



Medizinische Universität Graz

Neonatales Outcome in Fällen schwerer Präeklampsie in Abhängigkeit vom Entbindungszeitpunkt

Eine retrospektive Untersuchung

Dissertation

vorgelegt von Ruth Poglitsch

Betreuer: ao. Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani

2010

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Ruth Poglitsch, geboren am 14. Dezember 1974 in Wien erkläre, dass ich meine Dissertation selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,

dass ich meine Dissertation bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe.

Graz, 30.03.2010



Ruth Poglitsch

DANKSAGUNG

In der Verfassung dieser Dissertation wurde ich von vielen Menschen unterstützt und gefördert.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani danke ich, dass er mir den Eintritt in die Arbeitsgruppe ermöglichte und mich während der Arbeit betreut hatte.

Die tatkräftige Unterstützung und Führung des Teams bewerkstelligten Herr OA Dr. Manfred Mörtl und Herr Univ.-Prof. Dr. Dietmar Schlembach, die mit Geduld und Hingabe Hindernisse aus dem Weg geräumt hatten und mir beigestanden haben. Frau Dr. Ioana Hamat danke ich für die Erhebung der Daten auf der kindlichen Seite und Frau Dr. Ulrike Rattinger, Frau cand. med. Anna Dobi jener der Mütter. Durch diese vielen Stunden der konzentrierten Zusammenarbeit wurde es mir erst ermöglicht, jene große Fülle an Daten zu bewältigen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. Manfred Danda, der mich in Fragen der Neonatologie beraten hatte. Seine engagierte Betreuung, sein unkompliziertes Vorgehen und seine jederzeitige Bereitschaft zu Besprechungen waren mir sehr hilfreich!

Ich danke zuletzt meiner Familie, die mich jederzeit und bedingungslos unterstützt hatte, meiner Mutter für ihre tatkräftige Hilfe in dieser intensiven Zeit und meinem Vater für die Jahre davor, die mir mein Studium ermöglicht hatten. Mein Dank gilt DI DI Dr. Michael Hinterberger, der mich vor allem mit seinen EDV-Kenntnissen unterstützt hatte. Ein spezieller Dank gilt auch meinen engen Freunden, die mich in dieser Zeit immer wieder mit ermutigenden Worten bestärkt haben. Ein letzter Dank gilt meinem Gott und Heiland, der mich durch die Zeit meines Studiums begleitet hatte und dem ich in den letzten Monaten in der Natur auf wunderbare Weise neu begegnen durfte.

Zusammenfassung

Neonatales Outcome in Fällen schwerer Präeklampsie abhängig vom Entbindungszeitpunkt. Eine retrospektive Untersuchung.

Poglitsch RK, Hamat IC, Rattinger U, Lang U, Giuliani A, Mörtl MG, Danda M, Schlembach S

Einleitung: Die Inzidenz der Präeklampsie in Österreich wird in der Literatur mit 5% aller Schwangerschaften angegeben. Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist das Outcome von Neugeborenen in Fällen mütterlicher schwerer Präeklampsie in Abhängigkeit zur Therapie der mütterlichen Erkrankung zu beschreiben.

Studiendesign: In einer retrospektiven Untersuchung wurde das neonatale Outcome von 585 Kindern untersucht, deren Mütter während der Schwangerschaft an arteriellem Hypertonus erkrankt waren. Die Fälle wurden aus den Daten aller Geburten zwischen Januar 1999 und Dezember 2005 der Universitätsklinik Graz, Abteilung für Geburtshilfe und der Schwerpunktambulanz Landeskrankenhaus Klagenfurt, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, mittels Abfragen elektronischer Datenbanken identifiziert. Die Klassifikation der Hypertonie in der Schwangerschaft wurde mittels des „Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy“ (Am J Obstet Gynecol 2000; 193:785-99) vorgenommen. Die Mütter mit schwerer Präeklampsie wurden nach ihrer Behandlung und ihrem Entbindungszeitpunkt in drei Gruppen eingeteilt: Entbindung innerhalb der ersten 24 Stunden, Entbindung innerhalb 24 bis 48 Stunden und die Stabilisierungs- und Prolongationsgruppe mit Entbindung später als 48 Stunden. Weiters erfolgte eine Einteilung nach der Dauer der Schwangerschaft: Reife Neugeborene (37+0 - 41+6), unreife Neugeborene (32+0 - 36+6) und sehr unreife Neugeborene (24+0 - 31+6). Dadurch sollte die mögliche Belastung durch die Entzündungsmediatoren der mütterlichen Erkrankung herausgefiltert werden. Das neonatale Outcome wurde am ersten Tag, in der frühen Neugeborenenperiode (erste Lebenswoche), in der späten Neugeborenenperiode (erster Lebensmonat) und bei Entlassung untersucht. Drei Hauptfaktoren können das Outcome von Neugeborenen bei dieser Erkrankung beeinflussen: Die Frühgeburtlichkeit, die Wachstumsretardierung (SGA) und eine hypothetische Mediatorenbelastung durch die mütterliche Erkrankung.

Ergebnisse: Die Häufigkeit der schweren Präeklampsie betrug 0,58% (166 Mütter). Eine milde Präeklampsie wurde in 0,1% der Fälle beobachtet. Bei schwerer Präeklampsie der Mutter wurde die Indikation zur Entbindung bei reifen Kindern in 64%, bei unreifen in 67% und bei sehr unreifen Frühgeborenen in 73% der Fälle gestellt. In der Gruppe der reifen Neugeborenen findet sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlung der mütterlichen Erkrankung und dem Outcome des Neugeborenen. In der Gruppe der unreifen Frühgeborenen findet sich bezüglich der ersten rektal gemessenen Temperatur in der aggressiv behandelten Patientinnengruppe eine signifikant erniedrigte Temperatur ($p=0.037$) gegenüber Patientinnen, deren Schwangerschaft prolongiert wurde. In der Gruppe der sehr unreifen Neugeborenen von Patientinnen, die stabilisiert wurden, findet sich darüber hinaus ein signifikant erniedrigter pH - Wert der Nabelschnurarterie ($p=0.0001$). Im ersten Lebensmonat zeigt sich bei sehr unreifen Neugeborenen in der Gruppe der stabilisierten Patientinnen eine signifikant erhöhte Intubationsdauer ($p=0.048$).

Diskussion: Die Inzidenz der milden und schweren Präeklampsie ist möglicherweise wesentlich geringer als bisher angenommen, wenn die Kriterien des „Report of National High Blood Pressure in Pregnancy und des American College of Obstetrician and Gynecologists“ oder die des "American College of Obstetrician and Gynecologists", die sogenannte Mississippi-Klassifikation zur Diagnostik angewendet werden. Bei reifen Neugeborenen fällt der Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf das Outcome des Neugeborenen weg und damit ist der mögliche Einfluss einer hypothetischen Mediatorenbelastung durch die mütterliche Erkrankung gut zu beurteilen. Den Ergebnissen zufolge hat die Behandlung bei reifen Neugeborenen keinen Einfluss auf das neonatale Outcome. Bei unreifen Frühgeborenen kommt es in der Gruppe der aggressiv behandelten Patientinnen häufiger zu einer niedrigen rektalen Temperatur des Neugeborenen. Bei sehr unreifen Neugeborenen findet sich in der Gruppe der stabilisierten Patientinnen häufiger ein stark erniedrigter pH - Wert der Nabelschnurarterie und eine erhöhte Intubationsdauer. Allerdings beruht die Datenlage in dieser Altersgruppe auf sehr geringen Fallzahlen, wodurch das Ergebnis nur eingeschränkt beurteilbar ist.

