

**Zur Bedeutung geburtsassoziierter Faktoren bei der Entstehung
intraventrikulärer Blutungen bei Frühgeborenen**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med)
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Ia/Zakaraia

Geburtsdatum/Geburtsort: 31.08.1979/ Kutaissi

Angefertigt am/in: 2011-02-22 Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Andreas Merckenschlager
Prof. Dr. med. habil. Christoph Vogtmann

Beschluss über die Verleihung Doktorgrades vom: 20.03.2012 –Magna cum laude

Bibliographische Beschreibung

Zakaraia, Ia

Zur Bedeutung geburtsassoziierter Faktoren bei der Entstehung intraventrikulärer Blutungen bei Frühgeborenen

Universität Leipzig, Dissertation

93 S., 183 L., 10 Abb., 30 Tab.

Referat:

Die intraventrikuläre Blutung (IVH) ist gestationsaltersabhängig eine häufige und folgenreiche Komplikation bei Frühgeborenen. Ihre Ätiologie ist multifaktoriell und nicht in allen Einzelheiten geklärt. Ihre geburtsassozierten Risikofaktoren sind Gegenstand dieser Arbeit. Auf der Basis einer Literaturrecherche wurde folgende Hypothese formuliert: Während einer Geburt wirken mechanische Kräfte auf den kindlichen Kopf, die wegen seiner leichten Kompressibilität Ischämien und nachfolgend intraventrikuläre Blutungen auslösen können. Das Risiko dafür ist nach Blasensprung und Muttermunderöffnung und während starker Wehen besonders groß. Ein indirektes Indiz für eine dadurch verursachte zerebrale Funktionsstörung ist der Apgar-Wert nach 1 Minute. Wenn diese Hypothese zutreffend ist, bedeutet dies, dass zwischen Inzidenz von Hirnblutung und geburtshilflichen Faktoren enge Korrelationen bestehen müssen, die beim interklinischen Qualitätsvergleich von neonatologischer Versorgungsleistung zu berücksichtigen sind.

Es wurden die geburtshilflichen und neonatologischen Krankenblätter von 148 frühgeborenen Einlingen unter 1500g und ≤ 32 SSW der Jahre 2006 bis Juli 2008 retrospektiv analysiert. Ausgeschlossen waren Zwillinge und Kinder mit lebensbedrohlichen Fehlbildungen. Insgesamt wurden 42 Variable uni- und multivariat in ihrer Beziehung zur IVH analysiert. Auf der Basis der Eingangshypothese haben wir eine neue Risikovariablen definiert, wonach zwischen einem Geburtsverlauf „mit schonender oder nicht schonender Kopfentwicklung“ unterschieden wird. Kriterien für die „schonende Kopfentwicklung“ erfüllten 61% der Fälle. In dieser Gruppe befanden sich signifikant weniger Kinder mit IVH und kein Kind mit IVH Grad III oder IV. Bei den unreifsten Kindern mit dem höchsten IVH-Anteil waren auch häufiger die Kriterien der „nicht schonenden Kopfentwicklung“ erfüllt. Dies bedeutet, dass die höhere Rate von IVH bei niedrigem Gestationsalter z.T. durch ein „nicht adäquat Kopf schonendes“ Geburtsmanagement erklärt werden kann, was bisher nicht in dieser Deutlichkeit beschrieben worden ist.

Bei univariater Regressionsanalyse wurden signifikante Korrelationen mit GA, Frühinfektion, Apgar nach 1 und 5 Minuten und Muttermundweite herausgestellt. Bei multivariater Regression hat sich die prädiktive Rolle des Gestationsalters bestätigt. Die Risikovorhersage wird verbessert, wenn die Muttermundweite bei der Entscheidung zur Geburtsbeendigung, der Blasensprung, das Vorhandensein von Wehen sowie der Apgar-Wert nach 1 Minute mitberücksichtigt werden. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen IVH und intrauteriner Hypoxie sowie Entbindungsmodus gefunden.

Inhaltverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:</u>	<u>5</u>
<u>1 EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
<u>2 DIE INTRAVENTRIKULÄRE HIRNBLUTUNG.....</u>	<u>9</u>
2.1 THEORETISCHE GRUNDLAGE	9
2.1.1 PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN DER INTRAVENTRIKULÄREN BLUTUNGEN.....	9
2.1.2 KLINIK DER HIRNBLUTUNG.....	14
2.1.3 INZIDENZ UND TIMING	16
2.1.4 PRÄVENTION	18
<u>3 PATIENTEN UND METHODEN</u>	<u>19</u>
3.1 DATENERHEBUNG	19
3.1.1 GEBURTSHILFLICHE DATEN	19
3.1.2 NEONATOLOGISCHE DATEN	22
3.1.3 GRUPPENBILDUNG	23
3.2 STATISTISCHE ANALYSE	23
<u>4 ERGEBNISSE</u>	<u>24</u>
4.1 GESAMTKOLLEKTIV – HIRNBLUTUNGSINZIDENZ UND RISIKOFAKTOREN.....	24
4.2 PERINATALE CHARAKTERISITIKA VON KINDERN MIT UND OHNE HIRNBLUTUNG.....	27
4.2.1 EINZELFAKTORENANALYSE	29
4.2.1.1. GESTATIONSALTER.....	29
4.2.1.2 Geburtsgewicht.....	30
4.2.1.3 Geschlechtsverteilung.....	31
4.2.1.4 Apgarwert nach 1 Minute.....	32
4.2.1.5 Apgar nach 5 Minuten	32
4.2.1.6 Arterieller pH-Wert im Nabelschnurblut	33
4.2.1.7 Basenüberschuss.....	35
4.2.1.8 Vorzeitiger Blasensprung.....	35
4.2.1.9 Zervixwirksame Wehen	35
4.2.1.10 Muttermunderöffnung.....	36
4.2.1.11 Pathologisches Kardiotokogramm sub partu	37
4.2.1.12 Amnioninfektionssyndrom.....	39
4.2.1.13 Geburtsmodus.....	39
4.3 KINDLICHE BZW. POSTNATALE PARAMETER.....	41
4.3.1 INTRAUTERINE WACHSTUMSRETARDIERUNG/SMALL FOR GESTATIONAL AGE	41
4.3.2 ATEMHILFE IM KREISSAAL.	42
4.3.3 NEONATALE FRÜHINFEKTION	43
4.3.4 NEONATALE MORTALITÄT.....	45

4.4	ERGEBNISSE DER GRUPPENANALYSE FÜR KINDER NACH „SCHONENDER (GRUPPE I) UND NICHT SCHONENDER (GRUPPE II) KOPFENTWICKLUNG“	45
4.5	MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE	47
4.6	BILDUNG EINES RISIKO-SCORES	50
<u>5</u>	<u>DISSKUSSION</u>	<u>52</u>
5.1	ALLGEMEINBETRACHTUNGEN	52
5.2	INZIDENZ DER HIRNBLUTUNG	54
5.3	BEDEUTUNG DER KOPFKOMPRESSION - SCHONENDE KOPFENTWICKLUNG	55
5.4	INFEKTION	59
5.5	UNREIFE	61
5.6	ZERVIXWIRKSAME WEHENAKTIVITÄT	62
5.7	BLASENSPRUNG	63
5.8	VAGINALGEBURT	64
5.9	FETALE AZIDITÄT	66
5.10	APGAR	68
5.11	PROGNOSESCORE	69
5.12	POSTNATALE PARAMETER	70
<u>6</u>	<u>ABSCHLUSSBETRACHTUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG</u>	<u>71</u>
<u>7</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>73</u>
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>77</u>
	<u>ERKLÄRUNG</u>	<u>87</u>
	<u>LEBENSXLAUF</u>	<u>88</u>
	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>89</u>

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACOG	American Congress of Obstetrics and Gynecology
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
Arter	arterielle
BE	Base Excess
BEL	Beckenendlage
CBF	Cerebral blood flow
CrP	C-reaktives Protein
CP	Cerebral Palsy
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
CTG	Kardiotokogramm
EEG	Elektroenzephalogramm
ELBW	Extremely Low Birth Weight
FHF	Fetale Herz Frequenz
IVH	intraventrikuläre Hirnblutung
HB	Hirnblutung
MM	Muttermund
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NICU	Neonatal Intensiv Care Unit
NPV	Negative Predictive Value
NS	nicht significant
NSB	Nabelschnurblut
OR	Odds Ratio
PDA	Persistierende Ductus Arteriosus
PROM	Premature Rupture of Membranes
PPV	Positive Predictive Value
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SD	Standardabweichung
SGA	Small for Gestational Age
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab	Tabelle
US	Ultraschall
VLBW	Very Low Birth Weight
vs.	versus

1 Einleitung

Hypoxisch-ischämische Sauerstoffversorgungsstörungen des Gehirns sind im Geburtsverlauf von Früh- und Reifgeborenen keine seltenen Ereignisse. Beim Reifgeborenen resultieren daraus neonatale Enzephalopathien und in 8-12% der Fälle zerebrale Koordinationsstörungen sowie kognitive Defizite im Säuglings- und Kindesalter [4,31,40,45]. Das gilt für Neugeborene mit einem arteriellen Nabelschnur-pH von $<7,0$ und einem Basendefizit >12 mmol/l. Frühgeborene sind vor allem durch intraventrikuläre Blutungen und periventrikuläre Leukomalazien gefährdet. Bei Ihnen besteht auf dem Boden einer unreifebedingten und daher gestationsalterabhängigen Disposition ein erhöhtes Risiko für Sauerstoffversorgungsstörungen und deren Folgen. Neben systemischen arteriellen Hypoxämien oder einer venösen Stase sind es vor allem auch lokale Zirkulationsstörungen bis hin zu Ischämien, die die Sauerstoffversorgung beeinträchtigen können. Die Bedingungen dafür sind beim Frühgeborenen aus Gründen der Mechanik, charakterisiert durch Größe des Kopfes und dessen leichter Verformbarkeit, der Straffheit der Geburtswege sowie der Kraft der Wehen, als förderlich anzusehen [124,125]. Untersuchungen früherer Jahre, die sich mit dem mechanischen Faktor als Ursache schwerer zerebraler Läsionen befassten [6,53], haben allerdings keine Zusammenhänge aufdecken können. In der gegenwärtigen geburtshilflichen Literatur ist daher die Bedeutung des mechanischen Faktors nicht vordergründig thematisiert. Dies muss auch im Zusammenhang gesehen werden mit den modernen bildgebenden und biophysikalischen Verfahren der Geburtsüberwachung, die die frühzeitige Erkennung sich anbahnender Störungen und damit ihre rechtzeitige Behandlung ermöglicht haben. Die allgemein stark angestiegene Sectiorate ist ein Hinweis darauf. In den letzten Jahren sind wieder Publikationen mit dem Nachweis von Zusammenhängen zwischen Geburtsfaktoren und dem Auftreten von Hirnblutungen bei sehr kleinen Frühgeborenen erschienen [149,163]. Eine Hypothese, wie die ermittelten Risikofaktoren Muttermundsweite, Wehenaktivität, Blasensprung [87,95,116,117,118,137,139,140] in einen pathogenetischen Zusammenhang gebracht werden können, wurde nicht formuliert. Diese Befunde verweisen aber auf die Bedeutung geburtsmechanisch bedingter ischämischer Zustände als ätiologische Faktoren von Hirnblutungen, wofür auch der enge zeitliche Zusammenhang von Geburt und Hirnblutungsmanifestation spricht. Es bestehen Defizite in der Beschreibung der geburtshilflichen Faktoren, die für die Entstehung zerebraler hypoxisch-ischämischer Läsionen

bzw. Hirnblutungen ursächlich sein können. Kenntnisse darüber sind aber wichtig sowohl für die Strategie der Geburtsleitung bei Frühgeburt wie auch für die Bewertung perinatologisch-neonatologischer Leistung. Die guten Ergebnisse der letzten Jahrzehnte bei der Behandlung sehr kleiner Frühgeborener hinsichtlich Mortalität und Morbidität werden überwiegend als Leistung der modernen Neonatologie angesehen, ohne die Bedeutung der vorgeschalteten geburtshilflichen Leistung in die Betrachtung einzubeziehen. Wenn aber die neonatologische Qualität korrekt beurteilt werden soll, muss der geburtshilfliche Anteil in seiner Bedeutung berücksichtigt werden.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist es, durch Analyse geburtsassoziierter Risikofaktoren für eine Hirnblutung die Bedeutung dieser zu beschreiben. Dabei bestehen angesichts der guten perinatologischen und neonatologischen Dokumentation gute Möglichkeiten für statistische Analysen nach Datenzusammenführung [64]. Die Erfassung geburtshilflich relevanter Faktoren ist nicht nur für das geburtshilfliche Management von Bedeutung, sondern auch für den interklinischen Qualitätsvergleich. Dadurch könnten Klinikvergleiche auf risikoadjustierter Grundlage vorgenommen werden. Geburtshilfliche Faktoren können aber auch über die Neugeborenenperiode hinaus bedeutsame Auswirkung haben. Das soll Gegenstand einer weiterführenden Untersuchung sein.

Hypothese

Aus der Literatur ergibt sich, dass unabhängig von Geburtsmodus und Gestationsalter die Faktoren vorzeitiger Blasensprung, Muttermundweite $>3\text{cm}$ bei Aufnahme oder zum Zeitpunkt der operativen Geburtsbeendigung, aktive Wehen und ein 1-Minuten-Apgarwert <5 als hinweisend auf das Risiko einer Hirnblutung anzusehen sind. Diese Faktoren stehen auch im Zusammenhang mit einer stärkeren geburtsmechanischen Belastung des kindlichen Kopfes. Mit den genannten Kriterien kann eine Geburt als verdächtig für einen nicht schonenden Verlauf definiert werden, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: Vorzeitiger Blasensprung, eine Muttermunderöffnung auf $> 3\text{cm}$ bei Aufnahme bzw. operativer Geburtsbeendigung, aktive Wehen und Apgar-Wert nach 1 Minute <5 . In dieser Definition sind nur Faktoren berücksichtigt, die in einen Zusammenhang mit geburtsmechanischen Vorgängen gebracht werden können. Die schwere Azidämie und die Infektion werden daher nicht einbezogen. Diese Hypothese zu überprüfen ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Fragestellung

In der vorliegenden Studie werden folgende Fragen untersucht und behandelt:

1. Welcher Zusammenhang besteht bei Frühgeborenen < 1500 g und < 32 Schwangerschaftswochen zwischen geburtshilflichen Faktoren und dem Auftreten von Hirnblutungen?
2. Welche Neugeborenen sind für eine Hirnblutung prädisponiert?
3. Es ist die Hypothese zu prüfen, dass geburtshilfliche Faktoren unabhängig vom Gestationsalter wesentlich das Risiko für Hirnblutungen bestimmen.
4. Welche Empfehlungen lassen sich für die Leitung der Geburt von sehr kleinen Frühgeborenen ableiten?

2 Die Intraventrikuläre Hirnblutung

2.1 Theoretische Grundlage

2.1.1 Pathogenese und Risikofaktoren der intraventrikulären Hirnblutung

Pathogenese der intraventrikulären Hirnblutung

Intrakranielle Blutungen treten besonders bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32 Schwangerschaftswochen auf. Ursächlich sind die noch unreifen Gefäßstrukturen, eine erhöhte Gewebsverletzbarkeit und die mit der zu frühen Geburt einhergehende hämodynamisch-hypoxische Belastung [59, 85, 154,178] anzusehen.

80-90% der Hirnblutungen beginnen in der germinalen Matrix, einer subependymal gelegenen Keimschicht. Diese Gewebsschicht ist die am reichsten vaskularisierte Region entlang der Seitenventrikel. Sie ist die Quelle für die Proliferation der neuronalen und glialen Vorläuferzellen des sich entwickelnden Zentralnervensystems [91, 101,159]. Während der 23. bis 24. Schwangerschaftswoche ist die germinale Matrix stark ausgeprägt. Ihr Kapillarnett beinhaltet die unreifen, fragilen Gefäße, die eine sehr eingeschränkte Fähigkeit hinsichtlich der Autoregulation haben [101,169]. Das ist der Grund für die direkte Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom Blutdruck. Bei Blutdruckspitzen kommt es deshalb leicht zur Gefäßruptur [101,149,154,178]. Ab der 28. Schwangerschaftswoche beginnt sich die germinale Matrix langsam zurückzubilden, das fragile Kapillarnett reift aus. Auf der Basis dieser Reifung werden Keimlagerblutungen seltener [15,154,166] und bei reifen Neugeborenen kaum noch beobachtet. Die periventrikuläre Keimschicht ist anfällig für Hypoxämien, weil sie zwischen den endenden Versorgungsgebieten der beiden großen Hirnarterien der A. cerebri media und A. cerebri anterior [„Wasserscheiden“] liegt und daher bei Sauerstoffmangel zuerst betroffen ist [168]. Anatomische Besonderheiten bietet auch der venöse Abfluss der germinalen Matrix [144]. Dieses venöse Gefäßsystem verläuft entlang der Keimschicht U-förmig, so dass allein aus anatomischen Gründen, aber auch durch Kopfdrehen im Rahmen der Pflegemaßnahmen, der hirnvenöse Abfluss beeinträchtigt werden kann und der Blutdruck im Kapillarnett ansteigt [56, 166, 168].

Einen Einfluss auf die Blutungsentstehung haben Fluktuationen der Hirnperfusion [85,178] und Sauerstoffmangel [31,42]. Aber nicht nur Blutdruckspitzen sind an der Blutungsentstehung beteiligt, sondern auch eine Minderdurchblutung trägt dazu bei. Der damit

verbundene Sauerstoffmangel im Gehirn verursacht folgende pathophysiologische Reaktionsmuster. Mäßiger Sauerstoffmangel führt einerseits zu Vasodilatation und Mehrdurchblutung des Gehirns mit der Gefahr einer Kapillarruptur und Blutung [45, 78,89,178]. Andererseits bedingt eine schwere oder länger dauernde Hypoxie eine Bradykardie sowie einen Blutdruckabfall. Die Gehirnerfusion sinkt. Es resultiert eine hypoxisch-ischämische Läsion, die vor allem eine Nekrose der weißen Hirnsubstanz verursacht [31,42,77,156].

Die Senkung der Hirnerfusion ist nicht nur Folge von Blutdruckabfall wegen einer Bradykardie [78]. In einer anderen Untersuchung [72] konnte keinen Unterschied in der Hirnblutungshäufigkeit zwischen hypotensiven und normotensiven ELBW-Infant feststellen. Ein wichtiger in der Literatur beschriebener Pathomechanismus ist die Schädelkompression [78,169]. Rempen [124,125] hält die starke Kopfkompresseion für einen wichtigen kausalen Faktor für die Entstehung von Hirnschäden. Dies könnte durch zwei pathogenetische Mechanismen bedingt sein. Erstens: Die Kräfte, die während einer Geburt auf den kindlichen Kopf wirken und eine starke Schädelkonfiguration verursachen, könnten zu einer intrakraniellen Druckerhöhung und daher zur Reduzierung der Hirnerfusion führen. Zur Verminderung der zerebralen Perfusion trägt der höhere Widerstand der komprimierten Gefäße wesentlich bei. Das kann der Auslöser einer Ischämie, eines Hirnödems und letztlich auch einer Blutung sein. Zweitens: Ein pathogenetischer Faktor ist die strukturelle Formverschiebung des Hirns bei ausgeprägter Konfiguration des fetalen Schädels. Durch traumatische Ruptur der fragilen Gefäße kann eine Einblutung ins Hirngewebe ausgelöst werden [68].

Wigglesworth et al. haben ein ischämisch-hämorrhagisches Modell für die Hirnschädigung bei Neugeborenen bzw. Frühgeborenen entworfen. Laut diesem Modell ist der weiche, biegsame Schädel ein begünstigender Faktor für die Pathogenese der Hirnläsionen, der eine wichtige Rolle spielt und spezifisch für Frühgeborene ist. Im leicht verformbaren weichen Kopf des unreifen Kindes mit leicht zerreißen Strukturen lässt sich durch Kompression leicht eine Erhöhung des intrakraniellen wie auch venösen Druckes erzielen [170]. Als Folge dieses Ereignisses wird bei unwirksamer Autoregulation eine Zunahme des Perfusionswiderstandes und damit eine verminderte zerebrale Durchblutung eintreten [78]. Auch in einer

angiographischen Studie wurde eine durch Schädelkompression verursachte Verminderung der arteriellen Hirnperfusion bei unreifen Feten nachgewiesen [102].

In der medizinischen Literatur wird speziell die Kompression der periventriculären Venen diskutiert. Eine daraus resultierende Stase könnte die Ursache einer venösen Infarzierung mit der Folge einer Hämorrhagie sein, die als periventriculäre hämorrhagische Infarzierung imponiert. Aus diesem Grund wird diese von einigen Autoren als eigenständige Blutung betrachtet [56,57,102,167,169,175,177].

Risikofaktoren der Hirnblutung

Da die Unreife des Kindes der bedeutendste Risikofaktor für eine IVH ist, sind alle Ereignisse, die zu einer Frühgeburt führen können, wie z. B. Chorioamnionitis oder Zervixinsuffizienz [98,159] als indirekte Risikofaktoren für die IVH zu betrachten [20, 54,65].

Weitere ungünstige Faktoren sind peri- oder postnatale kardiorespiratorische Störungen wie der persistierende Ductus arteriosus [PDA], die Entwicklung eines Atemnotsyndroms [ANS], die unterlassene antenatale Steroidgabe [37,41,91,126,136,159,166] sowie die schwere Asphyxie [116,166]. Während es bei einem PDA zur akuten kardialen Insuffizienz kommen kann, führt das ANS zur Minderbelüftung der Lungen und somit zur Hypoxämie und Azidose. Unter Asphyxie versteht man den Komplex aus Hypoxämie/Hypoxie, Azidose, Hyperkapnie, Ischämie und Zirkulationsstörung mit der Folge eines zerebralen Energiemangels. Jansen et al. und Tortorolo et al. [55,154] machten die Beobachtung, dass der normalerweise stark durchblutete Plexus chorioideus auf eine akute Asphyxie des Feten mit einer starken Vasokonstriktion und Durchblutungsminderung reagiert. Dies kann zu ischämischen Endothelläsionen führen, auf Grund derer es bei erhöhter Reperfusion nach der Asphyxiephase zu intraventriculären Blutungen kommt [113,154,155,156]. Andere Autoren konnten zeigen, dass die hypoxische endotheliale Schädigung hauptsächlich durch freie Radikale und vasoaktive Substanzen wie z.B. NO, Laktat, Aminosäuren hervorgerufen wird [59,118,156,168], was die postasphyktische Manifestation von klinischen Symptomen oder auch Blutungen erklärt [77].

Der weiteren sind alle Ereignisse als Risikofaktoren für eine IVH anzusehen, die zum einen mit einem erhöhten Venendruck und zum anderen mit einer beeinträchtigten zerebralen Perfusion einhergehen. So ist intranatal die kindliche Hirndurchblutung hauptsächlich während

der Wehen, insbesondere bei einer traumatischen Geburt stark gestört [129]. Die Umstände, die bei einem unreifen Feten für eine traumatische Geburt sprechen, sind in der Fachliteratur nicht einheitlich beschrieben. An erster Stelle der geburtsmechanischen Faktoren steht die Wehenaktivität. Während einer Wehe ist der venöse Abfluss behindert [129,166].

Lindgren [75] hat die Veränderungen des intraamnialen und intrakraniellen Druckes getrennt sowohl bei erhaltener wie auch gesprungener Fruchtblase untersucht. Bei stehender Blase steigen während einer Wehe intraamnieller und intrakranieller Druck parallel zueinander an. Die Hirnperfusion wird somit nicht direkt beeinträchtigt. Bei gesprungener Blase hingegen und sich eröffnendem Muttermund erhöht die an der Schädelzirkumferenz wirkende Wehenkraft den intrakraniellen Druck über den intraamnialen Druck. Der Perfusionsdruck als Resultante aus arteriellem Druck, intrakranielltem Druck und zentralvenösem Druck wird erniedrigt, was eine Minderung oder Stillstand der Hirnperfusion bedeuten kann.

Rempen [124] fand in seinem Experiment, dass der Druck mit dem Tiefertreten des Kopfes bis auf das Drei- bis Vierfache des mittleren Kopfdruckes sowohl in der Phase der Wehe als auch in der Wehenpause ansteigen kann. Dagegen erreichte der mittlere amnionale Druck zur Zeit der Uteruskontraktion nur einen zweifachen Anstieg und blieb während der Intervalle unverändert.

Diese Experimente verdeutlichen das mit der Wehenaktivität und Blasensprung verbundene Risiko für die Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion und damit das Hirnblutungsrisiko. Die theoretisch gut begründete Beziehung zwischen Wehenaktivität und der Hirnblutung wurde inzwischen mehrfach bestätigt [70,119,160]. So fand O' Shea [106] erstmals einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer aktiver Wehen bis zur Geburt und Hirnblutungen. Bei einer Wehendauer von >10Std. erhöhte sich das Risiko auf das Doppelte gegenüber einer kürzeren Wehendauer [87].

Der vorzeitige Blasensprung ist ein in der Literatur kontrovers diskutiertes geburtshilfliches Risiko für Hirnblutungen. Positiven Untersuchungen [61,136,147] stehen ablehnende [20,38,46] entgegen. Andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der lange zurückliegende Blasensprung als Risiko für zerebrale Schädigungen betrachtet werden kann [27,93]. Untersuchungen zur Langzeitprognose von unreifen Kindern ergaben einerseits eine gute Korrelation zwischen vorzeitigem Blasensprung und der späteren neurologischen Entwicklung, andererseits aber keinen Zusammenhang zur Dauer der Latenzperiode [46,76].

Ebenso umstritten ist die Rolle des Entbindungsmodus und der Geburtslage für das Hirnblutungsrisiko. Untersuchungen der 80iger und 90iger Jahre des letzten Jahrhunderts ergaben generell ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko vaginal besonders aus Beckenendlage geborener Frühgeborener gegenüber sectio geborenen Kindern [52,84,130,164]. Dies gilt auch für Kinder in Schädellage [25, 27, 70,137,145]. Allerdings gibt es auch viele Studien der letzten Jahre, die dem Entbindungsmodus und der fetalen Lage für das Auftreten von Hirnblutungen keine große Bedeutung beimessen [9,15,79,126,136].

