutung im Allgemeinen aus den oben genannten Gründen gleich (Abbildung 17).

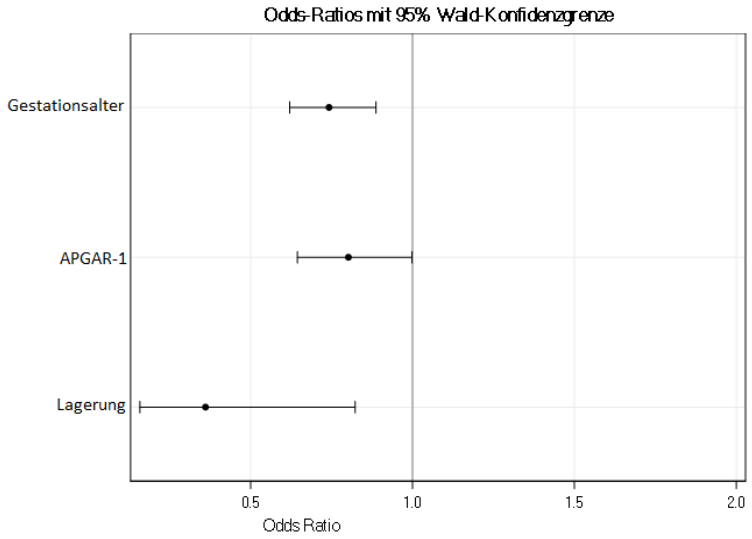

Abb. 16: Einflussfaktoren auf IVH allgemein - Darstellung der Odds-Ratio-Schätzer der signifikanten Einflussfaktoren „Gestationsalter“, „1-Minuten-APGAR“ und „Lagerung“ auf das Outcome „allgemeine intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

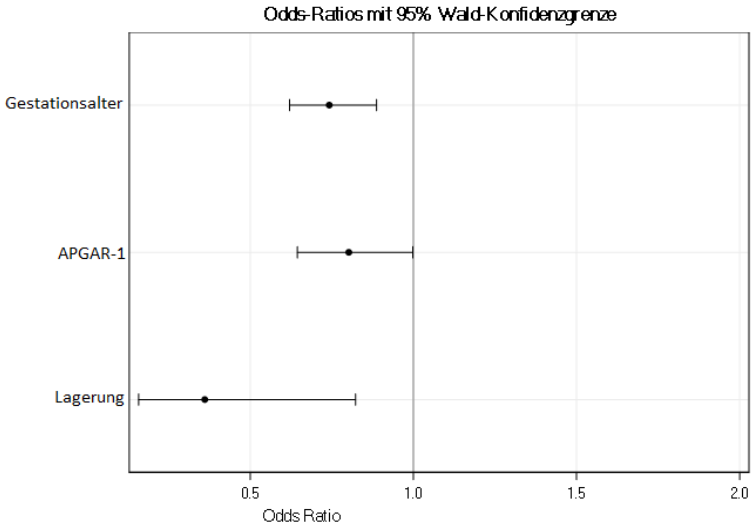

Abb. 17: Einflussfaktoren auf leichte IVH - Darstellung der Odds-Ratio-Schätzer der signifikanten Einflussfaktoren „Gestationsalter“, „1-Minuten-APGAR“ und „Lagerung“ auf das Outcome „leichte intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Blutung schwer: Es konnten für das Outcome schwere IVH vier signifikante Variablen ermittelt werden. Hierbei hat das Geschlecht mit einem OR von 0.23 den größten Effekt. Somit hat ein Junge ein 4,35-fach erhöhtes Risiko eine IVH zu bekommen. Den zweitstärksten Einflussfaktor bildet die Anzahl der Kinder mit einem OR von 0.36. Das bedeutet, dass das Risiko einer IVH umso niedriger ist, je mehr Kinder eine Frau zur Welt bringt. Anders verhält es sich hingegen mit der Anzahl der Schwangerschaften. Je mehr Schwangerschaften die Mutter hatte, desto höher ist das Risiko einer schweren Hirnblutung (OR 1.50, p = 0.04). Das Gestationsalter mit

einem OR von 0.63 und einem p = 0.0006 besagt, dass mit jeder Woche, die das FG im Mutterleib verbleibt, das Risiko einer IVH um 37 % sinkt (Abbildung 18).

