

Diplomarbeit

**Neonataler Outcome und Entwicklungsverlauf
von Drillingsfrühgeborenen**

eingereicht von

Anna Brandner

Mat.Nr.: 0433224

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Reiterer

Graz, November 2009

Anna Brandner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, November 2009

Anna Brandner

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei all jenen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden sind.

Ganz besonderer Dank gebührt hier meinem Betreuer Ao. Univ. Prof. Friedrich Reiterer, der sich stets viel Zeit für Besprechungen genommen hat, immer erreichbar war, mir geduldig bei Fragen geholfen und unermüdlich meine Arbeitsentwürfe durchgelesen hat. Durch seine Anregungen und Kritiken habe ich sehr viel gelernt und immer größeres Interesse an der Neonatologie entwickelt.

Weiters möchte ich mich auch herzlich bei Dr. Susanne Gramm bedanken. Durch ihre Arbeit an der Gebärklinik konnte ich einen guten Einblick in die Forschungsarbeit bekommen - der Austausch mit ihr hat wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Auch Ao. Univ. Prof. Berndt Urlesberger gebührt mein aufrichtiger Dank für Tipps bezüglich der Erstellung des Ethikantrages und Ao. Univ. Prof. Bernhard Resch für interessante Gespräche über die an PVL erkrankten Kinder.

Ich möchte auch Fr. Ilse Gober und Oberhebamme Toman an dieser Stelle ein Dankeschön für die engagierte Hilfe bei der Datensuche aussprechen.

Darüber hinaus möchte ich meiner lieben Familie für ihre stetige Unterstützung danken – oft haben mich meine Eltern, meine Schwester und mein Bruder in anstrengenden Momenten motiviert und sich auch viel Zeit für das Korrekturlesen genommen.

Ohne diese Menschen wäre die vorliegende Arbeit nicht in dieser Art möglich gewesen und dafür gebührt allen noch einmal ein herzliches Dankeschön!

Zusammenfassung

1. Einleitung

Die Zahl der Drillingsgeburten in Österreich nimmt zu, u.a. durch die ansteigende Zahl von Reproduktionstechniken. Drillingsschwangerschaften, -geburten und -entwicklungsverläufe werden jedoch meist als kompliziert angesehen, da die meisten Drillinge unreif auf die Welt kommen und im Verlauf mit einer erhöhten perinatalen Morbidität zu kämpfen haben. Um das Outcome zu verbessern ist die Erforschung der spezifischen Bedürfnisse dieser Kinder und Mütter notwendig. Es wird ein Überblick über typische neonatale Krankheitsbilder und Entwicklungsschwierigkeiten und das Auftreten dieser bei den untersuchten Drillingen gegeben.

2. Methodik

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse der Krankenblätter und Patientenakten der zwischen 1990 und 2006 am LKH Graz geborenen Drillinge gemacht. Die 15 Triplets, von denen alle Daten gefunden wurden, wurden auf neonatale Erkrankungen und Entwicklungsstörungen untersucht. In einem Nachuntersuchungsintervall von 24 Monaten wurden sie regelmäßig in der Entwicklungsambulanz der Neonatologie Graz kontrolliert. Computersysteme und Geburtenbücher des LKH wurden benützt.

3. Ergebnisse

Das mittlere GA der Drillinge lag bei 32 SSW. Das durchschnittliche Geburtsgewicht waren 1419g. 60,3% der Drillinge hatte ein RDS. 37,2% zeigten ein Apnoe-Syndrom. 25,6% hatten eine neonatale Sepsis. 7,0% der Kinder hatte einen PDA. In jeweils 2,3% fand man eine BPD bzw. eine TTN. Bei 2,3% wurde eine IVH/PVH diagnostiziert. PVL trat bei keinem Kind auf. Bei 1,8% fand man eine ROP. Es gab keinen Krankheitsfall einer NEC. 7% der Drillinge hatte eine CP. 88% zeigten im Alter von ca. 24 Monaten keine Behinderung, 5% eine leichte, 5% eine mittlere und 2% eine schwere Behinderung. 4,4% verstarben präpartal, 4,4% postpartal.

4. Diskussion

Die Studie legt ein sehr gutes Outcome der Drillinge dar. Abgesehen von der hohen Frühgeburtenrate mit 100% zeigten sie eine sehr niedrige Morbidität und Mortalität und ausgesprochen wenige ernsthafte Komplikationen im Entwicklungsverlauf.

Abstract

1. Introduction

The number of triplets in Austria is increasing, for the reason that reproduction techniques are used more often these days. But pregnancy, birth and development of triplets seem to be more complicated than the ones of singletons, because of the premature birth and the thereby associated higher perinatal morbidity. To improve the neonatal outcome it is necessary to do more research on the specific needs and requirements of triplets. A summary about the most common neonatal diseases is given, furthermore an analysis of the conditions of the triplets of the study.

2. Methods

This was a retrospective study of all cases from triplet pregnancies born between 1990 and 2006 in the LKH Graz. The incidence of the most common neonatal diseases and the development in the first 24 months of life were studied in these 33 triplets. There were regular follow-up examinations in the development ambulance of the neonatal department in the LKH Graz to detect possible deficits in the motorical and neurological development of the infants. Computer systems and statistical records of the departments were used to get information.

3. Results

The mean gestational age was 32 weeks with a mean birth weight of 1419g. 60,3% of the triplets showed RDS. 37,2% showed apnea. In 25,6% a neonatal sepsis was observed. In 2,3% of the triplets a BPD was seen, the same percentage showed a TTN. 7% had PDA. IVH/PVH was seen in 2,3% of the triplets. There was no case of PVL. ROP was present in 1,8%. There was no case of NEC. 7% of the triplets showed a CP. At the age of 24 months 88% had no deficiency, 5% presented a light one, 5% a moderate and 2% a severe deficiency. 4,4% died prepartal, 4,4% postpartal.

4. Discussion

The triplets showed an excellent neonatal outcome and a good development in the first 24 months of life. Despite the prematurity rate of 100%, they had a low serious associated morbidity and very less severe complications in their development.

Abkürzungsverzeichnis

GA	Gestationsalter
SSW	Schwangerschaftswoche
GG	Geburtsgewicht
RDS	„Respiratory distress syndrome“, Atemnotsyndrom
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
TTN	Transiente Neugeborenentachypnoe, Wet lung
IVH/PVH	intra-/periventrikuläre Hirnblutung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathia Praematurorum
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
CP	Cerebralparese

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
INHALTSVERZEICHNIS.....	1
1. EINLEITUNG.....	3
1.a. Über die zunehmende Wichtigkeit von Drillingen	3
1.b. Geburtenzahlen.....	5
1.c. Typische neonatale Krankheitsbilder.....	9
1. Atemnotsyndrom (RDS, respiratory distress syndrome)	9
2. Wet lung – Transiente Neugeborenentachypnoe (TTN).....	11
3. Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA).....	12
4. Sepsis.....	13
5. Asphyxie	14
6. Apnoe-Syndrom	15
7. Hirnblutungen (IVH, PVH).....	16
8. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	17
9. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).....	18
10. Retinopathia Praematurorum (ROP).....	19
11. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	20
1.d. Cerebralpareesen (CP)	21
2. METHODIK	22
3. ERGEBNISSE.....	24
3.a. IVF, Schwangerschaft und Schwangerschaftskomplikationen.....	24
3.b. Gestationsalter, Geburtsgewicht und Massigkeit.....	26

3.c. APGAR und Asphyxie.....	29
3.d. RDS	30
3.e. PDA	34
3.f. BPD und Beatmungskomplikationen	35
3.g. TTN.....	36
3.h. Apnoesyndrom.....	36
3.i. IVH/PVH.....	37
3.j. PVL	37
3.k. Amnioninfektionssyndrom und Sepsis.....	38
3.l. ROP	39
3.m. NEC	39
3.n. Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen.....	40
3.o. Entwicklungszustand	41
3.p. Mortalität.....	44
3.q. Stationärer Aufenthalt der Drillinge auf der Neonatologie	46
3.r. Übersichtstabelle.....	48
4. DISKUSSION	49
4.a. SCHWANGERSCHAFT	49
4.b. FETALE REDUKTION.....	51
4.c. NEONATALE ERKRANKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN.....	52
4.d. ENTWICKLUNGSVERLAUF	54
5. LITERATURVERZEICHNIS	56
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	59
7. TABELLENVERZEICHNIS	60
<i>CURRICULUM VITAE</i>	61

1. EINLEITUNG

1.a. Über die zunehmende Wichtigkeit von Drillingen

WARUM MEHR DRILLINGE?

In den letzten Jahren ist die Zahl der Drillingsgeburten in Österreich deutlich gestiegen. Ein Grund dafür ist sicherlich die ansteigende Zahl von Reproduktionstechniken wie in-vitro-Fertilisation, die immer häufiger verwendet wird - auch wegen des steigenden Lebensalters der Mütter. Hierbei entstehen deshalb öfter Drillinge als unter natürlichen Bedingungen, weil sicherheitshalber 3 Zygoten (oder mehr) in den Uterus eingesetzt werden, um den Erfolg der Befruchtung zu erhöhen.

Die ersten sieben Gestationswochen nach der in-vitro-Fertilisation gelten als die mit der höchsten Abstoßungsrate. Embryonen, die diese Zeit unbeschadet überstehen, gelangen meist bis zur Geburt. Durch die verbesserten Reproduktionstechniken überleben immer häufiger mehr Embryonen, und so entstehen Drillingsschwangerschaften.

Doch warum werden Schwangerschaft und Neonatalversorgung von Drillingen generell als kompliziert bzw. schwierig angesehen?

UNREIFE

Drillinge kommen in der Regel vor dem Erreichen der 40., meist sogar deutlich vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt. Sie gelten damit als unreif bzw. als frühgeboren. Die Gründe für diese Unreife sind vielfältig. Eine häufige Ursache für diese Frühgeburtlichkeit bei Drillings- bzw. Mehrlingsschwangerschaften ist die Cervixinsuffizienz, die in manchen Fällen eine Cerclage nötig macht.

Diese Frühgeburtlichkeit ist oft ein Problem, da die perinatale Morbidität damit stark zusammenhängt. Die Lungenreifung ist oft noch nicht abgeschlossen und erfordert die Gabe von Surfactant. Jede Woche, sogar jeder Tag zählt und verbessert das kindliche Outcome. Ein die Morbidität und Mortalität beeinflussender Faktor ist das Geburtsgewicht und die Massigkeit der Frühgeborenen. Dadurch dass sich bei Drillingen drei Kinder das gleiche Nährstoffangebot bis zur Geburt teilen müssen, welches bei „Einlingen“ einem einzigen Kind zufällt, sind Drillinge oft kleiner als Einlinge desselben

Gestationsalters. Oft haben sie ein geringeres Geburtsgewicht und gelten als „*small for date*“, d.h. sie liegen in ihrer Entwicklung unter der 10. Perzentile.

Auch die Schwangerschaft von Drillingen und höhergradigen Multiplets verläuft öfter kompliziert als die von Einlingen. Komplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes und postpartale Blutungen sollen hier häufiger vorkommen.

Die Geburt wird bei Drillingen meist mittels Sectio durchgeführt, was in größerem Maße zu postnatalen Adaptationsstörungen der Kinder führen kann.

Aus diesen Gründen gelten generell Drillingsschwangerschaften per se als Risikoschwangerschaften. Die steigende Zahl der Mehrlingsgestationen macht die Beobachtung und Erforschung der spezifischen Bedürfnisse dieser Kinder und Mütter notwendig. Das Wissen um eventuelle Problematiken steigt, es ist jedoch trotzdem dringend notwendig hier weiter zu forschen. Dies veranlasste mich die Neonatalperiode und den Entwicklungsverlauf der an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe in Graz geborene Drillinge genauer zu untersuchen.

1.b. Geburtenzahlen

Mehrlingsgeburten in Österreich: Wie man an Abbildung 1 sehen kann, haben Mehrlingsschwangerschaften in Österreich in den Jahren 1991 bis 2005 trotz einiger Schwankungen zugenommen. Nachdem es sich im Jahr 1991 noch um 945 Mehrlingsgeburten handelte, waren es 2005 1198 Geburten.

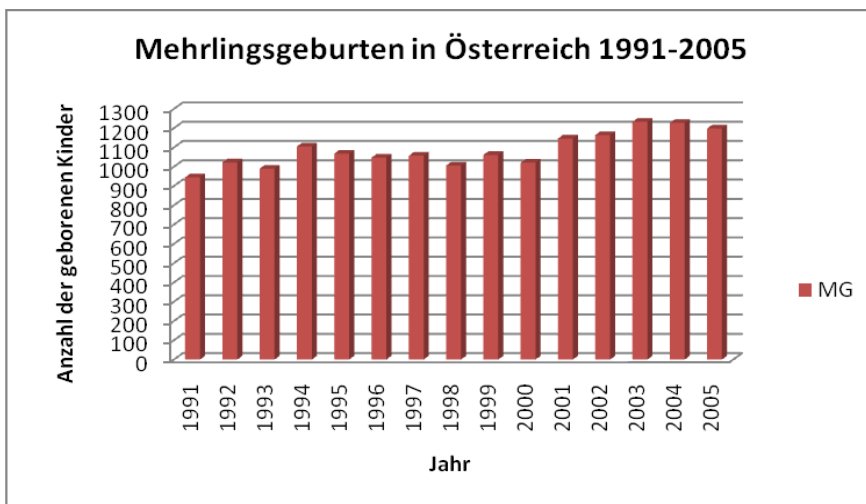


Abbildung 1 Mehrlingsgeburten in Österreich nach Statistik Austria zw. 1991-2005

Drillingsgeburten in Österreich: Die Anzahl der Drillingsgeburten in Österreich im selben Zeitraum unterlagen ähnlichen Schwankungen (siehe Abbildung 2), doch auch hier sieht man eine Zunahme der Drillingsgeburten von 19 Geburten im Jahr 1991 zu 31 Geburten im Jahr 2005.

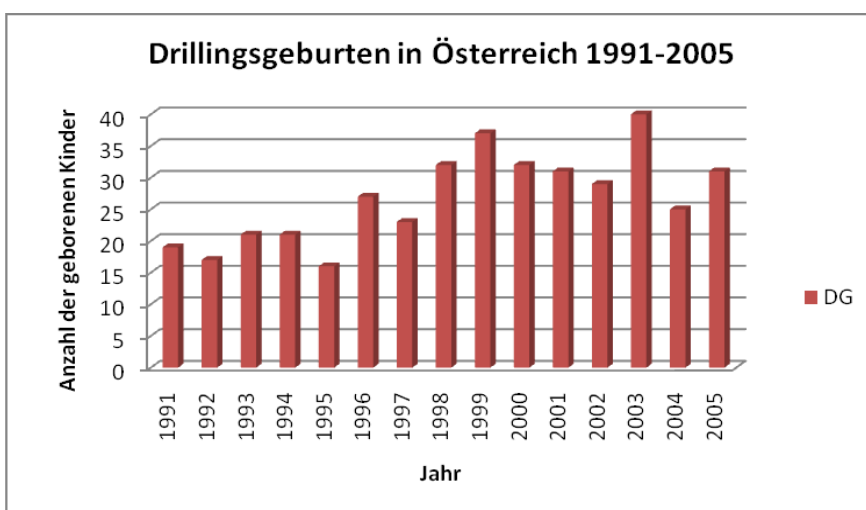


Abbildung 2 Drillingsgeburten in Österreich nach Statistik Austria zw. 1991-2005

Drillingsgeburten im LKH Graz: Die Drillingsgeburten an der Gebärklinik des LKH Graz im Zeitraum 1990 bis 2006 unterlagen größeren Schwankungen (siehe Abbildung 3). Im Jahr 1995 und zwischen 1998 bis 2000 gab es keine einzige Drillingsgeburt, in diesen Zeiträumen wurde auch keine in-vitro-Fertilisation durchgeführt.