Neuere Untersuchungen haben nach Anwendung multivariater logistischer Regressionsanalysen den Vorteil der abdominalen Schnittentbindung nicht mit gleicher Deutlichkeit bestätigen können, insbesondere bei Einbeziehung von Wehenaktivität und Blasensprung [38,126,133,136]. In einer Untersuchung zur Notsectio wegen während der Geburt aufgetretener Komplikationen wurde das besonders hohe Risiko für das Auftreten intraventrikulärer Blutungen dargestellt [14,27,55,60,116,117].

Für Frühgeborene in Beckenendlage wird übereinstimmend die Bedeutung des Geburtsmodus festgestellt und die Sectio geburt favorisiert [54,66,90,114,137].

Die Rolle der Zervixinsuffizienz für die Hirnblutungsentstehung als häufig auftretende geburtshilfliche Komplikation ist in der Fachliteratur wenig beachtet. Einige Autoren fanden eine Muttermunderöffnung auf > 3 cm unabhängig vom Geburtsmodus als ein hohes Risiko [64,119,163]. How [51] fand ein erhöhtes Risiko für Hirnblutung nach einer Muttermunderöffnung >5 cm bei Aufnahme, wobei diese Kinder ein niedrigeres Gestationsalter hatten und vaginal geboren wurden.

Postnatal lassen sich viele Risikofaktoren mit dem Auftreten von Hirnblutungen assoziieren, die sich nicht alle direkt kausal mit der Pathogenese verknüpfen lassen (Tab.1; siehe S.14).

Mit der Entwicklung der perinatalen Medizin sind neue spezifische Risikofaktoren hinzugetreten oder erkennbar geworden, wie z.B. die Tokolyse, der arterielle Nabelschnur-pH oder der Apgarwert. Weis et al. [173] beschreiben ein vielfach erhöhtes Risiko für die IVH in Verbindung mit der Tokolyse, die nach dem Beginn zervixwirksamer Wehen zum Zeitpunkt des Blasensprunges eingesetzt wurde. Einige Studien fanden eine signifikante Beziehung zwischen der Dauer einer Tokolyse und dem Hirnblutungsrisiko [44,143]. Andere Autoren wiesen auf eine Tokolyse mit Magnesiumsulfat als schützend

wirkenden Faktor hin [98, 99,132]. Demgegenüber wurde in anderen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tokolyse und Hirnblutungsrate nachgewiesen [174]. Als perinatale Risikofaktoren wurden in letzten Jahren auch die Geburt außerhalb eines Perinatalzentrums, Transport nach der Geburt und in vitro-Fertilisation diskutiert [37,73,150].

Tab.1: Postnatale Risikofaktoren

Risikofaktoren	Literatur
Wachstumsretardierung (SGA)	[31,55]
Reanimation im Kreißsaal	[26]
Frühsepsis	[73]
Beatmung (hoher inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck)	[15,179]
Pneumothorax	[48]
Offener Ductus arteriosus Botalli (PDA)	[7,58]
Nekrotisierende Enterkolitis	[20]
Systemische Hypertension	[129]
Systemische Hypotension	[10,21,63,104.158]
Apnoe Anfälle	[167]
Krampfanfälle	[166]
Hypothermie	[88]
Azidose	[138]
Behandlung der metabolischen Azidose	[154,161]
Männliches Geschlecht	[19,25,153]

2.1.2 Klinik der Hirnblutung

Die im Verlauf einer IVH auftretenden Symptome sind teils diskret bis fehlend, teils alarmierend, können sich sehr rasch oder auch langsam entwickeln. Ein niedriger Apgar-Wert bereits in der ersten Minute ist ein Indikator für ein bestehendes Hirnblutungsrisiko [126]. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen infolge von Störungen der Sensomotorik bis hin zu Krämpfen und Störungen der Atem- und Herzfrequenz sowie Temperaturregulation gibt es auch spezifischere Hinweise. Insbesondere bei ausgedehnten Blutungen kommt es zu plötzlichen Hämatokritabfällen und Dehiszenzen der Schädelnähte. Eine gespannte oder sogar vorgewölbte Fontanelle gehört zu den seltenen Akutzeichen. In verschiedenen Studien wurden in über 50% der Fälle keine bzw. keine spezifischen Symptome festgestellt [49, 94,169].

Die beste Möglichkeit, um den klinischen Zustand von Frühgeborenen nach der Geburt beurteilen zu können, gibt der Apgar-Wert. Seine große prädiktive Rolle für das IVH-Risiko ist zweifellos bewiesen [55,105,126]. Von Bedeutung ist weiterhin, dass es nicht nur der Apgar-Wert nach 5 Minuten ist, sondern auch und gerade der Apgar-Wert nach 1 Minute. Eine prospektive Studie, die 2781 Neugeborenen umfasste, fand Apgar –Werte nach 1 Minute als einen sehr sensiblen Parameter mit hohem prognostischen Wert bezüglich einer Hirnblutung [55,105].

Bis in die jüngere Vergangenheit blieb die IVH häufig unerkannt, und die Diagnose wurde erst postmortal gestellt. Erst die Fortschritte der bildgebenden Diagnostik schufen die Möglichkeit zur routinemäßigen und mehrmaligen Untersuchung des Kopfes und somit zur rechtzeitigen Erkennung der Krankheit. Papile war der erste, der auf Grund der Auswertung von Computertomographien die IVH gemäß ihrer Ausprägung in Schweregrade einteilte [111]. So wurde von Papile die folgende Klassifikation vorgeschlagen, die noch heute in den meisten neonatologischen Zentren angewandt wird:

Tab.2 : Klassifikation der intraventrikulären Blutung

Grad I : Subependymale Blutung

Grad II: Einbruch ins Ventrikelsystem (IVH)

[Seitenventrikel 10 - 50% ausgefüllt]

Grad III: Ventrikelblutung [Seitenventrikel >50% ausgefüllt]

ventrikuläre Dilatation

Grad IV: Ventrikelblutung mit ventrikulärer Dilatation

und parenchymatöser Extension

Eine wesentliche neue Erkenntnis ist die Tatsache, dass es sich bei der Grad IV- Blutung nicht um eine Ausdehnung der intraventrikulären Blutungen ins Parenchym, sondern um eine eigene Entität handelt. Auf Grund dieser Erkenntnis wird vorgeschlagen, dass unter „IVH“ nur subependymale und intraventrikuläre Blutungen berücksichtigt werden und die parenchymatösen Veränderungen gesondert dokumentiert werden [23].

Aus pathogenetischen und prognostischen Gründen wird auch eine vereinfachte Klassifikation der Hirnblutungen in „leichte“ [Grad I-II] und „schwere“ [Grad III-IV] angewendet. Aber

auch diese Einteilung wird nicht allen Fällen gerecht, denn in den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass auch „leichte“ Blutungen keinen eigenen Pathomechanismus haben und sogenannte „leichte“ Blutungen mit ungünstiger neurologischer Prognose assoziiert sein können. [112].

2.1.3 Inzidenz und Timing

Erste Studien, beginnend 1978, zeigten unter Verwendung von CT und/oder US eine Häufigkeit der intrakraniellen Blutungen von 40-50% bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500g [30]. Besonders in den 90er Jahren notierte man einen Rückgang der Inzidenz auf > 20% [22, 164]. Die Inzidenz bei Kindern < 1000 g beträgt 50-60% und bei Frühgeborenen 1000-1500 g 10-20%. Daran haben schwere Hirnblutungen [III. –IV. Grades] einen Anteil von ca. 7-15% [85]. Seit den 90er Jahren hat die Überlebensrate der kleinen Frühgeborenen sehr zugenommen, und die Hirnblutungshäufigkeit blieb etwa gleich um 12% [33]. Eine günstige Tendenz im Hinblick auf die Häufigkeit der höhergradigen Hirnblutung geht aus den Ergebnissen der sächsischen Neonatalerhebung zwischen den Jahren 2003 und 2009 hervor. Im Jahr 2003 trat bei extrem kleinen Frühgeborenen unter 26 Schwangerschaftswochen in 44% der Fälle eine Hirnblutung Grad III +IV auf und sank im Jahr 2009 auf 18%. Auch in den höheren Gestationsaltersgruppen zwischen 26-31 Schwangerschaftswochen konnte die Hirnblutungsrate Grad III +IV von 7% auf 5 % gesenkt werden (www.slaek.de). Mit 0,3% bleibt die Inzidenz der Hirnblutungen bei den reiferen Kindern mit einem Gestationsalter ≥ 32 SSW in den letzten Jahren nahezu gleich [121].

Bemerkenswert sind die Schwankungen der interklinischen Inzidenz von Hirnblutungen bei fast unveränderter Studienpopulation. Die nachfolgende Tabelle bietet einer Übersicht über die schon beschriebenen Häufigkeiten der intraventrikulären Hirnblutungen (Tabelle 3; siehe S. 17).

Eine große prospektive Studie, die eine Studienpopulation unter 33 Schwangerschaftswochen aus 17 neonatologischen Intensivtherapiestationen untersucht hatte, fand eine Variation der Hirnblutungshäufigkeiten zwischen 14,2-57,7% in Beziehung zu verschiedenen perinatalogischen Faktoren wie Entbindungsmodus, antenataler Anwendung von Steroiden, frühzeitige Behandlung von Hypotonien und metabolischer Azidose [149]. Dabei wird über

den Einfluss von Umgebungsfaktoren, der genetischen Prädisposition oder gewissen pharmakologischen Resistenzen der Population gegenüber hirnbrunungsprophylaktischen Interventionen für das Auftreten der Hirnblutung mit unterschiedlichen Inzidenzraten in den verschiedenen Krankenhäusern spekuliert [85].

Tab.3 Häufigkeit der intraventrikulären Blutung

Häufigkeiten der intraventrikulären Hirnblutungen (nach Anzahl der Fälle sortiert)			
N	Kriterium	%	Autoren
31	Geburtsgewicht 600-1250 g	61	Ment (1992)
36	Gestationsalter < 28 SSW	28*	Groten (2007)
40	Gestationsalter < 35 SSW	42	Meidell (1985)
84	Gestationsalter 24-27SSW	41	Menzke (1994)
155	Gestationsalter < 34 SSW	55	Bada (1984)
186	Geburtsgewicht 500-1500g	15*	Voight (1989)
195	Gestationsalter <32 SSW	18,8	Lowen (2007)
201	Geburtsgewicht 650-1350	52	O´Shea (2008)
205	Geburtsgewicht < 1500	42,4	Mattern (1996)
301	Gestationsalter 24-30 SSW	38,9	Jensen (1992)
406	Gestationsalter < 32 SSW	15,7	Salafia (1995)
425	Gestationsalter < 32 SSW	62	Weiss (1998)
449	Geburtsgewicht 600-1250g	16	Leviton (1991)
559	Geburtsgewicht < 1500g	33	Czaba (2008)
859	Geburtsgewicht < 1500g oder Gesatationsalter < 32 SSW	38	Bösche (1996)
3772	Gestationsalter < 33 SSW	8,3*	Synnes (2001)
4658	Gestationsalter 24-34 SSW	10,6*	Rishkin (2008)
4795	Geburtsgewicht < 1500g	44	Sarkan (2009)
5712	Gestationsalter 24-30SSW	6*	Heuchan (2002)

* nur Hirnblutungen III/IV Grades nach Papile

Die Zeitspanne nach der Geburt, in der sich eine Hirnblutung manifestiert, ist variabel. Es ist belegt, dass 90 % aller Hirnblutungen sich bis zum Ende der ersten Lebenswoche entwickeln und 88% davon in den ersten 24 Stunden [87] oder 74% aller Fälle bis zur 30. Stunde [90]. Andere Autoren geben 33-44% für den ersten Lebenstag an [109].

Tontorolo [154]verweist bei 1332 frühgeborenen Kindern < 32 Schwangerschaftswochen mit seinen 26,9% Fällen von Hirnblutungen auf antenatale Ursachen bei Auftreten einer

Hirnblutung innerhalb der ersten 6 Lebensstunden hin. Dies findet Bestätigung auch bei anderen Autoren [45].

2.1.4 Prävention

Angesichts der multifaktoriellen Genese der IVH verwundert es nicht, dass es kein spezifisches Konzept zur gezielten Prävention von Hirnblutungen gibt, wie auch nicht ein bestimmter Faktor für den Rückgang der Hirnblutungsinzidenz benannt werden kann. Offenbar hat sich der Komplex von verbesserter Geburtsleitung und Neonatalbetreuung durch Zentrumsbildung insgesamt positiv ausgewirkt. Die primär auf Verbesserung der perinatalen Betreuung gerichteten Maßnahmen haben als erfreuliche Begleiterscheinung zu einer verminderten Hirnblutungsrate geführt. Das belegen die Zusammenhänge zwischen Hirnblutungsinzidenz und z.B. Lungenreifeinduktion, Infektionsprophylaxe, frühe Sectioindikation, Regionalisierung, Reanimationsmethoden, Beatmung etc. [91, 96, 104, 126, 150, 171,178]. Betrachtet man aber einzelne Risikofaktoren in ihrer Bedeutung für das Auftreten von Hirnblutungen, so lassen sich einige von ihnen unter dem Gesichtspunkt der Frage nach ihrer Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit einer als schonend oder nicht schonend verlaufenden Kopfbelastung unter der Geburt betrachten.

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Es handelt sich um eine retrospektive Datenerfassung der klinikspezifischen Population eines Perinatalzentrums Level I.

Aus den Krankenblättern des Mutter-und-Kind-Zentrums des Universitätsklinikums Leipzig im Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis 1 Juli 2008 geboren wurden die Schwangerschafts-Geburts- und Neonataldaten von 221 Kindern ≤ 32 SSW und ≤ 1500 Gramm erhoben und zusammengeführt. Ausgeschlossen wurden die Zwillinge (n=70), 1 Kind mit schwerer zerebraler Anomalie, 1 weiteres mit schwerer Fehlbildung sowie 1 Patient wegen unvollständiger Daten.

Eingeschlossen wurden die analogen Daten von 18 in auswärtigen Kliniken geborenen und zuverlegten Kindern. Daraus ergibt sich insgesamt eine Krankenblattdokumentation von 148 Datensätzen.

3.1.1 Geburtshilfliche Daten

Die Auswahl der Risikofaktoren umfasste neben Basisdaten (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang, Gestationsalter, Alter der Mutter, Parität, Kindslage, Entbindungsmodus, Schwangerschaftserkrankungen, Komplikationen, neonatale Erkrankungen) solche Faktoren, von denen ein gesicherter oder möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Hirnblutungen beschrieben ist [27,54,55,70,71,76,91,95,119,126,129,150].

Das *Gestationsalter* wurde auf der Basis der letzten Menstruation berechnet und gegebenenfalls durch eine Ultraschall-Untersuchung während Schwangerschaft korrigiert.

Blasensprung: Notiert wurde die Latenz in Stunden zwischen Blasensprung und Geburt. Der frühe vorzeitige Blasensprung wurde nicht gesondert behandelt, da er allein im Zusammenhang mit der IVH keine Bedeutung hat [82].

Muttermundweite: Erfasst wurde die Muttermundweite bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zu einer geburtsbeendenden Maßnahme.

Wehen: Es wird zwischen „keine Wehen“ und „zervixwirksamen Wehen“ unterschieden. Als „zervixwirksame Wehen“ bezeichnen wir aktive Wehen mit regulären Uteruskontraktionen häufiger als alle 3 Minuten für mindestens 1 Stunde vor der Geburt. Unter „keine Wehen“ werden latente Wehen mit Kontraktionen seltener als alle 3 Minuten und ohne weitere Muttermunderweiterung oder keine Wehenaktivitäten zusammengefasst.

Beim *Entbindungsmodus* wird zwischen vaginaler und abdominaler Geburt unterschieden, letztere differenziert nach primärer, sekundärer und Notsectio unter Berücksichtigung der Kindslage.

Kardiotokographie: Von den 148 Geburten konnten in 134 Fällen die archivierten Kardiotokogramme nachbefundet werden. Ausgewertet werden jeweils die letzten 30 Minuten der Registrierung ante partum bzw. das zuletzt vor der Entbindung aufgezeichnete Kardiotokogramm. Beurteilt wurden die basale Herzfrequenz (SpM), die Bandbreite (Variabilität SpM), die Anzahl der Dezelerationen pro Zeiteinheit, die durchschnittliche Dauer (min) und Form der Dezelerationen und das Vorhandensein von Akzelerationen und ihre Beziehung zu den Wehen. Laut den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wurden die CTG's folgendermaßen bewertet [67]:

Normal: alle vier Beurteilungskriterien normal

Suspekt: mindestens 1 Beurteilungskriterium suspekt.

Pathologisch : mindestens ein Beurteilungskriterium pathologisch bzw. zwei oder mehr suspekt

Tab 4 : Bewertungskriterien des antepartalen CTG's [67]

Parameter	Grundfrequenz (SpM)	Bandbreite (SpM)	Dezelerationen	Akzelerationen
Normal	<u>110-150</u>	<u>≥ 5</u>	<u>keine¹</u>	<u>vorhanden, sporadisch²</u>
Suspekt	<u>100-109</u> <u>151-170</u>	<u>< 5 ≥ 40 Min</u> <u>> 25</u>	<u>frühe / variable Dez.</u> <u>einzelne verlängerte Dez. bis 3 Min</u>	<u>vorhanden, periodisch (mit jeder Wehe)</u>
Pathologisch	<u>< 100</u> <u>> 170</u> <u>sinusoidal³</u>	<u>< 5 ≥ 90 Min</u>	<u>atypische variable Dez.</u> <u>späte Dez.</u> <u>einzelne verlängerte Dez. > 3 Min</u>	<u>fehlen > 40 Min. (Bedeutung noch unklar)</u>

¹ FHF Dezelerationsamplitude ≥ 15 SpM Dauer ≥ 10 sec.

² FHF Akzelerationsamplitude ≥ 15 SpM Dauer ≥ 15 sec

³ Sinusoidale FHF: ≥ 10 SpM Dauer ≥ 20 mm

Eine *Amnioninfektion* wurde dokumentiert, wenn neben mütterlichen Parametern wie Fieber, Leukozytose, erhöhtes CrP, eine fetale Tachykardie und übel riechendes Fruchtwasser diagnostiziert wurden.

Eine *ANS-Prävention* mittels antenataler Kortikoidverabreichung wurde als komplett angesehen, wenn zweimal Kortikoide im Abstand von 12 Std. mehr als 24 Stunden oder innerhalb von 7 Tagen vor der Geburt verabreicht wurden. Das traf bei unseren Patienten in 82% der Fälle zu.

Als *SGA* (Small for Gestational Age) wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $< 10.$ Perzentile nach Voigt und Schneider [165] bezeichnet.

Apgar: Einbezogen wurden in die Analyse die Summenwerte nach 1 und 5 Minuten und nicht die einzelnen Komponenten.

Säure-Base-Status: Der pH im arteriellen Nabelschnurblut und das Basendefizit repräsentierten die kindliche Azidität.

3.1.2 Neonatologische Daten

Schädelsonographie: Die sonographische Untersuchung des Gehirns von Neugeborenen erfolgte durch die große Fontanelle in koronarer und sagittaler Schnittrichtung unter Verwendung von hoch auflösenden Sektorschallköpfen 7,5 MHz (ALOKA ProSound SSD 5000). Erfasst wurden Hirnblutungen, die bis zum 4. Lebenstag entstanden waren. Hirnblutungen stellten sich sonographisch als umschriebene, ortsfremde, sehr echoreiche Formationen dar. Die Einteilung in Grad I-IV wurde nach Papile [111] vorgenommen. Andere Hirnläsionen, wie periventrikuläre Echogenitätserhöhungen ohne später nachweisbare zystische Veränderungen, oder asymmetrische Befunde, wie z.B. einseitige Seitenventikelerweiterung als Hinweis auf eine Schädigung der weißen Substanz sind in unserer Studie nicht berücksichtigt. Die Begründung dafür ist, dass für die Erkennung leukomalazischer oder kleinzystischer Veränderungen höhere Ansprüche an die Untersuchungsqualität zu stellen sind, die bei dieser retrospektiven Datenerhebung nicht durchgängig vorauszusetzen sind [50,94,148].

Reanimation im Kreißsaal: Das Maß der im Kreißsaal angewendeten Reanimationsmaßnahmen, ist durch den bei der Erstversorgung eingesetzten Beatmungsmodus erfasst [Intubationsbeatmung, pharyngeale Beatmung, CPAP].

Infektion: Berücksichtigt wurden bis zum 3. Lebenstag manifestierte Allgemeininfektionen [klinische oder blutkulturell gesicherte Sepsis].

Die Erfassung der Schädelkonfiguration und die Beurteilung deren Ausmaßes gehörte zunächst zur Aufgabe dieser Studie, musste aber wegen lückenhafter Dokumentation aufgegeben werden.

Die vorliegende Studie ist als Teil einer weiterführenden Untersuchung zur neurologischen Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen in Beziehung zum Geburtsverlauf konzipiert. Daher sind weitere neonatologische Daten zwar erfasst, werden aber in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

3.1.3 Gruppenbildung

Auf der Basis unserer Eingangshypothese haben wir eine neue Risikovariable definiert, welche sich auf den Blasensprung, Muttermunderöffnung > 3cm, aktive Wehentätigkeit und Apgar-Wert nach 1 Minute <4 stützt. Gemäß dieser Definition wurden zwei Gruppen gebildet.

Gruppe I - Kinder mit schonender Kopfentwicklung (Verdacht)

Gruppe II Kinder mit nicht schonender Kopfentwicklung (Verdacht)

3.2 Statistische Analyse

Die Primärdaten der Untersuchung wurden im Excel-Format dokumentiert und für die statistische Analyse ins STATISTICA (Statistica-Programm. Statsoft-GmbH) – Format transformiert. Entsprechend den jeweiligen Fragestellungen fanden folgende statistische Parameter und Methoden Anwendung:

arithmetischer Mittelwert und Median

einfache Standardabweichung

range (Minimal und Maximalwert)

Chi² - Signifikanztest

uni- und multivariate logistische Regression

Odds Ratio mit Konfidenzintervall

Als signifikant wurden Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5 % angesehen.

Bei der Berechnung signifikanter Odds wurde der Referenzbereich auf 1 gesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv – Hirnblutungsinzidenz und Risikofaktoren

Von den im Zeitraum von 2006 bis 1. Juli 2008 geborenen 221 Kindern <1500g und \leq 32 SSW fanden 148 Kinder Aufnahme in unsere Analyse. Die unser Patientenkollektiv kennzeichnenden wichtigen Risikofaktoren gehen in ihrer prozentualen Häufigkeit aus Tab.5 hervor. In Tab.6 sind anhand der p-Werte die univariaten Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren und der IVH ausgewiesen.

Tabelle 5: Häufigkeit von Risikofaktoren und Befunden von 148 Frühgeborenen <1500g oder <32 Schwangerschaftswochen.

Parameter	Anzahl	Prozent
Geburtshilfliche Kennzeichen		
Blasensprung	83	56%
Wehenaktivität	86	58%
Amnioninfektion	28	18,9%
Lungenreifung	127	82%
Enbindungsmodus:		
Vaginal spontan	20	13,5%
Abdominal	128	86,5%
Sectio prim.	76	51,3%
Sectio sekund.	38	25,6%
Notsectio	14	9,4%
Kindliche Merkmale		
Männlich	90	60,8%
Weiblich	58	39,1%
>1000g	79	53%
\leq 1000g	69	47%
\geq 28 Schwangerschaftswochen	84	57%
<28 Schwangerschaftswochen	64	43%
Apgar 1 Minute < 5	25	17%
Apgar 5 Minuten <7	56	38%
Arter. NSB pH < 7,21	25	17%
Arter. NSB BE < -12 mmol/l	6	4%
SGA	33	28.3%
Hirnblutung	33	22.2%
Grad I –II	28	19%
Grad III -IV	5	3.2%
Neonatale Mortalität	5	3.3%
Neonatale Risikofaktoren		
Atemhilfe im Kreißsaal	39	94%
CPAP	43	29%
Pharyngeale Beatmung	27	18.2%
Endotracheale Beatmung	69	47%
Frühinfektion	27	18.2%

Tabelle 6: Merkmale der Gesamtgruppe in Beziehung zur Hirnblutungsinzidenz (univariate Regression)

Variable	Gültiges N vorhandene Angaben	Mittelwert / Anzahl	SD / %	p- Wert
Gewicht	148	±1032.9	±280.8	,001
Gest. alter	148	±28.06	±2.38	,000
Geschl.	148			
weibl.		58	39	
männl.		90	61	,024
Verstorben ja	148	5	3,3	,000
Lungenreife ja	148	121	82	NS
Tokolyse ja	116	70	60	NS
Pathol. CTG sub partu	121	87	80	,014
Amnioninfektion ja	148	28	19	NS
Vorz. Blasenspr. ja	148	83	56	NS
Wehenaktivität ja	145	87	60	NS
Muttermundsweite	148	2,3	3,0	,013
Entbindungen	148			
Vaginal		20	13	NS
Abdominal		128	87	NS
Kindslage	148			
Schädellage		91	61	NS
Beckenendlage		57	39	NS
Apgar 1 Minute	148	6,122	1,89	,004
Apgar 5 Minuten	148	7,574	1,240	NS
Art NS- Blut pH	139	7.264	0,124	,052
Basendefizit mmol/l	124	-2,8	4,3	,003
Frühinfektion ja	148	27	18	,001
SGA ja	148	33	22,2	,052

Alle Kinder des untersuchten Patientenkollektivs hatten eine sonografische Schädeluntersuchung in den frühen Lebensstunden bis zum 10. Lebenstag. Bei 39 Neugeborenen wurde im gesamten Behandlungsverlauf eine Hirnblutung diagnostiziert, davon bei 33 Kindern, entsprechend 22,5% aller Kinder, innerhalb der ersten 72 Stunden. Nach dem 4. Lebenstag aufgetretene Blutungen wurden nicht berücksichtigt.

Wie aus Tab.3 hervorgeht, handelte es sich in 17 Fällen (11,6%) um eine erstgradige, in 11 Fällen (7,4%) um eine zweitgradige, in 4 Fällen (2,7%) um eine drittgradige und in 1 Fall (0,7%) um eine viertgradige Hirnblutung. Insgesamt waren nur 3,4% der Kinder von schweren Hirnblutungen betroffen.