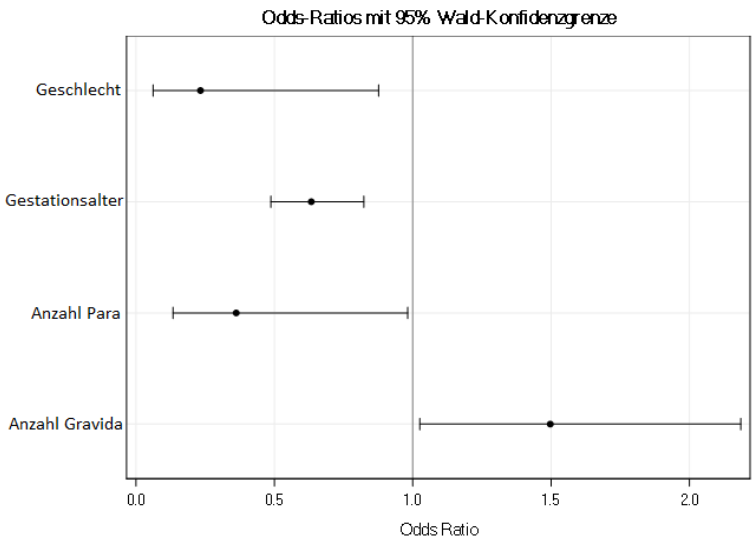

Abb. 18: Einflussfaktoren auf IVH schwer - Darstellung der Odds-Ratio-Schätzer der signifikanten Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Gestationsalter“, „Anzahl der Lebendgeburten“ und „Anzahl der Schwangerschaften“ auf das Outcome „schwere intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Einflussfaktoren auf das Outcome-Ziel „Tod“: In diesem Kombinationsmodell hat das Geschlecht den stärksten Effekt. Das ermittelte OR von 0.26 ($p \leq 0.0001$) bedeutet, dass weibliche Frühgeborene im Vergleich zu männlichen Frühgeborenen einem um 74 % reduzierten Sterberisiko unterliegen. Im Falle der Lagerung - als zweitstärkster Faktor mit einem OR von 0.32 (p = 0.03) - haben nicht gelagerte Frühgeborene ein 3,125-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Für den APGAR der ersten Lebensminute ergibt sich ein OR von 0.70 (p = 0.01). Somit sinkt das Risiko zu sterben um 30 % für jeden APGAR-Wert, den das FG höher kategorisiert wurde. Als letzter signifikanter Parameter konnte das Geburtsgewicht mit einem OR von 0.995 ($p \leq 0.0001$) ermittelt werden. Diesem Wert kann entnommen werden, dass für jede 100 g, die ein Frühgeborenes bei der Geburt schwerer ist, die Wahrscheinlichkeit, eine IVH zu bekommen um 39,42 % sinkt (Abbildung 19).

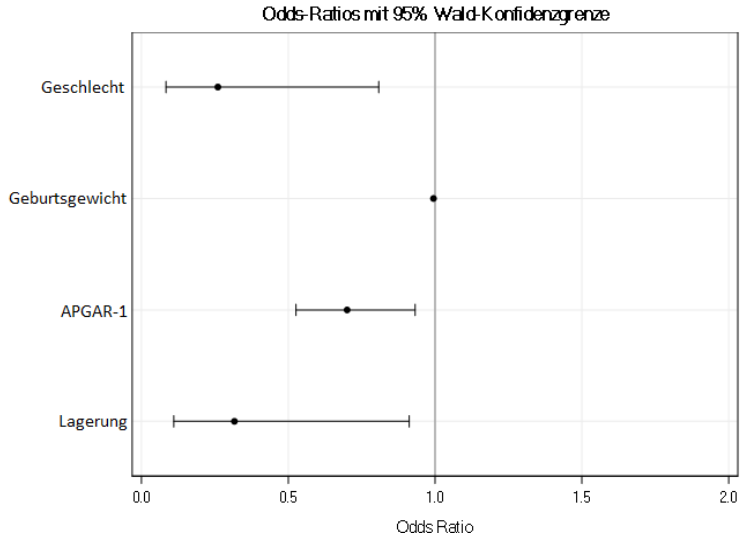

Abb. 19: Einflussfaktoren auf das Outcome-Ziel „Tod“ - Darstellung der Odds-Ratio-Schätzer der signifikanten Einflussfaktoren „Geschlecht“, „Geburtsgewicht“, „1-Minuten-APGAR“ und „Lagerung“ auf das Outcome „Tod“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

Kombinierter Endpunkt aus Tod und/oder intraventrikuläre Hirnblutung: Für den kombinierten Endpunkt intraventrikuläre Hirnblutung und/oder Tod konnten drei signifikante Einflussvariable ermittelt werden: der Einminuten-APGAR, die Lagerung und das Gestationsalter bei Geburt. Hieraus zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Frühgeborenes, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, mit zunehmendem Gestationsalter, APGAR-1`-Klassifikation und Lagerung nach Standard 2007 sinkt (Abbildung 20).

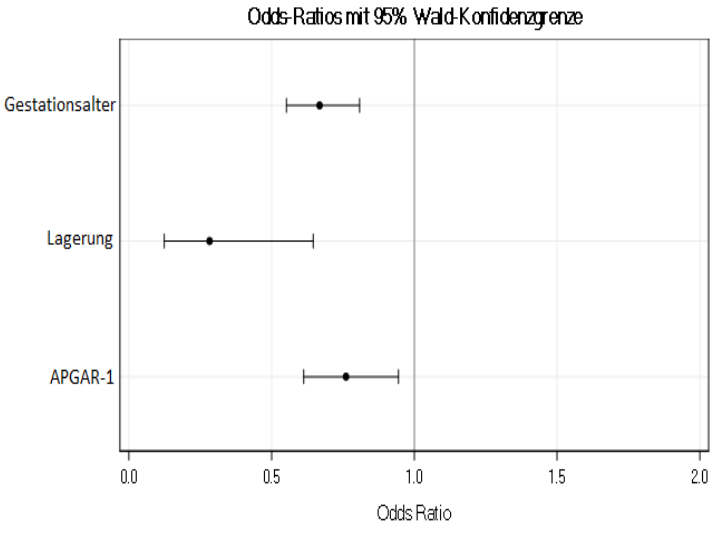

Abb. 20: Einflussfaktoren auf kombinierter Endpunkt Tod und/oder IVH - Darstellung der Odds-Ratio-Schätzer der signifikanten Einflussfaktoren „Gestationsalter“, „Lagerung“ und „1-Minuten-APGAR“ auf den kombinierten Endpunkt „Tod und/oder intraventrikuläre Hirnblutung“ mit dem dazugehörigen 95% Konfidenz Intervall.