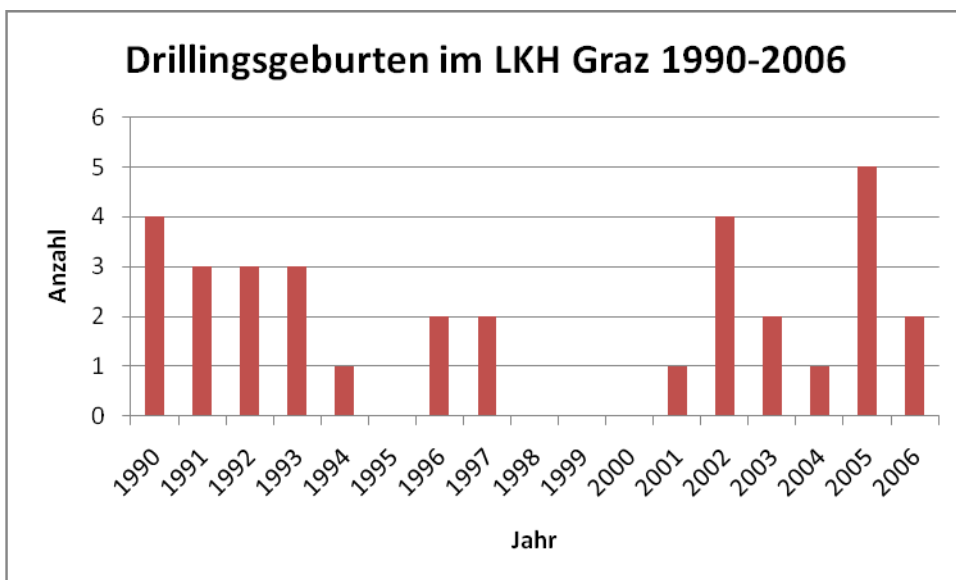


Abbildung 3 Drillingsgeburten im LKH Graz 1990-2006

Anteil der Frühgeborenen an der Gesamtgeburtenzahl am LKH Graz 1999-2006:

Im Zeitraum 1999 bis 2006 nahm die gesamte Geburtenzahl am LKH Graz ab: 2006 gab es insgesamt um 20,7 Prozent weniger Geburten als 1999.

Obwohl also generell die Geburtenzahl rückläufig war (siehe Abbildung 4 und 5), war bei den geborenen Kindern eine Tendenz zur Frühgeburtslichkeit zu sehen, d.h. zu Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche. Wie bereits in Kapitel 1a ausgeführt fallen auch Drillinge fast immer (in meiner Stichprobe auch zu 100 Prozent, wie später noch genauer beschrieben) in die Kategorie der Frühgeborenen. Allerdings muss hier bedacht werden dass Drillingsgraviditäten meist geplant mittels Sectio entbunden werden, um Komplikationen vorzubeugen. Es ist zu überlegen ob Drillinge auch im vollkommen natürlichen Verlauf in diesem Ausmaß als Frühgeburten auf die Welt kommen würden, bzw. wie sich das auf den postnatalen Verlauf auswirken würde.

Im Jahr 1999 wurden im LKH Graz noch 2901 Geburten aufgezeichnet, davon waren 315 Frühgeburten (entspricht 10,9 Prozent). 2006 erfolgten 2300 Entbindungen am LKH Graz, davon waren 309 Frühgeburten (entspricht 13,4 Prozent).

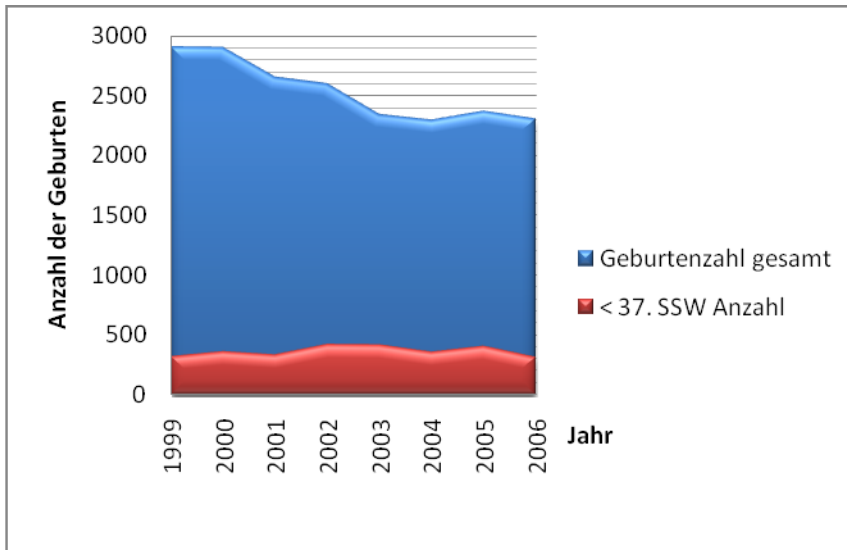


Abbildung 4 Anteil der Frühgeborenen an den Geburten in Graz zw. 1999-2006

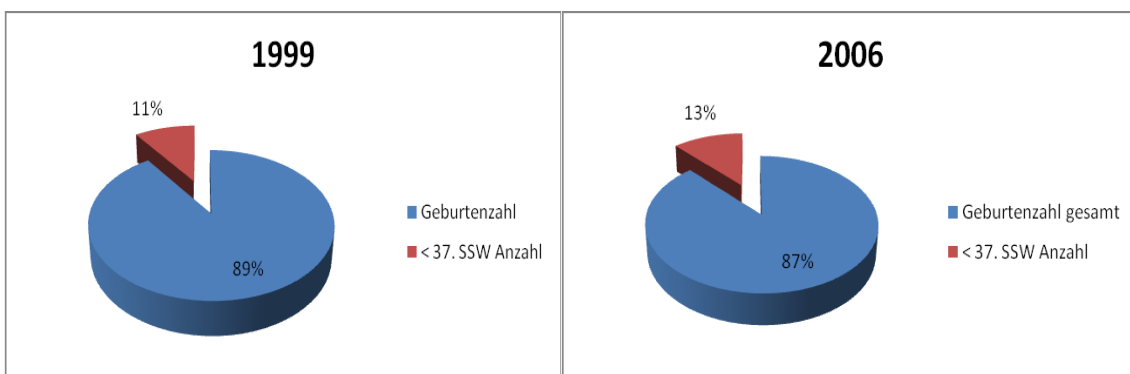


Abbildung 5 Anteil der Frühgeborenen < 37. SSW am LKH Graz im Jahr 1999 und 2006

Anteil der Einlings-, Zwillings- und Drillingsgeburten an der Gesamtgeburtenszahl im LKH Graz zwischen 1999 und 2006: Die nachfolgende Grafik (Abbildung 6) zeigt dass in der Zeit zwischen 1999 und 2006 Zwillings- und Drillingsgeburten am LKH Graz einen größeren Anteil an der Gesamtgeburtenszahl gewonnen haben. 1999 waren von allen Geburten 97,9 Prozent Einlingsgeburten, 2,1 Prozent Zwillingsgeburten und 0 Prozent Drillingsgeburten. Im Jahr 2002 wurde der größte Ausschlag verzeichnet. Hier gab es den größten Anteil von Zwillingsgeburten im untersuchten Zeitraum: Es wurden 96,3 Prozent Einlingsgeburten, 3,5 Prozent

Zwillingsgeburten und 0,15 Prozent Drillingsgeburten dokumentiert. Im Jahr 2005 gab es die prozentuell meisten Drillingsgeburten. Hier waren von 2365 Geburten 96,7 Prozent Einlingsgeburten, 3,1 Prozent Zwillingsgeburten und 0,2 Prozent Drillingsgeburten.

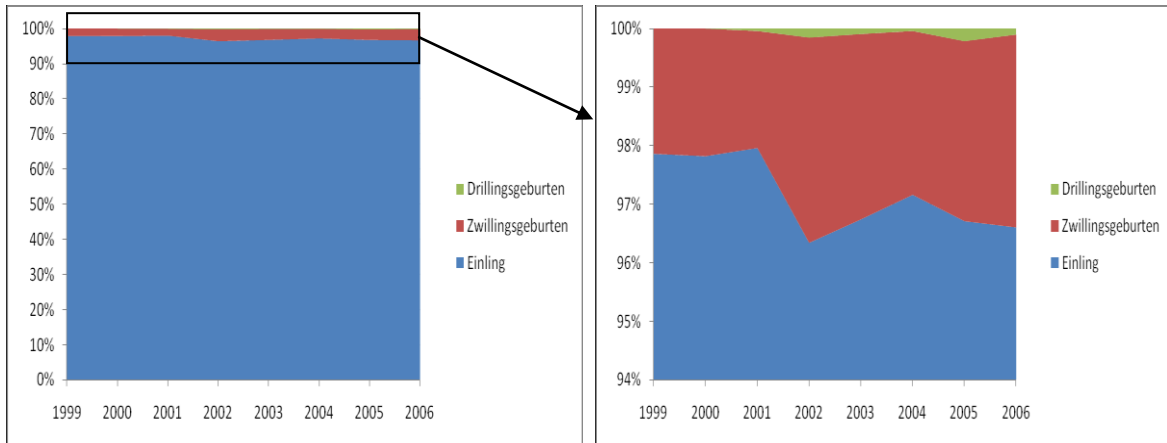


Abbildung 6 Verteilung Einlinge – Zwillinge – Drillinge an den Geburten des LKH Graz 1999-2006

Wie man an Abbildung 7 sehen kann ist In-vitro-Fertilisation nicht für den Großteil der Entstehungen von Drillingschwangerschaften verantwortlich, wie ursprünglich angenommen. Rund 40 Prozent entstanden durch künstliche Befruchtung. Die Mehrheit kam auf natürlichem Weg zustande.

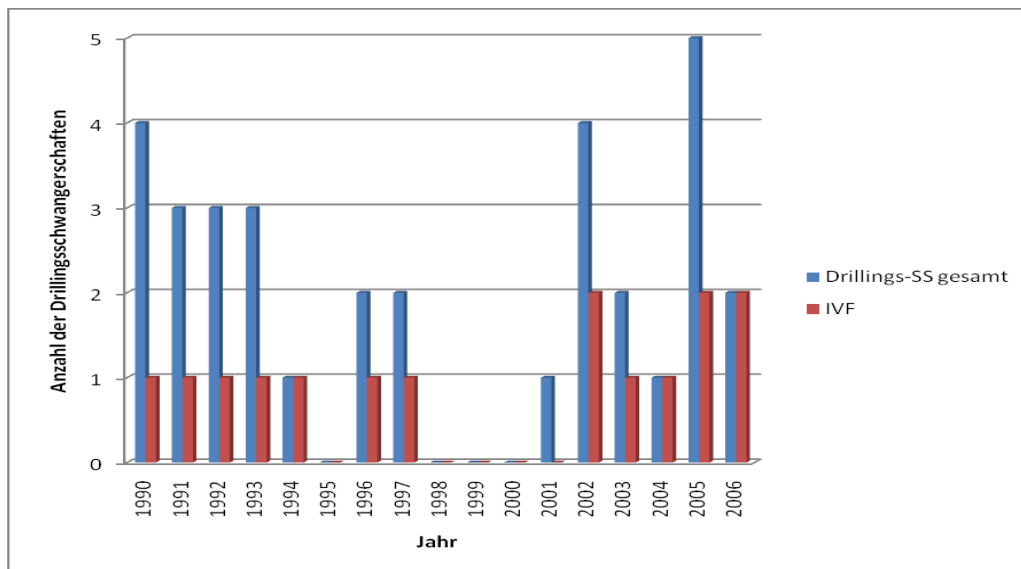


Abbildung 7 Zusammenhang von In-vitro-Fertilisation und Drillings-SS in der Studie

1.c. Typische neonatale Krankheitsbilder

1. Atemnotsyndrom (RDS, respiratory distress syndrome)

Definition

Beim RDS handelt es sich um ein Atemnotsyndrom durch Surfactant-Faktor-Mangel („Surfactantmangelsyndrom“). Es kann sowohl primär (primäre Surfactant-Bildungsstörung) oder sekundär (durch Surfactant-Verbrauch oder -Inaktivierung z.B. bei perinataler Asphyxie, Aspiration oder Infektionen) entstehen.

Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines RDS ist die Unreife, d.h. die Geburt vor der 32. Woche bzw. ein Geburtsgewicht von unter 1500g. Weiters können perinatale Hypoxie, Sepsis und Schock das Atemnotsyndrom begünstigen. Auch die Sectio am wehenlosen Uterus kann speziell vor der 39. Schwangerschaftswoche zu einem Surfactantmangelsyndrom führen.

Vorkommen

Ca. 1% aller Frühgeborenen entwickelt ein RDS. Es wird bei 60% der FG <30 SSW bzw. bei 50-80% der FG <28 SSW oder <1000 g Geburtsgewicht diagnostiziert.

Diagnostik

Die Diagnose wird mittels Klinik, Nachweis von Hypoxämie und Hyperkapnie, und dem Thoraxröntgen (Einteilung des Schweregrades in 4 Stadien) gestellt.

Klinik

Das Kind hat Dyspnoe und interkostale/subkostale/juguläre/xiphoidale Einziehungen unmittelbar nach der Geburt oder in den ersten Stunden danach. Es fällt durch Tachypnoe (>60/min), expiratorisches Stöhnen und Nasenflügeln auf. Das Hautkolorit ist blass-grau., eventuell besteht eine Zyanose. Das Kind hat eine Temperaturinstabilität.

Prävention

Bei Frühgeburtbestrebungen < 34. SSW sollte die Gabe einer Lungenreifung (z.B: mit Betamethason) möglichst 48 Stunden vor der Geburt an die Schwangere durchgeführt werden. Derzeit erfolgt dies an der Gebärklinik Graz zwischen der 24. und 34. SSW. Die pränatale Steroidtherapie hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Auftreten von Hirnblutungen.

Weiters ist die Prävention von Infektionen durch peripartale Antibiotikagaben bei Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom oder β -Streptokokkenbesiedelung wichtig. Optimale Diabetes-Einstellung der Mütter und generell bestmögliche peripartale Betreuung von Mutter und Kind senken weiters das Risiko für die Entwicklung eines RDS.

Therapie

Die symptomatische Behandlung umfasst Sauerstoffzufuhr mittels Nasen-CPAP (NCPAP) oder maschineller Beatmung und Antibiotikatherapie.

Die kausale Therapie beinhaltet die Gabe von natürlichem Surfactant.

Prognose

Die Prognose ist meist sehr gut, ist aber stark von Gestationsalter und zusätzlichen Komplikationen abhängig. Bei Risikopatienten kann sich durch die Lungenunreife, die Beatmung und Sauerstofftoxizität eine bronchopulmonale Dysplasie entwickeln.

2. Wet lung – Transiente Neugeborenentachypnoe (TTN)

Definition

Es handelt sich hierbei um eine verzögerte Resorption der fetalen Lungenflüssigkeit aus der kindlichen Lunge. Deswegen kommt es postnatal zu einer beschleunigten Atmung, die sich im Großteil der Fälle wieder spontan zurückbildet.

Risikofaktoren

Perinatale Asphyxie, mütterlicher Diabetes, Sectio und exzessive Analgesie während der Geburt gelten als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Wet lung.

Vorkommen

Die Häufigkeit der TTN liegt bei 1% (13).

Diagnostik

Im Thoraxröntgen sind zentrale Verdichtungen mit peripherer Überblähungen und Flüssigkeitsansammlungen sichtbar.

Klinik

Klinisch ähnelt die TTN einem milden Atemnotsyndrom: Es kommt kurz nach der Geburt zu Tachypnoe (Atemfrequenz >60/min), Nasenflügeln, Einziehungen, evt. expiratorisches Stöhnen, Zyanose.