Tabelle 7: Quotenverhältnisse der Hirnblutungsinzidenz (Grad I-IV) in Beziehung zu perinatalen Charakteristika

Parameter	Anzahl	Odds-Ratio	Konfidenzintervall
Geburtshilfliche Kennzeichen			
Geburtsgewicht (g) ≤ 1000g	69	4,15*	1,8-9,7
>1000g(Referenz)	79	1	
Gestationsalter (vollendete Wochen) <28			
Schwangerschaftswochen	64	3,48*	1,5-7,87
≥28 Schwangerschaftswochen (Ref.)	84	1	
Geschlecht			
Männlich	90	0,989	0,4-2,3
Weiblich (Referenz)	79	1	
Vorz. Blasensprung ja	83	0,551	0,4-1,2
Zervixwirksame Wehenaktivität ja	86	1,59	0,1-3,59
Muttermundsweite >3cm ja	39	2,25*	1,4-7,4
Amnioninfektion	28		
Lungenreifeinduktion nein	27	0,55	0,17-1,73
Tokolyse ja	70	0,8	0,2-2,9
Pathol. CTG ja	87	1,96	0,7-5,7
Entbindungsmodus:			
Vaginal spontan	20	0,6	0,2-1,35
Abdominal			
Sectio prim.	76	0,97	0,4-2,12
Sectio sekund.	38	1,35	0,6-3,2
Notsectio	14	2,1	0,6-6,8
Neonatale Merkmale			
Apgar 1 Minute < 5 ja	25	5,58*	2,2-13,9
Apgar 5 Minuten <7 ja	56	0,45	0,6-3,8
Arter. NSB-pH < 7,21 ja	25	2,32*	1,9-3,4
Arter. NSB-BE < -12 mmol/l ja	6	6,81*	1,2-39,2
Intrauterine Retardierung	33	1,08	0,4-2,8
Frühinfektion ja	27	5,4*	2,3-14,2
Atemhilfe im Kreißsaal			
CPAP (Referenz)	43	1	
Pharyngeale Beatmung	27	0,7	0,3-1
Endotracheale Beatmung	69	5*	2-11,9

* signifikanter Zusammenhang mit Hirnblutung.

Bei 66,6 % (n=26) aller untersuchten Patienten mit einer Blutung (N=33) wurde die Diagnose einer Hirnblutung bereits innerhalb der ersten 24 Lebensstunden gestellt (Abb.1) Bei 17,9% aller analysierten VLBW-Infants (n=7) konnte die Hirnblutung, erst nach 24 Stunden, aber noch innerhalb von 72 Stunden nach Geburt sicher festgestellt werden. Bei 6 Kindern (10,2%) lag der Diagnosezeitpunkt der Hirnblutung außerhalb von 72 Stunden

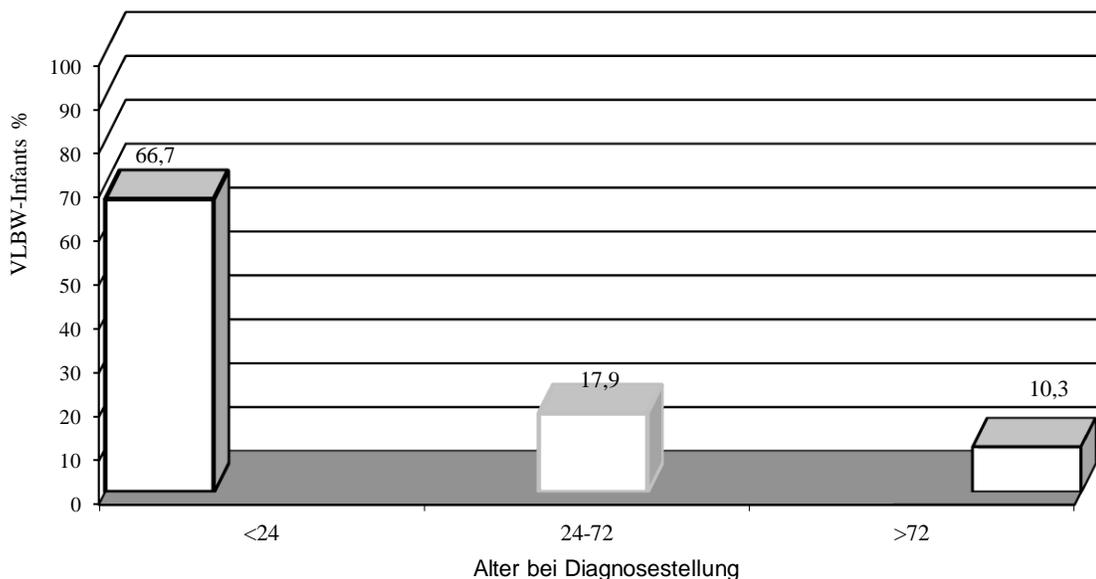


Abb.1: Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 33 Kindern mit Hirnblutung

Von den 148 untersuchten Frühgeborenen waren 19 (12 %) post natum gemäß den Regionalisierungsempfehlungen in die Kinderklinik verlegt worden. Außer der extremen Unreife bestand Behandlungsbedürftigkeit wegen Atemnotsyndromsymptomatik, Amnioninfektionssyndrom, Sepsis, niedrigem pH und/oder niedrigen Apgar –Werten.

Von den post natum verlegten Kindern wiesen 4 Fälle (21%) eine Hirnblutung auf, Grad I 1x, Grad II 2x und Grad III 1x. Damit war die Hirnblutungshäufigkeit bei den auswärts geborenen und zuverlegten Kindern ähnlich hoch wie bei den inborn Kindern.

4.2 Perinatale Charakteristika von Kindern mit und ohne Hirnblutung

Die Gegenüberstellung von Befunden der Kinder mit und ohne Hirnblutung zeigt unabhängig vom Grad der Schwere deutliche Auffälligkeiten, die sich statistisch als bedeutsam erweisen. Das gilt für das mittlere Gestationsalter, das Geburtsgewicht, den arteriellen Nabelschnurblut-pH, das Basendefizit sowie die Frühinfektion, die sich zwischen beiden Gruppen unterscheiden (Tab.5 siehe S.24). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der univariaten Analyse (Tab. 5). Bei dieser wurden außerdem statistisch gesicherte Zusammenhänge mit einem pathologischen CTG-Befund und der Muttermundsweite festgestellt. Mit einem p-Wert von 0,052 kommen der

arterielle Nabelschnurblut-pH und die intrauterine Retardierung sehr dicht an die Signifikanzschwelle.

Tabelle 8: Gegenüberstellung perinataler Charakteristika der Kinder mit und ohne Hirnblutung

Variable	Kinder ohne Hirnblutung N=115			Kinder mit Hirnblutung N =33			Signifikanz p-Wert
	N vorhandene Angaben	Mittelwert /Anzahl	SD ± / %	N vorhan. Angab.	Mittelwert/ Anzahl	SD ± / %	T-Test o. Chi ² -Test
Gewicht	115	1064,966	±281	33	910	±248	,005
Gest.Alter	115	28,4	±2,37	33	26,7	±1,98	,004
Geschlecht							
Weiblich		45	39		13	39	NS
Männlich		70	61		20	61	NS
Verstorben	115	1	0,9	33	4	12	,002
Lungenreife	115	92	80	33	29	88	NS
Vorzeitiger Blasensprung	115	68	59	33	15	45	NS
Tokolyse	86	53	61	30	17	56	NS
Amnioninfektion	115	22	19	33	6	18	NS
abnorme CTG sub partu	94	65	69	27	22	81	NS
Entbindungsmod.	115			33			NS
Vaginal		17	15		3	9	NS
Sectio prim.		61	53		15	45	NS
Sectio second.		28	24		10	30	NS
Notsectio		9	8		5	15	NS
Geburtslage	115			33			
Schädellage		72	64		19	57	NS
Beckenendlage		34	29		11	33	NS
Querlage		9	7		3	9	NS
MM-Weite	115	2,1	2,85	33	3,21	3,63	,006
Wehenaktivität	115	65	56	33	22	66	NS
Apgar 1 Min.	115	6,3	±1,6	33	5,2	±2,4	,004
Apgar 5 Min.	115	7,6	± 1,2	33	7,2	±1,15	NS
Art. NBS- pH	108	7,27	±0,9	31	7,21	±0,15	NS
Art. NBS- BE	100	-2,8	±3,3	24	-5,4	±6,5	,006
Intraut.Retard.	115	26	22	33	7	21	NS
Frühinfektion	115	13	11	33	14	42	,000

4.2.1 Einzelfaktorenanalyse

Hier wird auf die einzelnen geburtshilflichen Faktoren in ihrem Zusammenhang mit dem Auftreten von Hirnblutungen näher eingegangen.

4.2.1.1 Gestationsalter

Die Tab.9 bringt eine Gegenüberstellung der Merkmale der Kinder mit einem Gestationsalter ab 28 und weniger als 28 Schwangerschaftswochen.

Sämtliche der 5 Frühgeborenen mit einer Hirnblutung Grad III und IV waren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche geboren, so dass kein Patient mit schwerer Hirnblutung aus einer höheren Schwangerschaftswoche stammte (Abb. 2). Von insgesamt 64 (43,2%) Kindern, die vor der 28 Schwangerschaftswoche geboren waren, bekamen 17 eine leichte und 5 eine schwere Hirnblutung und von insgesamt 84 (56,7%) Kindern von ≥ 28 . Schwangerschaftswochen bekamen nur 11 eine Hirnblutung Grad I-II. Das Hirnblutungswahrscheinlichkeitsrisiko bei den Kindern < 28 SSW war auf OR 3,48 (KI 1,5 - 7,9) zu schätzen (Tab.7 siehe S.26).

Tabelle 9: Gegenüberstellung hirnblutungsrelevanter perinataler Charakteristika von Kindern nach kürzerer und längerer Schwangerschaftsdauer

Variable	<28SSW N=64	≥ 28 SSW N = 84	P Wert
Gestationsalter (Wochen) Mittelwert(SD)	25,7 (1,1)	29,8 (1,4)	,00001
Geburtsgewicht (g) Mittelwert(SD)	814,8 (191)	1199 (217)	,00001
Muttermundweite (cm) Mittlerwert (SD)	3,2 (3,5)	1,7 (2,5)	,002
Zervixwirksame Wehen N (%)	48 (75)	38 (45)	,0003
Abnormales CTG N (%)	37(58)	50(60)	,902
Vorz.Blasensprung N (%)	36(56)	47(56)	,981
Apgar 1 Minute Mittelwert (SD)	5,6 (1,882)	6,5(1,813)	,149
Art.NBS –BE Mittelwert (SD)	-4,35 (3,701)	-2,81(4,902)	,037
IVH gesamt N (%)	22 (34)	11 (13)	,003
Frühinfektion N (%)	14(22)	13(15,4)	,305

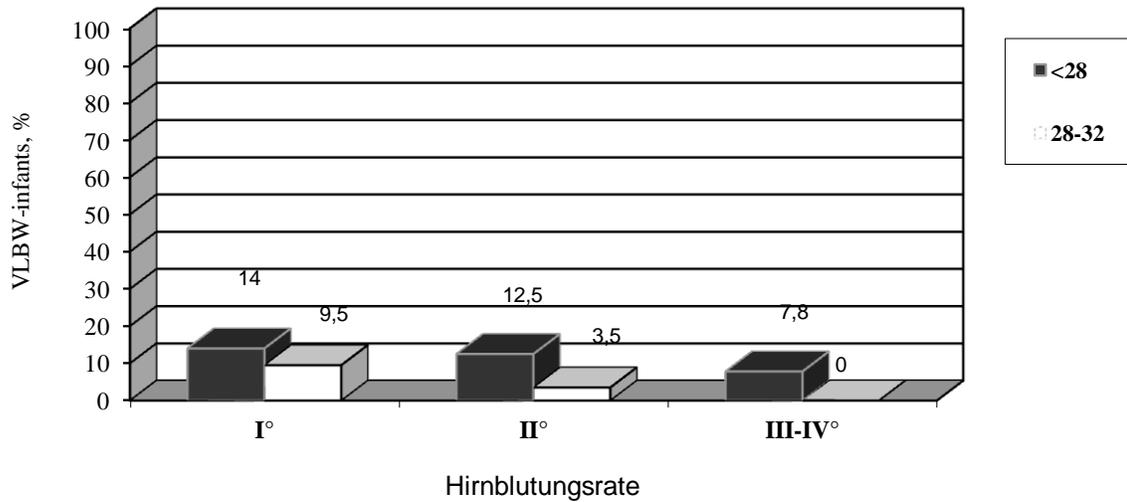


Abb.2. Prozentuale Häufigkeit der Hirnblutungsgrade I-IV bei Kindern < 28 vs. ≥ 28 SSW

4.2.1.2. Geburtsgewicht

Das Ergebnis korrespondiert erwartungsgemäß mit dem beim Gestationsalter beschriebenen (Abb.3). Von 79 Patienten (53,3%) mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g hatten 24 (30,4%) Hirnblutungen ($p = ,01$), davon hatten 20 (25,3%) eine Blutung Grad I-II und 4 (5%) eine Blutung Grad III oder IV.

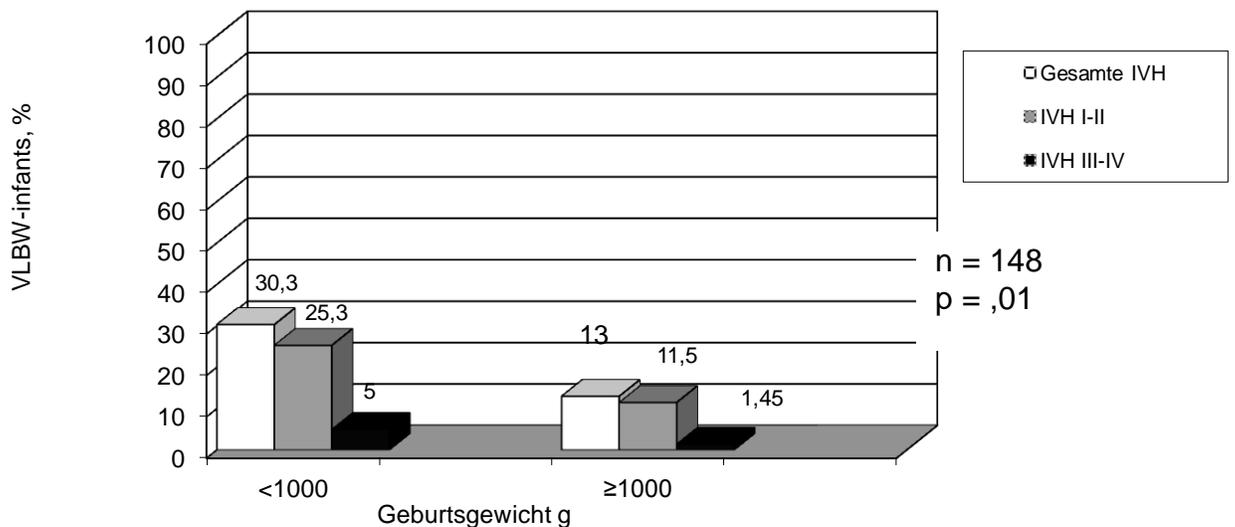


Abb. 3: Hirnblutungsinzidenz nach Schweregrad in den Gewichtsklassen <1000g und ≥ 1000g

Kinder unter 1000g haben gegenüber Kindern >1000g und <1500g ein mehrfach erhöhtes Risiko für Hirnblutungen (OR = 4,15; KI 1,76-9,72).

Da die statistischen Beziehungen zwischen dem Gestationsalter und der Hirnblutungsrate und ihren Risikofaktoren enger sind als die beim Geburtsgewicht, werden dessen Zusammenhänge nicht weiter analysiert.

4.2.1.3 Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Kollektiv überwiegen signifikant mit 90 Frühgeborenen die Knaben (60,8%). In dieser Gruppe finden sich 60% (N =20) aller Blutungen, 53,6% (N =15) der leichtgradigen Blutungen (Grad I-II) und sämtliche schwergradigen Blutungen. Dennoch besteht hinsichtlich der Inzidenzrate zwischen der Knaben- und Mädchengruppe kein Unterschied (Tab. 10). Ebenso sind weder Gewichts- noch Gestationsaltersunterschiede festzustellen. Ein männliches Geschlecht als Risiko für die Entwicklung einer intraventrikulären Hämorrhagie ist mit OR = 0,9 und KI (0,4-2,32) nicht relevant (Tab.7 siehe S.26).

Tabelle 10. Geschlechtsverteilung und Hirnblutungsrate

	N	Gewicht (g) SD	Gestations- alter (W) SD	IVH gesamt N = 33	I-II N=28	III-IV N=5
Knaben	90	1043±282	27,9±2,3	20 (22,2%)	15 (16,7%)	5 (5,6%)
Mädchen	58	1017±280	28,3±2,5	13 (22,4%)	13 (22,4%)	0 (0%)
p-Wert	0,01	NS	NS	NS	NS	NS

Die statistische Auswertung von Körperlänge und Kopfumfang ergab keine bedeutenden Ergebnisse im Sinne eines Zusammenhanges mit dem Hirnblutungsrisiko.

4.2.1.4 Apgarwert nach 1 Minute

Die univariate Analyse des Apgar-Wertes nach 1 Minute ergibt einen signifikanten Zusammenhang ($P < 0,004$) des Apgar-Wertes mit dem Auftreten von Hirnblutungen. Es ist eine deutliche Zunahme von Hirnblutungen bei niedrigeren Apgar-Punkten zu verzeichnen.

Tabelle 11: Hirnblutungshäufigkeit in Beziehung zum 1-Minuten-Apgarwert

Apgar	N	Gewicht(g) SD	Gestations- alter (W) SD	IVH gesamt N =33	I-II N =28	III-IV N =5
<5	25	908±238	27,0±2,2	13 (39,4%)	11(44%)	2(8%)
5-7	90	996±278	27,9±2,3	16 (17,7%)	13 (14,4%)	3 (3,3%)
8-10	33	1227±224	29,4±2,2	4(12,1%)	4 (12,1%)	0
p-Werte						
Apgar <5/5-7		0,152	0,113	0,001	0,001	0,308
Apgar 5-7/8-10		0,001	0,001	0,478	0,796	0,383

Von den 25 Frühgeborenen, die nach 1 Minute weniger als 5 Apgar-Punkte erreichen, weisen 11 (44%) Kinder eine leichtgradige Hirnblutung und 2 (8%) eine Hirnblutung III-IV Grad auf. Das Hirnblutungsrisiko ist mit einer Odds-Ratio von 5,5; KI 2, 2 -13,9 deutlich erhöht (Tab. 7 siehe S.26)

Bei den Frühgeborenen mit einem Apgar-Wert nach 1 Minute 5-7 (n=90) findet sich eine Hirnblutung in 17,7% der Fälle und bei einem Apgarwert 8-10 mit 12,2% von 33 Fällen ein etwa vergleichbares Risiko (Tab. 11).

4.2.1.5 Apgar nach 5 Minuten

Es ist bemerkenswert, dass die statistische Analyse des Apgar-Wertes nach 5 Minuten keine relevanten Unterschiede zwischen betroffenen und nicht betroffenen Frühgeborenen ergibt.

Keines von den 33 Frühgeborenen mit einer Blutung weist nach 5 Minuten einen Apgarwert zwischen 0-4 auf. Nach 5 Minuten lässt sich aus dem Anpassungszustand kein Risiko für das Auftreten einer Blutung ableiten. Die Inzidenzrate ist trotz signifikant niedrigerem Gewicht und Gestationsalter der Kinder mit einem Apgar von 5-7 gegenüber denen mit einem Apgarwert von 8-10 nicht erhöht.

Tabelle 12 : Hirnblutungshäufigkeit in Beziehung zum 5-Minuten-Apgarwert

Apgar	N	Gewicht(g) SD	Gestations- alter (W) SD	IVH gesamt N	I-II N	III-IV N
<5	3	1003±375	28±4,6	0	0	0
5-7	53	951±255	27,2±2,0	16 (30,2%)	13 (24,5%)	3 (5,6%)
8-10	92	1081±284	28,6±2,3	17(18,5%)	15 (16,3%)	2 (2,2%)
p-Wert						
Apgar <5/5-7		0,607	0,539	0,239	0,326	0,664
Apgar 5-7/8-10		0,007	0,000	0,097	0,188	0,026

Aus einem Apgar-Wert < 8 5 Minuten postnatal kann kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Hirnblutung abgeleitet werden OR = 0,45; KI 0,65 – 3,8 (Tab 7 siehe S.26).

4.2.1.6 Arterieller pH-Wert im Nabelschnurblut

Als ein quantitatives, objektives Bewertungskriterium des postnatalen Zustandes ermöglicht der pH-Wert des Nabelarterienblutes eine Beurteilung der Gefährdung eines Frühgeborenen nach dem Ausmaß der Azidität. Für die Analyse der Blutgaswerte direkt nach der Geburt liegen die Daten von 139 Neugeborenen vor, davon bei 31 Kindern mit einer Blutungsdiagnose. Insgesamt registrierten wir bei 25 Kindern (18%) einen pH-Wert unter 7,21, von denen 8 (32%) eine Hirnblutung aufwiesen versus 114 (82%) Frühgeborene mit einem arteriellen Nabelschnur-pH >7,20, von denen 23 (20%) eine Hirnblutung entwickelten. Der Unterschied der pH-Werte zwischen den gesunden und den beeinträchtigten Kindern sowie der Unterschied zwischen den Blutungsinzidenzen in den pH-Wert-Gruppen sind statistisch nicht signifikant (Tab.13). Die Kinder mit den niedrigeren pH-Werten weisen im Mittel ein höheres Gestationsalter auf, unterscheiden sich im Gewicht aber nicht.

Die unterschiedliche Anteiligkeit von Hirnblutungen in Beziehung zum pH-Wert ist statistisch nicht zu sichern. Die univariate Regressionsanalyse ergibt hingegen eine inverse Korrelation zwischen der Azidität des arteriellen Blutes der Nabelschnur und dem Hirnblutungsrisiko

Tabelle13 : Hirnblutungshäufigkeit in Beziehung zum arteriellen Nabelschnur-pH

pH	N	Gewicht (g) SD	Gestationsalter (W) SD	IVH gesamt N	I-II N	III-IV N
<7,21	25	924±282	27,7±2,0	8 (34,8%)	7 (30,4%)	1 (4,3%)
≥7,21	114	918±244	26,5±2,2	23(19,5%)	19(16,1%)	4 (3,5%)
p-Wert		0,9	0,016	0,103	0,129	0,9

Die Darstellung der prozentualen Verteilung der Hirnblutungen auf die pH-Wert-Gruppen <7,21 und ≥7,21, ergibt die folgende Graphik (Abb.4).

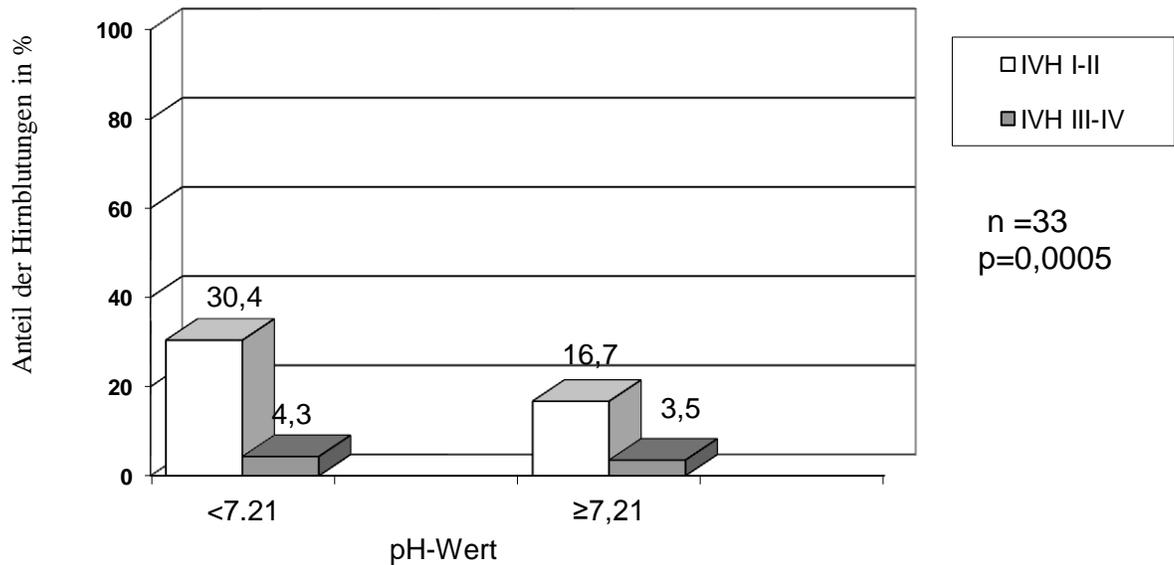


Abb.4: Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hirnblutung und der erhöhten Azidität des Blutes

Dabei sind Kinder mit einem pH<7,21 durch eine OR = 2,32; KI 1,89 - 3,41 gekennzeichnet (Tab.7).

4.2.1.7 Basenüberschuss

Bei der Auswertung des Basenüberschusses mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse lässt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,003$) in Bezug auf das Auftreten der Hirnblutungen erkennen. Mit fallendem BE stieg das Hirnblutungsrisiko deutlich an. Der Mittelwert des BE lag bei den gesunden Kindern im Bereich von $-2,8 \pm 3,3$ mmol/l und bei den durch Hirnblutung beeinträchtigten Kindern im $-5,4 \pm 6,5$ mmol/l- Bereich, was einen signifikanten Unterschied $p < 0,0061$ bedeutet. Mit einem Basendefizit von ≥ 12 mmol/l wurden 6 Kinder geboren, von denen später 4 eine Hirnblutung entwickelten. Daraus ergibt sich erhöhtes Risiko für das Auftreten hämorrhagischer Hirnläsionen (OR= 6,8; KI 1,2 – 39,2).

4.1.1.8 Vorzeitiger Blasensprung

Als ein in der Literatur häufig beschriebenes Frühgeburtsrisiko fand sich der vorzeitige Blasensprung mit einer Inzidenz von 56% ($n = 83$). Die weitere univariate Auswertung des Blasensprungs als ein unabhängiger Faktor ergab keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,4$) zwischen dem vorzeitigen Blasensprung und dem Auftreten von Hirnblutungen. Insgesamt 15 (45,5%) der Kinder mit der Diagnose „IVH“ sind nach einem vorzeitigen Blasensprung geboren gegenüber 18 (54,5%) der Frühgeborenen, deren Mütter keinen Blasensprung vor Wehen aufwiesen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant und beinhaltet kein Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung (OR = 0,5; KI 0,4 -1,2).