5. Diskussion

Im Rahmen dieser vorliegenden retrospektiven Studie wurde die IVH-Inzidenz bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g und/oder unter 32. Schwangerschaftswoche in zwei Kohorten von 2003-2006 und von 2007-2010 nach Einführung der strengen Rückenlage bezüglich der Risikofaktoren und Präventionsstrategien miteinander verglichen.

Im zeitlichen Zusammenhang mit der standardisierten Lagerung seit 2007 konnte das Risiko einer intraventrikulären Hämorrhagie um die Hälfte reduziert werden. Diese Aussage lässt sich allerdings nur für die leichte bis mittlere IVH (Grad I und II nach Papile) treffen. In dem untersuchten Kollektiv wurden sowohl die Schweregrade I und II sowie III und IV nach Papile zusammengefasst. Die Einführung des Protokolls bzgl. strenger Rückenlagerung zeigte demnach nur für die leichte bis mittlere IVH eine Signifikanz. Für die schwere IVH können wir diesbezüglich keine Aussage machen, da in dem vorliegenden Patientenkollektiv zu wenig Frühgeborene mit schwerer IVH diagnostiziert wurden. Eine Erklärung wäre auch, dass die Ursachen, welche eine schwere Blutung auslösen, so gravierend sind, dass auch eine Lagerungstherapie bzw. Prophylaxe keinen protektiven Einfluss mehr hat. Um exaktere Aussagen treffen zu können, müsste eine erneute Studie mit einer größeren Kohorte prospektiv durchgeführt werden, in welcher mehr schwere Hirnblutungen zu verzeichnen wären. Die Untersuchungen von Patra et al (Patra, Wilson-Costello, Taylor, Mercuri-Minich, & Hack, 2006) haben gezeigt, dass die IVH der häufigste Grund für psychomotorische und intellektuelle Behinderungen ist, auch wenn es sich nur um eine leichte Blutung handelt. Für das nicht gelagerte Kollektiv bedeutet das, dass Frühgeborene vor Einführung der strengen Rückenlagerung ein 3,125-fach höheres Mortalitätsrisiko hatten. In Arbeiten von Obladen M (Obladen, 2008) und Carteaux P (Carteaux, 2003) konnten ähnliche Beobachtungen nach Einführung eines Maßnahmenkataloges gemacht werden. Vor Einführung der strengen Rückenlage auf der Früh- und Neugeborenenintensivstation des Universitätsklinikums Kiel wurden die Frühgeborenen allerdings auch nicht regelmäßig direkt auf den Bauch gedreht. Wenn man also eine prospektive Studie gemacht hätte, wäre das Ergebnis bzgl. Hirnblutungsinzidenz möglicherweise noch höher gewesen.

Wie weitere Parameter zeigen, haben auch das männliche Geschlecht, das Gestationsalter und der APGAR-Wert der ersten Lebensminute einen wichtigen Einfluss auf die Hirnblutungsrate. Ein hoher Einminutenwert senkt die Wahrscheinlichkeit einer IVH um ca. 20 %. Die Arbeit

von Kolnik et al. untersuchte zwar den 5-Minuten-APGAR, aber sie sahen ebenfalls einen Zusammenhang bei einem Wert < 7 mit einer erhöhten periventrikulären Echogenität im Alter von einem Lebensmonat (Kolnik, et al., 2016).

Das Gestationsalter ist ein sehr wesentlicher Einflussfaktor. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass das Risiko einer IVH um 37 % mit jeder Woche sinkt, die das Frühgeborene im Mutterleib verbleiben kann. Gemäß der deutschen Leitlinie für Gynäkologie und Geburtshilfe wird die Tokolyse nach 48 Stunden beendet. Da das Gestationsalter ein wesentlicher Faktor für die Verringerung der Morbidität ist, stellt sich die Frage, ob es sinnvoll wäre, die Tokolyse über 48 Stunden hinaus zu verlängern, und ob sich damit eine Möglichkeit bietet, dem Ziel einer möglichen Frühgeburt und einer potentiellen IVH entgegenwirken zu können. In einer Arbeit von Nijman et al. wurde allerdings beschrieben, dass sich die Tokolyse zur Verlängerung der Schwangerschaft bewährt hat, dass es allerdings keine Beweise für ein besseres neonatales Outcome gibt (Nijman, van Vliet, Koullali, Mol, & Oudijk, 2016).