Therapie

Die Therapie erfolgt symptomatisch (O₂-Zufuhr, NCPAP).

Prognose

Nach 2 bis 3 Tagen ist die Tachypnoe normalerweise nicht mehr vorhanden.

3. Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Definition

Beim PDA handelt es sich um eine offen gebliebene Verbindung zwischen Aorta und A. pulmonalis, welche sich nicht spontan in der ersten Lebenswoche geschlossen hat.

Vorkommen

20-30% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g haben einen symptomatischen PDA (15). Der PDA macht insgesamt 8 Prozent aller angeborenen Herzfehler aus und korreliert invers mit dem Gestationsalter.

Risikofaktoren

Erniedrigte Sauerstoffpartialdrücke und erhöhte Prostaglandinspiegel erschweren den physiologischen Spontanverschluss des Ductus arteriosus in den ersten Lebenstagen.

Diagnostik und Klinik

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Typisch ist bei der Auskultation ein Maschinengewehr-ähnliches Geräusch: ein kontinuierliches systolisches Crescendo und ein diastolisches Decrescendo. In der Echokardiografie ist der PDA sichtbar. Mit Farbdoppler ist der aortopulmonale Shunt darstellbar. Im Thoraxröntgen kann ein Lungenödem auftreten.

Weiters fallen bei hämodynamischer Wirksamkeit eine hohe Blutdruckamplitude und hebende Femoralispulse auf.

Therapie

Beim Frühgeborenen wird mit Indometacin oder Ibuprofen versucht den Ductus pharmakologisch zu schließen, um negative hämodynamische Auswirkungen zu verhindern. Bei Therapieresistenz ist ein operativer Verschluss (Ductusligatur) möglich.

Prognose

Bei Frühgeborenen besteht die Chance eines Spontanverschlusses, bei Gabe von Indometacin in den ersten zwei Lebenswochen liegt diese bei 95 Prozent. Bei reifen Geborenen ist diese Chance geringer, außerdem kommt der PDA hier oft in Kombination mit anderen Herzfehlern vor.

4. Sepsis

Definition

Sepsis wird als systemische Entzündungsreaktionen mit Erregernachweis im Blut definiert. Es werden folgende Formen unterschieden: die Frühsepsis (early onset sepsis), die in den ersten 3 Lebenstagen festgestellt wird und durch Keime der mütterlichen Rektovaginalflora verursacht wird, und die Spätsepsis (late onset sepsis), die nach dem 3. Lebenstag und nosokomial entsteht.

Risikofaktoren

Es gibt *geburtshilfliche Risikofaktoren* wie Amnioninfektionssyndrome, Infektionen der Mütter, vorzeitiger Blasensprung, protrahierte Geburt und *kindliche Risikofaktoren* wie Frühgeburtlichkeit, Atemnotsyndrome, Beatmungstherapien, parenterale Ernährung und Katheterisierung.

Vorkommen

Das Erregerspektrum ist altersabhängig. Bei der Frühsepsis findet man meist β -hämolyisierende Streptokokken Gruppe B, E. coli, Staph. aureus, Klebsiellen. Die Spätsepsis wird vorwiegend durch Koagulase-negative Staphylokokken verursacht.

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mittels Blutbild, CRP, Blutkulturen, Ohrabstrich, Zervix- oder Vaginalabstrich der Mutter. Weiters durch die Analyse von Urin oder Liquor und Messung von unspezifischen Entzündungsparametern.

Klinik

Die klinischen Zeichen einer Sepsis beginnen häufig unspezifisch mit Hypotonie, Tachypnoe, Dyspnoe. Später sind Ikterus, Petechien, Verbrauchskoagulopathien und grau-blass-marmorierte Haut mögliche Zeichen einer Sepsis.

Prävention

Bei Streptokokken-B-Besiedelung der Mütter und Amnioninfektionssyndrom ist eine antibiotische Prophylaxe sinnvoll.

Therapie

Die Therapie der Sepsis fängt mit einer empirischen Antibiotikagabe an, da der frühzeitige Behandlungsbeginn für den Krankheitsverlauf entscheidend ist. Nach einem Antibiogramm muss dann eine spezifische Antibiotika-Therapie begonnen werden, mit Rücksicht auf das altersspezifische Erregerspektrum

5. Asphyxie

Definition

Asphyxie (wortwörtlich „Pulslosigkeit“) bezeichnet den Sauerstoffmangel lebenswichtiger Organe und steht für kardiale und respiratorische Störungen, die diese verursachen. Kinder mit Asphyxie haben typischerweise Hypoxie, Hyperkapnie und eine respiratorisch-metabolisch-gemischte Azidose.

Der Begriff „Asphyxie“ an sich wird oft unterschiedlich definiert.

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren sind vielfältig und können bereits vor bzw. während der Schwangerschaft (z.B. präexistierende mütterliche Erkrankungen, Plazentainsuffizienz) oder während der Geburt (z.B. vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurvorfal, Placenta praevia, Mehrlinge, Frühgeburten) auftreten.

Diagnostik

Die Klinik, pathologisches CTG und/oder pathologische Blutgaswerte können Hinweise auf eine peripartale Asphyxie sein. Die Beurteilung des Allgemeinzustandes und der APGAR-Score werden für die Diagnostik benützt.

Klinik

Die Klinik ist abhängig von Schwere und Dauer der Asphyxie.

Eine schwere Asphyxie umfasst folgende Kriterien (Quelle 15):

- *APGAR 5 \leq 3 und eine ausgeprägte Azidose ($\text{NapH} < 7,0$)*
- *Entwicklung einer hypoxämisch-ischämischen Enzephalopathie*
- *Multiorganbeteiligung innerhalb der ersten 24 Stunden*

Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Asphyxie und erfolgt mittels pulmonaler und kardialer Reanimation, Blutdruckstabilisierung (durch Volumen- oder Katecholamingabe) und Azidose-therapie. Hämatokrit, Blutbild, Blutzucker, pH, paCO_2 , Blutdruck und Sauerstoffsättigung müssen engmaschig kontrolliert werden.

Prognose

Eine schwere Asphyxie kann infolge eines Multiorganversagens letal enden oder durch eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie zu dauerhafter motorischer oder psychomentaler Beeinträchtigung führen.

6. Apnoe-Syndrom

Definition

Apnoe bedeutet Atemstillstand > 10 sek. Sie geht oft mit Zyanose und Bradykardie (Herzfrequenz < 100/min) einher und kann im EEG mit Aktivitätsverminderung auffallen.

Man unterscheidet die (am häufigsten auftretenden) zentralen Apnoen, bei denen Luftfluss und Atembewegungen fehlen, von obstruktiven Apnoen, bei denen Atembewegungen aber kein Luftfluss vorhanden ist. Weiters gibt es gemischte Apnoen.

Risikofaktoren bzw. Ursachen

Die Ursachen sind vielfältig: Frühgeburtlichkeit, Infektionen/Sepsis, Hypoxämie, Depression des Atemzentrums durch Hypoglykämie, Elektrolytstörungen, Drogen- oder Medikamenteneinnahme der Mutter, intrakranielle Blutungen, Krampfanfälle oder Obstruktion der Atemwege. Weiters können Apnoen reflektorisch durch Absaugen oder Flüssigkeit in den oberen Atemwegen kommen, oder durch zu rasche Temperaturveränderungen.

Vorkommen

Apnoen kommen bei 50% der Frühgeborenen von 32-36 Wochen und bei über 75% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g vor (15).

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt klinisch und durch eine sog. Oxykardiorespirographie.

Klinik

Beim Kind werden Atempausen über 10 Sekunden, evt. mit begleitender Bradykardie und/oder Zyanose bemerkt (siehe Definition!).

Prävention

Ein exaktes Monitoring ist besonders bei Frühgeborenen < 35. SSW in den ersten 10 Lebenstagen und mindestens 1 Woche lang nach der letzten stimulationsbedürftigen Apnoe notwendig!

Therapie

Die Therapie umfasst konsequente Behandlung der evt. vorliegenden Grunderkrankung, kutane Stimulation, Maskenbeatmung und evt. vorsichtige O₂-Zufuhr. Auch ein NCPAP wird vor allem bei Frühgeborenen vielfach eingesetzt.

7. Hirnblutungen (IVH, PVH)

Definition

Bei Frühgeborenen sind intra- und periventrikuläre Blutungen (IVH, PVH) die bedeutendsten.

Risikofaktoren

Das Risiko hängt stark mit der Unreife der Kinder zusammen. Asphyxie, Hypoxämie, Blutverluste, PDA, pränatale Infektionen und traumatische Geburt sind Faktoren welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen.

Vorkommen

Bei 20% der Frühgeborenen (besonders gefährdet sind Kinder unter der 30. SSW) mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. 50% der Blutungen treten am ersten Tag auf, insgesamt 90% bis zum dritten Lebenstag (15).

Diagnostik

Die wichtigste Diagnostikmethode ist die Schädelsonografie, die Gradeinteilung und Entstehungszeitpunkt sichern soll.

Klinik

Die klinische Symptomatik ist abhängig von Lokalisation und Ausprägungsgrad der Blutung. Das Kind kann asymptomatisch sein bis hin zum Auftreten von Hirndrucksymptomatik (Bradykardien, Apnoen) und Krampfanfällen.

Prävention

Die beste Prävention ist eine schonende Geburtsleitung unter optimalen Bedingungen mit anschließender sorgfältiger neonatologischer Betreuung. Bei Amnioninfektionssyndrom ist eine peripartale Antibiotikagabe der Mutter nötig, bzw. die Entbindung vor Infektion des Feten.

Therapie

Die Behandlung umfasst symptomatische Maßnahmen, bei schweren Fällen Serienlumbalpunktionen und das Anlegen eines Shunts bei posthämorrhagischem Hydrocephalus.

Prognose

Es besteht die Gefahr von zerebralen Paresen bzw. Bewegungsstörungen und Entwicklungsstörungen bzw. –retardierungen.

8. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Definition

Es handelt sich hierbei um Nekrosen in der periventrikulär gelegenen weißen Substanz. In Folge kann es zu bleibenden Substanzdefekten (zystische PVL) kommen.

Risikofaktoren

Jede perinatale Komplikation, die zu Minderperfusion des Gehirns und/oder Hypoxie führt, gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer PVL. Auch eine pränatale Infektion (Chorioamnionitis) gilt als Risikofaktor. Als postnataler Risikofaktor gilt eine Hypokapnie ($p\text{CO}_2 < 30 \text{ mmHg}$), wie sie unter maschineller Beatmung auftreten kann.

Vorkommen

Der Häufigkeitsgipfel befindet sich bei einem Gestationsalter von 28-32 Schwangerschaftswochen. Die Inzidenz liegt unter 10%.

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mit Schädelsonographie.

Klinik

Betroffene Kinder fallen durch motorische Ausfälle auf, am häufigsten ist spastische Diplegie der unteren Extremität und infantile Cerebralparese (Morbus Little), können aber auch kognitive Defizite aufweisen.

Prävention und Therapie

Zur Prävention ist die Vermeidung von Risikofaktoren essentiell. Eine Physiotherapie kann sehr erfolgreich sein.

Prognose

Die Prognose ist generell schlecht, aber abhängig vom PVL-Stadium (I-IV). Nach einer PVL I zeigen 1/3 der Kinder entwicklungsneurologische Auffälligkeiten. Kinder mit einer PVL II-IV haben eine schlechtere Prognose, meistens Cerebralparesen, eventuell auch geistige Behinderungen.

9. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Definition

Es handelt sich bei der BPD um eine schwere chronische Atemwegserkrankung bei Frühgeborenen über der korrigiert 36. Schwangerschaftswoche mit O₂- oder ev. Beatmungsbedarf.

Risikofaktoren

Atemnotsyndrom mit langer bzw. schwieriger Beatmung, Volu-/Barotrauma, und Sauerstofftoxizität der Lunge. Postnatale Infektionen. Mütterliche Chorionamnionitis, hämodynamisch wirksamer PDA.

Vorkommen

BPD findet man vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen mit komplizierter Neonatalperiode.

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mittels Klinik und Thoraxröntgen. Radiologisch sind überblähte Bezirke neben Atelektasen typisch.

Klinik

Das klinische Bild besteht je nach BPD-Stadium (mild, moderat, schwer) aus Dyspnoe, Einziehungen, Husten. Die Kinder haben oft einen glockenförmigen Thorax, sind sauerstoffabhängig und haben gehäuft pulmonale Infekte. Es kommt zu Wachstums- und Gewichtsretardierung, bei schweren Fällen kann es zu einem pulmonalen Hypertonus kommen.

Therapie

Die Therapie erfolgt hauptsächlich symptomatisch und beinhaltet die möglichst schnelle Entwöhnung vom Respirator. Thoraxphysiotherapie und systemische Therapie mit Theophyllin und Kortikosteroiden können gute Erfolge bringen.

Prognose

Die Prognose ist individuell sehr unterschiedlich. Die Sterblichkeit bei schweren BPD-Fällen mit Cor pulmonale ist allerdings sehr hoch. Bei milderer Formen verbessert sich die Lungenfunktion mit den ersten Lebensjahren. Man nimmt aber an, dass eine bronchiale Hyperreagibilität bestehen bleibt.

10. Retinopathia Praematurorum (ROP)

Definition

Die ROP (Stadium I-IV) ist eine Erkrankung der Netzhaut, die weitgehend durch die Sauerstofftoxizität verursacht wird.

Risikofaktoren

Frühgeburtlichkeit, Sauerstofftherapie und Durchblutungsstörungen gelten als Risikofaktoren.

Vorkommen

Die ROP kommt vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen mit komplizierter Neonatalperiode vor. 15% der Frühgeborenen unter 750g entwickeln eine behandlungsbedürftige Retinopathie (12). Generell ist in den letzten 10 Jahren die ROP-Inzidenz stark zurückgegangen. Die ROP gilt jedoch als häufigste Erblindungsursache im Kindesalter (Stadium IV).

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mittels Funduskopie, wobei bei Risikokindern ein Screening auf ROP durchgeführt wird.

Klinik

Bei älteren Kindern im fortgeschrittenen Stadium können reduzierter Visus, Neovaskularisationen in der Retina, Netzhautablösungen und Leukokorie auftreten.

Prävention

Da die Toxizität des Sauerstoffs eine Ursache für die Entstehung der ROP ist, ist vorsichtiger Einsatz der Beatmung und O₂-Therapie unter Kontrolle der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter notwendig. Weiters sollten in regelmäßigen Abständen Funduskopien durchgeführt werden.

Therapie

Milde Fälle gelten als nicht behandlungsbedürftig. Bei schwereren Fällen (ab Stadium III) wird Laser- oder Kryotherapie der betroffenen Netzhautzonen durchgeführt.

Prognose

Es kann auch Jahre später noch zu Schielen, Schwach-, Kurzsichtigkeiten, Glaukomen und im schlimmsten Fall zu Netzhautablösungen kommen.

11. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Definition

Bei der NEC handelt es sich um eine hämorrhagisch-ischämische Entzündung des Dün- und Dickdarms.

Risikofaktoren

Frühgeburtlichkeit bzw. Hypotrophie des Kindes, perinataler Stress, Asphyxie, Schock, PDA, Hypotension, Vitien, Hypoglycämie, Hypoxämie, rasche orale Nahrungssteigerung und die Gabe hyperosmolarer Lösungen gelten als Risikofaktoren für die Entstehung der NEC.

Vorkommen

1-3 von 3000 Frühgeborene erkranken an einer NEC, dabei machen diese 1-5% aller Aufnahmen auf einer neonatologischen Intensivstation aus (15).

Diagnostik

Die NEC wird mittels Röntgen des Abdomen (Pneumosis intestinalis) und Sonographie diagnostiziert. Weiters sind Labor, Blut- und Stuhlkulturen hilfreich und notwendig.