Die Prolongation der Schwangerschaft zur Senkung der Frühgeburtlichkeit bei sehr unreifen Neugeborenen ist eine Option. In der Gruppe der unreifen Neugeborenen dürfte der Aufwand einer Prolongation aus kinderärztlicher Sicht gegenüber der reinen Stabilisierung der Mutter nicht gerechtfertigt sein. Die Stabilisierung der Mutter im Sinne einer Reduktion der Mediatorenbelastung hat in der Gruppe der reifen Neugeborenen keinen Einfluss auf das frühkindliche Outcome.

Abstract

Neonatal Outcome in Cases of Severe Preeclampsia Remote from Term. A Retrospective Study.

Poglitsch RK, Hamat IC, Rattinger U, Lang U, Giuliani A, Mörtl MG, Danda M, Schlembach S

Objective: The incidence of preeclampsia in Austria is about 5 % of all pregnancies. The aim of this retrospective analysis is to describe the outcome of neonates in cases of severe maternal preeclampsia in relation to the treatment of the maternal disease.

Study design: In a retrospective study we investigated the neonatal outcome of 585 newborns delivered by mothers suffering from arterial hypertension during pregnancy. The cases were identified by querying the electronic databases of the Department of Obstetrics at the Medical University Graz and of the Department of Obstetrics and Gynecology at the tertiary care centre Klagenfurt for all reported deliveries between January 1999 and December 2005. Classification of hypertension during pregnancy was conducted according to the “Report of National High Blood Pressure Education Program, Working Group on High blood Pressure in Pregnancy” (Am J Obstet Gynecol 2000; 193:785-99). Mothers with severe preeclampsia were divided into three groups based on their treatment and delivery duration: the aggressive treatment group with delivery within 24 hours, the stabilization group with delivery between 24 and 48 hours and the stabilization and prolongation group with delivery after 48 hours. Further classification was performed according to the duration of pregnancy: mature neonates (37+0 – 41+6), premature neonates (32+0 – 36+6) and very premature neonates (24+0 – 31+6). This was to filter out the potential exposure to inflammatory mediators of the maternal disease. Neonatal outcome was evaluated on the first day, in the early outcome period (first postnatal week), late outcome period (first postnatal month) and at discharge from hospital. Three main factors can affect the outcome of the newborn in this disease: premature birth, SGA and a hypothetic exposure to maternal mediators.

Results: The incidence of severe preeclampsia was 0.58% (166 mothers). Mild preeclampsia was observed in 0.1% of the cases. In mothers with severe preeclampsia the indication for delivery was given in 64% of the cases for mature pregnancies, 67% for immature pregnancies and 73% for very immature pregnancies. Within the group of mature neonates no statistically significant link could be found between the treatment of the maternal disease and the outcome of the neonate. In the group of immature neonates (32+0 – 36+6 weeks of gestation) a significantly lower rectal temperature ($p=0.037$) was found in the group of patients who were treated aggressively compared to patients whose pregnancy was prolonged. Furthermore, significantly lower umbilical artery pH value ($p=0.0001$) was found in the group of very immature neonates of mothers treated with stabilization. In the first month of life the group of very immature neonates in the group of stabilised patients showed a significantly higher duration of intubation ($p=0.048$).

Discussion: The incidence of mild and severe preeclampsia is possibly considerably lower than previously assumed when applying the criteria of the “Report of National High Blood Pressure in Pregnancy” Am J Ostet Gynecol 2000 or of the “American College of Obstetrician and Gycecologists” 1996, the so-called Mississippi Classification, for diagnostics. In mature neonates, prematurity has no influence on the outcome. Therefore, the possible influence of a hypothetic exposure to inflammatory mediators through the maternal

disease can be well estimated. According to the results, the treatment of mature neonates has no influence on the neonatal outcome. Immature neonates in the group of aggressively treated patients more frequently show a lower rectal temperature. Very immature neonates of the group of stabilised patients more often have a significantly lower pH value of the umbilical artery and a longer duration of intubation. These results, however, are based on a very small number of cases in this age group and can therefore be evaluated to a limited degree only.

In very immature newborns the prolongation of pregnancy to reduce morbidity is an option. The efforts for prolongation in the group of immature neonates do not seem to be justified from the paediatric point of view in relation to the stabilization of the mother. In the group of mature neonates the stabilization of the mother to reduce the exposure to inflammatory mediators has no influence on the neonatal outcome.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und theoretische Grundlagen der Präeklampsie	4
1.1 Epidemiologie der Präeklampsie	6
1.2 Definitionen und diagnostische Kriterien der Präeklampsie	6
1.3 Management der schweren Präeklampsie	8
2 Definitionen neonataler Begriffe	10
3 Theoretische Grundlagen und pathophysiologische Zusammenhänge des neonatalen Outcomes	11
3.1 Allgemeine Definitionen	11
3.2 Outcome zum Zeitpunkt der Geburt	12
3.2.1 Allgemeine Bemerkungen über kindliche Daten am Tag der Geburt	12
3.2.2 APGAR	12
3.2.3 Arterieller Nabelschnur pH-Wert	13
3.2.4 Arterielle Hypotension des Neugeborenen	15
3.2.5 Thermoregulation des Neugeborenen	16
3.2.5.1 Hypothermie	18
3.2.5.2 Hyperthermie	20
3.2.5.3 Thermoneutralzone	20
3.2.6 Wachstumsretardierung und Geburtsgewicht bei Präeklampsie	22
3.2.6.1 Definitionen des Geburtsgewichtes	23
3.2.6.2 Epidemiologie	26
3.2.7 Pulmonale Erkrankung am ersten Lebenstag	26
3.2.7.1 Atemnotsyndrome	29
3.2.7.2 Transitorische Tachypnoe des Neugeborenen	29
3.2.7.3 Definition des IRDS	30
3.2.7.4 Therapeutische Strategien	30
3.2.7.5 Epidemiologie des IRDS	31
3.2.7.6 Prognose des IRDS	32
3.3 Early Outcome - Frühe Neugeborenenperiode	32
3.3.1 Allgemeine Bemerkungen zu kindlichen Daten in der ersten Woche post partum	32
3.3.2 Early Onset Sepsis	33
3.3.2.1 Definitionen und Parameter der Sepsis beim Neugeborenen	33
3.3.2.2 Epidemiologie der Early Onset Sepsis	33
3.3.2.3 Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik bei Early Onset Sepsis	34
3.3.2.4 Therapeutische Strategien	35

3.3.3 Neurologisches Outcome	35
3.3.3.1 Epidemiologie des neurologischen Early Outcome	36
3.3.3.2 Pathophysiologische Mechanismen neuronaler Hämorrhagien	36
3.3.3.3 Prognosen bei neurologischen Erkrankungen in der 1. Woche postpartal	38
3.3.4 Mekoniumtransportstörungen	38
3.3.5 Icterus neonatorum (gravis)	38
3.3.5.1 Definitionen und Epidemiologie	39
3.3.5.2 Pathophysiologie	39
3.3.5.3 Diagnostik, Klinik und Prognose	41
3.3.5.4 Therapeutische Strategien	43
3.4 Late Outcome - Späte Neugeborenenperiode	44
3.4.1 Late Onset Sepsis (LOS)	45
3.4.1.1 Definitionen der LOS	46
3.4.1.2 Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik der LOS	47
3.4.1.3 Therapeutische Strategien	48
3.4.2 Pulmonale Erkrankungen und Beatmung im ersten Lebensmonat	49
3.4.2.1 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	49
3.4.2.2 Definitionen von Beatmung in der vorliegenden Studie	50
3.4.3 Frühgeborenenanämie (FGA)	51
3.4.3.1 Pathophysiologie und Therapie der FGA	51
3.5 Entlassungsstatus des Kindes	52
3.5.1 Dauer des stationären Aufenthalts	53
3.5.2 Dauer der Intensivmedizinischen Therapie	53
3.5.3 Gewicht bei Entlassung abhängig vom Gestationsalter	53
4 Ziel der Arbeit	55
5 Methodik	56
5.1 Retrospektive Untersuchung der Mütter	56
5.2 Retrospektive Untersuchung der Neugeborenen	56
5.3 Statistik	60
6 Ergebnisse	61
6.1 Allgemeine Vorbemerkungen	61
6.2 Demographische Daten der Mütter	63
6.3 Outcome am ersten Lebenstag	70