Es konnte gezeigt werden, dass auch die Anzahl der Schwangerschaften und der daraus geborenen Kinder ein Einflussfaktor für die IVH ist. Das könnte daran liegen, dass die Kinder auf dem Weg der künstlichen Befruchtung entstanden sind und somit die Frühgeburtlichkeitsrate und damit auch die Hirnblutungsinzidenz erhöht sind. Bei Multigravida kann man auch davon ausgehen, dass die Mütter bereits ein höheres Alter erreicht haben, was ebenfalls einen Risikofaktor darstellt. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Multipara eine verminderte Hirnblutungsinzidenz hat. In den Untersuchungen von Miletic et al. wird jedoch beschrieben, dass es vermehrt bei Multipara zu VLBW-Kindern und niedrigeren APGAR-Scores kommt, was eine IVH eher begünstigen würde. Eine Schwangerschaft bei einer Frau mit 40 oder mehr Lebensjahren wird als Hochrisikoschwangerschaft angesehen, jedenfalls im medizinischen Sinne (Miletic, et al., 2002). Auch eine italienische Studie zeigt, das Multipara eine erhöhte Inzidenz für die Frühgeburtlichkeit haben (Chieci, Lobascio, & Loizzi, 1998).

Die Ergebnisse zeigen, dass es keinen Zusammenhang zwischen einem kompletten antepartalen Steroidzyklus und einer IVH gibt. Das hat ebenfalls die Studie von Hummler et al (Schmid, Reister, & Hummler, 2013) ergeben. In Arbeiten von Gopel (Gopel, Gortner, Kohlmann, Schultz, & Moller, 2001), Leviton (Leviton, Kuban, Pagano, Allred, & Van Marter, 1993) und Ment (Ment, et al., 1995) konnte das allerdings nicht bestätigt werden. Sie zeigten, dass die Inzidenz, eine Hirnblutung zu bekommen, durch die pränatale Steroidgabe gesenkt werden konnte. Eine andere aussagekräftige Studie hat gezeigt, dass antenatal verabreichtes Dexamethason mit einem größeren Risiko für eine PVL assoziiert ist als pränatales Betamethason

(Band, Foix-L'Helias, Kaminski, & al, 1993). Ob es einen Unterschied zwischen den Gruppen dieser Studie gibt, konnte nicht ausreichend geklärt werden, da fast alle Frauen mit Betamethason behandelt worden sind. Um darüber eine Aussage treffen zu können, müsste einer Kontrollgruppe Dexamethason verabreicht werden, was nach heutigem Wissensstand aus ethischer Sicht aber nicht zu verantworten wäre. Das Ergebnis ist eher als Zufallsbefund zu bewerten. Auch in der Zukunft wird es wahrscheinlich keine Aussagen geben können, da aus klinischer Sicht ethische Gründe dagegen sprechen würden, eine entsprechende Studie durchzuführen. Weitere Studien haben gezeigt, dass die BPD durch Steroide signifikant beeinflusst wurde. Es wurde festgestellt, dass durch die wiederholte Gabe eines Steroides das Auftreten und der Schweregrad neonataler Lungenerkrankungen sowie die kindliche Morbidität signifikant gegenüber einer einmaligen Applikation gesenkt werden konnten (Crowther & Harding, 2007). Ein Steroid-Zyklus vor der Geburt kann bereits als lebensrettende Maßnahme betrachtet werden (Whitelaw & Thoresen, 2000). In einer anderen Studie senkt die antenatale Steroidtherapie neben der hier schon betrachteten BPD auch die IVH und ebenso die NEC-Rate (Kinalski, Sledziewski, & Kretowski, 2000). Im Hinblick auf postnatal verabreichte Steroide, insbesondere Dexamethason, sollte eher zurückhaltend agiert werden, da dieses mit einer erhöhten Inzidenz von Cerebralparesen sowie signifikanten, neurologischen Entwicklungsretardierungen einhergehen kann (Shinwell, Karplus, & al, 1999), (Yeh, JL, Huang, & al, 1998). Auch die Arbeit von Barrington zeigt, dass eine postnatale Kortisontherapie mit einer einer erhöhten Rate an Cerebralparesen und neurologischer Entwicklungsretardierung assoziiert ist (Barrington, 2001).

Neben den hier beschriebenen Faktoren dürfen aber auch die pflegerischen Aspekte nicht außer Acht gelassen werden. Das Schlüsselwort „minimal handling“ ist mittlerweile auf jeder neonatologischen Intensivstation etabliert und beschreibt die Abstimmung sowie die Beschränkung der ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen auf das erforderliche Minimum, besonders im Rahmen schmerzhafter und belastender Interventionen, um eine sichere und schonende Versorgung des Frühgeborenen zu gewährleisten. Die Arbeit von Hummler et al. (Schmid, Reister, & Hummler, 2013) beschreibt das ausführlich und überzeugend.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über eine retrospektive Analyse in Bezug auf intraventrikuläre Hämorrhagien und ihre Einflussfaktoren. Es wurde am Perinatalzentrum und der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Campus Kiel eine Kohorte von 379 Frühgeborenen ≤ 32 Schwangerschaftswochen und/oder mit einem Geburtsgewicht von ≤ 1500 g und deren Müttern ab dem 01. Januar 2003 bis einschließlich 31. Dezember 2010 untersucht. Die vorliegende Arbeit hat den Einfluss eines Maßnahmenkataloges, den Zeitpunkt und die Häufigkeit pränataler Steroidgaben im Hinblick auf eine intraventrikuläre Hämorrhagie im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe geprüft. Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SAS Version 9.4 (Statistical Analysm Software) verwendet. Anhand multipler, multivariat-logistischer Regressionsanalysen konnte die Berechnung verschiedener Einflussfaktoren durchgeführt werden. Ebenso wurde zur Bewertung der Modellanpassung das Akaike Informationskriterium genutzt (AIC). Es dient zum direkten Vergleich zweier statistischer Modelle. Das Modell mit dem kleineren AIC besitzt die bessere Modellanpassung und wird präferiert.