Klinik

Die Symptome beginnen in den ersten Lebenswochen. Der Verlauf ist rasch-progredient. Typisch sind Temperaturinstabilität, marmoriertes, blass-graues Hautkolorit. Das Abdomen ist schmerzhaft aufgebläht mit Erythem und Ödem an der Bauchhaut, das Kind zeigt Nahrungsverweigerung, Erbrechen und hat schleimig-blutigen Stuhl. Es kann zu Azidose, Schock und disseminierter intravasaler Gerinnung kommen.

Therapie

Wegen dem progredienten Krankheitsverlauf sind besonders häufige Röntgen- und Laborkontrollen notwendig. Die Therapie der NEC umfasst drei wichtige Punkte: sofortige Nahrungskarenz mit Anlegen einer Magensonde, parenterale Volumen- und intravenöse Antibiotikagabe. Bei nachgewiesener Darmperforation oder Gangrän sind sofortige chirurgische Maßnahmen durchzuführen.

Prognose

Es besteht die Gefahr von Rezidiven und der Ausbildung von Strikturen, die zu mechanischem Ileus führen können.

1.d. Cerebralpareesen (CP)

Definition

Infantile Cerebralpareesen (Morbus Little) sind Störungen der Haltung und Beweglichkeit des Körpers, die durch cerebrale Läsionen in frühen Entwicklungsphasen entstehen.

Vorkommen

Es handelt sich um Folgen von perinatalen Komplikationen (Frühgeburt, Hirnblutungen, PVL, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie), pränatale Infektionen, Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen, postnatalen Traumen und Entzündungen. In der Literatur wird eine CP bei 2-14% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g beschrieben (15).

Diagnostik

Beim Säugling deuten Entwicklungsverzögerungen und abnorme motorische Symptome auf eine CP hin.

Klinik

Veränderungen des Muskeltonus (vor allem Spastik, aber auch Rigor, Dystonie und Hypotonie sind möglich), abnorme Reflexe, Dyskinesien und Koordinationsstörungen (Ataxien) können Symptome einer CP sein. Weiters kann dieses Bild mit kognitiven Störungen wie Intelligenzminderung, Leistungsschwächen oder Verhaltensauffälligkeiten einher gehen.

Komplikationen

Durch die Bewegungsstörungen kommt es zu Veränderungen am Bewegungsapparat: Spitzfußstellung, Muskelkontrakturen, Skoliosen, Hüftluxation können auftreten. Fokale oder generalisierte Anfälle sind möglich.

Therapie

Der Krankheitsverlauf und die Entwicklung des Kindes kann durch frühe Diagnostik und frühen Behandlungsbeginn bedeutend verbessert werden. Physiotherapie, orthopädische Maßnahmen, augen- und ohrenärztliche Maßnahmen sind hilfreich; ebenso antispastische Medikamente und Neuroleptika.

Prognose

Frühförderung und gute Behandlung kann die Symptome verringern, meist ist jedoch mit einer bleibenden Beeinträchtigung zu rechnen.

2. METHODIK

Für diese Arbeit bot sich eine retrospektive Datenanalyse der Krankenblätter und Patientenakten an.

Dabei wurde zuerst die Anzahl der ab 1990 im LKH Graz geborenen Drillinge ermittelt. Die Suche wurde mit den in 2006 geborenen Kindern beendet, um ein Nachuntersuchungsintervall von mindestens 24 Monaten zu haben. So konnten die Entwicklungskontrollen während der ersten beiden Lebensjahre, die in der Entwicklungsambulanz der Neonatologie Graz standardmäßig durchgeführt wurden, in die Auswertungen mit einbezogen werden. Bei diesen Entwicklungskontrollen wurde der Bayleys-Test durchgeführt, um eventuelle Entwicklungsrückstände feststellen zu können. Werte unter der ersten Standardabweichung wurden dabei als *milder Entwicklungsrückstand* festgehalten, Werte unter der zweiten als *schwerer Entwicklungsrückstand*. Dies und die in den Entwicklungskontrollen festgestellten Behinderungsgrade (in leicht, mittel und schwer gegliedert) wurden den Arztbriefen der Entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Kinderklinik Graz entnommen.

Die Triplets wurden auf das Vorkommen zahlreicher neonataler Erkrankungen und Entwicklungsstörungen untersucht, und zwar mittels Krankenblättern und Arztbriefen. Hierfür wurden Computersysteme der Klinischen Abteilung für Neonatologie und Geburtenbücher und weitere Aufzeichnungen der Gebärklinik für die Suche nach Daten benützt.

Leider war trotz aller Bemühungen die Datensuche nicht immer erfolgreich (siehe Abbildung 8).

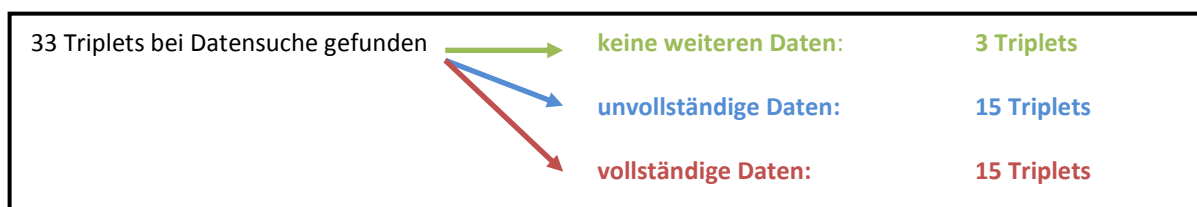


Abbildung 8 Vollständigkeit der Daten der untersuchten Drillinge

Vor allem bei den Drillingen die vor dem Jahr 2000 geboren wurden, gab es teilweise sehr unvollständige Aufzeichnungen, was die Auswertung in manchen Fällen eingeschränkt hat. Kinder mit unvollständigem Datensatz mussten ausgeklammert werden. Somit blieben 15 der 33 Triplets zur kompletten Analyse übrig.

Wegen der geringen Stichprobenanzahl habe ich die Standardabweichung der Mittelwerte berechnet. Da die untersuchte Gruppe größer als 30 ist, kann man davon ausgehen dass es sich um eine Normalverteilung handelt.

Es gab durch diese Studie keine Risiken für die Teilnehmenden, da ihre Untersuchungen längst abgeschlossen sind und nur retrospektiv die Daten analysiert wurden.

Es erfolgte die schriftliche und telefonische Einholung einer Einwilligung der Eltern, die Daten ihrer Kinder anonym veröffentlichen zu dürfen.

Nach dem Einreichen eines Ethikantrags an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz konnte mit der Arbeit problemlos begonnen werden.

3. ERGEBNISSE

3.a. IVF, Schwangerschaft und Schwangerschaftskomplikationen

Von den 33 Drillingsschwangerschaften zwischen 1990 und 2006 wurden keine Detailinformationen zu den Schwangerschaftsverläufen von 3 Frauen gefunden. Somit konnten nur 30 Drillingsschwangerschaften auf die Entstehung durch In-vitro Fertilisation und das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen untersucht werden.

40 Prozent der untersuchten Schwangerschaften kamen durch In-vitro Fertilisation zustande.

33,3 Prozent der Drillingsschwangerschaften verliefen unkompliziert; 66,7 Prozent waren komplikationsbehaftet (siehe Tabelle 1):

Bei 16,7 Prozent der Schwangeren wurde eine Cervixinsuffizienz diagnostiziert. Bei 6,7 Prozent der Frauen wurde eine Cerclage durchgeführt. 20 Prozent hatten Infektionen wie Amnionitis oder einfache Harnwegsinfekte. Bei 6,7 Prozent wurde eine Streptokokken-B-Kolonisation festgestellt.

In einem Fall (3,3 Prozent der Schwangerschaften) handelte es sich um eine Sechsling-Schwangerschaft (durch IVF entstanden), die im Verlauf mit Fetozid auf eine Drillingsschwangerschaft reduziert wurde.

In einer anderen Drillingsschwangerschaft (3,3 Prozent der Schwangerschaften) kam es zu einem Twin-to-Twin-Transfusion-Syndrom (TTTS) zwischen 2 der Kinder. Diese beiden verstarben intrauterin, das dritte Kind der Drillingsschwangerschaft wurde per Sectio im Gestationsalter von 33 Wochen entbunden.

10 Prozent der Frauen hatten Hypothyreose. Bei 10 Prozent wurde Präeklampsie bzw. EPH-Gestose diagnostiziert. In jeweils 3,3 Prozent fand man Epilepsie bzw. Schwangerschafts-Hypertonie.

Ausnahmslos alle untersuchten Triplets wurden vor dem Erreichen der 37. Schwangerschaftswoche entbunden und gelten damit als frühgeboren.

Ausnahmslos alle Drillinge wurden mittels Sectio entbunden. Von den 30 untersuchten Drillingsschwangerschaften wissen wir dass 6 Entbindungen mittels sekundärer Sectio wegen z.B. vorzeitigem Blasensprung und/oder Wehentätigkeit trotz Tokolyse stattfanden (siehe Tabelle 2). 17 wurden mit primärer (geplanter) Sectio entbunden. Von den übrigen 7 Drillingsschwangerschaften in diesem Zeitraum fehlt die genaue Angabe, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Sectio gehandelt hat.

Komplikation	Anzahl	Prozent
Infektionen (Aminkolpitis, HWI, etc.)	6	20,0%
Cervixinsuffizienz	5	16,7%
Nabelschnurumschlingung	4	13,3%
Hypothyreose	3	10,0%
Intrauteriner Fruchttod	2	6,7%
Cerclage	2	6,7%
Strepto-B-Kolonisation	2	6,7%
Amnioninfektionssyndrom	2	6,7%
EPH-Gestose	2	6,7%
Sechsling-SS mit Fetocid und Stütz pessar	1	3,3%
Präeklampsie	1	3,3%
Epilepsie	1	3,3%
Hypertonie	1	3,3%
TTTS	1	3,3%

Tabelle 1 Aufgetretene SS-Komplikationen bei den untersuchten Frauen (n=30)

1990-2006	Gesamt	Prim.Sectio	Sek.Sectio	Unbekannt
Anzahl	30	17	6	7
Prozent	100,0%	56,7%	20,0%	23,3%

Tabelle 2 Primäre und sekundäre Sectio zwischen 1990 und 2006

3.b. Gestationsalter, Geburtsgewicht und Massigkeit

Gestationsalter: Bei den in der Studie untersuchten Drillingen wurde ein durchschnittliches mittleres Gestationsalter von 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen festgestellt. Es zeigte sich eine Streubreite von 27 bis 34 Schwangerschaftswochen. Wie die anschließende Abbildung 9 zeigt, gab es einen Häufigkeitsgipfel in der 31. und 32. Woche, einen weiteren in der 34. Schwangerschaftswoche.

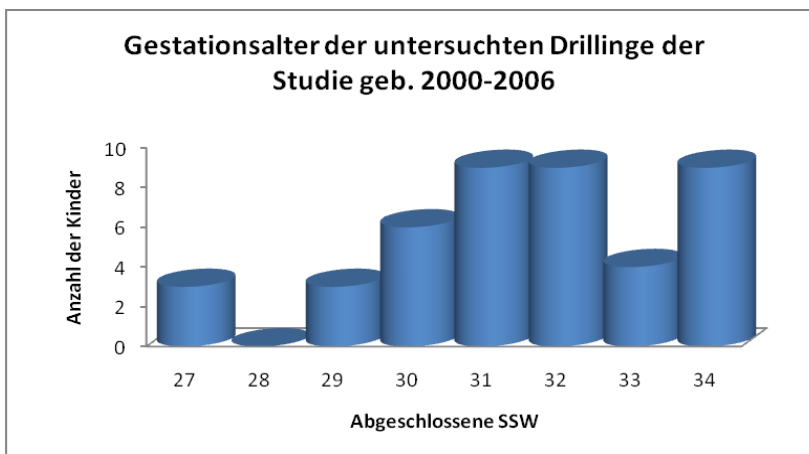


Abbildung 9 GA und GG der Drillinge

Massigkeit: Die Drillinge (43 Kinder) wurden auf ihre Massigkeit untersucht und dabei in die Kategorien *average for date* (Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang an der 50. Perzentile), *small for date* (Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang unter der 10. Perzentile) und *very small for date* (Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang unter der 3. Perzentile) eingeteilt (siehe dazu auch Abbildung 10).

88 Prozent (entspricht 38 Kindern) waren *average for date*. 58 Prozent waren davon männlich. 42,0 Prozent waren weiblich. Von allen männlichen Frühgeborenen waren 88,0 Prozent *average for date* und von allen weiblichen 88,9 Prozent.

5 Prozent (entspricht 2 Kindern) fielen in die Kategorie *small for date*. 100 Prozent waren davon männlich; kein einziges Kind war davon weiblich. Von allen männlichen frühgeborenen Kindern waren 12,0 Prozent *small for date*.

7 Prozent (entspricht 3 Kinder) waren *very small for date*. 33,3 Prozent waren davon männlich und 66,7 Prozent weiblich. Von allen untersuchten männlichen

Kindern waren 4,0 Prozent *very small for date*, von allen untersuchten weiblichen waren es 11,1 Prozent.

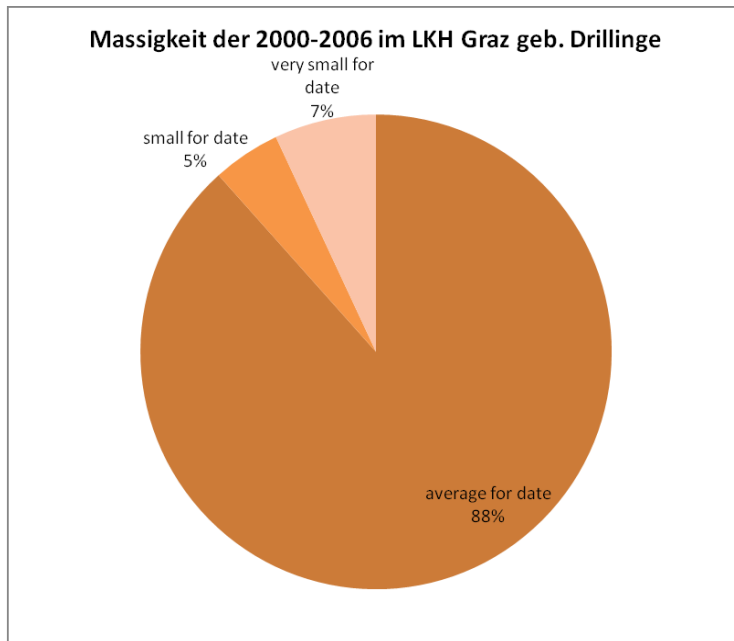


Abbildung 10 Massigkeit der Drillinge

Geburtsgewicht: Weiters wurde das Geburtsgewicht der Drillingsfrühgeborenen untersucht. Das durchschnittliche Geburtsgewicht liegt hier bei 1419g. Das Kind mit dem niedrigsten Geburtsgewicht wog 610g; es wurde schon in der 27 Schwangerschaftswoche entbunden und war *very small for date*. Das Kind mit dem höchsten Geburtsgewicht wog 2320g; es kam in der 34. Woche zur Welt und war *average for date*.

Die meisten Drillinge hatten ein Geburtsgewicht zwischen 1801 und 1900g. Keines der Kinder hat die Grenze von 2400g überschritten (siehe Abbildung 11).

Das Geburtsgewicht korreliert erwartungsgemäß deutlich mit dem Gestationsalter der Kinder, wie man der Abbildung 12 entnehmen kann.