6.3.1 Daten des ersten Lebenstages	72
6.4 Early Outcome - Frühe Neugeborenenperiode	73
6.4.1 Daten der ersten Lebenswoche	74
6.5 Late Outcome - Späte Neugeborenenperiode	75
6.5.1 Daten des ersten Lebensmonats	76
6.5.2 Respiratorisches Outcome	78
6.6 Entlassungsstatus des Neugeborenen	79
6.6.1 Daten bei Entlassung	80
7 Diskussion	82
8 Abbildungsverzeichnis	85
9 Tabellenverzeichnis	86
10 Abkürzungsverzeichnis	87
11 Literaturverzeichnis - References	89

1 Einleitung und theoretische Grundlagen der Präeklampsie

Präeklampsie ist eine ausschließlich beim Menschen vorkommende Erkrankung in der Schwangerschaft. Sie ist durch eine pathologische, entzündliche Gefäßreaktion auf die Plazenta charakterisiert, die mit einem steigenden systemischen Gefäßwiderstand, einer verstärkten Thrombozytenaggregation, einer Aktivierung der Blutgerinnung und einer endothelialen Dysfunktion im mütterlichen Organismus einher geht.¹

Klinisch wirken sich sowohl mütterliche als auch fetale Faktoren auf das neonatale Outcome aus. Bei der Mutter dominieren Hypertonus und Proteinurie mit oder ohne weitere Organbeteiligungen (z.B. Leber). Beim Fetus wird die Klinik vor allem durch die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR),¹ die Frühgeburtlichkeit² und eine mögliche Mediatorenbelastung durch die entzündliche Erkrankung der Mutter bestimmt.

Die fetale Wachstumsretardierung wird nach der Geburt mit den Perzentilen von Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang als "small for gestational age" (SGA), "appropriate for gestational age" (AGA) und "large for gestational age" (LGA) festgelegt.

Die Frühgeburtlichkeit ergibt sich häufig aus einer maternalen Indikation zur Beendigung der Schwangerschaft. Sie bedeutet ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Morbidität der Neugeborenen in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt.

Der Einfluss mütterlicher Entzündungsmediatoren auf das neonatale Outcome wurde noch nicht untersucht. Dieser könnte bei abwartendem Management geringer sein, als bei aggressivem Management. Zu den Problemen des Neugeborenen, die besonders mit erhöhten Entzündungsparametern einhergehen, zählen Atemstörungen und die Early Onset Sepsis.

Folgende Faktoren wirken sich auf das neonatale Outcome aus:³

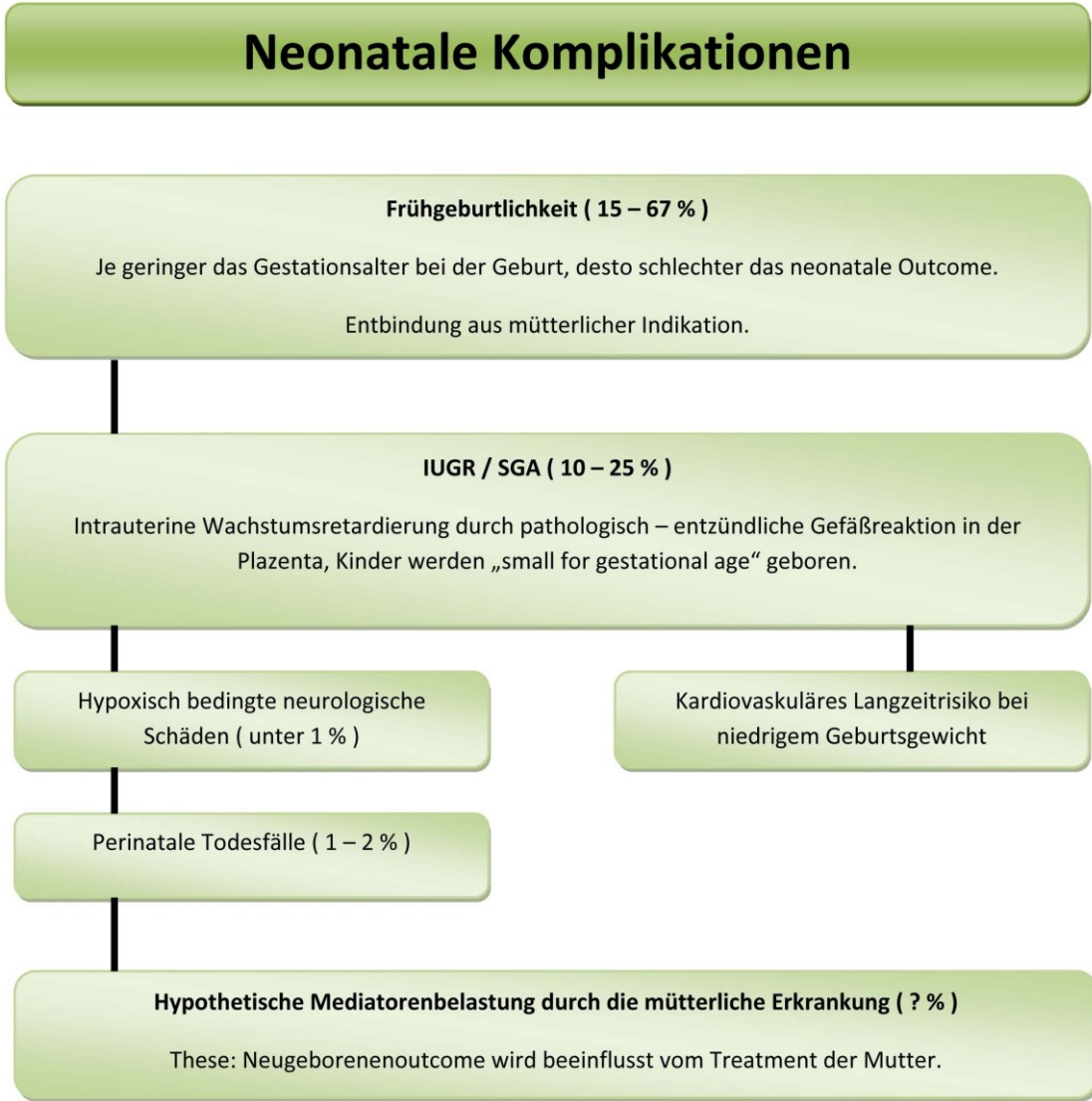


Abbildung 1: Einflußfaktoren auf das Neonatale Outcome bei Präeklampsie nach Sibai et al. 2005³

Die Größe des Risikos hängt vom Zeitpunkt der Diagnose während der Schwangerschaft, vom Gestationsalter bei Geburt und von der Schwere der mütterlichen Erkrankung, sowie von zusätzlichen assoziierten Risikofaktoren ab.³

Die Inzidenz von Frühgeburten liegt in den entwickelten Ländern bei 5-9%, in den USA bei 12-13%. Die Frühgeborenenrate ist in den meisten Industriestaaten vor allem durch die Steigerung von Mehrlingsschwangerschaften auf Grund der zunehmenden Anwendung von Methoden der assistierten Reproduktion gestiegen. Häufige Ursachen und Indikationen für Entbindungen in frühen Schwangerschaftswochen schließen die Präeklampsie, Eklampsie und die intrauterine Wachstumsretardierung ein.⁴