Anhand der hier berechneten Ergebnisse zeigt sich, dass sich seit Einführung des Maßnahmenkataloges im Jahr 2007 das Risiko einer leichten bis mittleren intraventrikulären Hämorrhagie signifikant um die Hälfte reduziert hat, beziehungsweise dass nicht gelagerte Frühgeborene ein 3,125-fach erhöhtes Risiko einer IVH haben. Hierbei handelt es sich insbesondere um eine einfache pflegerische Maßnahme der Patientenlagerung, die somit keine schädigenden Nebenwirkungen aufweist. Die Gabe von Kortikosteroiden zeigte in unserem untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf eine IVH. Das lässt sich damit begründen, dass so gut wie alle Mütter Betamethason erhalten haben und die Kontrollgruppe aufgrund ihrer geringen Größe keine Aussage zulässt. Dennoch ist ein protektiver Wert erkennbar, den wir aber eher als Zufallsbefund werten. Auch die Art des Steroids ergibt keinen signifikanten Einfluss auf die Hirnblutungsrate. Bezüglich des Steroidzyklus konnten wir ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Hirnblutungsrate erkennen. Ein leicht protektiver Effekt bei einem inkompletten Zyklus lässt sich eventuell auf eine zufällige Schwankung zurückführen. Weitere wichtige Einflussfaktoren bezüglich der Hirnblutungsrate sind das Gestationsalter und der Einminuten-Apgar-Index. Mit jeder Woche, die das Frühgeborene länger im Mutterleib verbleiben kann, sinkt das Risiko einer IVH um 26 %. Auch die ersten Minuten der Erstversorgung scheinen nicht bedeu-

tungslos zu sein, da mit jedem höheren Einminutenwert für den Apgar-Index die Wahrscheinlichkeit einer IVH verringert wird. Ein in der Literatur bereits beschriebenes Phänomen, dass das männliche Geschlecht eine höhere Hirnblutungsrate hat, konnten wir auch bestätigen. Ein männliches Frühgeborenes hat ein 4,35-fach erhöhtes Risiko für eine IVH im Vergleich zum weiblichen Geschlecht. Auch die Anzahl der Schwangerschaften und der geborenen Kinder scheint einen Einfluss zu haben. Unsere Daten lassen vermuten, dass Frühgeborene, deren Mütter zahlreiche Schwangerschaften hatten, eine größere Wahrscheinlichkeit haben, eine IVH zu bekommen. In der Literatur gibt es außerdem Arbeiten, die darauf hinweisen, dass das Alter der Schwangeren für die Hirnblutungsrate von Bedeutung ist.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass es bestimmte Faktoren gibt, die zu einer erfolgreichen Reduktion der Hirnblutungsrate führen, was auch die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen. Insbesondere die hier vorgestellte einfach durchzuführende Lagerungstherapie reduziert die Hirnblutungsrate signifikant. Dies setzt eine Bereitschaft zur Veränderung und Einbeziehung aller Beteiligten im ärztlichen und pflegerischen Bereich voraus, die für die Versorgung von Frühgeborenen und deren Müttern verantwortlich sind. Wie gezeigt wurde, sind in der Literatur bereits verschiedene Studien zur Genese der IVH publiziert, an denen man sich orientieren kann. Ebenso wichtig ist es, dass man den eigenen Klinikstandard regelmäßig evaluiert und die Möglichkeit in Anspruch nimmt, Behandlungsstrategien anderer Kliniken mit den eigenen zu vergleichen. Die Einführung eines Maßnahmenkataloges - wie im UKSH Campus Kiel - sollte zentrumsspezifisch erfolgen und die eigenen Ressourcen berücksichtigen. Zudem können regelmäßige Falldiskussionen helfen, Unsicherheiten und Fehler zu minimieren.

7. Literaturverzeichnis

Apgar, V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Curr. Res. Anesth. Analg., 32 (1953)*, pp. 260-267.

Argyropoulou, M. (2010). Brain lesions in preterm infants: initial diagnosis and follow-up. *Pediatr Radiol*, pp. 40:811-818. DOI 10.1007/s00247-010-1585-y.

Babcock, D., & Han, B. (1981). The accuracy of high resolution, real-time ultrasonography of the head in infancy. *Radiology*, pp. 139(3):665-676.

Ballabh, P. (2014, März). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.*, pp. 41(1);47-67.

Band, O., Foix-L'Helias, L., Kaminski, M., & al, e. (1993). Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.*, pp. 341:1190-1196.

Barrington, K. (2001, Feb 27). The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systemic review of RCTs. *BMC Pediatr.*, pp. 10.1186/1471-2431-1-1.