4.2.1.9 Zervixwirksame Wehen

Vorzeitige Wehen bzw. 3 oder mehr Kontraktionen pro Stunde vor der Geburt traten in 86 Fällen (58% des Gesamtkollektivs) als einer der häufigsten Risikofaktoren auf. Bei univariater Analyse wird knapp ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,052$) von Hirnblutungen und vorzeitigen Wehen verfehlt. Der Zusammenhang wird signifikant ($p < 0,009$) bei

multivariater Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der geburtsmechanisch relevanten Faktoren wie Blasensprung und Muttermundweite zum Entscheidungszeitpunkt für die Entbindung/Geburt. Vergleicht man den prozentualen Anteil der Hirnblutungshäufigkeit in Beziehung zur Wehenaktivität, ergibt sich folgende Tabelle (Tab.14). Von entscheidender Bedeutung erweist sich hierbei die Muttermundweite, die mit der Wehenaktivität hochkorreliert ist.

Tab.14:Zusammenhang zwischen Wehenaktivität und Hirnblutung sowie weiteren Risikomerkmale

Zervixwirksame Wehen.	N	Gewicht (g) MW(SD)	Gestationsalter(W) MW(SD)	Mutter- mundweite cm MW(SD)	Apgar 1` MW(SD)	pH-Wert MW (SD)	IVH gesamt N(%)
Vorhanden	86	1029,4+270	27,28+2,25	3,81+3,29	6,04+1,95	7,28+0,12	22 (25,6)
Nicht vorhanden	62	1037,8+270	29,16+2,14	0,37+0,73	6,22+1,81	7,24+0,11	11 (17,7)
p-Wert		0,825	0,000	0,000	0,482	0,023	0,196

Der Häufigkeitsunterschied von Hirnblutungen zwischen den Gruppen mit und ohne aktive Wehen erreicht nicht das Signifikanzniveau von mindestens $p=0,05$.

4.2.1.10 Muttermunderöffnung

Eine Weite des Muttermundes (MM) $> 3\text{cm}$ zum Zeitpunkt der Entscheidung zur Geburtsbeendigung als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Hirnblutung wird in 39 Fällen (26,3% der gesamten Studienpopulation) registriert. In 13 Fällen (39%) von allen Hirnblutungen betrug die Muttermunderöffnung $> 3\text{ cm}$ gegenüber 26 Fällen (22,6%) von allen Müttern der nicht erkrankten Frühgeborenen ($n=115$). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant $p < 0,03$. Der Quotenvergleich ergibt eine OR von 2,2; (KI 1,43-7,4), was ein

signifikantes Ergebnis darstellt. Es fällt auf, dass die Mehrzahl der höhergradigen Blutungen (4 von 5) aus Geburten mit weit eröffnetem Muttermund stammt.

Mittels univariater Analyse wird dieses Ergebnis als ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen IVH und der Weite des Muttermundes ($p < 0,01$) bestätigt. Die enge Korrelation blieb signifikant bei multivariater Regressionsanalyse unter Mitberücksichtigung anderer geburtsmechanischer Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Gestationsalter ($p < 0,006$) (s. S. 48)

Von 13 Kindern mit Muttermunderweiterung auf über 3 cm aber ohne aktive Wehen erfährt keines eine Hirnblutung.

Tab.15: Hirnblutungshäufigkeit in Beziehung zur Muttermundweite zum Zeitpunkt der Geburtsbeendigung (univariate Analyse: $p < 0,01$; multivariat $p > 0,06$)

MM \ N	N	Gewicht(g) SD	Gestations- alter(W)SD	Apgar 1 min	IVH gesamt N =33	I-II N=28	III-IV N=15
>3cm	39	995±267	26,4±2,0	6,1±1,74	13 (33,3%)	9(23,0%)	4(10,2%)
<4cm	115	1046±285	28,6±2,2	6,1±1,92	20(17,4%)	19(16,5%)	1 (0,86%)
p-Werte		0,337	0,000	1,0	0,036	0,138	0.007

4.2.1.11 Pathologisches Kardiotokogramm sub partu

Insgesamt hat eine CTG-Untersuchung unter der Geburt in 121 Fällen stattgefunden. Darunter befinden sich 27 Kinder mit Hirnblutungen. In 32,2% ($n=39$) wurde ein auffälliges und in 40% ($n=48$) ein pathologisches CTG aufgezeichnet. Eine Hirnblutung wird bei 8 (30%) Frühgeborenen nach einem suspekten CTG und bei den Frühgeborenen mit einem pathologischen CTG in 14 Fällen (52%) beobachtet. Nur 5mal (18%) wird bei Kindern mit späterer Hirnblutung sub partu ein normales CTG vermerkt. Die Häufigkeitsverteilung der Hirnblutung ist in Abb.5 dargestellt.

Wie aus Abb.5 zu entnehmen ist, liegt der Anteil von Kindern mit Hirnblutungen in der Gruppe mit pathologischen CTG's am höchsten. Mit der univariaten Analyse stellt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CTG-Auffälligkeiten und Hirnblutung dar. Bei der

genaueren Bewertung der Kinder mit und ohne CTG-Auffälligkeiten lässt sich feststellen, dass die Kinder mit auffälligem CTG signifikant niedrigere 1-Minuten- Apgar-Werte hatten. Die Unterschiede im Geburtsgewicht und in der Häufigkeit der Hirnblutung waren grenzwertig signifikant (Tab.16).

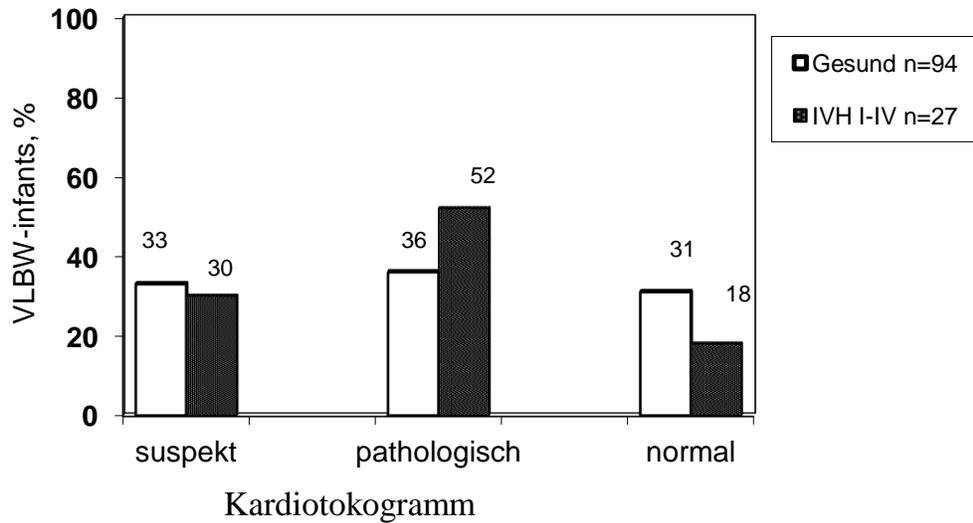


Abb. 5: Zusammenhang zwischen der Hirnblutung und CTG

Tab.16: Merkmalsunterschiede zwischen Kindern nach normalem und auffälligem CTG

CTG \ N	N	Gestationsalter(W)SD	Gewicht(g) SD	Apgar 1 min Mittelwert SD	MM-weite Mittelwert SD	IVH gesamt N =33 (%)
abnormal	87	27,8± 2,3	1002± 289	5,8± 1,9	2 ± 3,1	22(25,3)
normal	34	28,6± 2,49	1107±266	6,6± 1,6	2,6 ± 3,6	5(11)
p-Werte		0,04	0,06	0,01	0,2	0,05

Die durch univariate Analyse nachweisbare Signifikanz ist durch Berechnung des Quotenverhältnisses nicht zu sichern (OR = 1,96; KI 0,7 – 5,7; Tab.7; siehe S. 26)

4.2.1.12 Amnioninfektionssyndrom

In dieser Studie sind 28 Fälle (19%) von AIS enthalten, davon 23 (82%) nach vorzeitigem Blasensprung. Eine signifikante Erhöhung des Hirnblutungsrisikos ($p=0,8$) ist nicht festzustellen. Der prozentuale Anteil der Kinder mit Amnioninfektionssyndrom in der Gruppe der nicht von einer Hirnblutung betroffenen Kinder ist mit $N=22$ (18,1%) annähernd gleich mit dem in der Gruppe der von einer Hirnblutung betroffenen $N=6$ (18,1%); $p=0,8$.

Auch mittels uni- und multivariater Regressionsanalyse wird keine signifikante Beziehung zwischen AIS und Hirnblutung gefunden (Tab.6; siehe S.25).

4.2.1.13 Geburtsmodus

Die Mehrheit aller Kinder - $N=91$ (61,4%) – wurde aus Schädellage geboren. Unabhängig davon, wie die Geburt erfolgte, vaginal oder durch Kaiserschnitt, war die Hirnblutungshäufigkeit annähernd gleich (Tab.17). Aber auch Kinder in Beckenendlage oder Querlage, die allerdings stets durch Kaiserschnitt geboren wurden, weisen eine vergleichbare Hirnblutungshäufigkeit auf (Tab.17).

Tab.17: Verteilung der Hirnblutungshäufigkeiten bei verschiedenen Kindslagen in Beziehung zum Geburtsmodus.

Geburtslage	Geburtsmodus	Hirnblutung N	Hirnblutungsquote %	P-Wert
Schädellage	Spontan N=19	3	23	NS
	Sectio N=91	17	19	
BEL	Spontan N=1	0	-	NS
	Sectio N=44	11	24	
Querlage	Sectio N=12	2	16	NS

Die weitere Aufschlüsselung der Geburtsmodus ergibt bis auf die Notsectio ebenfalls keine auffälligen Beziehungen (Tab.18).

Tab.18: Hirnblutungshäufigkeit in Beziehung zum Geburtsmodus.

Parameter	Hirnblutung		p-Werte	Odds Ratio
	Ja	Nein		
Entbindungsmodus				
Vaginal N=20	3 (15%)	17(85%)	Ref.	1
Sectio prim. N=76	15(20%)	61(80%)	,612	0,9
Sectio secund. N=38	10(26%)	28(74%)	,342	1,3
Notsectio N=14	5(36%)	9 (64%)	,165	2,1

Die hohe Hirnblutungsrate bei der Notsectio ist statistisch aber nicht signifikant.

Die Gegenüberstellung von perinatalen Charakteristika von vaginal aus Schädellage geborenen Kindern mit und ohne Hirnblutung lässt keine wesentlichen Unterschiede erkennen (Tab.19). Im Vergleich mit der Gesamtgruppe hirnblutungsbezogener Kinder (Tab.8; siehe S. 28) unterscheiden sich die vaginal geborenen Kinder durch ein höheres Geburtsgewicht und Gestationsalter, selbstverständlich größere Muttermundweite, höheren Apgar- und pH-Wert, was sich mit den Befunden bei Kindern ohne Hirnblutungen deckt.

Tab.19: Perinatale Charakteristika von vaginal geborenen Kindern mit und ohne Hirnblutung

Vaginal Geburt	N	Gewicht(g) SD	Gestationsalter(W)SD	MM-weite Mittelwert SD	Apgar 1 min Mittelwert SD	pH Wert Mittelwert SD
IVH ja	3	1059±352	27,3 ± 3,2	5,4 ± 4,6	7 ± 0	7,31±0,7
IVH nein	17	1200±280	28,1 ± 2,6	5,1 ± 2,9	6,9± 1,5	7,31± 0,11
p-Werte		,445	,638	,959	,913	1

Die Zuordnung perinataler Charakteristika zu verschiedenen Geburtsmodi ergibt in einigen Punkten signifikante Unterschiede. So sind die durch primäre Sectio Geborenen durch das niedrigste Gewicht und einen relativ niedrigen pH-Wert aber auch die niedrigste Muttermundweite gekennzeichnet (Tab.20). Die Notsectiokinder haben den niedrigsten Apgar- und pH-Wert. Die günstigsten Werte hinsichtlich Gewicht, Apgar und pH-Wert weisen die vaginal geborenen Kinder auf.

Bei Bezug auf die vaginale Geburt ergibt sich aus der Berechnung der Odds kein signifikant erhöhtes Risiko für die Hirnblutung bei einer bestimmten Entbindungsart (Tab.18). Das wird durch die univariate Regressionsanalyse bestätigt (Tab.6; siehe S.25).

Tab.20: Perinatale Charakteristika bei unterschiedlichem Geburtsmodus

E.-modus	N	Gewicht(g) SD	Gestations- alter (W) SD	Muttermunds weite Mittelwert SD	Apgar 1` Mittelwert SD	pH Wert Mittelwert SD
1-Vaginal	20	1179 ± 286	28,2 ± 2,6	5,1±3,07*	6,9±1,7	7,31±,11
2-Primäre Sectio	76	992 ± 286	28,6 ± 2,3	0,6±0,9	6,2±1,2	7,22±,12
3-Sekundäre Sectio	38	1047 ± 273	27,2 ± 2,3	4 ± 3,3	6,1±1,6	7,23±,12
4-Notsectio	14	1003 ± 209	27,3 ± 2,3	3,2 ± 4,2	4,1±2,07	7,15±,15
p-Werte: 1/2		,014	,502	,000	,037	,003
1/3		,677	,985	,221	,084	,016
1/4		,058	,306	,136	,000	,001

4.3 Kindliche bzw. postnatale Parameter

Hier werden nur die Faktoren berücksichtigt, die direkt Ausdruck des Schwangerschafts- oder Geburtsverlaufes sind oder unmittelbar damit zusammenhängen. Weitere auffällige, nicht zu den geburtshilflichen Risikofaktoren zählende Indikatorfaktoren sollen nur kurz untersucht werden.

4.3.1 Intrauterine Wachstumsretardierung/Small for Gestational Age

Von 33 SGA-Kindern (22,3%) entwickelten 4 (12,12%) eine Hirnblutung. Die Häufigkeit der Hirnblutung unter den Nicht-SGA-Kindern ist mit 25,2% (n=29 von 115) nicht signifikant höher (p=0,115). Beim Quotenvergleich stellt sich eine intrauterine Retardierung nicht als Risiko für die Hirnblutung dar (OR = 1; KI 0,4-2,8; Tab.7; siehe S.26).

Die Gegenüberstellung von Risikofaktoren (Tab.21) zeigt, dass hypotrophe Kinder mit Hirnblutung ein signifikant niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht, sowie Apgar 1`

und pH-Wert im Vergleich zu nicht betroffenen SGA-Kindern hatten. Bei keinem der Kinder mit IVH aus der SGA - Gruppe konnte eine Muttermundweite > 3 cm festgestellt werden.

Tab.21: Zusammenhang zwischen der Hirnblutung und dem Geburtsverlauf bei SGA Kindern

SGA \ N	N	Gewicht(g) SD	Gestations- alter(W)SD	MM-weite Mittelwert SD	Apgar 1 min Mittelwert SD	pH Wert Mittelwert SD
IVH ja	4	779±118	27,2± 1,25	0 ±0	3,7 ± 3,6	7,04±0,17
IVH nein	29	930±277	29,34±2,46	0,7± 0,98	6,9± 1,01	7,27± 0,05
p-Werte		,005	,000	,002	,000	,000

4.3.2 Atemhilfe im Kreißsaal.

Postnatal wurden im Kreißsaal 47% (N=69) der analysierten Population endotracheal beatmet, bei N=27 (18,2%) war eine pharyngeale Beatmung notwendig, N=43 (29%) wurden mit CPAP als Atemunterstützung versorgt und N=9 (1,1%) benötigten primär keinerlei Atemhilfe. Kinder mit endotrachealer Beatmungsnotwendigkeit in den ersten Lebensminuten hatten ein signifikant (p=0,001) höheres Hirnblutungsrisiko als Kinder ohne diese. So wurde bei den Kindern mit Hirnblutung in N =25 (76%) eine endotracheale Beatmung im Kreißsaal notwendig, in 5 Fällen (18%) wurde eine pharyngeale Atemhilfe und in 2 Fällen (6%) ein CPAP angewendet (Abb. 5).

Am niedrigsten war das Hirnblutungsrisiko, wenn im Kreißsaal nur CPAP als Atemunterstützung eingesetzt werden musste (p= 0,0014).

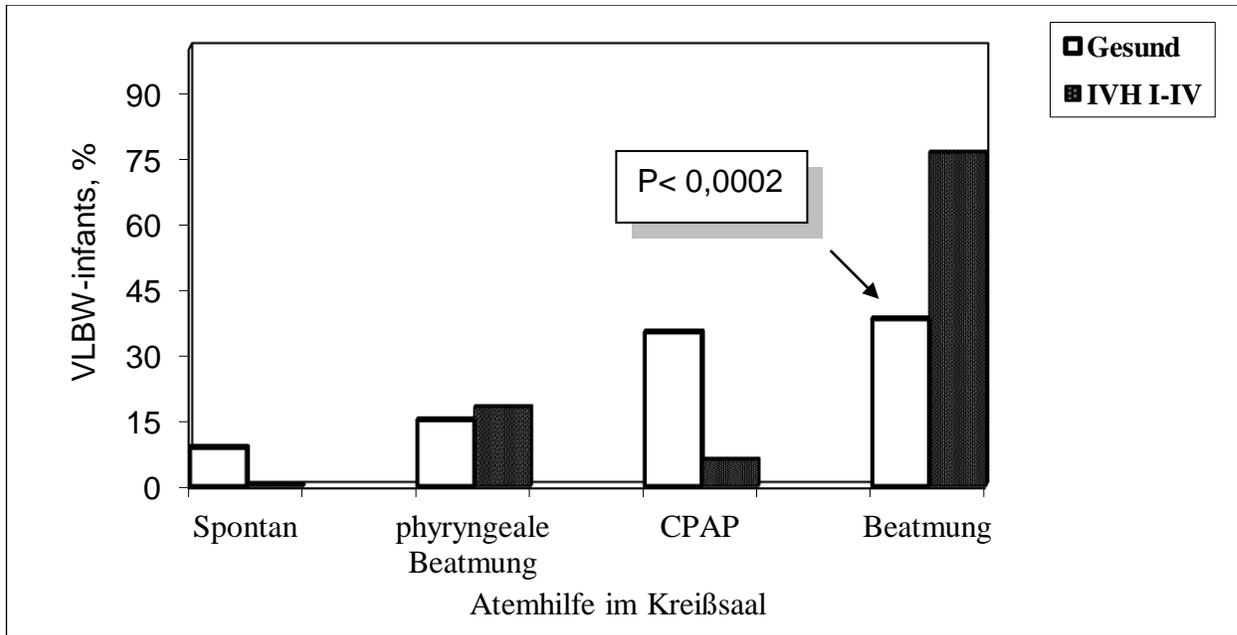


Abb.5 Zusammenhang zwischen Erstversorgung im Kreißsaal und Hirnblutung.

4.3.3 Neonatale Frühinfektion

Die Analyse der Bedeutung einer Frühinfektion als ein in der Literatur oft beschriebener Risikofaktor für die IVH ergibt einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,0001$). 51,8% der Frühgeborenen mit Frühinfektion hatten eine Hirnblutung ($N = 14$) gegenüber 15,7% ($N = 19$) der Kinder ohne Infektion.

Bei weiterer Untersuchung zeigt sich, dass von diesen 14 von Hirnblutung und Frühinfektion betroffenen Frühgeborenen bei $N=12$ gleichzeitig andere bedeutsame Geburtsrisiken wie eine Muttermunderöffnung auf $>3\text{cm}$ bestand. Außerdem hatten die Kinder mit einer Frühinfektion ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und Gestationsalter (Tab.22).

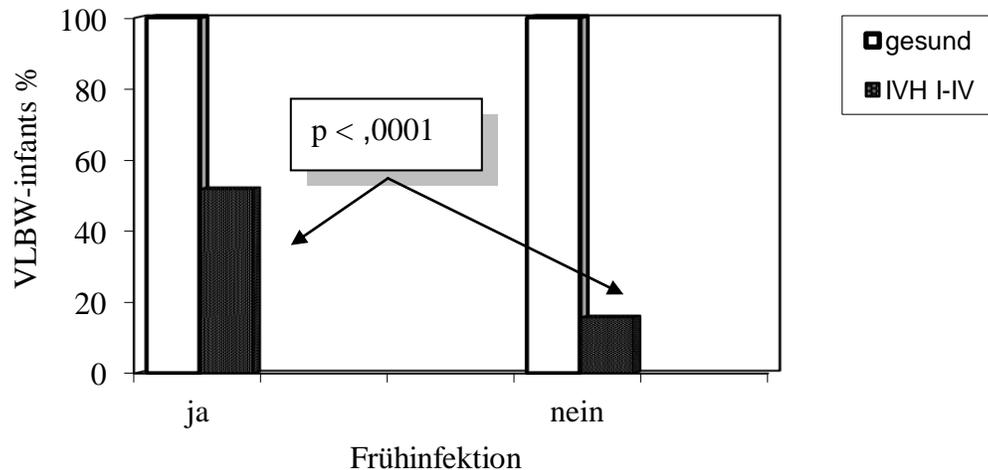


Abb.6 Anteil Hirnblutungen bei Kinder mit und ohne Infektion

Tab.22: Perinatale Charakteristika der Kinder mit und ohne Frühinfektion in Beziehung zur Hirnblutungsinzidenz

Frühinfektion.	N	Gewicht (g) SD	Gestationsalter(W) SD	Muttermund		pH -Wert	Apgar 1` MW(SD)
				cm/SD	>3cm N (%)		
1 Gesamt	27	987±294	27,1±2,1	3,9±3,7	12(44,4)	7,27±0,08	6,1±1,8
2 plus IVH	14	872±253	26,4±1,9	4,5±3,8	8(57,1)	7,27±0,08	5,9±2,0
3 ohne IVH	13	1111±294	27,8±2,1	3,3±3,7	4(30,7)	7,26±0,12	6,1±1,6
4Keine Infekt.	121	1043±278	28,3±2,4	2,0±2,8	27(22,3)	7,26±0,12	6,1±1,9
5 plus IVH	19	938±248	27,0±2,1	2,3±3,3	5(26,3)	7,18±0,18	4,7±2,6
6 ohne IVH	102	1062±280	28,5±2,4	2,0±2,7	22(21,6)	7,27±0,09	6,4±1,7
p-Wert 1/4		0,001	0,017	0,003	0,019	0,682	0,626
2/3		0,032	0,081	0,414	0,182	0,799	0,776
2/5		0,500	0,443	0,122	0,081	0,104	0,187
5/6		0,074	0,005	0,667	0,666	0,001	0,000
3/6		0,554	0,318	0,138	0,469	0,469	0,548

Die statistische Signifikanz der Infektion als unabhängige Risikovariablen bestätigte sich mittels univariater Analyse und bleibt bei multivariater Analyse erhalten (Tab.6; siehe S.25).

4.3.4 Neonatale Mortalität

Insgesamt verstarben 5 (3,3%) Kinder, sämtlich Kinder mit einem Gewicht <750g davon 3 (2%) mit einer IVH Grad III oder IV und 1 Patient (0,7%) mit einer leichtgradigen Hirnblutung. Alle Kinder verstarben in den ersten sieben Lebenstagen.

Tab.23: Perinatale Charakteristika der verstorbenen Kinder

N =5	Mittelwert (SD) / N(%)
Gestationsalter (SSW)	24,8 (±1,4)
Geburtsgewicht (g)	716(±27)
Blasensprung	2 (40)
Muttermundweite (cm)	5,2 (±4,2)
Zervixwirksame Wehen	5 (100)
Apgar 1 Minute	3,8 (±2,1)
Art.NBS - pH	7,14 (±0,18)

4.4 Ergebnisse der Gruppenanalyse für Kinder nach „schonender (Gruppe I) und nicht schonender (Gruppe II) Kopfentwicklung“

Gemäß der von uns benutzten Kriterien für Geburten mit „schonender (Gruppe I) und nicht schonender (Gruppe II) Kopfentwicklung“ (siehe S. 23) ergibt sich, dass 90 (61%) der Kinder nach „schonender Kopfentwicklung“ und 58 (39%) nach „nicht schonender Kopfentwicklung“ geboren wurden (Tab. 24). Diesen Gruppen lassen sich 8 bzw. 25 Kinder mit Hirnblutungen zuordnen, was einem hochsignifikanten Häufigkeitsunterschied entspricht. Beim Zusammentreffen der Risikovariablen für eine „nicht schonende Kopfentwicklung“ ist das relative Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung mit einer Odds-Ratio 7,7; KI 15-18,8 erhöht.

Es zeigt sich, dass in unserer Patientengruppe vor allem Kindern mit niedrigem Gestationsalter nach „nicht schonender Kopfentwicklung“ geboren wurden. Kein Kind der Gruppe I

entwickelte eine höhergradige Hirnblutung, wie auch nur 1 der 5 Todesfälle in dieser Gruppe zu finden ist.

Tabelle 24. Perinatale Charakteristika der Studienpopulation und signifikante perinatale Variable

Variable	Gesamt (N=148)	„kopfschonend“ (N=90)	„nicht-kopfschonend“ (N=58)	p
Gestationsalter (W) mean (SD)	28,1 (2,38)	28,8(2,2)	26,8(2,1)	,012
< 28SSW N (%)	64(43)	30(33)	34(59)	,0022
+ IVH N (%)	22(34)	4(13)	18(53)	,01
≥ 28SSW N (%)	84(57)	60(67)	24(41)	,002
+ IVH N (%)	11(13)	4(16)	7(24)	,03
Blasensprungintervall (h) mean (SD)	76,7(184,3)	89,7(215,6)	56,6(119)	,287
Geburt nach vorz. Blasensp. N(%)	83(56)	50(55,5)	33(51)	,634
MM Weite cm. mean (SD)	2,3(3,0)	0,8(1,1)	4,6(3,6)	,000
Wehen N (%)	86(58)	40 (44,4)	46(79,3)	,000
Schädellage	91 (62)	58(64)	33(55)	,276
Spontan aus Schädellage	19 (26)	6(6,7)	13(22,4)	,008
Geschlecht:				
männlich	90(61)	45 (50)	45(77,5)	,001
weiblich	58 (39)	45(50)	13(22,4)	,000
Apgar 1 min mean (SD)	6,1(1,8)	6,9(0,9)	4,8(2,2)	,0001
Apgar 5 min mean (SD)	7,5 (1,2)	7,9(0,7)	6,9(1,5)	,000
Art. NSB pH mean (SD)	7,26(0,1)	7,28(0,07)	7,22(0,1)	,000
BE mmol/l	-2,8(4,3)	-1,8(3,08)	-4,3(5,6)	,0017
IVH N (%)	33(22,3)	8(8,9)	25(43,1)	,001
I° -II°	28(85)	8(100)	20(80)	
III° -IV°	5(15)	0	5(20)	
Infektion N (%)	27(18,2)	9(10)	18(31)	,002
SGA N (%)	33 (22,2)	21 (24)	11 (19)	,475
Verstorben	5 (3,3)	1(1,1)	4 (7)	,000

Logischerweise besteht für die gruppenbestimmenden Faktoren mit Ausnahme für den Blasensprung ein hochsignifikanter Unterschied. Darüber hinaus wird deutlich, dass die Knaben signifikant häufiger „nicht kopfschonend“ geboren wurden als Mädchen.