Weitere fetale Symptome sind Oligohydramnion und eine abnorme Oxygenierung des Feten.¹

Klinisch kann die Präeklampsie nach dem Zeitpunkt des Auftretens in "preterm" bei einem Gestationsalter bis 36+6 oder "term" ab der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche eingeteilt werden. Während sich die früh auftretende Präeklampsie von einer abnormen Reaktion auf die Implantation der Plazenta in das Endometrium herleiten lässt, stellt die Präeklampsie in der reifen Schwangerschaft eine Kombination von Bedingungen mit geringgradiger Plazentabeteiligung und einer hypertensiven Reaktion auf die Belastung durch die Schwangerschaft dar.⁵

Der Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung im Rahmen der frühen Präeklampsie wird in der Literatur unterschiedlich erwähnt. Die Präeklampsie tritt frühestens in der 20. Gestationswoche auf.⁶

1.1 Epidemiologie der Präeklampsie

In den westlichen Industriestaaten liegt die Inzidenz der Präeklampsie bei gesunden Nulliparae zwischen 2% und 7%,⁷ bei Zwillingsschwangerschaften bei 14%⁸ bei bestehender Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft bei 18%.⁹

Nulliparae entwickeln unter den Risikofaktoren präexistenter arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas oder Mehrlingsschwangerschaft in 22,3% (19,8-24,9) eine Präeklampsie. Multiparae mit diesen Risikofaktoren und zusätzlicher vorangegangener Präeklampsie erkranken in 52,2% (46,3-57,9) der Fälle. Eine frühe Präeklampsie wurde bei 34% (28,3-40,0) der erkrankten Nulliparae und bei 50% (37,5-63,4) der Multiparae von diesen Faktoren begleitet. Bei Nulliparae mit schwerer Präeklampsie wurden diese Risikofaktoren bei 23%, bei Multiparae in 59% der Fälle beobachtet. Übergewicht stellt ein Risiko von 15-17% für eine frühe Präeklampsie dar.¹⁰

Risikofaktoren für spontane Frühgeburten sind eine Frühgeburt in der Vorgeschichte, schwarze Rasse, periodontale Erkrankungen und ein geringer BMI der Mutter.⁴

1.2 Definitionen und diagnostische Kriterien der Präeklampsie

Die diagnostischen Kriterien dieser Erkrankung und ihrer Subtypen sind bis heute nicht³ standardisiert¹¹ oder ausreichend definiert worden. Die Definition der Präeklampsie unterscheidet sich von Land zu Land und wurde in der Vergangenheit mehrmals geändert. Im Jahre 2000 wurden neue Kriterien definiert. Seitdem existiert bezüglich der Definition der Präeklampsie eine Übereinkunft zwischen einigen internationalen Studiengruppen. In der vorliegenden Studie wurde wie in den meisten Veröffentlichungen der letzten Jahre der „Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy“ zur retrospektiven Diagnostik der Mütter als Definition verwendet.³

Präeklampsie ist definiert als Hypertonie in der Schwangerschaft mit Proteinurie.

1. Chronischer Hochdruck mit systolischem Druck über 140 und diastolischem Druck von mindestens 90 mmHg vor der 20. Gestationswoche
2. Schwangerschaftshochdruck (PIH) über 140 / 90 mmHg nach der 20. Gestationswoche
3. Präeklampsie = PIH + Proteinurie über 300 mg/dl im 24-Stunden-Harn
4. Eklampsie = Präeklampsie + Krampfgeschehen

Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (PIH) wird definiert als systolischer Blutdruck von mindestens 140mmHg und einem diastolischen Blutdruck von mindestens 90 mmHg bei mindestens zwei unabhängigen Messungen mit mindestens 6 Stunden Abstand zu einander, nach der 20. Schwangerschaftswoche. Beide Blutdruckmessungen dürfen nicht länger als 7 Tage von einander entfernt sein.¹

Die schwere Präeklampsie wurde nach folgenden Kriterien des American College of Obstetrician and Gynecologists (1996) diagnostiziert:

1. Systolischer Blutdruck über 160 - 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck über 110 mmHg
2. Proteinurie über 5g/dl
3. Oligurie mit unter 500ml pro Tag
4. Neurologische, zerebrale und visuelle Symptome
5. Lungenödem
6. Krampfgeschehen
7. Leberfunktionsstörung unklarer Genese
8. Thrombozytopenie
9. IUGR und Oligohydramnion
10. Erhöhtes Serumkreatinin
11. Schmerzen im epigastrischen Raum bzw. dem rechten oberen Bauchquadranten

Eine schwere Präeklampsie liegt vor, wenn der systolische Blutdruck mindestens 160mmHg und/oder der diastolische Blutdruck mindestens 110 mmHg über mindestens 6 Stunden beträgt. Die Proteinurie wird bevorzugt im 24-Stunden Harn bestimmt und liegt über 300mg/dl. Wenn ein 24-Stunden Harn nicht beizubringen ist, wird die Proteinurie definiert als Proteinkonzentration im Harn von mindestens 30mg/dl, die in zwei oder mehreren Urinproben, von mindestens 6 Stunden und maximal 7 Tagen Abstand gewonnen wurde. Für die schwere Präeklampsie gelten über 5g/dl Proteinurie oder mindestens zwei ++ auf dem Dipstick. Alle weiteren Kriterien sind nicht obligat.

Die Eklampsie ist eine Präeklampsie mit Krampfgeschehen.¹²

Das HELLP - Syndrom als eine besondere Form der schweren Präeklampsie mit intestinaler Beteiligung wurde nach der Mississippi - Klassifikation definiert als:

1. Schwere Präeklampsie mit mindestens einem weiteren Kriterium:
2. Thrombozytopenie unter 150.000 /l
3. LDH über 600 IU
4. AST oder ALT über 40 IU¹¹

1.3 Management der schweren Präeklampsie

In Fällen schwerer Präeklampsie wird häufig die Entscheidung zur Entbindung ohne Berücksichtigung der Folgen für das fetale Outcome getroffen. Seit einigen Jahrzehnten wird die Hospitalisierung der Frauen empfohlen; bis heute fehlt eine Empfehlung für die Prolongation der Schwangerschaft (unter der 34. Woche) versus aggressivem Management (Entbindung durch Sectio caesarea).¹³ Zwei randomisierte Studien aus den frühen 90-er Jahren, zwischen der 28. und 34. Gestationswoche¹⁴ beziehungsweise der 28. und 32. Gestationswoche empfehlen, die betroffenen Frauen in ein Perinatalzentrum zu überweisen. In diesen spezialisierten Zentren sollte in einem interdisziplinären Therapieansatz und unter strenger Überwachung des Befindens von Mutter und Kind eine Prolongation der Schwangerschaft erwogen werden. Solange die fetale Überwachung des Kindes mittels CTG unauffällig ist, könnten auch Patientinnen mit IUGR und HELLP-Syndrom prolongiert werden. Jede Änderung von mütterlichem und fetalem Befinden sollte zeitnah erfasst werden, um die Schwangerschaft jederzeit beenden zu können.