Bassan, H. (2009). Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol;36: 737-62*.

Bauer, K., Groneck, P., Speer, & CP. (2009). Neonatologie. In C. Speer, & M. Gahr, *Pädiatrie* (pp. 169-171). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Bembich, S., Oretti, C., Travan, L., Clarici, A., Massaccesi, S., & Demarini, S. (2012, Jan). Effects of prone and supine position on cerebral blood flow in preterm infants. *J Pediatr. 2012 Jan*, pp. 160(1):162-4.

Carteaux, P. (2003). Evaluation and Development of Potentially Better Practices for the Prevention of Brain Hemorrhage and Ischemic Brain Injury in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, p. 111;e489.

Chieci, L., Lobascio, A., & Loizzi, P. (1998, Apr.). The multipara today: a socio-biological analysis. *Minerva Ginecol.*, pp. 50(4):121-4.

Cowan, F., & Thoresen, M. (1985). Changes in superior sagittal sinus blood flow velocities due to postnatal alterations and pressure on the head of the newborn infant. *Pediatrics*, pp. 75:1038-1047.

Crowley, P. (1995). Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysisof the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*, pp. 173:322-335.

Crowley, P. (2000). Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochraine Database Syst. Rev.*, p. 2:CD000065.

Crowley, P. (2002). Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *The Cochrane Library, Issue 3. oxford*.

Crowther, C., & Harding, J. (2007, May 11). Repeat doses of prenatal corticosteroids for woman at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*

Dani, C., & al, e. (2010, Dec). Method of delivery and intraventricular haemorrhagein extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, pp. 23(12):1419-23.doi10.3109/14767051003678218. Epub 2010 Mar 18.

Deeg, K.-H. (2013). Intrakranielle Blutungen des Frühgeborenen. In K.-H. Deeg, V. Hofmann, & P. F. Hoyer, *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie.* Thieme Verlag, 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.

Dempsey, E., Hazzani Al, F., & Barrington, K. (2009). Permissive hypotension in the extremely low birth weight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009*, pp. 94:241-4.

Deutsche Gesellschaft. (n.d.). *AWMF Leitlinie*, pp. 024-019.

Duncan, C., & Chiang, V. (2008). Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. In: Albright A, Pollack I, Adelson P (eds) Principles and practice of pediatric neurosurgery. *Thieme Medical Publishers, Inc., New York*, pp. 145-161.

Emery, J., & Peabody, J. (1983). Head position affects intracranial pressurein newborn infants. *J Pediatr*, pp. 103:950-953.

Fawke, J. (2007, Oct). Neurological outcomes following preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, pp. 12(5):374-82. Epub 2007 Aug 27.

Flood, K., & FD, M. (2012, Feb). Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.*, pp. 17(1):58-63.DOI: 10.1016/j.siny.2011.08.001.Epub 2011 Sep3.

Gopel, W., Gortner, L., Kohlmann, T., Schultz, C., & Moller, J. (2001). Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants carrying the factor V Leiden or prothombinG20210A mutation. *Acta Paediatr* , pp. 90(9):1021-1024.

Hambleton, G., & Wigglesworth, J. (1976). Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* , pp. 51(9):651-659.

Harding, D., Humphries, S., Whitelaw, A., Marlow, N., & Montgomery, H. (2007). Cognitive outcome and cyclo-oxygenase-2 gene (-765 G/C) variation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, pp. 92(2):F108-F112.

Herdegen, T. (2008). Kurzlehrbuch Pharmakologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Kinalski, M., Sledziewski, A., & Kretowski, A. (2000). Intrauterine stimulation for fetal respiratory system maturation; benefits and risks. *Wiad Lek*, pp. 53:538-545.

Kluckow, M., & Evans, N. (2000). Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000*, pp. 82:188-94.

Kolnik, N., Strauss, T., Globus, O., Leibovitch, L., Schushan-Eisen, I., Moraq, I., & Maayan-Metzger, A. (2016, Apr). Risk Factors for Periventricular Echodensities and Outcomes in Preterm Infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, pp. 5:1-19.

Kuban, K., Leviton, A., Pagano, M., Fenton, T., Strassfeld, R., & Wolff, M. (1992). Maternal toxemia is associated with the reduced inicidence of germinal matrix hemorrhage in preterm babies. *J Child Neurol*, pp. 7(1):70-76.

Lake, E., Staiger, D., & Horbar, J. (2012). Association between hospital recognition for nursing excellence and outcomes of very low-birth-weight-infants. *JAMA*, pp. 307:1709-16.

Leitrich, H., Egaster, C., Reisenberger, K., Karder, A., & Berbhammer, P. (1998). Concomitmant use of glucocorticoids: a comparison of two meta-analyses an antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet. Gynecol.*, pp. 178:899-908.

Leviton, A., & Damman, O. (2004). Coagulation, inflammation and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res*, pp. 55(4):541-545.

Leviton, A., Kuban, K., Pagano, M., Allred, E., & Van Marter, L. (1993). Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhagein intubated low birth weight newborns. *Pediatrics*, pp. 91(6):1083-1088.

Linder, N., Haskin, O., Levit, O., Klinger, G., Prince, T., Naor, N., & al, e. (2003). Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pedatrics*, pp. 111(5 Pt1):e590-e595.