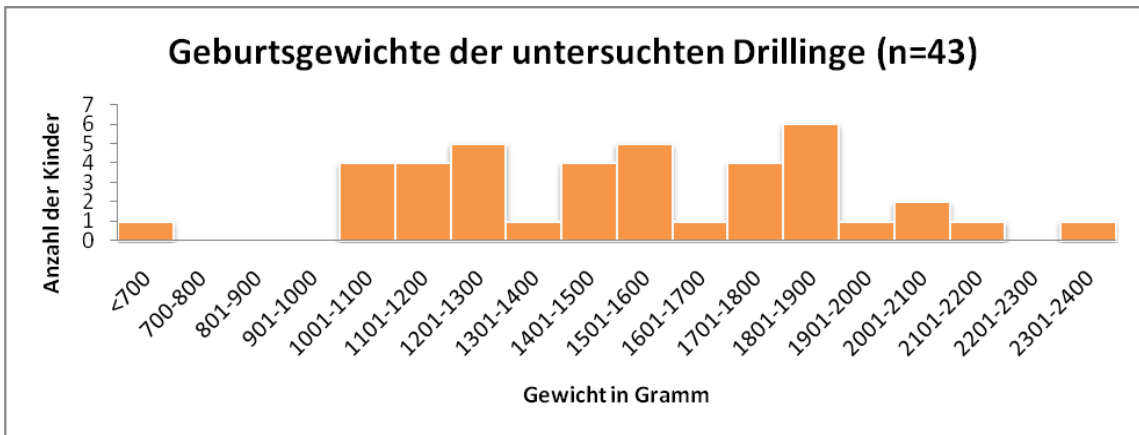


Abbildung 11 Geburtsgewichte der untersuchten Drillinge

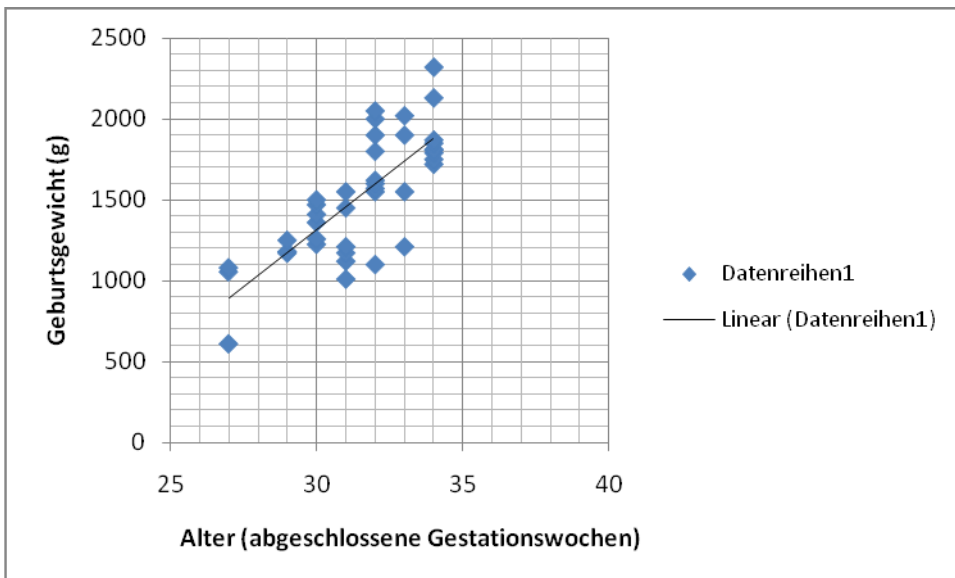


Abbildung 12 Korrelation zwischen GG und Alter der Drillinge

3.c. APGAR und Asphyxie

Bei den Drillingen wurden die APGAR-Werte untersucht.

0 Prozent der Drillinge hatten 1-Minuten-APGAR-Werte von 0 bis 3.

20,9,2 Prozent hatten 1-Minuten-APGAR-Werte zwischen 4 und 7. Es gibt hier eine männliche Überzahl mit 77,8 Prozent. Die Werte dieser Kinder stiegen weiter an, so dass die 5-Minuten- und 10-Minuten-APGAR-Werte sehr gut ausfielen und keine Auffälligkeiten zeigten.

79,1 Prozent der Kinder hatten 1-Minuten-APGAR-Werte über 7. Auch bei diesen Kindern waren die 5-Minuten- und 10-Minuten-APGAR-Werte unauffällig.

Somit erfüllte keines der untersuchten Kinder die Kriterien für eine schwere Asphyxie. Die APGAR-Werte gelten dabei nicht als einziger Faktor für diese Diagnose, die oft fälschlicherweise durch niedrige APGAR-Werte in den ersten 5 Lebensminuten gestellt wird. Es gibt jedoch eine Diskrepanz zwischen den Werten und dem Zustand der Kinder. Somit kann man insgesamt aus dem APGAR *nicht* auf den Schweregrad einer Asphyxie rückschließen.

3.d. RDS

Die Triplets wurden auf das Vorkommen des Atemnotsyndroms untersucht. Dabei wurden jeweils Grad I und II und Grad III und IV zusammengezogen.

40 Prozent (entspricht 17 Kindern) zeigten keine Symptome von RDS. 44 Prozent (19 Kinder) hatten RDS Grad I-II und 16 Prozent (7 Kinder) litten an RDS III-IV (siehe Abbildung 13).

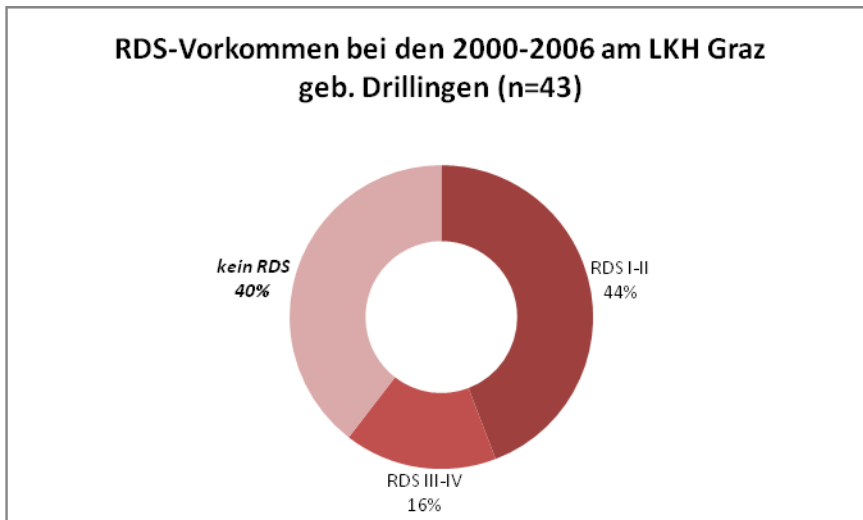


Abbildung 13 RDS-Vorkommen bei den untersuchten Drillingen

RDS und das Geschlecht: In beiden Kategorien waren mehr männliche Kinder betroffen (siehe Abbildung 14). Bei RDS I-II waren 68 Prozent der erkrankten Kinder männlich, während 32 Prozent weiblich waren. Bei RDS III-IV war das Verhältnis M:W=29%:71%.

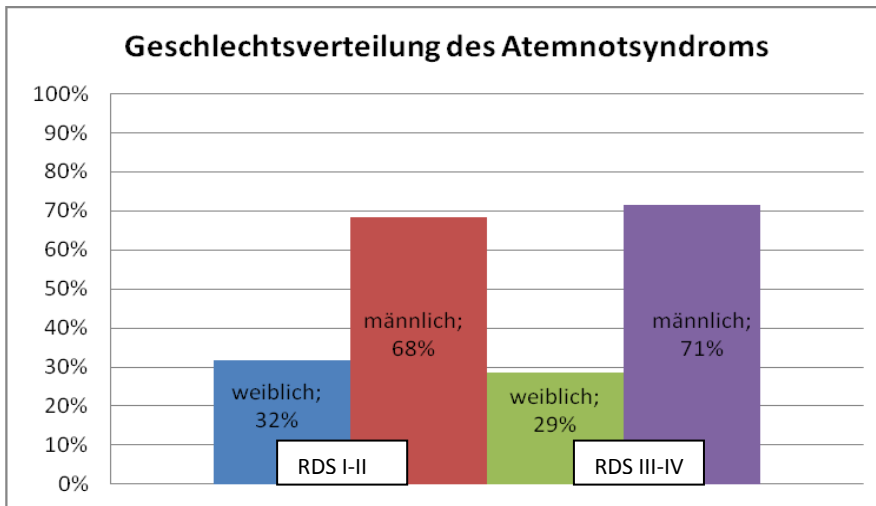


Abbildung 14 Vorkommen von RDS bei männl. vs. weibl. Drillingen

RDS und das Gestationsalter (siehe Abbildung 15) Das niedrigste Gestationsalter war hier die **27. Schwangerschaftswoche** mit 11,5 Prozent (entspricht 3 Kindern) RDS. Diese Kinder entstammten alle demselben Triplet, eines hatte die schwerere Krankheitsform mit Grad III-IV, die anderen zwei hatten die leichtere Form mit Grad I-II.

Keines der an RDS erkrankten Drillinge wurde in der **28. Schwangerschaftswoche** entbunden.

11,5 Prozent wurden in der **29. Schwangerschaftswoche** geboren. Auch diese Kinder waren aus dem gleichen Triplet. Sie hatten alle RDS Grad I-II.

In der **30. Woche** waren es 19,2 Prozent (5 Kinder), wobei hier einmal das komplette Triplet betroffen war. In diesem Triplets waren alle drei Kinder an RDS III-IV erkrankt. Die anderen beiden RDS-Kinder mit diesem Gestationsalter waren ebenso aus dem gleichen Triplet, hier war das zweitgeborene Kind allerdings nicht betroffen. Das erstgeborene Kind hatte RDS III-IV und das drittgeborene RDS I-II.

19,2 Prozent waren aus der **31. Woche**, wobei hier in 2/3 der Fälle immer zwei Kinder desselben Triplets betroffen waren.

Weitere 19,2 Prozent wurden in der **32. Schwangerschaftswoche** entbunden. Einmal war hier das komplette Triplet betroffen, diese Drillinge hatten alle RDS Grad I-II. Die anderen Kinder waren aus unterschiedlichen Triplets. Sie hatten alle ein Atemnotsyndrom ersten Grades.

In der **33. Woche** waren es nur 7,7 Prozent (entspricht 2 Kindern). Diese beiden kamen auch aus dem gleichen Triplet, waren das erst- und das letztgeborene und hatten beide RDS Grad I-II.

in der **34. Woche** waren es 11,5 Prozent (3 Kindern). Zwei waren aus demselben Triplet, eines davon hatte Grad I-II, das andere Grad III-IV. Das dritte RDS-Kind kam aus einem anderen Triplet und hatte RDS Grad I-II.

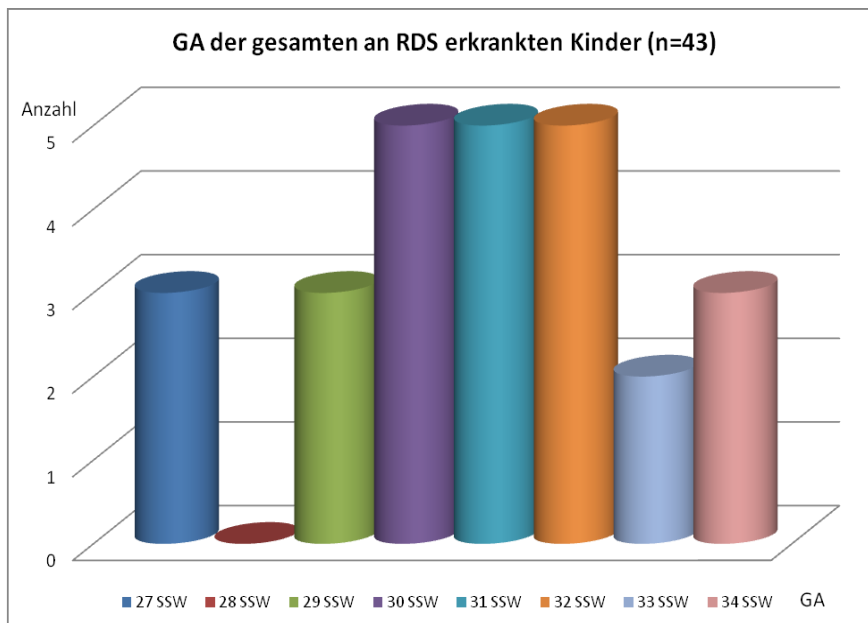


Abbildung 15 Gestationsalter der an RDS erkrankten Kinder

RDS und pränatale Steroidgaben (siehe Abbildung 16): 86 Prozent der untersuchten Kinder bekamen Steroide pränatal. Nur eines der an RDS erkrankten Kinder bekam keine pränatalen Steroide; es hatte ein RDS I-II. Es liegen allerdings keine Angaben über die Vollständigkeit der verabreichten Steroidkurse vor.

**RDS und pränatale Steroidgaben
bei den Drillingen der Studie (n=43)**

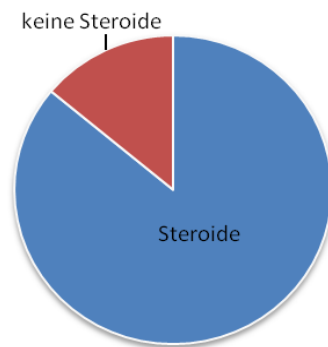


Abbildung 16 Steroidgabe bei den untersuchten Drillingen

3.e. PDA

Die Drillingskinder wurden auf das Vorkommen eines PDA untersucht. Bei 7 Prozent (3 Kindern) wurde ein hämodynamisch wirksamer PDA diagnostiziert.

PDA und das Geschlecht: 33,3 Prozent dieser Kinder waren weiblich; 66,7 Prozent männlich. Generell jedoch waren mehr männliche als weibliche Kinder in der Untersuchung (26 männlich, 17 weiblich); von allen untersuchten Buben waren 7,7 Prozent betroffen und von allen Mädchen 5,9 Prozent.

PDA und das Gestationsalter: Die untersuchten Kinder zeigten eine Spannweite des Gestationsalters von 27 bis 34 Schwangerschaftswochen. Die Kinder mit PDA fielen dabei entweder in die untere Bandbreite (27. Schwangerschaftswoche) oder in die obere Bandbreite (33. und 34. Schwangerschaftswoche).

Interessant ist, dass es sich in 75 Prozent der Fälle um das Erstgeborene des Triplets handelte.

Bei keinem der Kinder war ein operativer Verschluss des PDA mittels Ductusligatur notwendig. Die Therapie mit Indomethacin war ausreichend und führte in allen Fällen zum Erfolg.

3.f. BPD und Beatmungskomplikationen

Die Drillinge wurden weiters auf das Auftreten von Komplikationen durch die Beatmung untersucht.

Insgesamt mussten 69,8 Prozent der Kinder beatmet werden. 65,1 Prozent erhielten NCPAP. 53,5 Prozent wurden mittels Respirator beatmet. Bei 48,8 Prozent waren sowohl NCPAP als auch Respirator erforderlich.

Von den beatmeten Kindern hatten 96,7 Prozent keine Beatmungskomplikationen im Sinne eines Air leak-Syndroms (Emphysem, Pneumothorax). Nur 3,3 Prozent (entspricht einem Kind) hatte ein solches. Bei diesem Kind wurde sowohl ein interstitielles Emphysem als auch ein Pneumothorax diagnostiziert.

Dieselben Kinder wurden auf das Vorkommen einer bronchopulmonalen Dysplasie untersucht. Diese Erkrankung wurde nur bei einem Kind (entspricht 2,3 Prozent der untersuchten Drillinge) diagnostiziert. Dieses Kind hatte einen komplizierten RDS-Verlauf und musste insgesamt 36 Tage lang mittels NCPAP und Respirator beatmet werden. Diese lange Beatmungsdauer war wahrscheinlich ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung der bronchopulmonalen Dysplasie.