Die mütterliche Indikation zur Entbindung wurde dabei wie folgt gestellt:

1. Therapieresistente schwere Hypertonie
2. Therapieresistente schwere renale Dysfunktion
3. Akutes Lungenödem
4. Eklampsie
5. Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)
6. Persistierender epigastrischer Schmerz im rechten oberen Quadranten

Sibai et al. fanden dabei ein verbessertes neonatales Outcome, das sie auf die Prolongation der Schwangerschaft zurückführten.¹⁵

Eine Untersuchung von 15 nordamerikanischen und 4 lateinamerikanischen Literaturstellen kommt zu dem Schluss, dass eine Prolongation der Schwangerschaft im Ausmaß von 10-14 Tagen keine Erhöhung der mütterlichen Morbidität verursacht. Die Kritikpunkte dieser Studie sind die fehlende Randomisierung und die fehlenden Kontrollen. Zwei randomisierte Studien zeigten eine Verbesserung des neonatalen Outcomes ohne Veränderung des maternalen Outcomes unter abwartendem Management. Eine systematische Auswertung dieser zwei Untersuchungen ergab, dass die Datenlage nicht ausreichend ist. Die Nationale Arbeitsgruppe für Hochdruck Ausbildungsprogramme empfiehlt, dass eine Prolongation der Schwangerschaft nur in ausgewählten Fällen von Schwangeren zwischen der 23.-32. Woche sinnvoll ist. Das Amerikanische Kollegium für Geburtshilfe und Gynäkologie empfiehlt dieses Management in einem Kompetenzzentrum mit Spezialisten für Hochrisikoschwangerschaften durchzuführen.¹³

In der vorliegenden Studie wird das neonatale Outcome von Kindern beurteilt, deren Mütter an schwerer Präeklampsie erkrankt waren und mit einer von drei möglichen Behandlungsstrategien therapiert wurden.

1. Mütter, deren Schwangerschaft bei Aufnahme in das Perinatalzentrum innerhalb der ersten 24 Stunden beendet wurde
2. Mütter, die medikamentös stabilisiert wurden und deren Schwangerschaft innerhalb von 24 bis maximal 48 Stunden nach Diagnosestellung (Aufnahme) kontrolliert beendet wurde
3. Mütter, die medikamentös stabilisiert wurden und deren Schwangerschaft über 48 Stunden hinaus prolongiert wurde

Weiters wurden die Kinder nach ihrem Gestationsalter in drei Gruppen geteilt:

1. Reife Neugeborene (37+0 bis 41+6)
2. Frühgeborene (32+0 bis 36+6)
3. Sehr unreife Frühgeborene (24+0 bis 31+6)

In der Gruppe der reif geborenen Kinder fällt die Frühgeburtslichkeit als wesentlicher Faktor für das Outcome weg und die Wirkung der Prolongation der Erkrankung auf das Kind wird besser beurteilbar.

2 Definitionen neonataler Begriffe

Mortalität

Todesfälle in der frühen Neugeborenenperiode: Alle bis inklusive dem 7. Lebenstag verstorbenen Kinder.

Todesfälle in der späten Neugeborenenperiode: Alle zwischen dem 8. und 28. Lebenstag verstorbenen Kinder.

"Hospital deaths": Anzahl aller vor einer Entlassung im Spital verstorbenen Kinder, unabhängig von der Todesursache und der Lebensdauer. (Daraus errechnet sich die zur Zeit wesentlichste Kenngröße für Perinatalstatistiken moderner, leistungsfähiger Zentren.)

"Fetal losses": Summe aller Kinder, die an einem intrauterinen Fruchttod oder postnatal verstorben sind.¹⁶

Perinatale (ungereinigte) Mortalität: Summe der an intrauterinem Fruchttod und postnatal verstorbenen Kinder (=fetal losses) dividiert durch die Anzahl der lebend- und totgeborenen Kinder mal 1000 (Angabe in Promille).

Neonatale (ungereinigte) Mortalität: Verstorbene Kinder dividiert durch die Anzahl der lebend geborenen Kinder mal 1000. Angabe in Promille.¹⁷

"Reinigung"

Darunter versteht man den Ausschluss von nicht lebensfähigen Kindern mit angeborenen Fehlbildungen. Beispiele hierfür sind: Chromosomale Abberationen wie Trisomie 13 und 18, thanatophorer Zwergwuchs, homozygote Form der Alpha-Thalassämie, Aplasie lebenswichtiger Organe (Nieren, Herz, Gehirn) u.a., aber auch Erkrankungen des Feten, wie manche Virusinfektionen, die zum intrauterinen Absterben oder zu später unbehandelbaren Organerkrankungen führen. Daraus ergeben sich die perinatale und neonatale gereinigte Mortalität.¹⁸

3 Theoretische Grundlagen und pathophysiologische Zusammenhänge des neonatalen Outcomes

Das Outcome des Kindes kann zu mehreren Zeitpunkten bei oder nach der Geburt erhoben werden. Viele Einflussgrößen modulieren das neonatale Outcome.

Einzelne Analysen zeigten, dass Gestationsalter bei Erstaufreten, Gestationsalter bei Entbindung, subjektive Symptome, Krampfanfälle, Stärke der Proteinurie, Ödeme, Hypertonie, Leukozytenzahl, Granulozytenzahl, Plasmaalbuminspiegel, LDH- und Kreatininspiegel und Häufigkeit der Arztbesuche vor der Geburt mit einem schlechten perinatalen Outcome korrelieren. Normal häufige Arztbesuche vor der Geburt und ein Krankheitsbeginn zu einem möglichst fortgeschrittenen Zeitpunkt der Schwangerschaft haben einen positiven Einfluss auf das perinatale Outcome.¹⁹

Die für diese Untersuchung wichtigsten drei Einflußgrößen sind:

1. Frühgeburtlichkeit
2. IUGR / SGA
3. Hypothetische Mediatorenbelastung durch die mütterliche Erkrankung

Nachfolgend sind die theoretischen Grundlagen der ausgewählten Parameter beschrieben, sowie Beschreibung der erhobenen Parameter aus den Schwerpunktkliniken in Graz und Klagenfurt.

3.1 Allgemeine Definitionen

Die Neugeborenenperiode beginnt mit der Geburt und endet mit dem 28. Lebenstag des Kindes. Sie wird in zwei Abschnitte gegliedert:

Frühe Neugeborenenperiode: 1.-7. Lebenstag
Späte Neugeborenenperiode: 8.-28. Lebenstag²⁰

Eine weitere elementare Größe in der Beurteilung eines Neugeborenen ist sein Gestationsalter.

Es wird definiert als die Dauer der Schwangerschaft, gerechnet vom ersten Tag der letzten normalen Menstruation bis zum errechneten Termin mit dem Schwangerschaftsalter von 280 Tagen. Die rechnerische und klinische zur Festlegung des Geburtstermins hat eine Treffsicherheit von +/- 2 Wochen.²⁰

In der vorliegenden Arbeit wird das Outcome des Neugeborenen oder Frühgeborenen in vier Bereiche unterteilt:

1. Outcome zum Zeitpunkt der Geburt
2. Outcome in der frühen Neugeborenenperiode
3. Outcome in der späten Neugeborenenperiode

4. Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung

3.2 Outcome zum Zeitpunkt der Geburt

5.2.1 Allgemeine Bemerkungen über kindliche Daten am Tag der Geburt

Am Tag der Geburt werden vom Neugeborenen viele verschiedene Daten erhoben. Die für das Outcome wesentlichen wurden untersucht:

1. Geschlecht
2. Gestationsalter bei Geburt
3. Geburtsmodus
4. APGAR-Score in der 1., 5. und 10. Minute. Für die vorliegende Untersuchung wurde der APGAR-Wert der 5. Minute verwendet.
5. Blutgaswerte der Nabelschnurgefäße (Arterie und Vene)
6. Geburtsgewicht, die Körperlänge und der Kopfumfang des Kindes, das Geburtsgewicht wurde herausgegriffen

Das Kind bleibt bis zwei Stunden nach der Geburt mit der Mutter im Kreißsaal und wird bei gutem Allgemeinzustand mit der Mutter auf die Wochenbettstation entlassen. Besteht kein Geburtsrisiko, so werden die kindlichen Daten und das Gewicht der Plazenta von den Hebammen erhoben.