Luciano, M., Pattisapu, J., & Wickremesekera, A. (2004). Infantile posthemorrhagic hydrocephalus. In: Winn HR (ed) Youmans neurological surgery. *Saunders,Philadelphia*, pp. 3405-3417.

Mc Crea, H., & Ment, L. (2008). The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*, pp. 35(4):777-792, vii.

McCrea, H., & Ment, L. (2008). The diagnosis and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*, pp. 35:777-92.

Ment, L., Oh, W., Ehrenkranz, R., Philip, A., Duncan, C., & Makuch, R. (1995). Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*, pp. 172(3):795-800.

Ment, L., Stewart, W., Ardito, T., Huang, E., & Madri, J. (1992). Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke*, pp. 23(8):1132-1137.

Ment, L., Stewart, W., Scott, D., & Duncan, C. (1983). Beagle puppy model of intraventricular hemorrhage: randomized indomethacin prevention trial. *Neurology*, pp. 33(2):179-184.

Mikkola, K. (2005, Dec). Neurodevelopmental outcome at 5 yearsof age of a national cohort of extremly low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*, pp. 116(6):1391-400.

Miletic, T., Aberle, N., Mikulandra, F., Karelovic, D., Zakani, Z., Banovic, I., . . . Tadic, T. (2002, Jun). Perinatal outcome of pregnancies in women aged 40 and over. *Coll Antropol.*, pp. 26(1):251-8.

Muzinski, C. (2010). Posthemorrhagic hydrocephalus. In: Malluci C, Sgouros S (eds) Cerebrospinal fluid disorders. *Informa Healthcare USA, Inc., New York*, pp. 141-153.

Nijman, T., van Vliet, E., Koullali, B., Mol, B., & Oudijk, M. (2016, Apr.). Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med.*, pp. 21(2):121-8.

Obladen, M. (2008). Interdisciplinary surveillanceof the intraventricular haemorrhage associated conditions in infants < 1000 g. *Acta Paediatrica ISSN 0803-5253*, p. DOI:10.1111/j.2227.2008.00812.x.

Papile, L., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *JPediatr*, pp. 92(4):529-534.

Patra, K., Wilson-Costello, D., Taylor, H., Mercuri-Minich, N., & Hack, M. (2006). Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr*, pp. 149:169-73.

Pellicer, A., Gaya, F., Madero, R., Quero, J., & Cabanas, F. (2002, Mar). Noninvasive continous monitoring of the effects of head positionon brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics*, pp. 109(3):434-40.

Perlman, J., & Rollins, N. (2000). Surveillance protocol for the detection of intracranial abnormalities in preterm neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*, pp. 154(8):822-826.

Perry, R., Bowman, E., Murton, L., Roy, R., & de Crespigny, L. (1985). Ventricular size in newborn infants. *J Ultrasound Med*, pp. 4(9):475-477.

Robert, D., & Dalziel, S. (2006, July 19). Antenatale corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.*

Sauerbrei, E., Digney, M., Harrison, P., & Cooperberg, P. (1981). Ultrasonic evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complications. *Radiology*, pp. 139(3):677-685.

Schmid, M. B., Reister, F. M., & Hummler, H. D. (2013). Prospektive Überwachung von Risikofaktoren reduziert Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen. *Deutsches Ärzteblatt*, pp. 110(29-30):489-96. DOI:10.3238/ärztebl.2013.0489.

Shinwell, E., Karplus, M. R., & al, e. (1999, December 6). Early postnatal dexamethasone therapy is associated with increased incidence of cerebral palsy. *Paper presented at Hot Topics, Washington, DC*.

Slattery, M., & Morrison, J. (2002). Preterm delivery. *Lancet*, pp. 360:1489-1497.

Synnes, A., Macnab, Y., & Qiu, Z. (2006). Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Med Care*, pp. 44:754-9.

Tsitouras, V., & Sgouros, S. (2011). Infantile posthemorrhagic hydrocephalus. *Child Nerv Syst*, pp. 27:1595-1608. DOI 10.1007/s00381-011-1521-y.

Van Bel, F., Klautz, R., Steendijk, P., Schipper, I., Teitel, D., & Baan, J. (1993). The influence of indomethacin on the autoregulatory ability of the cerebral vascularbed in the newborn lamb. *Pediatr Res*, pp. 34(2):178-181.

Veyrac, C. (2006, Jul). Brain ultrasonography in the premature infant. *Pediatr Radiol.*, pp. 36:626-635.

Veyrac, C., Couture, A., Saquintaah, M., & Baud, C. (2006, Jul). Brain ultrasonography in the premature infant. *Pediatr Radiol.*, pp. 36:626-635.

Volpe, J. (1989). Intraventricular hemorrhage in the premature infant - current concepts. Part I. *Ann Neurol*, pp. 25(1):3-11.

Volpe, J. (2001). Neurology of the newborn. *4 th ed. Saunders, Philadelphia*.

Volpe, J. (2008). Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. Neurology of the Newborn. *5 th ed. Philadelphia, PA: Saunders*, pp. 517-88.

Volpe, J. (2008). Neurology of the newborn. *W.B. Saunders, Philadelphia*.