Niedrigere Apgar- und pH-Werte, höhere Basendefizite sowie höhere Infektionsraten finden sich in der Gruppe der nach „nicht schonender Kopfentwicklung“ geborenen Kinder.

In der Gruppe II sind auch 13 der 18 spontan aus Schädellage geborenen Kinder enthalten.

4.5 Multivariate Regressionsanalyse

Mittels der multiplen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang von mehreren Risikofaktoren mit der Hirnblutungsbildung untersucht. Die Kriterien für eine „kopfschonende Kindsentwicklung“, wie das Vorhandensein von Wehenaktivitäten, Muttermundweite, Blasensprung und niedriger Apgar-Wert nach 1 Minute, zeigten komplex eine signifikante Korrelation mit der Hirnblutung. Von bestimmender Bedeutung sind laut dem Regressionskoeffizient β ein niedriger Apgar-Wert und eine fortgeschrittene Muttermundweite (Tab 25). Nach Einbeziehung des Gestationsalters bleibt die Korrelation weiter signifikant, aber die Muttermundweite verliert ihre bestimmende Bedeutung zugunsten des niedrigen Gestationsalters. Ein gleiches Ergebnis hat die Einbeziehung der Frühinfektion als Risikovariablen. Dadurch verliert die Muttermundweite ihren Einfluss zugunsten der Frühinfektion. Die Einbeziehung der Hypoxie als zusätzliches Risiko für die Entwicklung einer Hirnblutung verändert nicht die Bedeutung anderer Faktoren, schwächt aber die Korrelation zur Hirnblutung ab.

Wenn man das Bestimmtheitsmaß R^2 in diesen 4 Modellen der multivariaten Analyse vergleicht, zeigt sich, dass im ersten multiplen Regressionsmodell durch alle Risikovariablen gemeinsam nur 29% der Zielvariablen erklärt werden. Das Bestimmtheitsmaß R^2 ergibt nach Einbeziehung des Gestationsalters und der Frühinfektion annähernd gleiche Werte von 32% und 36%.

Tab.25: Multivariate Regressionsanalyse der Beziehung einer Komplexvariablen, (entsprechend der Definition der „schonenden Kopfentwicklung“) zur Hirnblutung unter Einbeziehung anderer Risikovariablen.

Variable	Komplex-variable	Gestationsalter	Hypoxie	Frühinfektion	Korr.R ²	p-Wert
Komplexvariable (MM-Weite, Wehenaktivität, Blasensprung, Apgar 1 < 5)	x	-	-	-	,289(29%)	,000000
	x	x	-	-	,323(32%)	,000000
	x	-	x	-	,255 (25%)	,001
	x	-	-	x	,360 (36%)	,000000
	x	x	x	x	,373(37%)	,000000

Wenn man die Risikowahrscheinlichkeiten in jedem Modell für die einzelnen erklärenden Variablen berechnet, lässt sich feststellen, dass in jedem Modell die niedrigen Apgar-Werte nach 1 Minute eine gleichbleibende Odds von ca. 1,4 aufweisen. Diese ist gefolgt von der Muttermundsweite, deren Odds beträgt nach Eröffnung des Muttermundes auf > 3 cm 1,2, verliert aber ihre prädiktive Wirkung in Modell 2 und 3 (Tab. 26-28).

Tab 26: Modell 1: Multivariate lineare Regressionsanalyse für die Assoziationen zwischen Hirnblutung und Variablen der „schonenden Kopfentwicklung“ von 148 Patienten

N=148	Regressions-Koeffizient-Beta	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	Prognose und 95% Konfidenzintervall
Muttermundsweite (>3 vs. <4)	,185*	,094	,045	1,2	0,71 0,51 bis -0,91
Blasensprung (ja vs. nein)	,005	,092	,956	1,05	
Wehenaktivität (ja vs. nein)	,177	,114	,123	1,19	
Apgar 1' (<5 vs >4)	,368*	,072	,000001	1,5	

Tab. 27: Modell 2: Multivariate lineare Regressionsanalyse für die Assoziationen zwischen Hirnblutung und Variablen der „schonenden Kopfentwicklung“ von 148 Patienten mit Einbeziehung des Gestationsalters

N=148	Regressions-Koeffizient-Beta	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	Prognose und 95% Konfidenzintervall
Muttermundweit. (>3 vs. <4)	,139	,091	,132	1,2	0,72 0,52 bis -0,91
Blasensprung (ja vs. nein)	-,020	,092	,821	0,8	
Wehenaktivität (ja vs. nein)	,072	,117	,541	1,1	
Apgar 1' (<5 vs >4)	,323*	,073	,00002	1,4	
Gestationsalter	,257*	,092	,006	1,3	

Tab 28: Modell 3: Multivariate Regressionsanalyse für die Assoziationen zwischen Hirnblutung und Variablen der „schonenden Kopfentwicklung“ von 148 Patienten mit Einbeziehung der Frühinfektion

N=148	Regressions-Koeffizient-Beta	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	Prognose und 95% Konfidenzintervall
Muttermundsweite (>3 vs. <4)	,130	,088	,143	1,14	0,89 0,69 bis -1,09
Blasensprung (ja vs. nein)	-,038	,089	,668	0,9	
Wehenaktivität (ja vs. nein)	,126	,109	,247	1,13	
Apgar 1' (<5 vs >4)	,331*	,069	,00005	1,4	
Frühinfektion (ja vs. nein)	,305*	,074	,00006	1,35	

Die Prognosen für das 1. und 2. Modell unterscheiden sich mit 71% und 72% wenig voneinander. Im 3. Modell verbessert sich die Prognose auf 90% (KI 70% bis -100%).

4.6 Bildung eines Risiko-Scores

Um die prognostische Bedeutung des komplexen Zusammenwirkens der relevanten Risikofaktoren für die Entstehung der Hirnblutung klarer darzustellen, wird der Versuch einer Scorebildung unternommen. Zu diesem Zwecke werden jedem Parameter gemäß seinem Risiko 0 bis 3 Punkte vergeben (Tab. 29).

Laut der Angaben wurden die geburtsmechanischen Risiken in 3 Gruppen eingeteilt:

0-3 Punkte wurden als kein Risiko für das Auftreten der Hirnblutung angesehen.

4-5 Punkte wurden als wahrscheinliches Risiko angezeichnet

> 5 Punkte – großes Risiko für die Entwicklung einer Hirnblutung.

Bei weiterer statistischer Bearbeitung war die Häufigkeit der Hirnblutung bei den Kindern, mit 0-3 Punkte, tatsächlich niedriger im Vergleich mit den Kindern mit höheren Punktwerten, bzw. es war der Anteil von Kindern mit höheren Punktwerten unter den Hirnblutungsfällen deutlich höher. (Abb.7 und Abb.8)

Tab. 29: Punktescore zum Hirnblutungsrisiko

Parameter		Anzahl der Punkte
Muttermundweite:	≤ 3cm	0
	4 cm	1
	5 cm	2
	> 5cm	3
Blasensprung:	ja	1
	nein	0
zervixwirksame Wehen	ja	2
	nein	0
Apgar nach 1 Minute	< 4	2
	4	1
	> 4	0

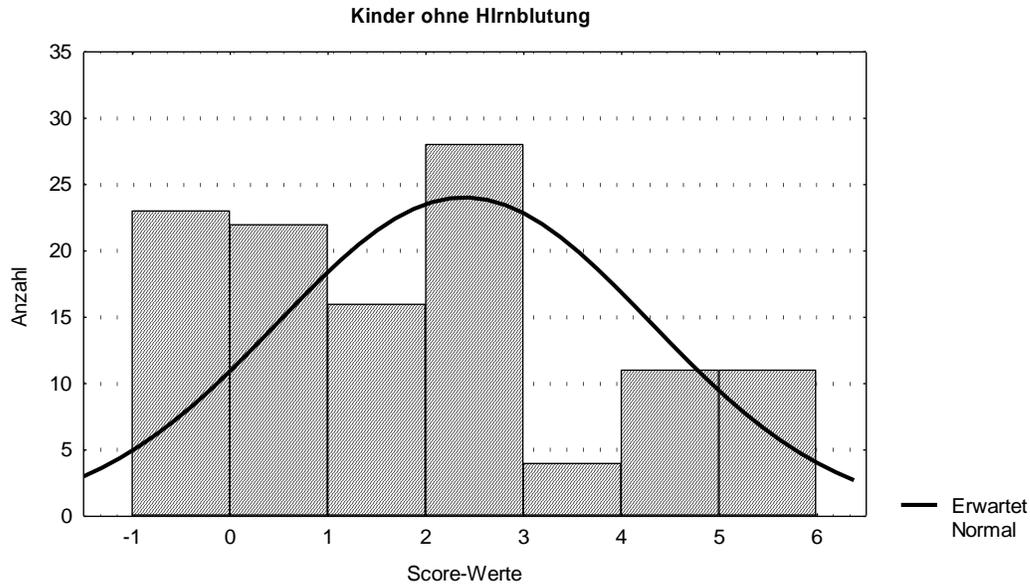


Abb.7: Häufigkeitsverteilung erreichter Punktwerte bei Kindern ohne Hirnblutung

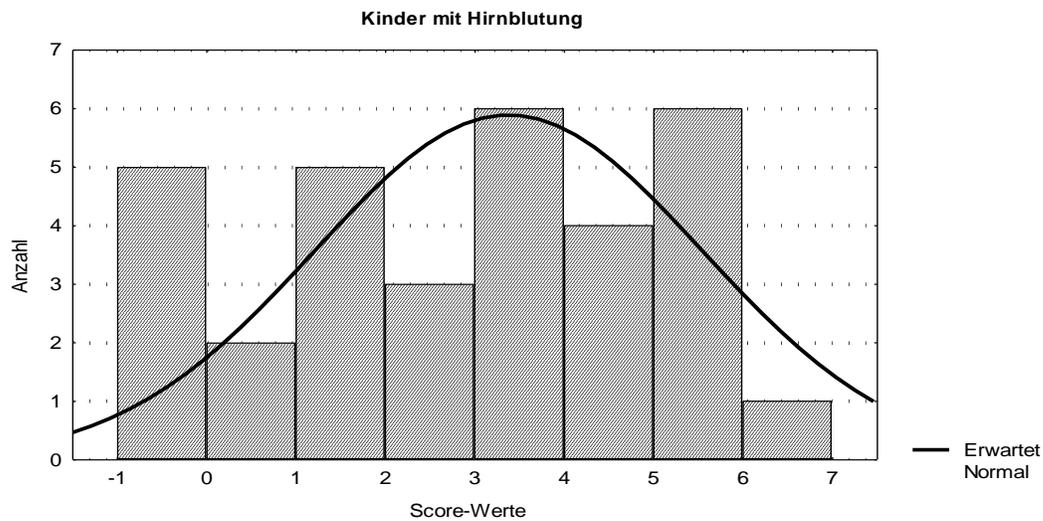


Abb.8: Häufigkeitsverteilung erreichter Punktwerte bei Kindern mit Hirnblutung

Wie es die Darstellungen der beiden Grafiken verdeutlichen, zeigt das Verteilungsmuster der Scorewerte bei Kindern mit Hirnblutung bei dieser einen Betonung der höheren Scorewerte. Die davon zu berechnende Sensitivität für die Vorhersage einer Blutung beträgt 91%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 51% und der negative bei 77,4%. Es bedeutet, dass das Scoresystem eine gute Sensitivität hat, aber die Vorhersagbarkeit der Hirnblutung nicht befriedigend ist.

5 Diskussion

5.1 Allgemeinbetrachtungen

Die Inzidenzrate der Hirnblutung bei den von unserer Studie erfassten Kindern mit einem Geburtsgewicht <1500g und <32 vollendeten Schwangerschaftswochen liegt im internationalen Vergleich sehr niedrig. Von 148 Frühgeborenen erlitten 33 Kinder (22,3%) Hirnblutungen aller Schweregrade, 5 (3,4%) eine schwere Hirnblutung. International werden Werte zwischen 6 und 12% für die höhergradige Hirnblutung berichtet [33,47, 126, 104,149]. Beim Vergleich mit früheren Ergebnissen ist eine deutliche Verminderung eingetreten. Damit ist ohne zielgerichtetes perinatal-neonatologisches Vorgehen ein sehr gutes Ergebnis erzielt worden, das ganz allgemein auf ein verbessertes perinatales Management zurückführbar ist [171,180]. Welcher Faktor oder welche Faktoren im Einzelnen dazu geführt haben, ist damit nicht geklärt.

Unsere Analyse der Daten geht von der Annahme aus, dass ein maßgeblicher Faktor für die letztlich kausal verantwortlichen zerebralen Zirkulations- und Versorgungsstörungen mechanische Geburtskräfte sind.

Das Ziel dieser Studie war es daher zu prüfen, ob Zusammenhänge bestehen zwischen der Entwicklung einer IVH und geburtsmechanischen Faktoren, die auf Grund ihrer Einwirkungsart Veränderungen der Hirnperfusion verursachen könnten.

Auf Grund der Unterschiede von Hirnblutungshäufigkeiten in verschiedenen NICUs mit fast gleichem Versorgungsstandard [149 und Tab.3; siehe S.17] kann man schlussfolgern, dass der postnatale Zustand des Kindes und dessen weitere Behandlung nach der Geburt zwar auch eigenständige Risikofaktoren beinhalten können, aber möglicherweise eine geringere Rolle für die Entstehung einer Blutung spielen. Als Hauptfaktoren werden perinatale Risiken, die intra partum oder schon ante partum gewirkt haben, angesehen.

Die Frage ist, welche geburtshilflichen Parameter als Indikatoren für eine mechanisch bedingte zerebrale Zirkulationstörung angesehen werden können. Im Vordergrund stehen dabei die Kopfkompensation und eine damit einhergehende zerebrale Zirkulationsstörung. Hinweise auf eine relevante Kompressionsmöglichkeit geben die Wehenstärke oder die vorzeitigen Wehen generell, der vorzeitige Blasensprung, die Muttermundweite und die Geburtslage [74, 75, 81,

124, 119,125]. Sie können am stärksten die zerebrale Blutzirkulation durch Begünstigung einer Schädelkompression beeinträchtigen.

Leider sind nicht alle diese Faktoren durch eine retrospektive Untersuchung exakt erfassbar. Damit ist die Datengewinnung im Rahmen dieser retrospektiven Analyse ein kritischer Punkt. Beispielweise ist auch die Zeitabstand oder das Ausmaß zwischen dem Manifestieren eines Risikofaktors und der Geburt nicht immer exakt feststellbar. So muss eine zuletzt dokumentierte Muttermundweite nicht genau mit der zum Zeitpunkt der Geburtsbeendigung durch Kaiserschnitt übereinstimmen. Sehr unterschiedlich können auch die Wehenaktivität und der davon abhängige intrakranielle Druck sein. Letztlich nicht zu beschreiben ist die Rigidität der Geburtswege, die von Gestationsalter, Parität und individueller Anatomie bestimmt ist. Daher kommt dem Apgarwert nach 1 Minute besondere Bedeutung zu, der das Ausmaß erlittener zerebraler Funktionsbeeinträchtigung unspezifisch aber sensibel reflektiert.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig versucht, nicht nur die Bedeutung der einzelnen Risiken für die IVH zu untersuchen, sondern auch den Zusammenhang zwischen einer neuen, die „nicht schonende Kopfentwicklung“ definierenden Komplexvariablen für geburtsmechanische Risiken und dem Ausgang zu analysieren. Mit der Unterscheidung in Geburten mit und ohne „schonende Kopfentwicklung“ wurde der Versuch unternommen, der Komplexität der Wirkungen näher zu kommen. Im Ergebnis zeigt sich eine Erhöhung der Hirnblutungsrate fast auf das 5-fache bei Erfüllung der Bedingungen für eine „nicht schonende Kopfentwicklung“. In dieser Gruppe betrug die Hirnblutungsrate 43% gegenüber 8% in der begünstigten Gruppe, in der außerdem keine schweren Hirnblutungen auftraten.

Unter dem Gesichtspunkt der Spezifität und Sensitivität ist dies nicht als gutes Ergebnis anzusehen. Das ist auch nicht zu erwarten, da hier aus dem geburtshilflich-neonatologischen Faktorengewebe nur ein Teil herausgegriffen wird. Es ist nicht das Ziel dieser Arbeit, einen Prognosescore zu entwickeln, mit dem retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hirnblutung ermittelt wird. Der im Kapitel 4.6 dargestellte Scorevorschlag zeigt die schlechte Validität solch eines Scores. Es geht vielmehr darum zu zeigen, welche Faktoren zu beeinflussen sind, um die Aussicht auf ein besseres Resultat für das Kind zu erzielen.

5.2 Inzidenz der Hirnblutung

Im Vergleich der Ergebnisse der Neonatalstatistik des Leipziger Perinatalzentrums der Jahre 1999-2000 wurde in unserer Studienpopulation eine Abnahme der höhergradigen Blutungen nachgewiesen. Weder in den Jahren 1999-2000 noch in unserer Patientengruppe war eine Blutung Grad III/IV bei Kindern mit einem Gestationsalter von ≥ 28 SSW aufgetreten. Aber im Gegensatz zu den Jahren 1999-2000 bekamen aus dieser Altersgruppe N=11 (13%) eine Hirnblutung Grad I+II, 5 % mehr als 1999-2000. Andererseits lag die Gesamtzahl der schweren Blutungen unterhalb 28 SSW mit 11,3 % deutlich höher als in unserem Untersuchungsgut (7,7%). Dabei soll bemerkt werden, dass die Überlebensrate von sehr kleinen Frühgeborenen in unserer Studienpopulation im Vergleich zu den Jahren 1999-2000 um 10% angestiegen ist [120].

Vergleicht man aufgrund der Datenbasen der Berliner und Leipziger Neonatelerhebung die Leipziger Ergebnisse 2008 mit denen der Berliner Ergebnisse, so liegt der Anteil an Hirnblutungen in Berlin mit 30% um knapp 7% höher als in Leipzig. Bei gleicher Häufigkeit der höhergradigen Hirnblutung bei den Kindern der 28.-31. Schwangerschaftswoche war in Leipzig die Rate von höhergradigen Blutungen bei den Frühgeborenen zwischen der 26.-27. SSW niedriger, aber die der Kinder unterhalb 26 SSW höher (35 % gegenüber 25%). Statistisch relevant sind die Unterschiede jedoch nicht [121,122,183].

Dieser statistische Überblick verdeutlicht die Bedeutung der Hirnblutung als einer relevanten Komplikation in allen Gestationsaltersgruppen, deren Auftretenshäufigkeit sich sowohl innerhalb einer Klinik als auch von Klinik zu Klinik und von einem Bundesland zu einem anderen deutlich unterscheidet. Trotz der erheblichen interklinischen Differenzen in der Hirnblutungsrate, bleibt in Deutschland die Tendenz bezüglich der Ausbildung der schwergradigen Blutungen im 10%-igen Bereich. So wurde es zum Beispiel in der sächsischen Neonatalerhebung offenbart, dass beim Vergleich der Inzidenz der schweren Hirnblutungen Grad III und IV in den Jahren 1992-1998 und im Jahre 2006 bei einer gleich gebliebenen Häufigkeit von 6,1% scheinbar kein Fortschritt erzielt worden ist. Diese Aussage relativiert sich unter Berücksichtigung der erheblich verbesserten Überlebenschancen insbesondere der Kinder mit Gewichten unter 1000 g, die in erheblichem Ausmaß von Hirnblutungen bedroht sind [162].

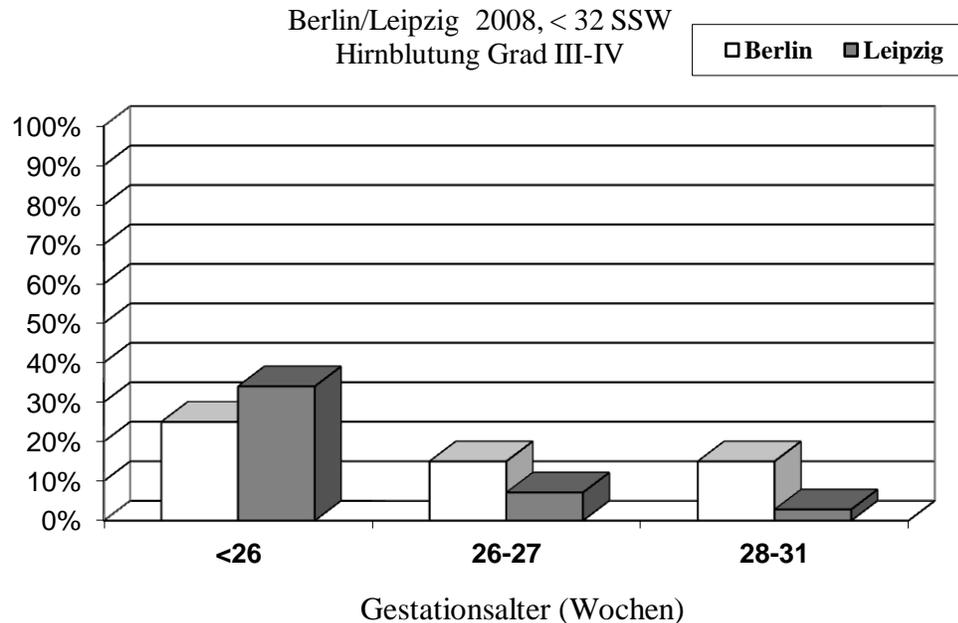


Abb. 9: Gegenüberstellung der Berliner und Leipziger Ergebnisse 2008

Die erfolgreiche Senkung der perinatalen Mortalität in die Nähe des erreichbaren Optimums hat zur Folge, dass die Mortalität als Maßstab für die Qualität der Geburtshilfe und Neonatologie zunehmend an Bedeutung verliert [55]. Sie muss stärker als bisher an der kindlichen Morbidität, d.h., an der Schädigung des Gehirns, am Grad der Asphyxie unter der Geburt sowie an der späteren neurologischen Entwicklung gemessen werden. Von neurologischen Auffälligkeiten sind bekanntlich am stärksten die Kinder mit höhergradigen Blutungen betroffen. Das unterstreicht die Bedeutung der Häufigkeit der intraventrikulären Blutungen bei sehr kleinen Frühgeborenen als Kennziffern der Qualitätsbewertung geburtshilflicher und neonatologischer Leistungsfähigkeit [162].

5.3 Bedeutung der Kopfkompensation - schonende Kopfentwicklung

Die Kraft oder der Druck, der auf den fetalen Kopf während einer Wehe oder im Geburtsverlauf ausgeübt wird, ist gut untersucht [12,17,74,75,124,125,142]. Auf die Zusammenhänge mit der Hirnperfusion war bereits eingegangen worden (siehe S.9-12).

Es ist von Bedeutung, dass gleich starke Kraftwirkungen auf den fetalen Kopf in Abhängigkeit vom Radius des Schädels unterschiedlich ausgeprägte Kopfkompansionen verursachen. Das ist leicht mittels des LaPlace'schen Gesetzes zu erklären, welches für einen kugeligen Körper lautet:

$$\text{Oberflächenspannung (OS)} = \text{Druck} \times \text{Radius}$$

Übertragen auf die Bedingungen in den Geburtswegen bedeutet dies, dass eine gegebene Muskelspannung einen umso größeren Druck erzeugt, je kleiner der Durchmesser des Objektes ist, d.h. je kleiner der Kopfradius im Occipitofrontalbereich ist. Je unreifer ein Kind also ist, desto stärker wird bei vergleichbarer Wehenstärke die Kopfkompansion ausgeprägt und damit, umso stärker die Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses sein.

Außer dem Kopfradius spielen der erfolgte Blasensprung und die Weite des Muttermundes eine Rolle. Steht die Fruchtblase und ist ausreichend Fruchtwasser erhalten, bleibt eine intrauterine Druckerhöhung folgenlos für die zerebrale Zirkulation, weil sich diese gleichmäßig auf das venöse und arterielle System aller Körperteile überträgt. Nach Blasensprung und/oder engem Einpassen des Kopfes in den Geburtskanal kommt es zum intrakraniellen Druckanstieg (Abb.10 und 11, nach Vogtmann)

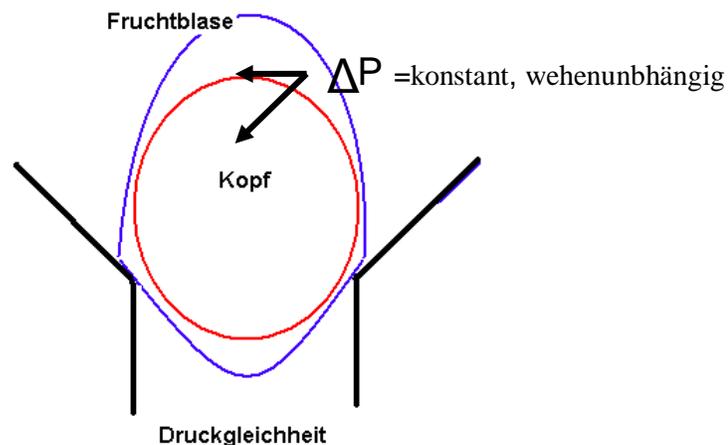


Abb 10. Feto-amnialer Druckausgleich bei intakter Fruchtblase

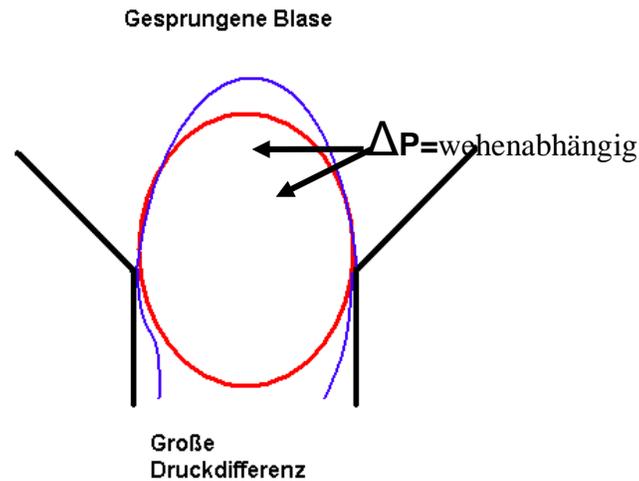


Abb 11. Feto-amniale Druckverhältnisse bei gesprengener Blase

Leon Mann [81] konnte in seinem Experiment an 30 Schaffeten während der Kopfkompession eine signifikante Verschlechterung des zerebralen Blutflusses bei erhöhtem intrakraniellen Druck und venösem Widerstand durch simultane EEG-Aufzeichnung nachweisen. Das fetale EEG zeigte während der Kopfkompession eine Zunahme der schnellen Wellen mit deutlicher Verlangsamung und Reduzierung der Wellenamplitude. Alle Parameter haben sich nach den Ischämieepisodes, bedingt durch die Kopfkompession, rasch verbessert. Daraus ergibt sich, dass nicht in jeden Fall und zwangsläufig geburtsmechanische Faktoren zu Hirnschäden führen, sondern dass zusätzliche Bedingungen vorliegen müssen.