3.g. TTN

Von allen 43 Kindern aus den 15 Triplets wurde nur bei einem Kind eine *wet lung* diagnostiziert (entspricht 2,3 Prozent aller Kinder). Dieses Kind wurde ebenso wie seine Drillingsgeschwister (und fast 98 Prozent aller untersuchten Kinder) mittels Sectio entbunden, was als Risikofaktor für die Entwicklung einer *wet lung* gilt. Es zeigte keine Asphyxie (was ein weiterer Risikofaktor wäre) sondern hatte sehr gute APGAR-Werte von 9/10/10. Es war von männlichem Geschlecht.

Die anderen 97,7 Prozent der Kinder hatten keine *wet lung*.

3.h. Apnoesyndrom

Bei 37,2 Prozent der Drillinge wurde ein Apnoe-Syndrom diagnostiziert. 37,5 Prozent dieser Kinder waren weiblich, mit 62,5 Prozent lag die Mehrheit deutlich bei den männlichen Kindern.

Das Gestationsalter der betroffenen Kinder spannte sich von 29 bis 34 Schwangerschaftswochen, wobei der Gipfel in der 30. Woche liegt. Generell zeigt sich, dass das Auftreten von Apnoe-Syndromen invers mit dem Gestationsalter korreliert – die Frühgeburtlichkeit ist erwartungsgemäß ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung.

3.i. IVH/PVH

Die Drillinge wurden auf das Vorkommen von intra- und periventrikulären Blutungen untersucht (siehe Tabelle 3).

97,7 Prozent litten weder an IVH noch an PVH.

Nur bei 2,3 Prozent dieser Frühgeborenen (entspricht einem Kind) wurde eine IVH festgestellt. Kein einziges hatte eine PVH.

Das von IVH betroffene Kind war männlich und hatte ein Gestationsalter von 30 Schwangerschaftswochen. Die Geschwisterkinder hatten keine Hirnblutungen.

2000-2006:	IVH	PVH	keine IVH,keine PVH
Anzahl	1	0	42
Prozent	2,3%	0%	97,7%
Anzahl_männl.	1	0	25
Prozent_männl.	100%	0%	96,2%
Anzahl_weibl.	0%	0%	100%
Prozent_weibl.	0%	0%	100%

Tabelle 3 IVH/PVH bei den untersuchten Drillingen

3.j. PVL

Die Drillinge wurden auf das Vorkommen von PVL untersucht. Dabei wurde bei keinem einzigen Kind eine PVL diagnostiziert. Bei drei Frühgeborenen wurden periventrikuläre Echodensitäten festgestellt, bei genauer Untersuchung konnte die Diagnose „PVL“ jedoch ausgeschlossen werden.

3.k. Amnioninfektionssyndrom und Sepsis

Es wurden die Drillinge auf das Vorkommen von Amnioninfektion und neonataler Sepsis untersucht.

25,6 Prozent der untersuchten Kinder hatten eine Sepsis. Bei 45,5 Prozent dieser Drillinge wurde in der Schwangerschaft ein Amnioninfektionssyndrom diagnostiziert. Trotzdem bekamen als Folge dessen nicht jeweils alle Kinder des Triplets eine Sepsis: ein Triplet war komplett betroffen, in einem anderen blieb das drittgeborene Kind gesund. Dieses Kind hatte bessere APGAR-Werte als seine beiden Geschwister, wurde aber wegen RDS genauso beatmet - allerdings deutlich kürzer als die anderen beiden Drillinge des Triplets (6 Tage anstelle von 8 und 14 Tagen).

16,3 Prozent waren von Amnioninfektionssyndrom betroffen, wobei davon 71,4 Prozent später eine Sepsis erlitten. Bei den anderen 28,6 Prozent konnte das Amnioninfektionssyndrom erfolgreich therapiert werden, ohne zu einer Sepsis zu führen.

Atemnotsyndrome und Beatmung gelten als Risikofaktor für die Entstehung einer Sepsis. Insgesamt wurden 90,9 Prozent der „Sepsis-Kinder“ primär beatmet. Bei 72,7 Prozent wurde auch ein Atemnotsyndroms diagnostiziert.

Weiters gilt hochgradige Frühgeburtlichkeit als prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer neonatalen Sepsis. Deswegen wurde ein besonderes Augenmerk auf das Gestationsalter der erkrankten Kinder geworfen: sie wurden alle zwischen der 27. und 34. Woche entbunden. Mit 45,5 Prozent war der Großteil aus der 30. Schwangerschaftswoche.

In 81,8 Prozent der Fälle handelte es sich um eine klinische Sepsis ohne Erregernachweis. In den übrigen 18,2 Prozent war die Blutkultur positiv, hier wurden Staphylokokken nachgewiesen (siehe auch Tabelle 4).

	Gesamt	klinische Sepsis	Blutkultur positive Sepsis
Anzahl	11	9	2
Prozent	100%	81,8%	18,2%

Tabelle 4 Sepsis - Unterteilung klinische Sepsis vs. positive Blutkultur

3.I. ROP

Die Drillinge wurden auf das Auftreten einer ROP untersucht. Es gab hier nur einen Krankheitsfall, dieses Kind entwickelte eine ROP mit Stadium III. Wir haben also eine Inzidenz von 0,018 bzw. 1,8 Prozent.

Die Daten des erkrankten Kindes wurden näher angeschaut. Es handelt sich um ein männliches Frühgeborenes (27 vollendete Schwangerschaftswochen und 6 Tage) mit bereits intrauterinem Wachstumsrückstand. Er kam mit einem Geburtsgewicht von nur 610g auf die Welt und fiel unter die Kategorie *very small for date*. Da ein wichtiger Risikofaktor bzw. Auslöser für die Retinopathie die Sauerstofftoxizität ist, wurde ein genaueres Augenmerk auf die Beatmungstherapie dieses Kindes geworfen. Es wurde sowohl mit NCPAP als auch mit Respirator beatmet, insgesamt 36 Tage lang. Das Kind bekam ein Heimsauerstoffgerät und benötigte insgesamt 129 Tage lang Sauerstoff.

Die Behandlung der ROP erfolgte mittels Lasertherapie.

3.m. NEC

Auch hier wurden die Daten aller Kinder auf das Vorkommen einer nekrotisierenden Enterokolitis untersucht. Es gab dabei keinen einzigen Krankheitsfall!

3.n. Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen

Die Daten der untersuchten Drillinge wurden auf die Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen untersucht (siehe Tabelle 5).

Insgesamt war bei 14 Prozent der Kinder mindestens eine Operation wegen angeborener bzw. neonataler Störungen nötig:

Bei 9,3 Prozent der Drillinge musste eine Hernia inguinalis operativ behandelt werden. 7 Prozent hatten eine Hydrocele. 2,3 Prozent der Kinder eine Hypospadie.

Bei 2,3 Prozent der Drillinge musste wegen einer Hodentorsion eine Semikastration durchgeführt werden.

Bei weiteren 2,3 Prozent der Kinder wurde wegen einer intraventrikulären Hirnblutung Grad III ein Omayareservoir-Shunt und ein Ventrikuloperitonal-Shunt angelegt.

Bei keinem der Kinder war ein operativer Verschluss eines hämodynamisch wirksamen PDA mittels Ductusligatur notwendig.

OP-Indikation	Anzahl (n=43)	Prozent
Hernia inguinalis	4	9,3%
Hydrocele testis	2	7,0%
Hypospadie	1	2,3%
Hodentorsion	1	2,3%
IVH Grad III	1	2,3%

Tabelle 5 OP-Indikationen bei den untersuchten Drillingen (n=43)

3.o. Entwicklungszustand

Die zwischen 2000 und 2006 in der Gebärklinik des LKH Graz geborenen Drillinge (43 Kinder) wurden hinsichtlich ihrer Entwicklung im durchschnittlichen Alter von 24 Monaten analysiert.

Dabei waren 79 Prozent der Drillinge unauffällig bzw. zeigten eine altersgemäße Entwicklung (siehe Abbildung 17).

15,4 Prozent aller männlichen Drillinge zeigten keine gänzlich unauffällige Entwicklung. Von den weiblichen Drillingen waren es nur 11,8 Prozent.

In den Diagnosen im Laufe der Entwicklungskontrollen waren Cerebralparesen (spastische Diplegie und Tetraplegien), Dystrophien, Hydrocephalus posthämorrhagicus zu finden. Es wurde weiters ein Fall von Hypermetropie verzeichnet.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf das Auftreten von Cerebralparesen geworfen (siehe Tabelle 6). Cerebralparesen sind wohl die bedeutungsschwersten Diagnosen und deshalb ausführlich zu betrachten. Bei 7 Prozent wurden diese diagnostiziert: 67 Prozent waren davon spastische Diplegien, 33 Prozent spastische Tetraplegien. Diese Kinder hatten ein Gestationsalter von 27 bis 30 Schwangerschaftswochen. Auffallend ist dass die von Diplegie betroffenen Kinder *in* bzw. *nach* der 30. SSW entbunden wurden, die von Tetraplegie betroffenen Kinder *vor* der 30. Schwangerschaftswoche.

Die Kinder mit Cerebralparese hatten alle ein altersentsprechendes Geburtsgewicht und waren *average for date*.

Bei 7 Prozent der untersuchten Kinder blieb eine Dystrophie Typ I (entspricht Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang unter der 10. Perzentile), wobei 2/3 dieser Kinder nach der Geburt als *very small for date* und 1/3 als *average for date* eingestuft wurde.

Bei 2 Prozent fand man neben der Dystrophie einen Mikrocephalus, wobei hier ein milder Entwicklungsrückstand diagnostiziert wurde.

2 Prozent hatten einen Hydrocephalus posthaemorrhagicus durch eine intraventrikuläre Hirnblutung. Hier wurde ein milder Entwicklungsrückstand und eine leichte Behinderung verzeichnet.

Bei 2 Prozent wurde eine Hypermetropie diagnostiziert. Gleichzeitig trat hier eine spastische Tetraplegie und Strabismus auf. Das betroffene Kind zeigte eine schwere Behinderung bzw. einen schweren Entwicklungsrückstand.

Den Kindern wurden in den Entwicklungsdokumentationen ebenfalls Behinderungsgrade zugeschrieben, wobei unter *Schwer, Mittel, Leicht* und *keine Behinderung* unterschieden wurde (siehe auch Abbildung 18). 88 Prozent fielen in die Kategorie keine Behinderung. 5 Prozent zeigten eine leichte Behinderung, 5 Prozent eine mittlere und 2 Prozent eine schwere Behinderung.

Cerebralpareesen	Diplegie	Tetraplegie
6,98%	67%	33%
27-30 SSW	≥ 30 SSW	≤ 30 SSW

Tabelle 6 Cerebralpareesen

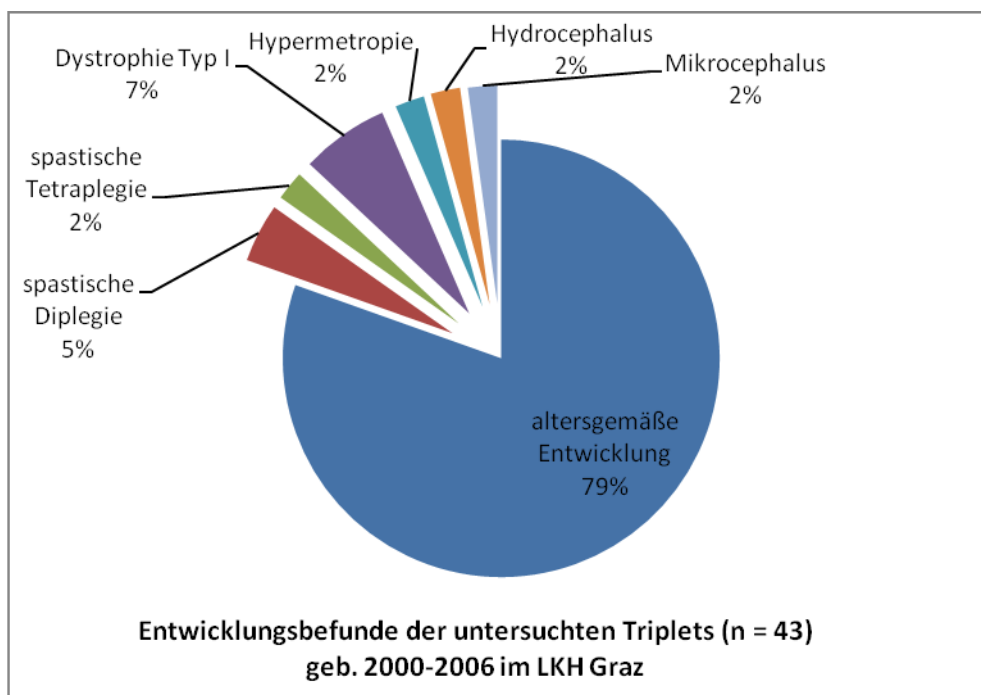


Abbildung 17 Entwicklungsbefunde der Drillinge

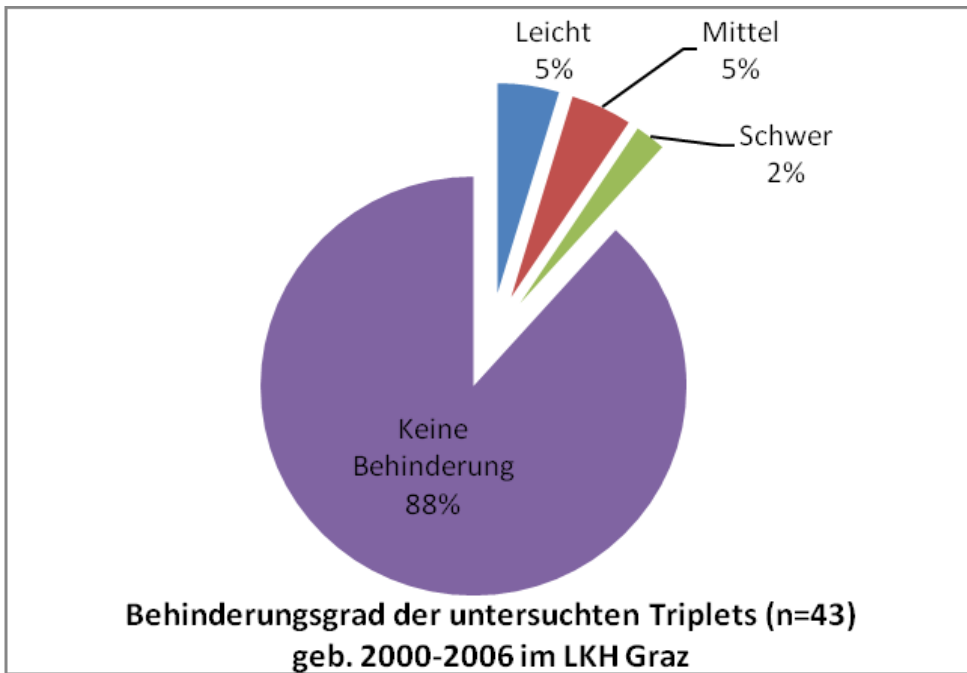


Abbildung 18 Behinderungsgrade der Drillinge

3.p. Mortalität

Von den untersuchten 15 Triplets/45 Frühgeborenen zwischen 2000 und 2006 verstarben insgesamt 4 Kinder (entspricht 8,8%, siehe Abbildung 19).

4,4 Prozent der Drillingsfrühgeborenen (entspricht 2 Kindern) verstarben bereits **präpartal** an intrauterinem Fruchttod. Die beiden Kinder waren aus einem Triplet. Ursache für den Tod war ein Twin-to-Twin-Transfusion-Syndrom. Die Mutter entwickelte während der Schwangerschaft eine EPH-Gestose. Das überlebende dritte Kind des Triplets hatte einen intrauterinen Wachstumsrückstand und war bei der Entbindung in der 33. SSW durch Sectio *very small for date*.