Besteht hingegen ein Geburtsrisiko oder hat das Kind Anpassungsschwierigkeiten, wird unverzüglich ein Kinderarzt angefordert, der eine genauere Diagnostik durchführt und die Behandlung des Kindes einleitet. Bei diesen Kindern werden zusätzlich folgende Daten erhoben:

1. Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)
2. Erster kindlicher kapillärer Blut-pH-Wert
3. Beatmaßmaßnahmen wegen Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)
4. Erste rektal gemessene Temperatur
5. Gewichtspersentile
6. Hypoglykämie bei Geburt

Die Definition der neonatalen Hypoglykämie ist abhängig vom Lebensstag. Sie liegt bei $<2,0$ mmol/l (35 mg/dl) innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und bei $<2,6$ mmol/l (45 mg/dl) nach den ersten 24 Lebensstunden. Hypoglykämien treten gehäuft bei hyper- und hypotrophen Reifgeborenen, sowie bei Frühgeborenen und Kindern diabetischer Mütter auf.²¹

3.2.2 APGAR

Die Anästhesistin Virginia Apgar veröffentlichte 1953 erstmals einen später nach ihr benannten Score zur Beurteilung von Neugeborenen. Er enthält die Parameter

Herzfrequenz, Atmung, Reflexauslösbarkeit, Muskeltonus und Hautkolorit. Für jeden Parameter können zwischen 0 und 2 Punkte vergeben werden. Die Summe der erreichten Punkte ergibt den Score. Zuerst wurde der Score nur in der ersten Minute nach der Geburt erhoben, um eine Richtlinie für die Reanimation und Flüssigkeitsversorgung des Neugeborenen zu haben. Heute wird der Score in der 1., 5. und 10. Minute nach der Geburt erhoben.²²

1961 führte der Kinderarzt Joseph Butterfield einen Merkspruch ein, indem er aus dem Eponym Apgar ein Akronym für Appearance (Hautfarbe), Pulse (Herzfrequenz), Grimace (Reflexauslösbarkeit), Activity (Muskeltonus) und Respiration (Atmung) bildete.²³

Der 5-Minuten APGAR - Wert ist besonders aussagekräftig. Er ist häufig nicht Ursache, sondern Folge einer unter der Geburt eingetretenen Gehirnschädigung des Kindes.²⁴

Neurologische Langzeitauswirkungen eines erniedrigten 5-Minuten-APGAR-Wertes sind im Alter von einem Jahr eher als gering einzustufen.²⁵

Auch in der späteren Kindheit ist die Korrelation zwischen 5-Minuten-APGAR-Wert und neurologischen Spätschäden des reif geborenen Kindes gering.²⁶ Selbst nach einem 5-Minuten-APGAR-Score von 0-3 entwickeln sich über 90% der Kinder vollkommen normal.²⁷

In der vorliegenden Arbeit wurde der 5-Minuten-APGAR-Wert unter 7 als Grenzwert für eine nicht optimale Adaptation gewählt.

In Verbindung mit einem Nabelschnurarterien-pH-Wert von unter 7,00 ist dieser APGAR ein prädiktiver Faktor für das Outcome von Neugeborenen.²⁸

3.2.3 Arterieller Nabelschnur pH-Wert

Der pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie wird am Tag der Geburt gemessen. Er ergänzt die Beurteilung des Neugeborenen und spiegelt dessen Sauerstoffversorgung während des Geburtsverlaufs wieder.

Der Normalwert für den pH-Wert der Umbilikalarterie beträgt 7,22-7,42. Das gleichzeitige Auftreten von niedrigen Apgar- und pH-Werten zeigt eine Depression an. Diese tritt auch ohne intrauterine Azidose bei mütterlicher Sedierung, Sectio caesarea sowie bei zentralisierten Neugeborenen, vor allem aber bei vorbestehender Gehirnschädigung auf.²⁰

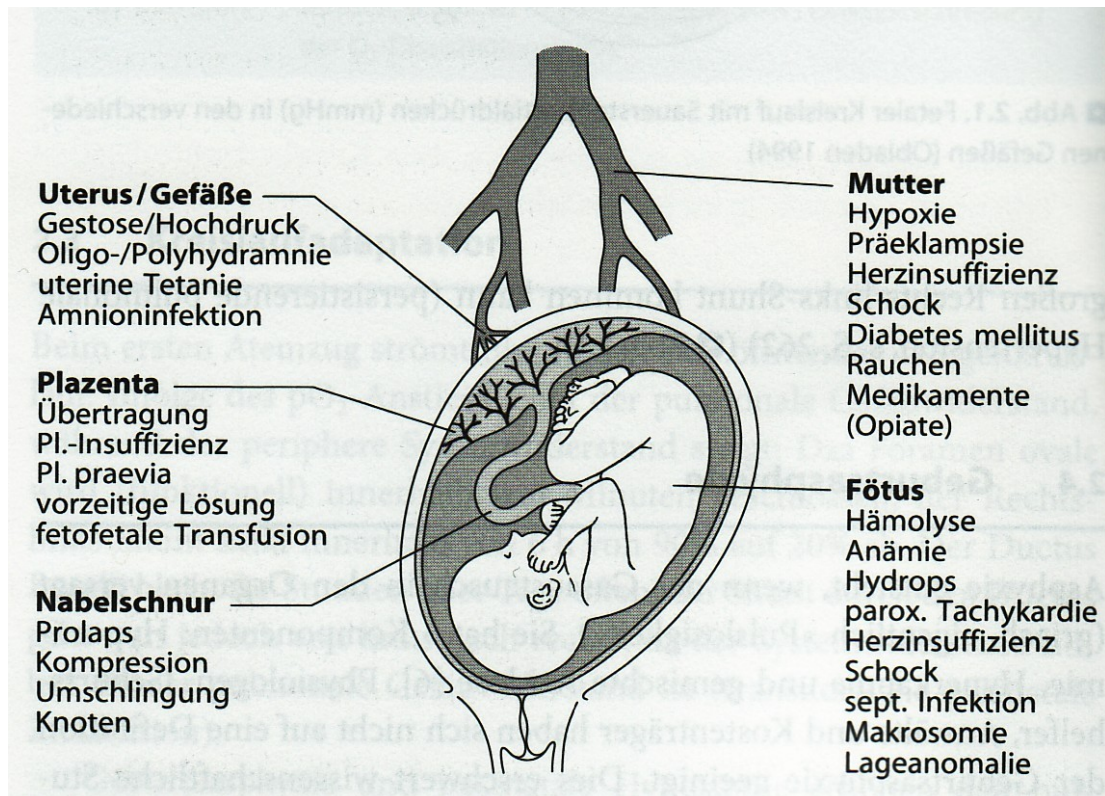


Abbildung 2: Übersicht über pränatale Asphyxieursachen²⁰

Asphyxie (griech. Pulslosigkeit) ist charakterisiert durch Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose definiert und ist Ausdruck einer Beeinträchtigung des Gasaustausches der inneren Organe. Das Fehlen einer einheitlichen Definition erschwert den Vergleich von wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema.²⁹

Das American College of Obstetricians and Gynecologists definiert die Geburtsasphyxie als das Vorhandensein folgender drei Kriterien:

1. Nabelschnurarterien pH-Wert unter 7,00
2. APGAR 0-3 für mehr als 5 Minuten
3. Neurologische Auffälligkeiten

Bei moderner Geburtsüberwachung treten schwere Adaptationsstörungen bei weniger als 5% der Neugeborenen auf.³⁰

Laut American Academy of Pediatrics müssen die folgenden 4 Kriterien für die Definition der Asphyxie erfüllt sein:

1. Ausgeprägte Azidose mit einem NApH <7,0
2. Persistenz von Apgar <3 über 5 Minuten³¹
3. Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie³²
4. Multiorganbeeinträchtigung innerhalb der ersten 24 Stunden³³