Es ist leicht vorzustellen, dass unter einer extrakraniellen Kopfkompession durch geburtsmechanische Kräfte, die seinerseits zur intrakraniellen Druckerhöhung führt, die Möglichkeit der zerebralen Vasodilatation zur Verbesserung des CBF beiträgt. Leider sind die direkten Messtechniken zur Erfassung eines intrakraniellen Druckes mit Auswirkung auf die Hirndurchblutung in der klinischen Routine nicht verfügbar. Eine Minderung der Durchblutung ist daher nur indirekt über einen prädiktiven Risikofaktor abschätzbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass je kleiner und unreifer der Fet ist, desto höher ist das Risiko, eine Schädelkompression mit Folgen zu erleiden. Die Gründe dafür sind außer in einer größeren Gewebsempfindlichkeit (Vulnerabilität) [155, 168, 169] in folgenden Faktoren zu sehen:

- ⇒ Der knöcherne Schädel des Frühgeborenen setzt der Kompression einen geringen Widerstand entgegen (geringe Biegefestigkeit der Knochen), und ein kleiner Körper wie der kindliche Schädel ist bei gleicher Kraft um so leichter zu komprimieren je kleiner sein Durchmesser ist (Abb11-12) [124,125,Vogtmann persönliche Übermittlung].
- ⇒ Die Weichheit und geringe Größe des Kopfes begünstigen die Entstehung von Zirkulationsstörungen [75,81].
- ⇒ Die durch mechanische Kräfte ausgelöste zerebrale Ischämie ist ein von Wirkungsdauer und -stärke abhängiges Risiko für die Entstehung einer Hirnblutung [137].
- ⇒ Geburtshilfliche Verlaufsdaten (u.a. Blasensprung, Muttermundsweite, Geburtsmodus, Anpassungsverhalten) können als Bestimmungsgrößen eines Indikators für eine den kindlichen Kopf schonende oder weniger schonende Geburt dienen.

Die Bedeutung einer schonenden Kopfentwicklung ist auch in unserer Studienpopulation deutlich zu erkennen. Der Anteil kopfschonend geborener Kinder liegt gemäß unserer Definition bei 61%. Internationale Vergleichszahlen hierzu gibt es nicht. In einer Studie mit Daten der sächsischen Perinatal- und Neonatalerhebung nach ähnlichen Kriterien war der Anteil kopfschonender Geburten mit 33% deutlich niedriger und die Hirnblutungsrate schwerer Hirnblutungen mit 9,4% höher als in unserer Studie(163). In unserer kopfschonend geborenen Gruppe wurde keine schwere Hirnblutung registriert und 8,8% leichtgradige Blutungen. Demgegenüber betrug die Hirnblutungsrate in der „nicht schonenden Kopfentwicklungsgruppe“ 43,1% und enthielt sämtliche höhergradigen Blutungen, OR = 7,7; (KI 3,1-18,8).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung können zum Teil in Übereinstimmung mit anderen Studien gebracht werden. So wurde z.B. ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Einsetzen zervixwirksamer Wehen und Muttermunderöffnung auf >3cm und einer erhöhten Hirnblutungsrate nachgewiesen [119]. Auch der Blasensprung mit vergesellschafteter Wehentätigkeit wurde mehrmals als Risiko gedeutet [11,70,87,98,128]. In der jüngeren geburtshilflichen Literatur wurde nach der Senkung der perinatalen Mortalität und teilweise auch Morbidität durch antenatale Anwendung von Kortikoiden zur Lungenreifeinduktion und Infektionsprophylaxe den geburtsmechanischen Faktoren für die Frühmorbidity der Frühgeborenen weniger Bedeutung zugemessen [104,172]. Einige Autoren erklärten den präventiven Effekt von Kortikosteroiden gegenüber der Hirnblutung als Folge eines

direkten Effekts auf die Gefäße des periventrikulären Keimlagers durch die Unterstützung der Reifung von obengenannten Gefäßen [91]. Wohingegen andere meinen, dass antenatal verabreichte Steroide sekundär durch die Prävention der hyalinen Membrankrankheit eine Senkung der IVH-Rate verursachen [70]. Nach Schneider [138] wird durch erfolgreiche postnatale Behandlung des Atemnotsyndroms mit Hilfe von Surfactant die Inzidenz der Hirnblutungen nicht beeinflusst, wahrscheinlicher sei eine direkte Wirkung der Kortikosteroide im Bereich der Kapillaren des periventrikulären Keimlagers. In vorliegender Studie wurde bei nahezu 82% der Kindern antenatal eine medikamentöse Lungenreifung induziert, dennoch trat bei diesen Kindern eine Hirnblutungsrate von 22,2% auf und unterschied sich nicht signifikant von der bei unbehandelten.

5.4 Infektion

Ein Zusammenhang zwischen infektiösen Komplikationen wie einer Chorioamnionitis nach vorzeitigem Blasensprung und der Entstehung von Hirnblutung oder PVL ist wiederholt beschrieben worden [3,93,141,146,164]. Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor (TNF), können die zerebrale Zirkulation beeinträchtigen und bereits intrauterin Ischämien der weißen Substanz verursachen [8, 98,168]. Murphy [98] unterstützte in Übereinstimmung mit anderen Autoren [108] die Bedeutung einer Chorioamnionitis und bestätigte mittels einer Fall-Kontroll-Studie den Zusammenhang zwischen psychomotorischen Entwicklungsstörungen und Frühgeburtlichkeit nach länger vorbestehendem Blasensprung. Pathogenetischer Hintergrund ist die Überlegung, dass das infektiöse Geschehen bestimmte Bereiche wie die periventrikuläre weiße Substanz gegenüber Blutdruckschwankungen, die intranatal oder postnatal im Rahmen einer Sepsis auftreten, besonders anfällig macht.

Die Feststellung eines Zusammenhanges klärt nicht die Frage, ob die Infektion ein eigenständiger kausaler Faktor ist oder andere assoziierte Begleitfaktoren wesentlich für die Blutungsmanifestation sind. Nur selten werden bei den entsprechenden Studien begleitende geburtshilfliche Risikofaktoren wie Blasensprung, Muttermundweite oder Wehenaktivität berücksichtigt. Von Leviton [70] wird eine Studie vorgelegt, die einen solchen Zusammenhang nicht bestätigt.

Mit unserer Untersuchung lässt sich eine signifikante Beziehung zur Frühsepsis, aber nicht zur Chorioamnionitis nachweisen.

Gleichzeitig fällt auf, dass in der Infektionsgruppe signifikant mehr Kinder erst nach einer Muttermunderöffnung auf über 3cm geboren wurden. Bei Berücksichtigung der Unterscheidung nach „schonender“ und „nicht schonender Kopfentwicklung“ ergibt sich, dass 2/3 der Infektions-Kinder „nicht kopfschonend“ geboren wurden. Das wird bestärkt durch die Ergebnisse einer multivariaten Regressionsanalyse der Beziehung zwischen der Hirnblutung als abhängige Variable und geburtshilflichen Risikofaktoren (Tab 30). Dabei zeichnen sich arterieller Nabelschnurblut-pH, Muttermundweite und Basendefizit als bedeutsame Prädiktoren einer Blutung ab, während Gestationsalter, Apgarwert und Wehenaktivität sich als nicht signifikant erweisen. Ohne diese Befunde angesichts des geringen Umfanges der Stichprobe überzubewerten, weisen doch die Ergebnisse auf die zur Blutungsmanifestation beitragende Bedeutung perinatologischer Faktoren hin.

Tab. 30: Multivariate Regressionsanalyse der Beziehung zwischen Hirnblutung und geburtshilflichen Faktoren bei Frühgeborenen mit Frühinfektion

Adjustierung mit Gestationsalter R=0,804, p < 0,001			Adjustierung ohne Gestationsalter R=0,769, p = 0,0057	
Risikovvariable	Beta	Odds	Beta	Odds
Gestationsalter	-0,290	0,7		
Muttermundweite	0,584*	1,8	0,793*	2,2
pH Nabelschnur	0,650*	1,9	0,59*	1,8
BE Nabelschnur	-0,94*	0,4	-1*	0,4
Wehen	-0,41	0,7	-0,40	0,7
Apgar 1 Minute	0,109	1,1	0,02	1

* prädiktiver Regressor

5.5 Unreife

Die Bedeutung der Unreife des Kindes für die Entwicklung einer Hirnblutung ist unbestritten [5, 16, 38,39, 54,55, 61,64, 167,176]. Das fehlende oder unterentwickelte Stützgewebe in der Wand von Gefäßen der germinalen Matrix, die erhöhte fibrinolytische Aktivität in der Zone der Keimschicht und letztlich die Alterationen des zerebralen Blutflusses sind die Hauptursachen der erhöhten Vulnerabilität des Gehirns bei den unreifen Kindern [36]. Die Ausdehnung und die Verteilung der Hirnschäden sind von der Reifung des Gehirns zum Zeitpunkt eines hypoxisch-ischämischen Ereignisses und von Stärke und Dauer dieses Ereignisses abhängig [36].

Volpe [168] betrachtet die germinalmatrix-intraventrikuläre Hämorrhagie bei den unreifen Kindern als eine Teilerscheinung einer sich sekundär entwickelnden Hirnläsion im Bereich einer periventrikulären Leukomalazie. Für die Entwicklung einer PVL spielen nach seiner Meinung 3 Faktoren eine wichtige Rolle: 1. ein periventrikulärer vaskulärer Faktor 2. die druckpassive zerebrale Zirkulation und 3. eine erhöhte Vulnerabilität des periventrikulären Gewebes. Auf die möglichen Gründe für eine erhöhte Vulnerabilität des periventrikulären Gewebes wurde bereits hingewiesen. Weitere Tierexperimente und an Menschen gemachte Beobachtungen haben ergeben, dass die druckpassive Zirkulation von folgenden Faktoren bestimmt wird: 1. Von Hyperkapnie oder Hypoxämie im Rahmen einer perinatalen Asphyxie, eines respiratorischen Distress' oder einer „normalen“ vaginalen Geburt. 2. Von einem kranialen „Trauma“ des leicht deformierbaren Schädels der Frühgeborenen während der Geburt. 3. Von der „Unreife“ zerebraler Autoregulations- Systeme. 4. Von der Kombination aller diesen Faktoren. Dabei ist bemerkenswert, dass die Frühgeborenen nur eine eingeschränkte Fähigkeit zur zerebralen Vasodilatation besitzen. Anders ausgedrückt, die reflektorische Verbesserung des zerebralen Blutflusses durch Vasodilatation als eine Antwort auf Hypoxämie, Hyperkapnie oder Hypotension ist bei Frühgeborenen sehr eingeschränkt [168].

Die vorliegende Studie bestätigt den bekannten, hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Gestationsalter und dem Risiko einer Hirnblutung. Dies ist mittels uni- und multivariater Analyse nachweisbar. Aber es besteht auch eine enge Korrelation zwischen dem Gestationsalter und gemäß unserer Definition einer „nicht schonenden Kopfentwicklung“.

Anders ausgedrückt, die Bedingungen, die laut unserer Hypothese eine nicht schonende Kopfentwicklung begünstigen, haben häufiger bei den unreiferen Kindern bestanden. Es ist von Bedeutung, dass von den 64 Kindern < 28 SSW 34 Frühgeborene nach „nicht schonender Kopfentwicklung“ geboren wurden. Von diesen wiesen 18 eine Hirnblutung auf gegenüber 4 Fällen von 30 nach „schonender Kopfentwicklung“ von Kindern ($p= 0,0001$). An dieser Stelle sei nochmals darauf verwiesen, dass je unreifer und vulnerabler das Frühgeborene ist, desto leichter lässt sich der Kopf komprimieren. Das ist beim geburtshilflichen Vorgehen zu berücksichtigen. Es ist gut vorstellbar, dass die von uns gewählten Kriterien zur Definition der „schonenden Kopfentwicklung“ nicht streng genug und in Abhängigkeit vom Gestationsalter noch enger zu fassen sind. Es könnte das Ziel weiterer Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv sein, die Grenzen z.B. der akzeptablen Muttermundweite in Beziehung zu Gestationsalter oder Fetalgewicht, Blasensprung und Geburtslage zu definieren. Auf Grund dieser Studienergebnisse betrachten wir die Unreife eher als starken Dispositionsfaktor denn als direkten kausalen, schicksalhaften Risikofaktor für die Entstehung einer Hirnblutung. Daraus leitet sich dann auch der Grundsatz einer bedingten Vermeidbarkeit von Hirnblutungen ab.

5.6 Zervixwirksame Wehenaktivität

Dies ist als ein weicher Parameter für mechanische Wirkungen anzusehen, weil die Stärke der Wehen und ihr Effekt auf den Fetus nicht direkt messend verfolgt werden können. Ein indirektes Kriterium sind Ausmaß und Geschwindigkeit einer Muttermunderweiterung, wobei die Effektivität der Wehenaktivität außer von der Wehenstärke von der Rigidität von Zervix und Muttermund sowie des Geburtskanals bestimmt wird. Daher kann zwischen erreichter Muttermunderweiterung und Druckwirkung auf den kindlichen Kopf keine lineare Beziehung erwartet werden. Unter Berücksichtigung solcher komplexen Beziehungen und der retrospektiven Anlage der Arbeit, ist aus dem fehlenden Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges (Tab.6-8) dieser nicht mit Sicherheit ausgeschlossen. Die Ergebnisse anderer Untersuchungen verdienen daher trotzdem Beachtung [5,70).

Schneider[137] sieht in dem durch Wehen bedingten intermittierenden Sauerstoffmangel des Fetus eine wichtige Ursache für die Entwicklung einer Hirnläsion. Andere Autoren stellen

die Wehen in direkte Beziehung zu den Kräften, die während einer Wehe auf den kindlichen Kopf wirken, und daher verantwortlich für die Entstehung einer Hirnblutung sind [74,75, 87,175]. In einer retrospektiven Analyse der Datensätze von 1765 Frühgeborenen unter 1500g [80] aus dem gleichen Zeitraum wurde eine höhere Inzidenz von intraventrikulären Blutungen in Beziehung zur Wehenaktivität gefunden. Es gibt auch Untersuchungen, die keinen signifikanten Zusammenhang mit Hirnschäden fanden [5,54,175].

Allerdings wurde in anderen Studien zwar eine unterschiedliche Hirnblutungsrate in Abhängigkeit von der Wehenaktivität festgestellt, nach Adjustierung von Gestationsalter, Entbindungsmodus, Präeklampsie und Beckenendlage erwies sich dieser Zusammenhang dann aber nicht mehr als signifikant mit der IVH assoziiert [80]. Tejani et al. [151] wie auch Leviton et al. [69] halten die aktive Wehentätigkeit für einen entscheidenden Faktor in der Entstehung einer frühmanifesten Hirnblutung innerhalb 24 Stunden nach Geburt. Die Bedeutung geht darüber hinaus, wie die Untersuchungen von Wadhawan [170] zeigen, der bei der Untersuchung einer großen Kohorte von 1606 Kindern < 1000g einen Zusammenhang von späterer Entwicklungsverzögerung mit einer vor abdominaler Entbindung begonnenen Wehenaktivität fand.

Trotz widersprüchlicher Literaturmitteilungen spricht vieles für die Wahrscheinlichkeit, dass die aktive Wehentätigkeit zur Entstehung einer frühen IVH beitragen kann.

5.7 Blasensprung

Trotz einer theoretisch zu begründenden und verständlichen Bedeutung des vorzeitigen Blasensprungs für die Entstehung von Hirnblutungen konnte sowohl in dieser Studie wie auch anderen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hirnblutung und Blasensprung nachgewiesen werden ($p > 0,05$ OR 0,5) [32, 54,55,182]. Zumindest spricht allein ein langes Blasensprung-Geburtsintervall ohne Beachtung weiterer Faktoren nicht für ein hohes Hirnblutungsrisiko [96,97]. Zum optimalen Management des vorzeitigen Blasensprungs gibt es kontroverse Ansichten. Einerseits kann durch ein abwartendes Vorgehen eine Tragzeitverlängerung und damit eine zunehmende Reife des Kindes erreicht werden, andererseits ergibt sich beim frühen vorzeitigen Blasensprung ein erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung und eine intrauterine Infektion. In der Mehrzahl der Fälle ist eine deutliche

Verlängerung der Tragezeit nach einem PROM gar nicht möglich und dabei das Risiko einer Zunahme von histologisch nachweisbaren Amnioninfektionen erhöht [1, 3, 18, 136,182]. Im Zusammenhang mit dem histologischen Nachweis einer Chorioamnionitis wird auf eine signifikant erhöhte Rate an Atemnotsyndromen, Hirnblutungen und Sepsis sowie Mortalität und CP verwiesen [13,18,97,100,135,141,164]. Unter den Bedingungen eines modernen Managements des vorzeitigen Blasensprungs wurde in neueren Untersuchungen kein erhöhtes Risiko für Blutungen und Leukomalazie mehr gefunden, vielmehr ein Nutzen für Kinder < 28 Schwangerschaftswochen durch die erzielte Schwangerschaftsverlängerung mittels erfolgreicher Tokolyse [1,71,123,174]. Die Wehenhemmung durch Tokolyse vermeidet oder vermindert eine mechanische Belastung des Kopfes beim vorzeitigen Blasensprung. Für dieses Argument spricht unser Befund, dass die Kombination von Blasensprung und Muttermundweite > 4cm signifikant das Risiko für die Ausbildung einer Hirnblutung erhöht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Blasensprung allein keine Risiko für eine Hirnblutung darstellt und bei der Entscheidung über eine Geburtsbeendigung oder Schwangerschaftsverlängerung das Vorhandensein von Wehen, bzw. der Erfolg einer Tokolyse - Behandlung und die Weite des Muttermundes mitberücksichtigt werden müssen.

5.8 Vaginalgeburt

Die 20 vaginal geborenen Kinder in unserer Studie belegen, dass auch bei Vaginalgeburt das Risiko für das Auftreten von Hirnblutungen gegenüber anderen Entbindungsarten nicht erhöht sein muss. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer vaginalen Entbindung und einer Hirnblutung nachgewiesen werden.

Allerdings wird in der medizinische Fachliteratur die Bedeutung der Entbindungsart für die Ausbildung einer IVH kontrovers diskutiert [5,14,114,181]. Erschwerend kommt hinzu, dass es aus ethischen Gründen keine prospektiven, kontrollierten Studien gibt. Eine einfache, nicht risikoadjustierte Gegenüberstellung von vaginaler und abdominaler Geburt wird der Fragestellung nicht gerecht. Retrospektive Analysen ergaben sowohl ein erhöhtes wie auch erniedrigtes Risiko für Hirnblutungen nach vaginaler Geburt [5,105].

Vergani et al. [159] bezeichnen die vaginale Geburt als einen „traditionellen“ Risikofaktor für die IVH. Jedoch konnten sie nach Berücksichtigung des Gestationsalters bzw. des

Geburtsgewichts keinen Zusammenhang zwischen der Art der Entbindung und der Hirnblutungsschwere nachweisen. Auch wir konnten diesen Zusammenhang nicht nachweisen. Gegenüber der vaginalen Geburt wurde von mehreren Autoren [11,15] für die abdominale Entbindung eine niedrigere Hirnblutungsrate sowie CP-Rate [180] gefunden. Es wurde die Meinung vertreten, dass eine Sectio - Entbindung sehr kleine Frühgeborene in Schädellage vor Hirnschädigungen schützt, weil das Risiko des mechanischen Traumas sinkt [114]. In späteren Untersuchungen konnte der vermeintliche Vorteil der Sectio gegenüber der vaginalen Geburt nicht bestätigt werden [5,14,70,181]. Bei genauerer Analyse des Einflusses der Entbindungsart auf die Hirnblutungsrate und Inzidenz der Encephalopathie durch Badawi et al. [11] erwies sich die Berücksichtigung der Sectioindikation als entscheidendes Kriterium. Dabei ließ sich der primären Sektio der stärkste protektive Effekt zuordnen. Das gleiche Ergebnis wurde dann von anderen Autoren bei kleinen Frühgeborenen in Schädellage nachgewiesen [90,114,181].

Hong Qiu [119] postulierte, dass die Entbindungsart und Kindslage keine Bedeutung haben und Dauer und Stärke zervixwirksamer Wehen vor abdominaler Entbindung die Hauptrolle spielen. So bestand bei den unreifen Kindern, die durch elektive Sectio geboren wurden, ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen aktiven Wehen und späteren Hirnschäden [119]. Dies unterstützt auch unsere Hypothese. Es unterstreicht die große Bedeutung der Wahl des Zeitpunktes zur Geburtsbeendigung. Dieser sollte so getroffen werden, dass negative Folgen geburtsmechanischer Faktoren vermieden bzw. vermindert werden. In der vorliegenden Untersuchung konnten keine relevanten Ergebnisunterschiede zwischen der elektiven, selektiven oder Notsectio bezüglich der Hirnblutung gefunden werden. Dafür sind verschiedene Gründe in Betracht zu ziehen. Die vergleichsweise sehr niedrige Hirnblutungsrate vermindert von vornherein die Aussicht, vielleicht vorhandene Unterschiede aufzudecken. Das hängt auch damit zusammen, dass über 60% der Geburten kopfschonend verliefen. Nach einer Analyse sächsischer Daten der Jahre 2001-04 betrug dort der Anteil schonender Kopfentwicklungen nur 30%, und dabei stellte sich auch ein Vorteil der elektiven Sectio gegenüber der sekundären Kaiserschnittgeburt dar. Hinzu kommt, dass der Entscheidungszeitpunkt zur elektiven Sectio, der, wie besprochen, sehr wichtig sein kann, intershopital unterschiedlich getroffen werden kann. Das sind nicht erfassbare Faktoren, die der Analyse entgehen und intershopitale Variabilitäten begründen [64,164].

5.9 Fetale Azidität

In der vorliegenden Untersuchung wurden von den Parametern der arteriellen Nabelschnurblutgasanalyse der pH-Wert und das Basendefizit beurteilt. Im Mittel unterschieden sich die pH-Mittelwerte der Kinder mit und ohne Hirnblutung nicht voneinander. Bei der univariaten Analyse ergab sich eine inverse Korrelation. ($\beta = -0,16$), die sich bei multivariater Betrachtung nicht bestätigte. Demgegenüber ließ sich bei der Analyse der Basendefizits ein hochsignifikanter Zusammenhang bezüglich des Auftretens einer Hirnblutung erkennen. Sowohl im Mittelwertvergleich wie auch univariat und multivariat bestanden signifikante Beziehungen zum Auftreten von Hirnblutungen. Dieser Unterschied stellt sich auch dar zwischen den Kindern nach „schonender und nicht schonender Kopfontwicklung“. Mit einem Betrag von $5,4 \pm 6,5$ mmol/l ist das Basendefizit noch in einem moderaten Bereich, aber ein deutlicher Hinweis, dass intrauterin eine Hypoxie bestanden haben muss, die letztlich mitbestimmend für den Ausgang gewesen ist.

Entsprechend den ACOG-Empfehlungen [4] sind beide Faktoren essentielle Kriterien für die Definition eines akuten intranatalen Ereignisses, die zur Entwicklung einer neonatalen Enzephalopathie und Zerebralparase führen können. Dabei sind als Grenzwerte für den $\text{pH} < 7$ und für das Basendefizit ≥ 12 mmol/l angegeben. Für das Basendefizit erfüllten 6 Kinder dieses Kriterium, wovon 4 eine Hirnblutung erlitten. Bei 6 Kindern wurde ein $\text{pH} < 7,0$ gefunden, 3 von diesen entwickelten eine Hirnblutung, allerdings nur Grad I und II. Die niedrige Fallzahl erlaubt letztlich keine verlässlichen Schlüsse. Es weist aber in die Richtung, dass eine akute plazentare respiratorische Austauschstörung weniger bedeutsam ist als eine ausgeprägte, eventuell länger dauernde Sauerstoffmangelsituation.

Der Komplex aus perinataler Hypoxämie, Ischämie und Azidose manifestiert sich als perinatale Asphyxie. In der Literatur herrscht Einigkeit über die Bedeutung der Asphyxie bzw. pathologischer Blutgasparameter in der Pathogenese der IVH [34,45,77,95,99]. Mehrere Autoren beschreiben die Asphyxie als unabhängigen Risikofaktor bei der Entstehung von schweren Hirnblutungen [27,37,70]. Martin et al. [83] postulierten auf der Grundlage einer Metanalyse eine sehr starke und konsistente Assoziation von niedrigem pH-Wert und Hirnblutung, was bei keinen anderen perinatalen Risiken in gleicher Weise der Fall sein soll.

Einige Autoren betrachten die Azidose als einzigen objektiven Risikofaktor für die Ausbildung einer Hirnblutung [35,37,54,136].

Greisen und Vannucci [43] beschrieben in Ihrer Arbeit eine Relaxation der Hirngefäße bei niedrigen pH-Werten. Dies bezeichneten sie als „escape mechanism“, der den Organismus besonders nach einer hypoxisch bedingten Laktatazidose vor weiterem Sauerstoffmangel schützen soll. Aber diese Reaktion des zerebralen Blutflusses ist mehr für reife Neugeborene typisch. Bei Frühgeborenen ist der „escape mechanism“ weniger wirksam auf Grund einer beschränkten reflektorischen, vasodilatativen Reaktion der unreifen Hirngefäße. Als Antwort auf eine Minderperfusion oder Mangelversorgung erfolgt eine erhebliche anaerobe Glykolyse im Hirngewebe im Bereich der Keimschicht, die die Kumulation von Milchsäure in der weißen Substanz verursacht [168]. Diese anatomisch-funktionelle Unreife des Gehirns einerseits und die durch externe Kopfkompensation verursachte intrakranielle Druckerhöhung andererseits führen zu einer Verschlechterung der arteriellen Blutversorgung und zu venöser Stase. Da der Abtransport der Stoffwechselprodukte einschließlich Milchsäure auch behindert ist, können die Folgen solch einer zerebralen ischämischen Hypoxie besonders ausgeprägt sein und müssen nicht mit dem pH im arteriellen Blut korrespondieren. Dies wurde durch ein experimentelles Schaf-Modell bestätigt [81]. Es konnte keine erhöhte Azidität des fetalen Blutes festgestellt werden, weder während kräftiger Wehen noch in der Wehenpause.