4,4 Prozent (entspricht 2 Kindern) verstarben **postpartal**. Die beiden Kinder verstarben an septisch-toxischem Schock im Alter von 2 bzw. 3 Lebenstagen. Diese zwei Frühgeborenen waren aus einem Triplet, beide waren *average for date*. Sie wurden in der 28. SSW mittels Sectio entbunden. In der Schwangerschaft gab es Komplikationen: Es kam zu Cytomegalie-Frischinfektion und intrauteriner subependymaler Blutung. Die Kinder hatten ein RDS III-IV, persistierenden Ductus arteriosus Botalli, mussten beatmet werden. Beide Kinder hatten eine intraventrikuläre Hirnblutung, eines zusätzlich auch eine periventrikuläre. Beide entwickelten eine Sepsis mit letztendlich letalem Ausgang.

Weiters wissen wir, dass von den Drillingen die zwischen 1990 und 2000 geboren wurden auch 2 Kinder postpartal verstarben. Es gab hier einen Fall von plötzlichem Kindstod (SIDS) im Alter von 36 Tagen. Das andere Kind verstarb im Alter von 7 Monaten in Folge einer hypernatriämischen Toxikose an Schock, Hirnödem und Multiorganversagen. Dieses Kind hatte in seiner Neonatalperiode eine bakterielle Infektion mit *Staphylococcus epidermidis*, eine IVH ersten Grades und eine wet lung.

Mortalität der zwischen 2000-2006 im LKH Graz geb. Drillinge

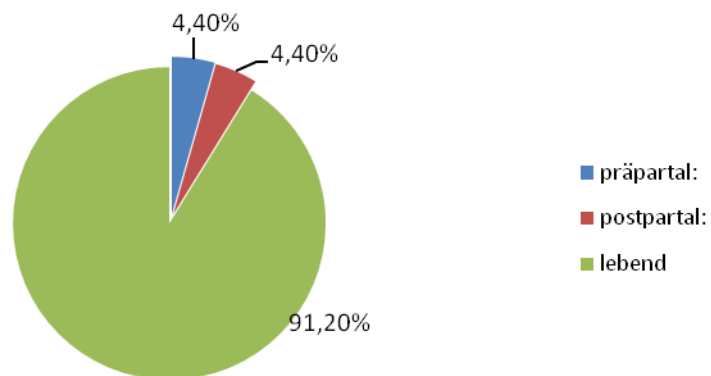


Abbildung 19 Mortalität der Drillinge

3.q. Stationärer Aufenthalt der Drillinge auf der Neonatologie

Bei den 43 Drillingen wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes auf der Neonatologischen Station der Kinderklinik des LKH Graz untersucht.

Die kürzeste Zeit die die frühgeborenen Kinder an der Station verbrachten war 3 Wochen, die längste Zeit 15,5 Wochen (siehe auch Abbildung 20).

Mit 52 Prozent konnte der Großteil der Kinder nach 3 bis 4 Wochen nach Hause entlassen werden. 17 Prozent wurden 4 bis 6 Wochen lang an der Kinderklinik betreut, 23 Prozent 6 bis 8 Wochen, 5 Prozent 8 bis 10 Wochen.

3 Prozent aller untersuchten Kinder (entspricht 1 Kind) mussten über 15 Wochen in der Station überwacht werden. Dieses Kind kam bereits in der 27. Schwangerschaftswoche mit intrauterinem Wachstumsrückstand und komplikationsbehafteter Schwangerschaft (Cervixinsuffizienz, Hypothyreose, Blutungen) einer 33-jährigen Frau zur Welt und war *very small for date*. Es hatte ein Atemnotsyndrom ersten bis zweiten Grades mit kompliziertem Verlauf und musste 36 Tage lang beatmet werden. Zusätzlich wurde eine bronchopulmonale Dysplasie, Retinopathia praematurorum und eine neonatale Sepsis diagnostiziert. Die anderen beiden Frühgeborenen dieses Triplets konnten früher nach Hause entlassen werden, nach 59 bzw. 64 Tagen. Sie waren beide *average for date* und hatten keine Asphyxie, aber ein Atemnotsyndrom. Eines der Kinder erkrankte weiters an einer bakteriellen Infektion.

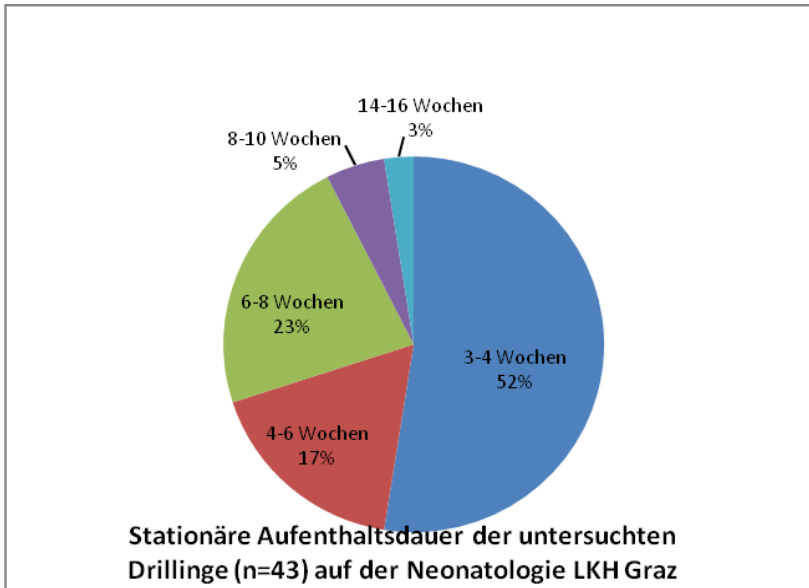


Abbildung 20 Länge der stationären Aufenthalte

Je niedriger das Gestationsalter der Kinder war, desto länger war die stationäre Aufenthaltsdauer, wie die nachfolgende Grafik (Abbildung 21) verdeutlicht:

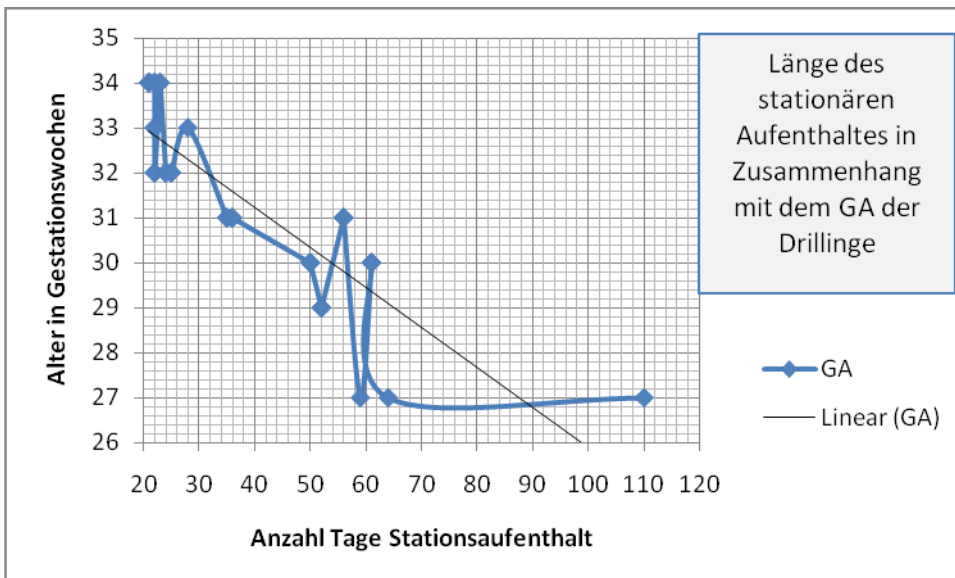


Abbildung 21 Korrelation zwischen GA und stationärem Aufenthalt

3.r. Übersichtstabelle

Die folgende Tabelle 7 gibt einen Überblick über die in den vorigen Kapiteln genauer beschriebenen Erkrankungen bzw. Komplikationen, die bei den Drillingen gefunden wurden.

Krankheitsbild	Prozente
Schwangerschaftskomplikationen	66,7%
RDS	60,3%
- RDS I-II	44,0%
- RDS III-IV	16,3%
Apnoe-Syndrom	37,2%
Sepsis	25,6%
Neonatale Mortalität	8,8%
PDA	7,0%
Entwicklungsrückstand mild	7,0%
Cerebralparese	7,0%
Small-for-dateness	5,0%
Entwicklungsrückstand schwer	4,7%
ROP	2,3%
BPD	2,3%
TTN	2,3%
IVH/PVH	2,3%
NEC	0%
PVL	0%
Asphyxie schwer	0%

Tabelle 7 Häufigkeit der Krankheitsbilder bei den Drillingen der Studie (n=43)

4. DISKUSSION

Die genaue Betrachtung der Daten hat ein sehr gutes Outcome der Drillinge gezeigt. Abgesehen von der hohen Frühgeburtenrate mit 100% zeigten sie eine sehr niedrige Morbidität und Mortalität und ausgesprochen wenige ernsthafte Komplikationen im Entwicklungsverlauf. So zeigten 79% der Drillinge keinerlei Auffälligkeiten.

4.a. SCHWANGERSCHAFT

Die Schwangerschaften verliefen meist mit Komplikationen. Hier ist allerdings zu bedenken, dass dies nicht nur wegen der Mehrlingsgravidität so war, sondern weil viele der Drillingsschwangerschaften durch künstliche Befruchtung entstanden. Frauen, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterzogen, sind meist älter und haben mehr gynäkologische Risikofaktoren als Frauen, bei denen die Schwangerschaft natürlich zustande kam. Allein diese Umstände können Komplikationen fördern.

In der Literatur und in Studien wurde beschrieben, dass das uteroplazentare System ein uneingeschränktes Wachstum der Feten bis zu einem Gesamtgewicht von 3000g aufrechterhalten kann. Wird dieses Gewicht überschritten, so entsteht eine fortschreitende Abweichung der Gewichte untereinander, da es zu diaplazentaren Verteilungsstörungen zwischen den Feten kommt (13).

Das legt die Vermutung nahe, dass die intrauterine Wachstumsverzögerung, die häufig bei Drillingen beobachtet wird, nicht genetisch bedingt ist sondern auf einen intrauterinen Substratmangel durch diese Verteilungsstörungen zurückzuführen ist.

Die gesundheitlichen Probleme die die Kinder hatten, sind größtenteils durch das geringe Gestationsalter erklärbar, und nicht durch die Tatsache einer Drillingsschwangerschaft per se. Wie auch Einlinge mit geringem Gestationsalter eine hohe Inzidenz für bestimmte Krankheitsbilder haben, so tritt das bei Drillingen mit demselben Gestationsalter ebenso auf. Die Drillinge der Studie wurden nach durchschnittlich 32 Schwangerschaftswochen entbunden. Mit dem geringen Gestationsalter geht auch ein niedriges Geburtsgewicht einher, was weiters

maßgebend für das Auftreten vieler Entwicklungsanomalien ist. Diese zwei Parameter (Gestationsalter und Geburtsgewicht), die bei Drillingen wegen vorzeitigen Geburten niedrig sind, beeinflussen die Neonatalperiode und auch die weitere Entwicklung mehr als der Faktor Mehrlingsgravidität und können als Hauptursache für die Krankheitsbilder genannt werden.

Der gute neonatale Entwicklungsverlauf spiegelt auch die intensive Betreuung der Mütter während der Schwangerschaft, bei der Geburt und der Drillingsfrühgeborenen auf der Intensivstation wieder. Die pränatalen Kontrollen und Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft fallen bereits umfangreicher aus als bei „einfachen“ Schwangerschaften. Auch die peripartale und neonatale Versorgung der Kinder erfolgt mit einer besonderen Rücksicht auf die speziellen Risiken von Mehrlingskindern. Durch die Entwicklung besserer Beatmungstherapien und Erkenntnissen zur medikamentösen Therapie (unter anderem mit pränatalen Steroiden und Surfactant) überleben immer mehr Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht. Die Grenze der Lebensfähigkeit liegt momentan bei der 23./24. Schwangerschaftswoche (die Chancen, dass Frühgeborene dieses Gestationsalters mit möglichst wenigen Schäden überleben, steigen).

Bezüglich der Prophylaxe eines RDS stellt sich allerdings die Frage, ob der übliche Steroidkurs bei erwarteter vorzeitiger Entbindung bei Drillingschwangerschaft ausreichend ist oder ob sich die Lungenreifungsmedikation ungleich verteilt bzw. für drei Kinder höher sein müsste. Hier könnte der Faktor Mehrlingsgravidität sehr wohl einen deutlichen Einfluss auf den Gesundheitszustand der Kinder haben. Dieses Thema müsste in einer weiteren Studie ausführlicher untersucht werden.

Ursprünglich wurde vor der Studie angenommen, dass der Großteil der Drillingsgraviditäten nicht auf natürlichem, sondern auf künstlichem Wege zustande kommen. Doch wie man schon an Abbildung 7 in Kapitel „1.c. Geburtenzahlen“ sehen konnte, ist In-vitro-Fertilisation nur für 40 Prozent der Drillingschwangerschaften verantwortlich.

Die Mehrheit der Drillingsgraviditäten verlief mit (mehr oder minder besorgniserregenden) Komplikationen. Weiters kamen alle Drillinge vor dem

Erreichen der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. Damit wird die Annahme bestätigt, dass Triplets meist zu den Frühgeborenen zählen.

Alle Triplets wurden mittels geplanter Sectio entbunden, um Komplikationen vorzubeugen – unter anderem um intrauterinem Kindstod wegen langer Geburtsdauer zu verhindern. Dies ist durchaus üblich bei Gestationen dieser Art. Dieser Punkt entspricht der vor der Studie aufgestellten Vermutung, dass Sectio der häufigste Geburtsmodus bei Drillingsgeburten ist.

4.b. FETALE REDUKTION

Ein wichtiges Thema im Zusammenhang mit Drillingsgravidität ist die fetale Reduktion, die bei Mehrlingsgraviditäten in bestimmten Fällen in Betracht gezogen wird.

Bei einem Fall in der Studie kam durch in-vitro-Fertilisation eine Sechslingschwangerschaft zustande, die mit Fetozid auf Drillingsgravidität reduziert wurde – mit dem Sinn, das Outcome dieser drei Kinder und die Gesundheit der Mutter zu schützen. Denn fetale Reduktion gilt bei Mehrlingsgravidität als Möglichkeit das peri- und neonatale Outcome der geborenen Kinder zu verbessern - dadurch, dass danach anstelle von zum Beispiel drei Kindern nur mehr zwei heranwachsen. Dies soll das Gestationsalter bzw. die Schwangerschaft verlängern und damit das Risiko von Frühgeburtlichkeit und Unreife, intrauteriner Wachstumsrestriktion, niedrigem Geburtsgewicht und pränataler Sterblichkeit und Geburtskomplikationen verkleinern (3).

Es müssen nun zwei Arten von Fetozid unterschieden werden: Bei Drillingen oder höhergradiger Mehrlingsgravidität wird im Falle einer fetalen Reduktion diese für gewöhnlich im ersten Trimester durchgeführt – und zwar ohne Wissen um den Gesundheitszustand und das Geschlecht des Feten „to improve the chances of healthy survival in the remaining conceptuses and to reduce the hazards to the mother" (2). Im Unterschied dazu kann der selektive Fetozid aufgrund von schweren kongenitalen Malformationen oder Erkrankungen auch noch während des gesamten zweiten Trimesters durchgeführt werden, um die Geburt eines schwer behinderten Kindes zu verhindern und das Überleben und die Entwicklung der verbleibenden Geschwister zu verbessern.

Doch neben dieser sogenannten „Vorteile“ des Fetozids muss bedacht werden, dass es sich um einen medizinischen Eingriff mit den damit verbundenen Risiken handelt. Die fetale Reduktion birgt ein sehr hohes Risiko für einen kompletten Abort. Wenn der Fetozid nicht funktioniert und wiederholt werden muss, kann der Eingriff auch zu großem Leid des Feten führen, was ethische Diskussionen und Rechtfertigungen verlangt.