Geburtsasphyxiesequenz

Ursachen	Mütterliche Hypotension Respiratorische Plazentainsuffizienz Störung des Nabelschnurblutflusses Mangelhafte Lungenentfaltung								
Pathophysiologie	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">Ischämie</td> <td style="width: 30%;">HZV ↓</td> </tr> <tr> <td>Hypoxie</td> <td>PO₂ ↓</td> </tr> <tr> <td>Hyperkapnie</td> <td>PCO₂ ↑</td> </tr> <tr> <td>Azidose</td> <td>pH ↓</td> </tr> </table>	Ischämie	HZV ↓	Hypoxie	PO ₂ ↓	Hyperkapnie	PCO ₂ ↑	Azidose	pH ↓
Ischämie	HZV ↓								
Hypoxie	PO ₂ ↓								
Hyperkapnie	PCO ₂ ↑								
Azidose	pH ↓								
Folgen	Versagen des Gasaustausches der Organe								
Lunge	Rechts-links-Shunt, persistierende pulmonale Hypertension, Mekoniumaspiration, Schocklunge, Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen								
Gehirn	Zerebrale Hypoxie, Hirnödem, Krämpfe, ischämische Nekrose. Bei Frühgeborenen Häufung intraventrikulärer Blutungen, periventrikuläre Leukomalazie								
Niere	Prärenales / intrarenales Nierenversagen, tubuläre Nekrose, Nierenvenenthrombose								
Darm	Mesenteriale Hypoperfusion, nekrotisierende Enterokolitis, Darmperforation								
Stoffwechsel	Laktatazidose, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hyper- oder Hypoglykämie, Störung der Temperaturregulation								
Gerinnung	Disseminierte intravasale Gerinnung, Blutungen								

Abbildung 3: Geburtsasphyxiesequenz²⁰

3.2.4 Arterielle Hypotension des Neugeborenen

Bei der Geburt eines Kindes in den Perinatalzentren Graz und Klagenfurt entscheiden mehrere Faktoren, ob für das Neugeborene ein Kinderarzt hinzugezogen wird. Bei einer Spontangeburt eines reifen Neugeborenen ohne jegliche Geburtsrisiken wird die Untersuchung und Versorgung des Neugeborenen von der Hebamme vorgenommen. Bei Sectio, Frühgeburt, intrauteriner Wachstumsretardierung, pathologischem CTG-Befund oder anderen Geburtsrisiken wird immer ein Kinderarzt hinzugezogen.

Die Messung des systolischen, des diastolischen Blutdruckes, sowie des MAD findet im Rahmen der Versorgung durch einen Kinderarzt statt und ist deshalb nur in diesen Fällen dokumentiert. Die Behandlung des niedrigen arteriellen Blutdruckes wird kontroversiell³⁴ diskutiert.³⁵ Gesichert ist, dass asymptotische Frühgeborene mit Diurese und einem Mitteldruck (mmHg) größer als ihr Gestationsalter (Schwangerschaftsdauer in Wochen) keine Therapie benötigen.³⁶

Intrapartal ist der Blutdruck sehr schwierig zu studieren. In den ersten postpartalen Stunden beschreiben niedriger Blutdruck, niedriger systemischer Blutfluss und niedriger zerebraler Blutfluss das neurologische Entwicklungsergebnis. Diese Parameter sind mit sonographisch diagnostizierter Gehirnschädigung assoziiert.³⁷

Anhaltende Organminderperfusion ist mit Intraventrikulärer Hämorrhagie (IVH)³⁸ und möglicherweise auch nekrotisierender Enterokolitis (NEC), periventrikulärer Leukomalazie (PVL) und Nierenversagen assoziiert.²⁰

Die Abbildung zeigt den Anstieg des systolischen Blutdruckes in Abhängigkeit vom Gestations- und postpartalem Alter.³⁹

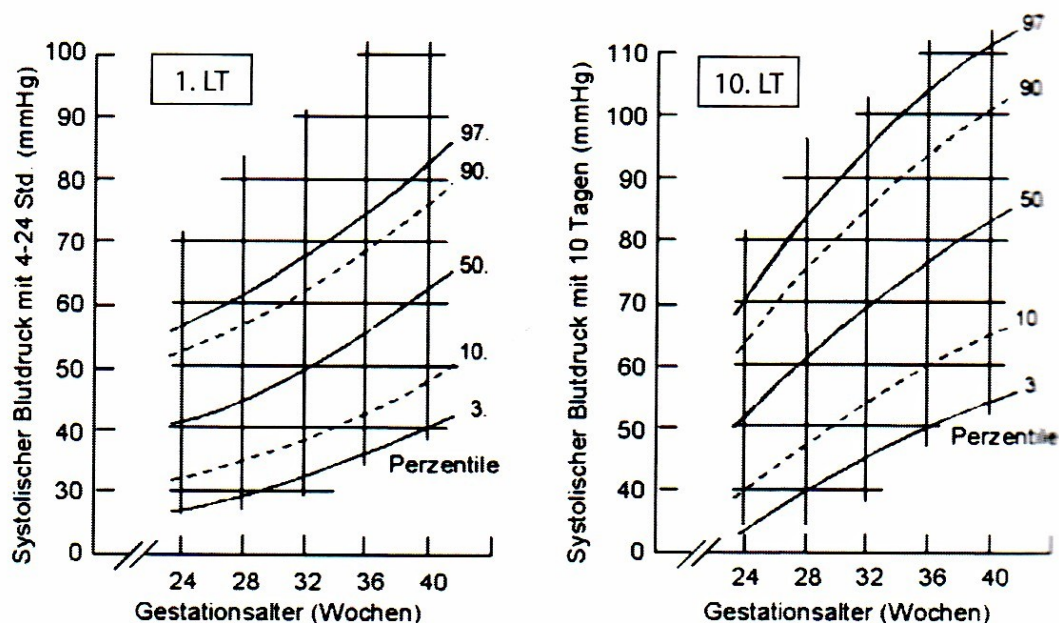


Abbildung 4: Perzentilen des systolischen Blutdrucks beim Neugeborenen (Manschettenmethode, Dopplertechnik) in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Links; am 1., rechte: am 10. Lebenstag. (Nach Northern 1999, Gevers 1995)³⁹

Der gemessene Blutdruck korreliert mit der Organperfusion jedoch nur bedingt.⁴⁰ Um eine zur Organminderperfusion führende arterielle Hypotension nach Adaptationsstörungen, Asphyxie oder Sepsis zu behandeln, sollte in erster Linie eine Volumensubstitution erfolgen.⁴¹

3.2.5 Thermoregulation des Neugeborenen

Im Unterschied zum erwachsenen Menschen ist die Thermoregulation des Neugeborenen zur Aufrechterhaltung seiner Körpertemperatur nicht ausreichend effizient. Das Muskelzittern zur Wärmegewinnung des älteren Kindes und Erwachsenen ist dem Neugeborenen noch nicht möglich. Andererseits verfügt es über ein spezialisiertes, braunes Fettgewebe, das zur Wärmegewinnung eingesetzt werden

kann. Es befindet sich bevorzugt am Hals und an der Brust des Neugeborenen, und ist besonders zur Energiegewinnung aus Fett (ATP-Produktion) geeignet. Dieses Fettgewebe ist aber meist nicht ausreichend vorhanden, um den postnatalen Wärmeverlust auszugleichen. Eine Unterkühlung steigert den Sauerstoffbedarf, den Verbrauch von Energie und Glukose.

Vor allem das Frühgeborene mit einer verminderten Dicke des subkutanen Fettgewebes als Isolierschicht und einem verminderten Gehalt an braunem Fettgewebe ist von einer Auskühlung nach der Geburt betroffen. Die Körpermasse von Frühgeborenen ist im Vergleich zu ihrer Körperoberfläche ebenfalls zu gering und führt so zu einem gesteigerten Wärmeverlust nach der Geburt.