Nicht immer werden niedrige pH –Werte in einem signifikanten Zusammenhang mit einer Hirnblutung gesehen [90,151]. Auch in neueren Untersuchungen wird dies gezeigt [20,159].

Bekanntlich kann eine schwere Asphyxie eine Enzephalopathie mit den schweren neurologischen Konsequenzen oder sogar den Tod verursachen. Sofern keine neonatale Enzephalopathie vorliegt, besteht zwischen Geburtsazidose und neuromotorischer Entwicklung keine enge Korrelation [28,29,115]. Depp et al. [24] sehen mehrere Erklärungsmöglichkeiten für die niedrige prädiktive Aussagekraft des pH-Wertes.: Eine schwere Azidose kann auch auftreten, wenn die hypoxisch-ischämische Episode nach Intensität und Dauer nicht schwerwiegend gewesen war. Oder eine hypoxische Schädigung war bereits vor der Geburt erfolgt und ist zum Zeitpunkt der Geburt bereits teilweise kompensiert. Vielleicht ist ein niedriger pH auch eine Form der Anpassung an einen fetalen Distress. Ruth und Ravio [131] haben als Grenzwert für den pH-Wert im arteriellen Nabelschnurblut ≤ 7.16 vorgeschlagen, um damit eine prädiktive Rolle des pH-Wertes belegen zu können. Aber bei diesem Grenzwert

war nur eine Sensitivität von 12% und eine positive Vorhersagegenauigkeit von 19% zu erreichen.

Diesem Gedanken folgend, analysierten wir die Daten bei einem Grenzwert von $< 7,21$, der als mittlere Azidose anzusehen ist [103]. Dabei ergab sich das paradoxe Ergebnis einer signifikanten inversen Korrelation zwischen pH-Wert und Hirnblutungsrisiko, woraus natürlich nicht auf eine schützende Wirkung einer Azidose gegenüber der Hirnblutung geschlossen werden kann. Unseren Befund erklären wir mit einer raschen Intervention zur Geburtsbeendigung bei Auftreten abnormaler fetaler Herzfrequenzmuster, so dass die Kriterien für eine schonende Kopfentwicklung erfüllt wurden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren [35,161] fanden auch wir zwischen einem Basendefizit > 12 mmol/l und dem Hirnblutungsrisiko eine enge Korrelation. Robel-Tillig et al. [127] ermittelten bei unreifen Kindern mit sonographischen Zeichen von zerebraler Zentralisation einen signifikanten Zusammenhang zwischen fetaler Azidität und zerebralen Ultraschallauffälligkeiten in der postneonatalen Periode. Ein erhöhtes Basendefizit als ein Zeichen intrauteriner Hypoxie scheint ein bedeutsamerer Risikofaktor für die Hirnblutung zu sein als der pH-Wert bei Geburt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine einseitige Betrachtung von Blutgasparametern für die Bewertung des Hirnblutungsrisikos nicht ausreichend ist und weitere Faktoren wie Ischämie infolge Kopfkompensation und dadurch verursachter Hypoxie sowie der postnatale Zustand des Kindes in Betracht gezogen werden sollten.

5.10 Apgar

Ein niedriger Apgarwert beschreibt zuverlässig die kindliche Asphyxie, insbesondere wenn der Apgarwert nach 5 Minuten unter 4 bleibt. Der 5-Minutenwert ist gleichzeitig als ein Index für den Erfolg von Reanimationsmaßnahmen anzusehen [2,34,55]. Er widerspiegelt komplex sowohl die kindliche Ausgangssituation wie auch die Qualität der Erstmaßnahmen [55,84, 87,126]. Daraus folgt, dass die intranatalen Auswirkungen auf den primären Anpassungszustand besser durch den 1-Minuten-Apgar beurteilbar sind. Daher kann es auch nicht überraschen, dass in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen [49, 55,179] in vorliegender Studie ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Apgar-

Wert nach 1 Minute und dem Auftreten von Hirnblutungen nachweisbar ist ($p=0,004$, OR 5,5; KI 2,2 -13,9) für Apgar-Wert nach 1 Minute < 5 gegenüber Apgar >4). Die Beziehung zum 5-Minuten-Apgar stellt sich statistisch schwächer dar ($p>0,1$). Keines der Kinder mit einem Apgar nach 5 Minuten <5 entwickelte später eine Hirnblutung. In einer retrospektiven Studie von 11887 Frühgeborenen [55] wurden demgegenüber bei Kindern mit einem Apgar nach 5 Minuten 0-7 signifikant häufiger Hirnblutungen gesehen. Das stimmt mit den Ergebnissen von anderen Autoren auch überein [34,77,90,126]. Wenn wir diesen Maßstab bei unseren Daten anlegen, so können wir dieses Ergebnis nicht bestätigen.

Von der nicht ohne weiteres objektivierbaren Qualität einer notwendigen Reanimation bei einem primär niedrigen Apgarwert wird die Dauer der postnatalen Kreislauf- und Atemdepression mitbestimmt und damit das Risiko für eine Hirnblutung. Somit sind mit dem Risikofaktor „niedriger Apgar nach 5 Minuten“ intrinatale und auch variable postnatale Faktoren erfasst. Es gibt Hinweise, dass eine Maskenbeatmung nachteilig gegenüber einer primären Intubationsbeatmung ist [110].

Unter kreislaufphysiologischer Betrachtung beschreibt ein niedriger Apgarwert einen Schockzustand mit gestörter zerebraler Autoregulation [34, 55,78], woraus sich die besondere Hirnblutungsgefährdung ergibt.

5.11 Prognosescore

Der Versuch, mit einem Punktesystem auf der Basis der als relevant erkannten Faktoren die letztlich bedrohten Kinder vorherzusagen, hat kein akzeptables Ergebnis gebracht. Beim Vorhandensein eines negativen Merkmals (Scorepunkte < 4) liegt der negative prädiktive Wert ziemlich hoch, bei 77,4%. Aber bei dem Nachweis eines positiven Kriteriums für die Entwicklung einer Hirnblutung (Scorepunkte >3) trifft der PPV nur auf die Hälfte der Population (51%) zu. Dennoch ist es vielleicht durchaus sinnvoll auf der Grundlage größerer Patientenzahlen, solch einen Score zu entwickeln. Er könnte dazu dienen, als Kennzahl die neonatale Ausgangssituation krankenhausspezifisch darzustellen. Dies könnte dann weiter als Werkzeug zur Qualitätsbewertung herangezogen werden.

5.12 Postnatale Parameter

Von den postnatalen bzw. kindlichen Parametern haben wir die intrauterine Wachstumsretardierung, Atemhilfe im Kreißsaal und die kindliche Frühinfektion analysiert. Diese sind in der Literatur oft als relevante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hirnblutung ausgewiesen [62, 77, 96, 152]. In vorliegender Studie konnte eine intrauterine Retardierung nicht als Risiko für eine Hirnblutung dargestellt werden ($OR=1$). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis von anderen Autoren überein, die aufgrund eines vorsichtigen perinatalen Managements bei der intrauterinen Wachstumsretardierung den Befund SGA als Schutzfaktor für eine IVH betrachten [38, 181]. Das konnten wir auch in unserem Patientengut beobachten. In 64% von 33 hypotrophen Kindern wurden die Kriterien für eine „schonende Kopfentwicklung“ laut unserer neu definierten Variablen erfüllt. Bei weiteren Analysen stellte sich heraus, dass die hypotrophen Kinder mit IVH signifikant niedrigere Geburtsgewichte, Gestationsalter und pH-Werte im arteriellen Nabelschnurblut hatten. In diesen Fällen ist die Prädisposition zu einer Hirnläsion sicher vom Zusammenwirken von der Unreife und Hypoxie bestimmt.

Eine kardio-respiratorische Reanimationsmaßnahme im Kreißsaal, als in der Literatur oft erwähnter Risikofaktor für die IVH, fand in keinem unserer Fälle statt. Daher konnten wir nur die Art der angewendeten Atemhilfe im Kreißsaal als Zustandskriterium des Kindes nach der Geburt analysieren. Im Ergebnis zeigte sich ein signifikant höheres Hirnblutungsrisiko bei den Kindern mit Beatmungsnotwendigkeit als bei Kindern ohne diese ($p=0,001$). Hierbei soll betont werden, dass nicht die Intervention selbst ursächlich für die Entstehung einer Blutung ist, sondern die Bedingungen, die schon pränatal aufs Kind bewirkt haben und letztlich zu der Beatmungsnotwendigkeit geführt haben. Höhere 5- Minuten-Apgar-Punkte bei beatmeten Kindern bestätigen diese Vorstellung [77].

6 Abschlussbetrachtung und Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse bestätigen die Eingangshypothese von der bedeutsamen Rolle geburtsassoziierter mechanischer, die zerebrale Zirkulation beeinflussender Faktoren für die Entstehung intraventrikulärer Blutungen. Die statistisch nachweisbaren Beziehungen lassen sich in kausale Zusammenhänge bringen. Die besondere Disposition von Frühgeborenen für Hirnblutungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter ist verständlich, da angesichts einer unreifen germinalen Matrix und hoher Schädelkompressibilität bei kleinem Schädel, engen und straffen Geburtswegen die Voraussetzungen für Sauerstoffversorgungsstörungen und damit Hirnblutungen im Geburtsverlauf günstig sind.

Unter den Bedingungen einer schonenden Kopfwicklung, wie sie in der Arbeit definiert werden, lässt sich tatsächlich unabhängig von Gestationsalter ein besserer Geburtsausgang hinsichtlich der Häufigkeit von Hirnblutungen feststellen. Als nur grenzwertig bedeutsam erweist sich in unserer Arbeit die Wehenaktivität. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die retrospektive Einschätzung der Wehenaktivität aus der Krankenblattdokumentation nicht als zuverlässig anzusehen ist.

In Übereinstimmung mit dem heutigen Kenntnisstand erwiesen sich perinatale Infektionen und fetale Azidämie als Risikofaktoren für eine Hirnblutung.

Für die Praxis des Geburtsmanagements ergeben sich Schlussfolgerungen. In Ergänzung der bekannten präventiven Maßnahmen, wie Infektionsschutz, Lungenreifeinduktion und schonende Geburtsleitung lässt sich allgemein formulieren, dass bei der Entscheidung zur Geburtsbeendigung den geburtsmechanischen Faktoren eine besondere Bedeutung zukommt. Besonders berücksichtigt werden sollten Muttermundweite, Blasensprung und Wehenaktivität als Indikatoren für intrazerebrale Rückwirkungen auf die Zirkulation, wobei ein Überschreiten einer Muttermundweite von ca. 3cm als kritisch anzusehen ist. Eine abdominale Schnittentbindung ist nicht mit einer den Kopf schonenden Geburt gleichzusetzen. Das bedeutet auch, dass die vaginale Geburt bei sehr kleinen Frühgeborenen nicht grundsätzlich abzulehnen ist. Unter den Bedingungen einer erhaltenen Fruchtblase, ausreichender Fruchtwassermenge und guter fetoplazentarer Versorgung stellt sie eine akzeptable Möglichkeit dar. Andererseits kann eine Entscheidung zu schonender Schnittentbindung nach

bereits tief in den Geburtskanal eingetretenem Kopf, weitem Muttermund und gesprungener Blase zur Vermeidung einer Hirnblutung nicht mehr beitragen.

Von Bedeutung sind die Ergebnisse für den interhospitalen Vergleich neonatologischer Behandlungsergebnisse. Bei Anerkennung geburtsassoziierter Faktoren für das Auftreten von Hirnblutungen ergibt sich zwingend die Notwendigkeit einer Risikoadjustierung der zu vergleichenden Patientenkollektive. Der einfache Vergleich von Hirnblutungsinzidenzen, stratifiziert nach Gestationsaltersgruppen ist nicht als optimal für einen aussagefähigen Qualitätsvergleich anzusehen.

Eine Präzisierung der erzielten Ergebnisse ist denkbar, wenn sie statt auf einer retrospektiven Studie auf einer prospektiven Studie basieren würden. Eine prospektive randomisierte Studie zur Frage der Bedeutung geburtsmechanischer Faktoren verbietet sich aus ethischen Gründen. Als hilfreich und nützlich wäre eine Studie anzusehen die mit einer spezialisierten Fragestellung zusätzliche, über die im Perinatalerhebungsbogen hinausgehende, geburtsmechanisch relevante Daten, wie z.B. Wehenaktivität, Muttermundsweite im Verlauf bzw. zum Geburtszeitpunkt, Schädelkonfiguration, Geburtsgeschwulst erfassen und analysieren würde. Von solch einer Studie könnten möglicherweise auch differenzierte Ergebnisse über gestationsaltersabhängige Auswirkungen mit Aussagen zu einem abgestuften Geburtsmanagement erhalten werden.

7 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Zur Bedeutung geburtsassoziierter Faktoren bei der Entstehung intraventrikulärer Blutungen bei Frühgeborenen

eingereicht von: Ia Zakaraia

angefertigt am/in: Medizinische Fakultät der Universität Leipzig / Neonatologie

betreut von: Prof. Dr. med. habil. Andreas Merckenschlager

Prof. Dr. med.habil. Christoph Vogtmann

Monat und Jaht Juni 2011

Das Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen mit ihren weitreichenden Folgen gilt als wichtiger Qualitätsindikator neonatologischer Betreuung. Die Ursachen der Hirnblutung sind sowohl im geburtshilflichen wie auch im neonatologischen Bereich zu suchen. Ein interklinischer Qualitätsvergleich setzt die Kenntnis des Risikoprofils der zu vergleichenden Patientenkollektive als Grundlage für eine risikoadjustierte Ergebnisanalyse voraus. Dazu ist es erforderlich, die für eine Beschreibung des Risikoprofils bedeutsamen Risikofaktoren zu kennen. Bisher beschränkte man sich im Wesentlichen auf Geburtsgewicht und Gestationsalter. Das Ziel der Arbeit bestand daher darin, die mit dem Auftreten von Hirnblutungen bei sehr kleinen Frühgeborenen assoziierten perinatalogischen, mit Schwerpunkt geburtshilflichen Risikofaktoren zu identifizieren.

Auf der Basis einer Literaturrecherche gingen wir von der Hypothese aus, dass die zerebralen Zirkulationsstörungen, die durch die unter der Geburt auf den kindlichen Kopf wirkenden mechanischen Kräfte verursacht werden, ätiologisch bedeutsam für die Auslösung von Blutungen sind. In diesem Sinne sind in Übereinstimmung mit der Literatur als risikoinduzierende Surrogatparameter die Muttermundweite, der vorzeitige Blasensprung, die

Wehenaktivität und der Apgarwert nach 1 Minute anzusehen. Unter Beachtung der Unterscheidungsmerkmale Muttermundweite <4cm, kein vorzeitiger Blasensprung, keine Wehenaktivität, Apgarwert nach 1 Minute >5 wurde eine Komplexvariable „schonende Kopfontwicklung“ der Variablen „nicht schonende Kopfontwicklung“ gegenübergestellt.

Es wurden retrospektiv die perinatologischen und neonatologischen Daten von 221 Kindern \leq 32 SSW und \leq 1500 g, die zwischen dem 1. Januar 2006 und 1. Juli 2008 im Perinatalzentrum der Leipziger Universität geboren wurden, erfasst und zusammengeführt. Ausgeschlossen wurden Zwillinge und die Kinder mit lebensbedrohlichen Anomalien. Letztlich umfasst die vorliegende retrospektive Analyse 148 VLBW-Infants, einschließlich der analogen Daten von 18 in auswärtigen Kliniken geborenen und zuverlegten Kindern. Bei 33 (22,3%) dieser Kinder traten Hirnblutungen aller Schweregrade nach Papile auf (Grad I: 11,6; Grad II:7,4; Grad III: 2,7 und Grad IV:0,7)

Die geburtshilflichen Daten wurden in ihrer Beziehung zum Auftreten von Hirnblutungen mit Methoden der Elementarstatistik sowie der univariaten und multivariaten Regressionsanalyse (Statistica-Programm) bearbeitet.

Gemäß festgelegter Unterscheidungskriterien wurden die 148 Patienten in die Gruppe der jeweils nach „schonender“ und „nicht schonender Kopfontwicklung“ geborenen Kinder unterteilt und anschließend die einzelnen perinatalen Risikoparameter mittels Chi²- und t-Test einer Signifikanzprüfung unterzogen.

Ergebnisse:

Mit einer Inzidenzrate von 22,3% bestand eine sehr niedrige Rate an Hirnblutungen im internationalen Vergleich. Gemäß der von uns benutzten Kriterien ergab sich, dass der überwiegende Teil der Kinder (61%) nach „schonender Kopfontwicklung“ geboren wurde. Der Anteil der Kinder mit Hirnblutungen in diesen Gruppen ergab einen hochsignifikanten Häufigkeitsunterschied. Beim Zusammentreffen der Risikovariablen für eine „ nicht schonende Kopfontwicklung“ stieg das Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung auf OR 7,7 (KI 3,15 – 18,8), was als Bestätigung der Eingangshypothese angesehen wird.

Bei der univariaten Regressionsanalyse stellten sich bei 11 Variablen statistisch gesicherte Zusammenhänge dar.

Der Grad der Unreife des Neugeborenen ist mit Abstand einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung einer intrakraniellen Blutung. Aber es ist von Bedeutung, dass bei der multivariaten Regressionsanalyse nach Adjustierung des Gestationsalters die Indikatoren für eine mechanische Belastung des kindlichen Kopfes für die Entwicklung einer intraventrikulären Blutung weiterhin hoch signifikant aussagefähig bleiben.

Als prognostischer Aussageindex bezüglich des Auftretens von intraventrikulären Blutungen eignet sich vor allem der Apgar-Score nach 1 Minute unter Berücksichtigung der Unreife, während der 5-Minuten-Wert demgegenüber weniger bedeutsam ist.

Bei pathologischen kardiotokographischen Befunden unter der Geburt, pH-Wert $<7,21$ und erhöhtem Basendefizit bestehen signifikante Zusammenhänge bezüglich des Blutungsrisikos.

Die Muttermunderöffnung, eine wichtige Voraussetzung der mechanischen Belastung des Kopfes, erhöht signifikant die Blutungswahrscheinlichkeit bei den Frühgeborenen. Das Gleiche lässt sich bei der Analyse der vorzeitigen Wehenaktivität nicht feststellen.

Das Amnioninfektionssyndrom und Fieber sub partu als Zeichen einer mütterlichen Infektion stellen sich nicht als ein Risikofaktor für das Kind dar. Demgegenüber ist die kindliche Frühinfektion als ein extrem hohes Risiko für eine Hirnblutung anzusehen. Sie behält ihre signifikante Bedeutung nach Adjustierung des Gestationsalters auch bei der multivariaten Analyse.

Es findet sich kein Zusammenhang zwischen Wahl des Entbindungsmodus und dem Auftreten intraventrikulärer Blutungen, lediglich bei den Geburtslagen erhöht die Schädellage signifikant das Blutungsrisiko beim Frühgeborenen, zeigt aber keinen Unterschied in Verbindung mit dem Geburtsmodus. Auch der vorzeitige Blasensprung allein oder/ und dessen Latenzperiode zeichnet sich in dieser Studie nicht durch einen signifikanten Zusammenhang mit der Hirnblutungsrate aus.

Zur Erkennung der hirnblutungsgefährdeten Kinder wird ein Punktsystem auf der Basis der als hirnblutungsrelevant erkannten Faktoren vorgestellt. Die Spezifität bezüglich der Hirnblutungerkennung ist zwar niedrig, der Positive Prädiktive Wert liegt aber bei über 50%. Das besagt, dass jedes zweite Kind, geboren mit den Kriterien einer „nicht schonenden Kopfentwicklung“ (Score-Punkte > 3), unter einem hohen Hirnblutungsrisiko stehen könnte. Dennoch wird der Score nicht als praxistauglich angesehen.

Die Datengewinnung selbst wird kritisch bewertet. So können Zweifel an der Exaktheit der Muttermundweite zum Zeitpunkt der Geburtsbeendigung ebenso wenig ausgeräumt werden wie an der Verlässlichkeit der Angaben zur Wehenaktivität, weil dies nicht zur routinemäßigen Dokumentation im Krankenblatt bzw. der Perinatalerhebung gehört. Dies sollte in einer prospektiven Studie verlässlicher analysiert werden.

Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit der relevanten Literatur diskutiert und dabei besonders die Bedeutung des mechanischen Faktors unter der Geburt hervorgehoben. Es wird darauf verwiesen, dass sich die besondere Disposition der sehr kleinen und extrem kleinen Frühgeborenen für intrakranielle Blutungen auch über die leichtere mechanische Alterierung der zerebralen Zirkulation erklären lässt. Diese ergibt sich aus anatomischen und physikalischen Gründen.

Zusammenfassend kann die Empfehlung gegeben werden, dass für die Senkung der Hirnblutungsrate von sehr kleinen Frühgeborenen neben den bekannten präventiven Maßnahmen wie Tokolyse, Infektionsschutz, Lungenreifeinduktion und Geburt in einem Perinatalzentrum einer schonenden Geburtsleitung unter Beachtung geburtsmechanischer Faktoren eine besondere Bedeutung zukommt. Aus der Arbeit und neuerer Literatur ergibt sich der als gewichtig anzusehende Hinweis, bei der Entscheidung zur rechtzeitigen Geburtsbeendigung den Veränderungen der Muttermundweite im Zusammenhang mit dem vorzeitigen Blasensprung und der Wehenaktivität besondere Beachtung zu schenken.

Die dargestellten blutungsrelevanten Risikofaktoren sollten bei einem interhospitalen Qualitätsvergleich oder zur Bewertung zeitlicher Veränderungen zur Risikoadjustierung von Patientenkollektiven berücksichtigt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. ACOG practice bulletin Number 43: Management of preterm labor. *International journal of Gynecology and Obstetricians* 2003; 82:127-135
2. ACOG – Committee Opinion: The Apgar score. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1209-12.
3. ACOG practice bulletin number 80: premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1007-19.
4. ACOG-The American Congress of Obstetricians and Gynecology: The report of ACOG's Task Force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy. 2009 American Congress of Obstetricians and Gynecologist or Order online at sales.acog.org
5. Ahn OM, Kwang YC, Phelan PP: The low birth weight infant: Is there a preferred route of delivery? *Clin Perinatol* 1992;19:411-23
6. Amiel-Tison C, Sureu C, Shnider SM: Cerebral handicap in full-term neonates related to the mechanical forces of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988 ;28:157-63
7. Alexander F, Chiu L, Kroh M, Hammel J, Moore J : Analysis of outcome in 298 extremely low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr Surgery*, 2009; 44:112-7;
8. Babcock AM, Kostova FV, Ferriero DM et al: Injury of the preterm brain and cerebral palsy: Clinical aspects, molecular mechanisms, unanswered questions, and future research directions. *J Child Neurol.* 2009; 24:1064-84.
9. Bada SH, Korones SB, Anderson GD et al: Obstetric factors and relative risk of neonatal germinal layer/intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1984;798-804
10. Bada SH, Korones SB, Perry EH, Arheart KL et al: Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1990; 117: 607-14.
11. Badawi N, Kurinczuk JJ, Koegh MJ et al: Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: The Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317: 1554-1558
12. Barnea O, Luria O, Jaffa A, Stark M, Fox HE, Farine D: Relations between fetal head descent and cervical dilatation during individual uterine contractions in the active stage of labor. *Obstet Gynecol Res.* 2009; 35(4): 654-9.
13. Been VJ, Rours I, Rene F. et al: Histologic chorioamnionitis , fetal involvement, and antenatal steroids: effects of the neonatal outcome in preterm infants. *Obstet Gynecol.* 2009; 587: e587-.e588
14. Berle P, Misselwitz B: Die primäre, die sekundäre und die Notsectio – Inzidenz, mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität. *Gynäkologe* 1998;31:751-760
15. Bösche C. Genzel-Boroviczeny O, Hepp H, Knitza R, Versmold H, Roos R: Mortalität, Geburtsmodus, Pneumothorax und intrakranielle Blutungen bei 859 extrem Frühgeborenen zwischen 1984-1992. *Geburtsh Frauenheilkd* 1996; 56: 322-327
16. Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, MacPerson CA et al. Obstetric determinants of neonatal survival: Antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 665-669
17. Chopra S, Bagga R, Keepanasseril A, Jain V, Kalra J, Suri V. Disengagement of deeply engaged fetal head during cesarean section in advanced labor: Conventional method versus reverse breech extraction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:1163-6
18. Cox SM, Leveno KJ: Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995; 86:875-9