Whitelaw, A. (2001). Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol*, pp. 6:135-146.

Whitelaw, A., & Thoresen, M. (2000). Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child*, pp. 83:F154-F157.

Yeh, T., JL, L., Huang, C., & al, e. (1998). Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics*, pp. 101:1-8.

8. Anhang

8.1. Danksagung

Hiermit danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Werner Nikischin für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung der Räumlichkeiten auf der Früh- und Neugeborenenintensivstation des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Vor allem aber danke ich Herrn Dr. Dietmar Spengler für seine große Hilfsbereitschaft, seine Zeit und ermutigenden Worte in allen Belangen der Dissertation.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem Statistiker Herrn Eric Freiwald vom Kompetenzzentrum für klinische Studien in Bremen für die Berechnung und Erläuterungen des statistischen Abschnittes.

Ich danke den Assistenten der neonatologischen Intensivstation, mir das Arztzimmer zu jedem Zeitpunkt für die Literatur- und Aktenrecherche zur Verfügung gestellt zu haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, Monika und Michael, und meinen Brüdern, Matthias und Marius, bedanken, die alle meine Entscheidungen und Wünsche mitgetragen und unterstützt haben. Sie haben immer an mich geglaubt und mir in allen Lebenslagen zur Seite gestanden.

8.2. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Maria Melanie Hohmann
Geburtsdatum:	29. Juli 1979
Geburtsort:	Bombay/Indien
Nationalität:	Deutsch
Familienstand:	Ledig

Schulische Daten

August 1986 - Juli 1990	Grundschule im Schulzentrum Neumünster-Einfeld
August 1990 - Juli 1999	Alexander-von-Humboldt-Gymnasium in Neumünster-Einfeld
Juli 1999	Abitur

Hochschulausbildung

Oktober 2006	Studium der Humanmedizin Christian - Albrechts - Universität zu Kiel
August 2008	Physikum, 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (CAU Kiel)
Oktober 2012	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (CAU Kiel)

Famulaturen

Februar 2009	Famulatur in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für allgemeine Pädiatrie, Prof. Dr. med. Martin Schrappe
August 2009	Famulatur in der Kinder- und Jugendarztpraxis Dr. med. Heimo Polchau und Ulrich Gidion, Kiel

Februar 2010	Famulatur in der Anästhesie und Intensivmedizin des Universitäsklinikums Schleswig - Holstein, Campus Kiel, Prof. Dr. med. Markus Steinfath
August 2010	Famulatur im Royal Manchester Children's Hospital auf der pädiatrischen Intensivstation, Manchester / England

Praktisches Jahr

August 2011 - Dezember 2011	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für allgemeine Pädiatrie, Prof. Dr. med. Martin Schrappe (Perinatalzentrum, Onkologie, allgemeine Pädiatrie)
Dezember 2011 - April 2012	Westküstenklinikum Heide, Medizinische Klinik für Innere Medizin, Prof. Dr. med. Fritz Sixtus Keck
April 2012 - Juli 2012	Friedrich - Ebert - Krankenhaus Neumünster, Klinik für Chirurgie, PD Dr. med. Nicolas T. Schwarz

Berufliche Daten

Oktober 1999 - September 2002	Ausbildung zur Kinderkrankenschwester im Städtischen Klinikum Lüneburg
September 2002	staatliches Examen zur Kinderkrankenschwester
Oktober 2002 - September 2006	Kinderkrankenschwester auf interdisziplinärer Kinderintensivstation in der Kinderklinik Dritter Orden München (Level 1)
Januar 2013 – Juni 2014	Assistenzärztin in der Weiterbildung in der Kinder- und Jugendmedizin in der Finkelsteinklinik im Heidekreis-Klinikum Walsrode, Prof. Dr. Rainer Pankau und Dr. med. Michael Abend

Juli 2014 - Januar 2016	Assistenzärztin in der Weiterbildung im Klinikum Links der Weser Bremen auf der neonatologischen Intensivstation, Dr. med. Martin Claßen/Dr. med. Hans Thorsten Körner
Januar 2016 - Januar 2017	Assistenzärztin in der Weiterbildung in der Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Bremen Nord in der allgemeinen Pädiatrie, Dr. med. Gunter Simic-Schleicher
Januar 2017 - bis jetzt	Assistenzärztin in der Weiterbildung in der Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Links der Weser Bremen in der allgemeinen Pädiatrie, Dr. med. Martin Claßen

Promotion

Juli 2011- Juli 2016	Thema : Haben die Einführung von strenger Rückenlagerung über 72 h und die pränatale Steroidverabreichung Einfluss auf die Inzidenz von intraventrikulärer Hirnblutung bei Frühgeborenen unter 1500 g? Doktorvater : Prof. Dr. med. Werner Nikischin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Perinatalzentrum, Neonatologie

Posterpräsentation

September 2012	Vermindert strenge Rückenlagerung von ELBW - Frühgeborenen in den ersten 72 h nach Geburt das Hirnblutungsrisiko? in: Monatszeitschrift Kinderheilkunde, Band 160, Supplement 1, September 2012 (108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder - und Jugendmedizin e.V.)

8.3. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegeben Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.
Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

_____ Bremen, 29.06.2016

Melanie Hohmann