Inwiefern so etwas ethisch vertretbar ist lässt sich diskutieren. Dass bei künstlicher Befruchtung die erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Mehrlingsschwangerschaft besteht ist bekannt. Dieses Risiko wird von den Eltern bei der Entscheidung zur künstlichen Befruchtung in Kauf genommen. Nicht selten fühlen sie sich im Falle einer entstandenen Mehrlingsgravidität doch überfordert und äußern den Wunsch nach fetaler Reduktion, was nicht zuletzt den behandelnden Arzt in einen Gewissenskonflikt bringt.

Es wird auch durch das immer größere Wissen über die Risiken und Bedürfnisse von Mehrlingen während der Schwangerschaft, Peri- und Neonatalperiode die klinische Betreuung von Drillingsmüttern und –kindern verbessert – was in Folge ihr Outcome hebt und zu erfolgreicherem Entwicklungsverläufen führt - was Fetozid in dem heute praktizierten Ausmaß nicht mehr rechtfertigt! Dies wird auch durch die Outcome-Daten unserer Drillinge untermauert.

4.c. NEONATALE ERKRANKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN

Insgesamt gab es wenige schwere neonatale Erkrankungen bei den Drillingen der Studie. Lungenreifungsstörungen wie RDS kamen zwar häufig vor, waren aber vor allem durch die Frühgeburtlichkeit der Drillinge verursacht und gut zu behandeln.

Interessant ist, dass männliche Kinder deutlich häufiger von diesen Lungenerkrankungen betroffen waren. Das ist auch in der Literatur bei „Einlingen“ bekannt und zeigte sich hier ebenfalls bei den Drillingen. Der Krankheitsverlauf unterschied sich allerdings nicht von dem der weiblichen Erkrankten, auch die Genesung war ebenso erfolgreich.

Was Beatmungskomplikationen betrifft so ist erfreulicherweise zu sagen, dass trotz einer hohen Beatmungsnotwendigkeit der Frühgeborenen (69,8 Prozent der Drillinge) kaum Probleme dadurch entstanden. Nur bei 3,3±15 Prozent wurden Komplikationen (im Sinne eines Air leak Syndromes, siehe Kapitel „3.f BPD und Beatmungskomplikationen“.) festgestellt.

In der Literatur werden bei 30 Prozent aller Frühgeborenen Apnoe-Syndrome beschrieben (13). In der Studie wurde bei 37,2 Prozent aller Frühgeborenen diese Erkrankung festgestellt, was sich von dem in der Literatur beschriebenen Werten nicht sehr stark unterscheidet. Weiters findet man in der Literatur, dass bei über 80 Prozent aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g ein Apnoesyndrom auftritt (13). In der Studie wurde bei 67±7 Prozent der Drillinge mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g ein Apnoe-Syndrom diagnostiziert. Damit wäre - bezogen auf das Geburtsgewicht - bei den untersuchten Drillingen weniger oft ein Apnoe-Syndrom festgestellt worden als es bei einem in der Literatur beschriebenen Normalkollektiv der Fall ist.

Schwere Erkrankungen wie Hirnblutungen und Leukomalazie traten selten auf. In der Literatur (15) wird beschrieben, dass die Inzidenz von PVL unter 10% liegt. Von den untersuchten Drillingen des LKH Graz hatte kein einziges Kind diese Erkrankung!

Die Literatur (15) besagt, dass 15% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1000g an ROP erkranken. In diese Hochrisikogruppe mit derart niedrigem Geburtsgewicht fiel bei den untersuchten Drillingen nur ein einziges Kind, bei diesem wurde eine ROP diagnostiziert. Wir hatten eine Inzidenz von nur 2,3%. Das betroffene Kind kam mit einem Gewicht von 610g auf die Welt. Es wurde engmaschig kontrolliert. Ab dem Alter von 24 Monaten waren keine augenärztlichen Probleme mehr verzeichnet.

Laut Literatur erkranken Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g zu 2-9 Prozent an einer NEC (13). Bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g werden sogar bis zu 50 Prozent angegeben.

In meiner Studie gab es im Vergleich dazu kein einziges Kind mit einer NEC. Es gab einen Krankheitsfall mit einer unkomplizierten Enterokolitis, die aber gut

behandelt werden konnte – und dieses Kind hatte ein Geburtsgewicht von über 1500g.

4.d. ENTWICKLUNGSVERLAUF

Die Entwicklung der Drillinge verlief sehr gut. Auch Kinder, die eher komplizierte Neonatalperioden durchleben mussten, entwickelten sich meist sehr positiv in den ersten 2 Lebensjahren. Bei unerwartet wenigen wurden Entwicklungsrückstände festgestellt. Wenn es welche gab, dann meist im Zusammenhang mit Cerebralpareesen. Aber auch hier konnte man in den Aufzeichnungen der regelmäßig stattgefundenen Kontrollen stetige Verbesserungen sehen, so dass der Gesundheits- und Entwicklungszustand der Kinder im Alter von rund 24 Monaten durchwegs zufriedenstellend war. Dies ist auch zum Großteil auf die gute neonatale und pädiatrische Betreuung der Kinder zurückzuführen. Besonders bei Frühgeborenen ist die neonatale Versorgung entscheidend und kann das spätere Outcome maßgeblich beeinflussen. Früh erkannte Auffälligkeiten müssen nicht immer bleibende neurologische oder intellektuelle Schäden bedeuten; oft bilden sie sich bis zum 5. Lebensjahr spontan zurück (13).

Weiters spielen familiäre und sozio-ökonomische Faktoren (zum Beispiel Bildungsstand und sozialer Status der Eltern, soziales Umfeld) eine große Rolle in den einzelnen Fällen und können den individuellen Entwicklungsverlauf der Kinder maßgeblich fördern und verändern. So können durch besonders gute Betreuung und individueller Förderung bei kognitiven Rückständen große Erfolge erzielt werden und auch sprachliche Schwierigkeiten verbessern. Cerebrale Defekte können so mit zunehmendem Lebensalter in einem gewissen Ausmaß kompensiert werden. Besonders wichtig ist daher die genaue Information, Beratung und Beistand der Eltern von Frühgeborenen mit Entwicklungsrückständen.

Bezüglich der Langzeitentwicklung der Drillinge ist keine genaue Aussage möglich, da der Beobachtungszeitraum nur rund 24 Monate betrug. Verhaltensauffälligkeiten und Intelligenzdefekte können noch nicht sicher festgestellt werden. Dafür wäre eine Auswertung ihrer Entwicklungsprotokolle zum

Beispiel bis zum Schulanfang interessant. Generell kann man aber den Aufzeichnungen aus den Entwicklungskontrollen entnehmen, dass diese auch bei Kindern mit Entwicklungsrückständen zur Zufriedenheit verliefen und die Kinder Fortschritte zeigten.

Alles in allem lässt der Faktor „Drillingsgravidität“ allein keine prognostische Aussage über einen schlechten oder benachteiligten Entwicklungsverlauf zu.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Pia Mayerhoff: **Postnatale Entwicklung von Drillingen**. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin in dem Fachbereich Medizin der Universitätsklinik Hamburg 2002
2. *Journal of Medical Ethics* 1996; 22: 304-308 Alison Hall*: **Selective reduction of pregnancy: a legal analysis**
3. Jung Ryeol Lee,^{*} Seung-Yup Ku,^{*†} Byung Chul Jee,^{*} Chang Suk Suh,^{*†} Ki Chul Kim,[‡] and Seok Hyun Kim^{*†}. **Pregnancy Outcomes of Different Methods for Multifetal Pregnancy Reduction: A Comparative Study**
4. M. Monset-Couchard, O de Bethmann, J-P Relier. **Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets**. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F310–F314. doi: 10.1136/adc.2002.021626
5. Kirin Suri, Vineet Bhandari, Trudy Lerer, Ted S. Rosenkrantz, Naveed Hussain. **Morbidity and Mortality of Preterm Twins and Higher-Order Multiple Births**. *Journal of Perinatology* 2001; 21:293 – 299.
6. N.T. Wörnera, J. Perapoch López, J. Sánchez de Toledo Sanchoa, T. Higuera Sanza, A. Fina Martía, S. Salcedo Abizanda. **Evolución neonatal de los recién nacidos trillizos (desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria)**. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 213 – 217.
7. Arnold Pollak, Robert Birnbacher. **Zukünftige Perspektiven der Neonatologie**. 30 Jahre Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin: 30 Jahre ÖGfPPM.
http://www.perinatal.at/sites/rueckblick_pollak.html (26.09.2009)
8. Alexander Strauss, Susanne Müller-Egloff, Ivo Markus Heer, Christian Dannecker, Hermann Hepp. **Diagnostik und Prophylaxe der**

Cervixinsuffizienz in der Mehrlingsschwangerschaft. Gynäkologisch-
geburtshilfliche Rundschau 2003;43:91-97 (DOI: 10.1159/000069160)

9. Antonio A. Zuppa, Antonio Scorrano, Francesco Cota, Vito D'Andrea, Annalisa Fracchiolla, Costantino Romagnoli. **Neonatal outcomes in triplet pregnancies: assisted reproduction versus spontaneous conception.** *Journal of Perinatal Medicine.* Band 35, Heft 4, Seiten 339–343, ISSN (Online) 03005577, ISSN (Print) 16193997, DOI: 10.1515/JPM.2007.066, August 2007.
10. Baron IS., Litman FR., Ahronovich MD, Larson JC. **Neuropsychological outcomes of preterm triplets discordant for birthweight: a case report.** *Clin Neuropsychol.* 2007 Mar;21(2):338-62.
11. Luke B., Brown MB, Hediger ML, Misiunas RB, Anderson E. **Perinatal and early childhood outcomes of twins versus triplets.** *Twin Res Hum Genet.* 2006 Feb;9(1):81-8.
12. MLP Duale Reihe, Friedrich Carl Sitzmann. **Pädiatrie.** 3. Auflage. 2007 Georg Thieme Verlag KG
13. Koletzko. **Kinder- und Jugendmedizin.** 13. Auflage. 2007 Springer Medizin Verlag Heidelberg
14. R. Kerbl, R. Kurz, R. Roos, L. Wessel. **Checkliste Pädiatrie.** 3. Auflage. 2007 Georg Thieme Verlag KG
15. M. Obladen, R.F. Maier. **Neugeborenenintensivmedizin.** Evidenz und Erfahrung. Unter Mitarbeit von W. Barthlen und B. Stiller. 7. Auflage. 2006 Springer Medizin Verlag Heidelberg

16. C. Kohlhauser, R. Fuiko, S. Brandstetter, A. Panagl, C. Kathkouda, N. Haiden, A. Pollak. **Der Einfluss prä-, peri- und neonataler Risikofaktoren auf die Entwicklung von Very-Low-Birth-Weight-Kindern im ersten Lebensjahr.** *Geburtsh. Frauenheilk.* 2001; 61: 692-699
17. M.K. Al-Yatama, M. Al Essa, A.E. Omu, I. Al-Shamali, P. Egbase, N. Rashwan. **Effect of Repeated Doses of Dexamethasone on the Incidence and Severity of Respiratory Distress Syndrome in Multifetal Gestation between 24 and 34 Weeks.** *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2001; 52: 26-33..
18. Emmanuel C. Quist-Therson, Terri L. Myhr, Arne Ohlsson. **Antenatal Steroids to prevent Respiratory Distress Syndrome: Multiple Gestation as an effect modifier.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1999; 78: 388-392.

6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Mehrlingsgeburten in Österreich nach Statistik Austria zw. 1991-2005	5
Abbildung 2 Drillingsgeburten in Österreich nach Statistik Austria zw. 1991-2005	5
Abbildung 3 Drillingsgeburten im LKH Graz 1990-2006.....	6
Abbildung 4 Anteil der Frühgeborenen an den Geburten in Graz zw. 1999-2006	7
Abbildung 5 Anteil der Frühgeborenen < 37. SSW am LKH Graz im Jahr 1999 und 2006.....	7
Abbildung 6 Verteilung Einlinge – Zwillinge – Drillinge an den Geburten des LKH Graz 1999-2006. 8	
Abbildung 7 Zusammenhang von In-vitro-Fertilisation und Drillings-SS in der Studie	8
Abbildung 8 Vollständigkeit der Daten der untersuchten Drillinge	22
Abbildung 9 GA und GG der Drillinge.....	26
Abbildung 10 Massigkeit der Drillinge	27
Abbildung 11 Geburtsgewichte der untersuchten Drillinge	28
Abbildung 12 Korrelation zwischen GG und Alter der Drillinge	28
Abbildung 13 RDS-Vorkommen bei den untersuchten Drillingen.....	30
Abbildung 14 Vorkommen von RDS bei männl. vs. weibl. Drillingen.....	31
Abbildung 15 Gestationsalter der an RDS erkrankten Kinder	32
Abbildung 16 Steroidgabe bei den untersuchten Drillingen	33
Abbildung 17 Entwicklungsbefunde der Drillinge	42
Abbildung 18 Behinderungsgrade der Drillinge	43
Abbildung 19 Mortalität der Drillinge	45
Abbildung 20 Länge der stationären Aufenthalte.....	47
Abbildung 21 Korrelation zwischen GA und stationärem Aufenthalt.....	47

7. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Aufgetretene SS-Komplikationen bei den untersuchten Frauen (n=30)	25
Tabelle 2 Primäre und sekundäre Sectio zwischen 1990 und 2006	25
Tabelle 3 IVH/PVH bei den untersuchten Drillingen	37
Tabelle 4 Sepsis - Unterteilung klinische Sepsis vs. positive Blutkultur	38
Tabelle 5 OP-Indikationen bei den untersuchten Drillingen (n=43)	40
Tabelle 6 Cerebralparesen	42
Tabelle 7 Häufigkeit der Krankheitsbilder bei den Drillingen der Studie (n=43)	48

Curriculum vitae

Name:	Brandner Anna
Geburtsdatum:	15. Juli 1986
Geburtsort:	Graz
Adresse:	Petri Au 15
Telefon:	+43650/6161886
Email:	anna.brandner@gmx.at
Staatsbürgerschaft:	Österreich

<u>Schulbildung:</u>	1992-1996	Volksschule in Graz
	1996-2004	Bundesrealgymnasium Petersgasse mit abschließender Matura, derweil zweimaliger Sprachtausch mit Viareggio/Italien
	seit 2004	Studentin der Medizinischen Universität Graz

<u>Med. Ausbildung:</u>	2004	Landeskrankenhaus Graz: <i>Abteilung für Psychiatrie (Famulatur 3 Wochen)</i>
	2006	Lehrpraxis für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz (Famulatur 1Monat)
	2007	Landeskrankenhaus Graz: <i>Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (Famulatur 2 Wochen)</i>
	2007	Landeskrankenhaus Graz: <i>Abteilung für Neurologie (Famulatur 2 Wochen)</i>
	2008	Hospital Morales Mesenguer, Murcia, Spanien <i>Abteilung für Chirurgie (Auslandsfamulatur 1 Monat)</i>

Landeskrankenhaus Graz:

Abteilung für Orthopädie (Famulatur 1 Monat)

seit 2008 Mitarbeit an Studien an der Gebärklinik und
Kinderklinik des LKH Graz

2009 Auslandssemester an der Universidad de
Barcelona/Hospital Clinic, Spanien;

inkl. mehrwöchiger Praktika an den Abteilungen
für Dermatologie, HNO und Allgemeinmedizin

2009 Diplomarbeit an der Neonatologischen
Intensivstation des LKH Graz

Sprachkenntnisse:

Englisch, Italienisch, Spanisch fließend in
Sprache und Schrift

Catalá gute Kenntnisse

Weitere Kenntnisse:

Gute EDV-Kenntnisse