19. Cuastas E, Bas J, Pautasso J: Sex differences in intraventricular hemorrhage rates among very low birth weight newborns. *Gend. Med* 2009 ;6(2):376-382
20. Czaba C, Klebermass K, Olischar M, Pollak A, Weniger M: Risikofaktoren für die intraventrikuläre Hirnblutung bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. *Thieme eJournals/Abstract. Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212
21. Dasgupta SJ, Gill AB: Hypotension in the very low birth weight infant: The old, the new, and the uncertain. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003;88: F450-F454
22. Debler S, Dammann O, Wenzlaff P, Bartels DB: Definition zur Hypotrophie von Frühgeborenen und Auswirkung auf die IVH Inzidenz. *Z Geburtshilfe Neonatol.* Ausgabe S 2 2007; 211.
23. Deeg KH, Staudt F, Rohlden L: Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall Med.* 1999;20:165-170
24. Depp R: Perinatal Asphyxia: Assessing its causal role und timing. *Semin Pediatr Neurol* 1995;2: pp3-36
25. Deulofeut R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M: The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet Gynecol* 2005;105:525-31
26. Deulofeut R, Sola A, Lee B, Rogido M: Delivery room cardiopulmonary resuscitation of very preterm infant is associated with adverse short- and long-term outcomes. *An Pediatr(Barc)*2007;66:31-7.
27. De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorts B, Bruisne HW:Antenatal onset of hemorrhagic and/or ischemic lesions in preterm infants:prevalence and associated obstetric variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78:F51-6.
28. Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Huisjes HJ et al: The Relationship between umbilical pH values and neonatal neurological morbidity in full-term appropriate-for-dates infants. *Early Hum Dev* 1986;11:33-42
29. Dijkhoorn MJ, Visser GHA, Fidler VJ, et al :Apgar score, meconium and acidemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 93: 217-222
30. Dolfin T, Skidmore M, Fong K, Hoskins E, Milligan EJ, Moore D, and Shennan A: Perinatal factors that influence the incidence of subependymal and intraventricular hemorrhage in low birthweight infants. *Am J Perinatol.* 1984; 1:107-13.
31. Dürig P, Schneider H: Diagnostik und Möglichkeiten der Prävention der geburtsassoziierten Asphyxie als Ursache der hypoxisch- ischämischen Enzephalopathie. *Gynäkologe.* 1998;31:680-689
32. Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S: Outcomes following prolonged preterm rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93:F207-11.
33. Fanaroff AA, Stoll JB, Wright LL, Carlo AW et al: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1- 8
34. Flidel-Rimon O, Shinwell ES: Neonatal aspects of the relationship between intrapartum events and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2007;34: 439-449
35. Franco S, Esposito S, Rossaro D at al: Risk factors in newborn with severe acidosis at birth. *Panminerva Med* 2007;49:17-9
36. Girard N, Confort-Gouny S, Schneider J, Chapon F, Viola A, Pineau S, Combaz X, Cozzone P: Neuroimaging of neonatal encephalopathies. *J Neuroradiol.* 2007;34:167-182
37. Gleißner M, Jorch G, Avenarius S: Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 infants. *J Perinat Med* 2000;28: 104-110

38. Goepfert RA, Goldenberg LR, Hauth CJ, Sidney FS, et al: Obstetrical determinants of neonatal neurological morbidity in ≤ 1000 -gram infants. *Am J Perinatol.* 1999;16:33-42
39. Goldenberg L Robert, Rouse DJ: Prevention of preterm birth. *N Engl J Med.* 1998; 30:313-20.
40. Gonzalez FF, Miller SP: Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F454-9.
41. Grant A, Glazener C: Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby (Review). *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2010; Issue 2
1.www2.cochrane.org/reviews/en/ab000078.html
42. Greisen G: Effect of cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation on the distribution, type and extent of cerebral injury. *Brain Pathology* 1992 ;2 : 223-228
43. Greisen G, Vanucci RC: Is periventricular leucomalacia result of hypoxic-ischemic injury? *Biol Neonata* 2001; 79:194-200
44. Groten T, Lindner W, Kreienberg R, Reister F: Drohende Frühgeburt und intrauterine Infektion:Assoziation zwischen Tokolyse und Hirnblutung. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007;211. Abstract.
45. Hankins G, Speer M: Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003;102:628-636
46. Hartling L, Chari R, Friesen C, Vandermeer B, Lacaze-Masmonteil T: A systemic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19: 177-187
47. Heuchan AM., Evans N, Henderson S, Simpson JM: Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F86-F90
48. Hill A, Perlman J, and Volpe J: Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics.*1982;69:144-9
49. Hill A: The predictive significance of clinical measures of brain injury in the newborn. *Clin Invest Med.* 1993; 16:141-8
50. Horsch S, Skiöd B, Hallberg B et al: Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F310-F314
51. How H, Houry J, Sibai B.M: Cervical dilatation on presentation for preterm labor and subsequent preterm birth. *Am J Perinatol* 2009;26:1-6
52. Ikonen RS, Kuusinen EJ, Janas MO, Koivikko MJ, Sorto AE: Possible etiological factors in extensive periventricular leukomalacia of preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77: 489-495.
53. Issel E.P. Bilz D: Empfehlung zur Registrierung geburtsmechanischer Einwirkungen am Neugeborenschädel. *Zentralbl Gynäkol.* 1978;100:65-8
54. Jager M, Grüssner S.E.M., Omwandho C.O.A, Klein K., Tinneberg H.R, Klingmüller V : Schädelsonographisches Neugeborenscreening: Eine retrospektive 10-Jahresstudie an 11887 Neugeborenen. *Fortschr Geb Röntgenstr.* 2004;176:852-858
55. Jensen A, Klingmüller V, Künzel W, Sefkow S: Das Hirnblutungsrisiko bei Früh- und Reifgeborenen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1992 (52) 6-20.
56. Jorch G : Hirnblutung bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd.*1992; 140: F99 –F106
57. Jorch G: Ursachen frühkindlicher Hirnschäden. *Zentralbl Gynäkol.* 1995;117:175-181

58. Julkunen M, Parvianien T, Janes M, Tammela O: End-diastolic block in cerebral circulation may predict intraventricular hemorrhage in hypotensive extremely-low-birth-weight infants. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34:538-45.
59. Khwaja O, and Volpe J: Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93:F153-F161
60. Kigawa J, Goto S, Narta K, Aoki S: Studies of the mode of delivery and the outcome of small preterm infants with less than 32 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynaecol JPN.* 1984;.36: pp.2629-2633
61. Kimberlin FD, Hauth J, Owen J, et al: Indicated versus spontaneous preterm delivery: An evaluation of neonatal morbidity among infants weighing <1000 grams at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 683-9
62. Klinger G, Levi I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B: Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010; 125:e736-40.
63. Klukow M: Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev.* 2005; 81: 429-437.
64. Koch R, Gmyrek D, Vogtmann Ch: Risikoadjustierte Qualitätsbeurteilung in Perinatalzentren ausgehend von der Perinatal- und Neonatalerhebung in Sachsen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005; 209:210-8.
65. Kohlhauser C, Fuiko R, Brandstetter S, Panagl A, Katkhouda C, Heiden N, Pollak A : Der Einfluss prä-, peri- und neonataler Risikofaktoren auf die Entwicklung von very-Low-Birth-Weight-Kindern im ersten Lebensjahr. *Geburtsh Frauenheilkd.* 2001; 61:692-699.
66. Lamont R F, Dunlop P D M, Crowley P, Elder M G: Spontaneous preterm premature labor and delivery at under 34 weeks´ gestation. *BMJ* 1983; 286
67. Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Gynecologie und Geburtshilfe. Stand September 2006.
68. Leech P, Miller J.D: Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37:1099-1104
69. Leviton A, Pagano M, Kuban K.: Etiologic heterogeneity of intracranial hemorrhages in preterm newborns. *Pediatr Neurol* 1988;4: 274-278
70. Leviton A, Fenton T, Kuban C.K, PAGano M: Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in Low Birth Weight Infants. *J Child Neurol* 1991:6:35
71. Leviton A, Paneth N, Susser N, Reuss M, Allerd E, Kuban K et al.: Maternal receipt of Magnesium Sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage. *Pediatrics.* 1997; 99(4):E2
72. Lightburn HM, Health GC, Williams D, Kaiser J: Cerebral blood flow velocities in hypotensive Extremely Low Birth Weight Infants and normotensive infants. *J Pediatrics.* 2009;154:824-828
73. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L: Risk factors for intraventricular hemorrhage in Very Low Birth Weight infants: A retrospective case-control study. *J Pediatrics.* 2003;111:
74. Lindgren L.: The influence of uterine motility upon cervical dilatation in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 15:530-535
75. Lindgren L: The influence of pressure upon the fetal head during labour. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 303-309

76. Locateli A, Ghidini A, Paterlini G et al.: Gestational age at preterm premature rupture of membranes: A risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 947-51
77. Logitharajah P, Rutherford M, Cowan F: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in preterm infants: Antecedent factors, brain imaging and outcome. *Pediatr Res* 2009;66:222-9
78. Lou CH: Perinatal Hypoxic-Ischemic brain damage and intraventricular hemorrhage. A pathogenetic model. *Arch Neurol* 1980; 37:585-587
79. Louwen F, Hoppe K, Kohl J, Reitter A, Bauer K: Geburtsmodus bei Frühgeborenen (<35±0) –Risikofaktoren für IVH und BPD. *Z Geburtsh Neonatol.*2007;211 Abstract.
80. Malloy MH, Onstad L, and Wright E: The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. *Obstet. Gynecol.* 1991;77: 498-503
81. Mann L, Carmichael A, Duchin S : The effect of head compression on FHR, brain metabolism and function. *Obstet Gynecol.* 1972; 39:721-6.
82. Manuck T, Maclan C, Silver R, Varner M: Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Obstet Gynecol* 2009; 414: e1-e6
83. Martins L, Borges MJ, Gomes SM et al: Intraventricular hemorrhage risk factors in very low birth weight newborns: a case-control study. *einstein.* 2009;7:279-83
84. Mattern D, Straube B, Hagen H: Der Einfluß geburtshilflicher und perinatologischer Parameter auf die Mortalität von Frühgeborenen der Gewichtsklasse <= 1500g. *Geburtsh Frauenheilkd* 1996;56:654-659.
85. McCrea H, Ment L: The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clinical Perinatol* 2008; 35:777-792.
86. Mehrabani D, Gowen C W, Kopelman A: Association of pneumothorax and hypotension with intraventricular hemorrhage. *Arch Diseases Child* 1991; 66:48-51.
87. Meidell R, Marineli P, Pettett F: Perinatal factors associated with early-onset intracranial hemorrhage in premature infants. *Am J Dis Child* 1985; 139:160-3
88. Ment L, Ehrenkranz R, Duncan Ch, Lange R: Delayed hemorrhagic Infarction – A cause of late neonatal germinal matrix and intraventricular hemorrhage. *Arch Neurol* 1984; 41:1036-9
89. Ment L, Duncan Ch, Ehrenkranz R, Lange A, Sivo R et al: Intraventricular hemorrhage in the preterm neonate: Timing and cerebral blood flow changes.. *J Pediatr.* 1984;104:419-25.
90. Ment L, Oh W, Philip A, Ehrenkranz R, Taylor K, Schneider K, Katz K, Makuch R. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr.* 1992; 121:776-83
91. Ment L, Oh W, Ehrenkranz R, Philip A et al: Antenatal steroids, delivery mode and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:795-800.
92. Manzke H: Intensivmedizinische Behandlung extrem kleiner Frühgeborener. *Sozialpädiatrie* 1994;16:114-121
93. Merenstein G, Weisman L: Premature rupture of the membranes: Neonatal consequences. *Semin Perinatol.* 1996;20:375-80.
94. Merrill JD, Piecuch RE, Fell SC, Barkowich J, Goldstein RB: A new pattern of cerebellar hemorrhages in preterm infants. *Pediatrics* 1998;102:e62
95. Milsom I, Ladfors L, Thiringer K, Odeback A, Thoberg E: Influence of maternal,obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand:* 2002;81:909-17

96. Morales WJ, Koerten J: Obstetric management and intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *Obstet Gynecol.* 1986; 68:35-40.
97. Morken N, Källen K, Jacobsson B: Outcomes of preterm children according to type of delivery onset: A nationwide population-based study. *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2007;21:458-464
98. Murphy D, Sellers S, Mackenzie I, Yudkin P, Johnson A: Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet.* 1995 2; 346:1449-54.
99. Nelson KB, Chang T: Is cerebral palsy preventable? *Curr Opin Neurol.* 2008; 21:129-135.
100. Nelson LH, Anderson RL, O'Shea TM, Swain M.: Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gyneocl.* 1994; 171:350-6.
101. Neubauer A. Hirnblutungen bei Neu – und Frühgeborenen. *Hautnah Pädiatrie* 1994; 6: 242-253.
102. Newton Th, Gooding Ch, Compression of superior sagittal sinus by neonatal calvarial molding. *Radiology.* 1975; 115:635-40.
103. Obladen M: Neugeborenenintensivpflege 5. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1995
104. Obladen M, Metze B, Henrich W, Aktas A, Czenik C, Schulze-Baldes A: Interdisciplinary surveillance of intraventricular hemorrhage associated conditions in infants <1000g. *Acta Pediatr.* 2008; 97: 731-737
105. Osborn D, Evans N, Kluckow M: Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 2003; 112:33-9.
106. O'Shea M, Savitz D, Marvin L, Feinstein KA and Marvin H: Prenatal events and the risk of subependymal/intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992; 6: 352-362.
107. O'Shea M, Kuban K, Allerd E, Paneth N. et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008; 122:e662-e669
108. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban K, Paneth N, Leviton A: The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum Dev.* 2009; 85:719-725.
109. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyi T, Hiatt M, Susser M : Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Epidemiol.* 1993 ;137:1167-76.
110. Pape KE, Armstrong DL and Fitzhardinge PM: Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the Very Low Birth Weight Infant: A new etiology for intracerebellar hemorrhages. *Pediatrics* 1976; 58: 473 -483
111. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92:529-34.
112. Patra K, Wilson-Costello DH, Taylor G, and Hack M: Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73
113. Pearce W: Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. *Appl Physiol.* 2006; 100:731-8.

114. Penn Z, Sadaf Ghaem-Maghani: Indications for caesarean section. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001; 15:1-15.
115. Perkins RP: Perspectives on perinatal brain damage. Obstet Gynecol 1987; 69:33-42
116. Perlman MJ, Rollins N, Burns D, Risser R: Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. Pediatrics.1993; 91:474-480
117. Perlman JM, Risser R, Broyles SR: Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: Associated risk factors. Pediatrics 1996; 97: 822-7
118. Perlman M: Summery proceedings from the neurology group on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics 2006; 117:28-33.
119. Qiu H, Paneth N, Lorenz JM, Collins M: Labor and delivery factors in brain damage, disabling cerebral palsy and neonatal death in low-birth-weight infants. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1143-9
120. Qualitätssicherung in der Perinatalogie und Neonatologie. Fachgebiet Neonatologie 1999/2000 Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung bei der Sächsischen Landesärztekammer. Kliniksstatistik für Klinik 005 (Universität Leipzig. Abteilung Neonatologie)
121. Qualitätssicherung in der Perinatalogie und Neonatologie. Fachgebiet Neonatologie 2003/2008 Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung bei der Sächsischen Landesärztekammer. Landesstatistik.
122. Qualitätssicherung in der Perinatalogie und Neonatologie. Fachgebiet Neonatologie 2008 Projektgeschäftsstelle Qualitätssicherung bei der Sächsischen Landesärztekammer. Kliniksstatistik für Klinik 005 (Universität Leipzig. Abteilung Neonatologie)
123. Rath W, Pecks U: Management der drohenden Frühgeburt ohne vorzeitigen Blasensprung. Geburtsh. Frauenheilkd. 2008; 68(11):1061-1068
124. Rempen A, Martin K: Measurement of head compression during labor: preliminary results. J Perinat Med. 1991;19: 115-120.
125. Rempen A Martin K: Pressures on the fetal head during normal labor. J Perinat Med. 1991; 91:199-206.
126. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, Reichman B: Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, Very Low Birth Weight, vertex infants. Obstet Gynecol 2008; 112 :21-8
127. Robel-Tillig E, Möckel A, Vogtmann Ch : Gestörte postnatale zerebrale Perfusion nach pränataler Zentralisation - erhöhtes Risiko einer neonatalen Gefärdung? Z. Geburtsh Neonatol. 1997; 201:263-9
128. Robel-Tillig E, Vogtmann Ch: Der vorzeitige Blasensprung als Risikofaktor in der Genes zerebraler Läsionen bei Frühgeborenen. Geburtsh Frauenheilkd. 1999; 59: 355-360.
129. Roland EH, Hill A: Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. Clin Perinatol 1997; 24:589-605
130. Ruckhäberle KE. Vieweg B, Vogtmann Ch, Faber R, Robel R, Forberg J: Der Einfluss von Schwangerschafts-und perinatologischen Parametern-einschließlich Entbindungsmodus - auf die Überlebensrate „kleiner Frühgeborener“(<1500g) Geburtsh Frauenheilkd. 1991; 51: 345-350
131. Ruth VJ, Ravio KO: Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. BMJ.1988; 297:294-296

132. Salafia C, Minor V, Rosenkrantz T, Pezzullo J, Popek E, Cusick W, Vintzileos A: Maternal, placental and neonatal association with early germinal matrix/intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks gestation. *Am J Perinatol.* 1995; 12:429-36.
133. Sanger N, Reitter A, Fischer D, Bauer K, Louwen F: Prapartale Risikoevaluation für neonatale Komplikationen in Abhängigkeit vom Entbindungsmodus bei VLBW- Neonaten. *Z. Geburtsh Frauenheilkd.* 2006;67.Abstract
134. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher R., Donn S: Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short –term neonatal morbidities between grade 3 and 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol.*2009; 26:419-424
135. Sarkar S, Kaplan C, Wiswell Th, Spitzer A: Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born \leq weeks gestation. *Am J Perinatol* 2005; 25: 749-752
136. Schmidt M, Dietrich V, Callies R, Stein A, Kimmig R: Das Dilemma des frühen vorzeitigen Blasensprunges: Entbinden oder abwarten? *Geburtsh Frauenheilkd.* 2007; 67: 1126-1131
137. Schneider H: Bedeutung der intrapartalen Asphyxie für die Entstehung von kindlichen Hirnschäden. *Geburtsh Frauenheilkd.* 1993; 53: 369-378.
138. Schneider H: Sectio oder vaginale Entbindung bei sehr kleinen Frühgeburten. *Gynäkologe* 1996; 29: 187-193
139. Schneider H, Berger-Menz E, Haggi W: Besonderheiten der Geburtsleitung bei der kleinen Frühgeburt. *Frühgeburt und Grenzen. Arch Gynecol Obstet* 1995; 257: 462-71
140. Schneider H: Schonende Geburtsleitung bei sehr frühen Frühgeburten. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch.* 2004; 44:10-18.
141. Schneider H, Husslein P, Schneider KTM: „Die Geburtshilfe“ 3 Auflage. Berlin, Heidelberg, Verlag Springer 2006.
142. Schwartz Philip : „Geburtsschäden bei Neugeborenen“ .Bericht über morphologische, pathogenetische und klinische Untersuchungen bei Geburtsschäden mit Vorschlägen zu ihrer Verhütung. VEB Gustav Fischer Verlag Jena.1964
143. Seelbach-Göbel B, Prager R, Braun J: Schwangerschaftsprolongation bei vorzeitiger Wehentätigkeit und/oder Blasensprung vor 28 kompletten Schwangerschaftswochen – Einfluss auf die neonatale Mortalität und Morbidität. *Z. Geburtsh Neonatol.* 2007:211. Abstract.
144. Shalak L, Perlman J: Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002;29:745-63
145. Shaver D, Bada H, Korones S, Anderson G et al. Early and late intraventricular hemorrhage: The role of obstetric factors. *Obstet Gynecol.* 1992;80:831-7
146. Soraisham A, Singhal N, McMillan D, et al: A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:372.e1-6.
147. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E: Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopment outcome: Follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102:882-7.
148. Staneva KN, Hartmann S, Uhlemann M et al : Stellenwert der postnatalen Neurosographie für die frühzeitige Erfassung und ursachliche Klarung der Zerebralparese. *Z. Geburtsh Neonatol.* 2002;206:142-150

149. Synnes A, Li-Yin Chien, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal Intensive care units .J Pediatr. 2001; 138:525-531
150. Synnes RA, MacNab C, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Lee S: Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. Med Care. 2006; 44:754-9.
151. Tejani N, Rebold B, Tuck S et al:Obstetric factors in the causation of early periventricular-intraventricular hemorrhage. Obstet Gynecol. 1984; 64:510-515
152. Thorp JA, Jones PG, Clark RH et al: Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:859-862
153. Tiosco JA, Essers J, Patel K, El-Mohandes A: Male sex and intraventricular hemorrhage. Pediatr Crit Care. 2006.7:40-4
154. Tortorolo G, Luciano R, Papacci R, Tonelli T: Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. Child´s Nerv Syst 1999; 15:652-661
155. Vannucci RC, Connor JR, Mauger DT, Palmer C, Smith MB: Rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. J Neurosci Res. 1999;55:158-63.
156. Vannucci R: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Am J Perinatol. 2000; 17:113-20.
157. Vasileiadis G, Leviton A, Kuban K, Paneth SN: Grading intraventricular hemorrhage with no grades. Pediatrics. 2004; 113: 930-931
158. Vela-Huerta MM, Amador-Licon M, Medina-Ovando N, Aldana-Valenzuela C: Factors associated with early severe intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. Neuropediatrics. 2009; 40:224-7.
159. Vergani P, Locatelli A, Doria V et al: Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infant. Obstet Gynecol. 2004; 104:225-31.
160. Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, Visintainer P: Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. Am J Obstet Gynecol. 1997; 176:275-81.
161. Victory R, Peneva D, da Silva O et al: Umbilical Cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. Am J Obstet Gynecol 2003;189:207-212
162. Vogtmann C : 15 Jahre Sächsische Neonatalerhebung und Kommentar 2006. 15 Jahre perinatal- und Neonatalerhebung Sachsen (1992-2006). 2006; 10-15
163. Vogtmann C et al.: Risikoadjustierte Häufigkeit der intraventriculären Blutung bei sehr kleinen Frühgeborenen - ein Beitrag zur externen interklinischen Qualitätssicherung(in Vorbereitung)
164. Voigt HJ, Lang N, Segerer H, Stehr K: Zum Einfluss geburtshilflich-perinatologischer Maßnahmen auf die Mortalität und Frühmorbidity von Frühgeborenen der Gewichtsklasse 500 bis 1500 Gramm. Geburtsh Frauenheilkd. 1989; 849: 720-727
165. Voigt M, Schneider KTM, Jähig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland, Teil 1: Neue Perzentilkurven für Körpermaße von Neugeborenen. Geburtsh Frauenheilk 1996; 56:550-8
166. Vohr B, Ment LR: Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Early Hum Dev 1996;44:1-16
167. Volpe JJ: Neonatal intraventricular hemorrhage. N Engl J Med. 1981; 304:886-91.

168. Volpe JJ: Brain injury in the premature Infant: Is it preventable? *Pediatr Res* 1990;27:s28-s33
169. Volpe JJ: Brain injury in the premature infant-from pathogenesis to prevention. *Brain Dev.* 1997; 19: 519-534
170. Wadhawan R, Vohr B, Fanaroff A et al: Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:501-6.
171. Ward RM, Beachy JC: Neonatal complications following preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110: 8-16
172. Waters T, Mercer M: The management of preterm premature ruptures of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:230-40.
173. Weiss PAM, Walcher W, Haas J, Winter R: Grazer Frühgeborenenanalyse: Vorzeitiger Blasensprung (VBS) bei extremer Frühgeburt (EFG). *Geburtsh Frauenheilkd.* 1998; 58:632-639
174. Weintraub Z, Solovechick M, Reichman et al: Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed.* 2001;85: F13-F17
175. Welch R, Bottoms S: Reconsideration of head compression and intraventricular hemorrhage in the vertex very-low-birth-weight Fetus. *Obstet Gynecol* 1986; 68:29-34
176. Wells J, Ment L: Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infant. *Early Human Develop* 1995; 42: 209-233
177. Wigglesworth JS, Pape K: An integrated model for hemorrhagic and ischemic lesions in the newborn brain. *Early Hum Dev.* 1978; 2/2:179-199
178. Wildrik D: Intraventricular hemorrhage and long-term outcome in the premature infant. *J Neurosci Nurs* 1999; 29: 281-289
179. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff R, and Hack M: Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics.* 1998 ;102:315-322
180. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M: Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics.* 2007; 119: 37-45
181. Wylie B, Davidson L, Batra M, Reed S: Method of delivery and neonatal outcome in very low-birth-weight vertex fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:640.e1-640e7
182. Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH et al: Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. *J Am Osteopath Assoc.* 2004;104:537-42
183. Ergebnisse der Berliner Neonatalerhebung im Vergleich. *Berliner Ärzte* 6/2010, S 32 FF www.berliner-aerzte.net/pdf/bae1006_032.pdf

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Name :Zakaraia
Vorname :Ia
Geburtsdatum :31.08.1979
Geburtsort :Kutaissi/Georgien
Familienstand :ledig

Schulbildung : Allgemeinbildende Schule/Oberschule:Kutaisi bis 1996

Studium :1996-2002 Staatliche medizinische Hochschule (pädiatrische Fakultät, Kutaissi/Georgien). Fachärztin für Kinderheilkunde

Weiterbildung 2003 -2005:Fachärztin am Therapeutischen Zentrum für Kinder im . . .
.Vorschul- und Schulalter
2005-2007: Assistenzärztin am M. Iashvili Children´s Central Hospital Tbilisi, Abt. Neonatologie
2007-2008: Fachärztin für Neonatologie
Juni 2007-Febr.2008: Hospitation Abt. Neonatologie und Abt. Neuropädiatrie, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universität Leipzig
2008/ 2009:Fachärztin am M.Iashvili Children´s Central Hospital Tbilisi
Sept. 2009-Nov. 2010: Stipendiatin des DAAD und Doktorandin an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
Seit Nov. 2011: Praktikantin am St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig

Veröffentlichungen:

Poster Präsentation „ The role of delivery associated factors in the etiology of intraventricular hemorrhage of very low birth weight Infant.(XII European Congress on Perinatal Medicine, Granada/Spanien 2010

Poster Präsentation “ Zur Bedeutung geburtsassoziierter Faktoren bei der Entstehung intraventrikulärer Blutungen bei Frühgeborenen (37 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Saarbrücken 2010

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. An dieser Stelle möchte ich allen danken, die die Vollendung meiner Promotion ermöglichten.

Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Christoph. Vogtmann bedanken für das anspruchsvolle und interessante Promotionsthema. Seine Hilfsbereitschaft und große Geduld sowie seine wertvollen Ratschläge haben entscheidend zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Mein ganz herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Merckenschlager für seine engagierte Betreuung meiner Dissertationsarbeit, seine hilfreichen Gespräche und Anregungen.

Als nächstes möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der gesamten Abteilung Neonatologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Leipzig bedanken, von denen jeder einzelne für sich nie abgeneigt war, einer zum Teil verzweifelten Doktorandin zu helfen. Bei Herrn Prof. Dr. Ullrich. Thome möchte ich an dieser Stelle einen besonderen Dank für seine einfühlsame und sehr hilfreiche Unterstützung sowie für die nützliche Kritik meiner Arbeit aussprechen.

Für die Durchsicht dieser Arbeit danke ich sehr Frau Dr. Brigitte Vogtmann, die sich ganz viel Mühe gegeben hat, meine Schreibfehler aufzudecken und zu korrigieren.

Insbesondere bedanke ich mich sehr bei dem Deutschen Akademischen Auslands-Dienst, der mir auf großzügige Weise den Promotionsaufenthalt in Deutschland ermöglicht hat, ohne dessen Hilfe meine wissenschaftliche Arbeit sowie das nähere und mich bereichernde Kennlernen dieses Landes unmöglich gewesen wären.