Die häufigsten Wärmeverlustwege sind in der Abbildung dargestellt:

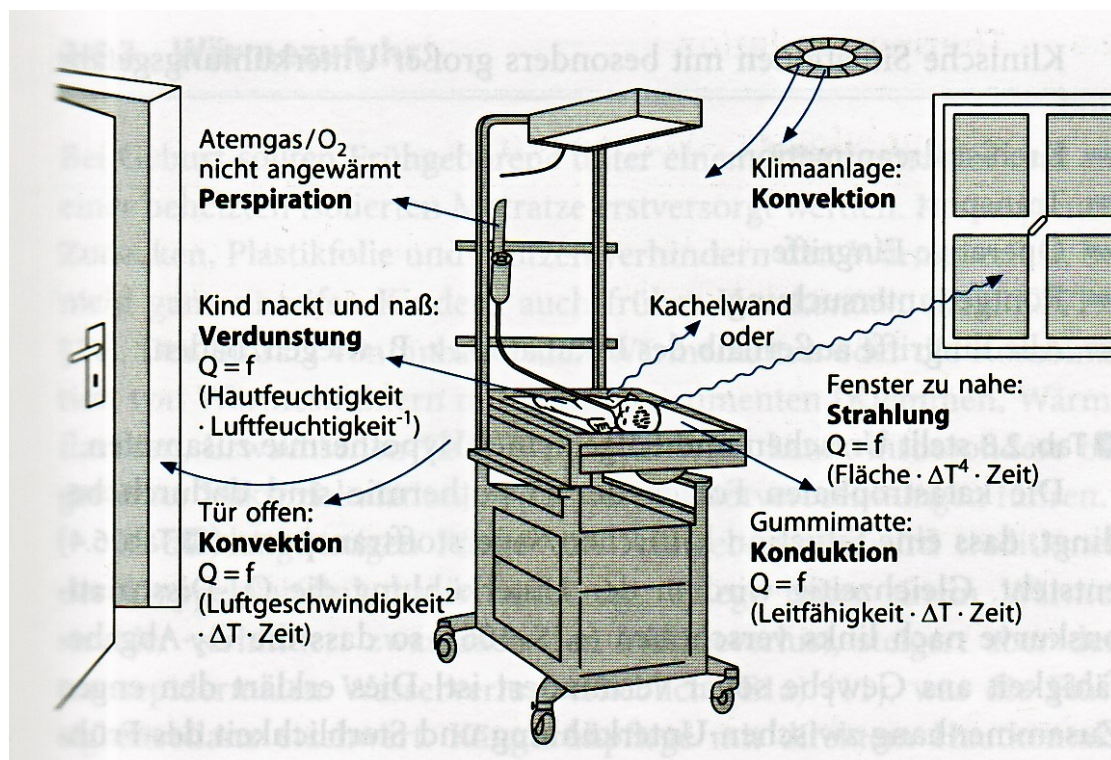


Abbildung 5: Wärmeverlustquellen in der Versorgung von Neugeborenen²⁰

1. Konvektion: Luftzug. Die Größe ist abhängig vom Quadrat der Geschwindigkeit des Luftzuges und dem Temperaturgradienten. Optimaler Weise sollte die Raumtemperatur 28°C betragen und keine Klimaanlage haben. Bei Behandlung eines Neugeborenen sind die Türen zu schließen, Luftzug ist zu vermeiden. Das Kind sollte zur Reanimation eingehüllt und der zugeführte Sauerstoff erwärmt sein.
2. Konduktion: Leitung. Die Größe ist abhängig von der Wärmeleitfähigkeit der Unterlage (Hoher Wärmeverlust bei: Röntgenkassette, Metallwaage, Glastisch) und vom Temperaturgradienten.

3. Strahlung: erfolgt bei zu kalten Körpern in der Umgebung (Fenster, Kachelwand) und hängt ab von deren Größe und der 4. Potenz des Temperaturgradienten.²⁰ Sie wird gemindert durch Zudecken, Doppelwandinkubatoren und Pflege unter Hitzeschild⁴² oder Plastikfolie.⁴³
4. Verdunstung: durch transepidermalen Wasserverlust. Postnatal entsteht ein Wärmeverlust von 0,58 kcal/g H₂O, wenn der Körper nicht abgetrocknet wird.
5. Respiratorischer Wärmeverlust: entspricht der Verdunstung bei Beatmung mit nicht angewärmtem Atemgas.
6. Schweißsekretion: spielt beim reifen Neugeborenen eine geringe Rolle, beim Frühgeborenen gar keine Rolle in der Temperaturregulation.²⁰

3.2.5.1 Hypothermie

Definition der Hypothermie: Rektaltemperatur unter 36,0°C⁴⁴

Die eingeschränkte Thermoregulation wird beim Frühgeborenen durch weitere Risiken zusätzlich verschlechtert: Das Verhältnis Körperoberfläche zu Körpermasse ist bei einem reifen Neugeborenen etwa 2,7-mal, bei einem 1000g schweren Frühgeborenen etwa 4-mal so groß wie beim Erwachsenen.

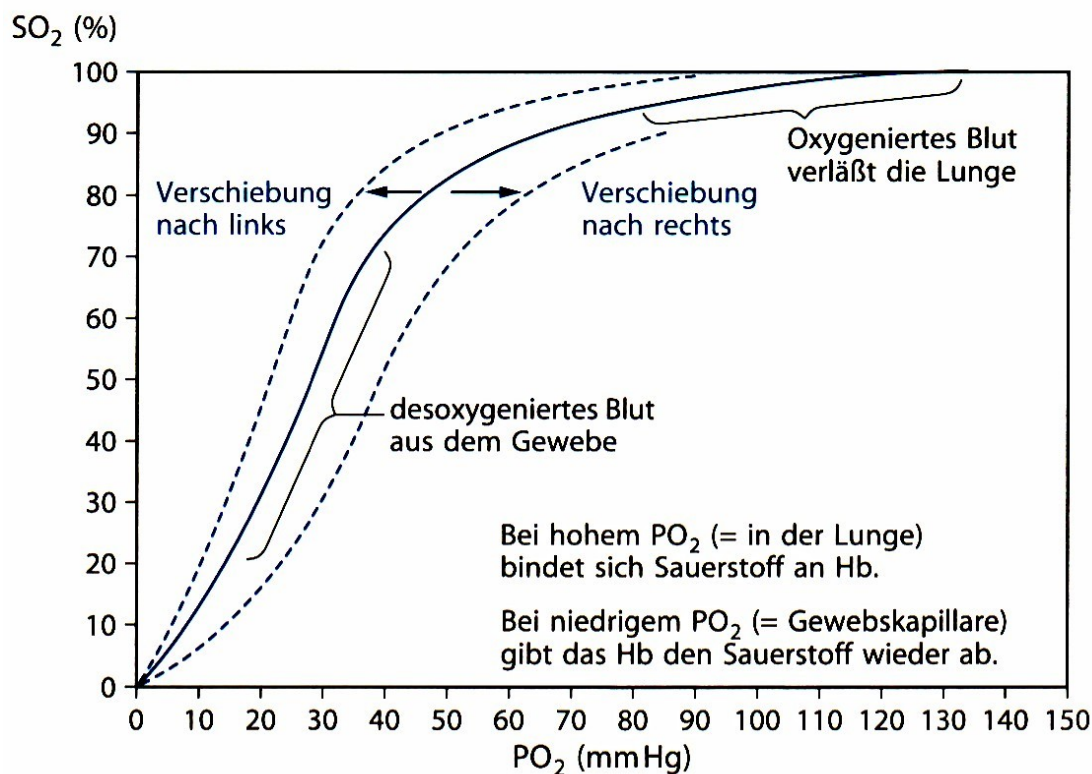
Klinische Situationen mit großer Unterkühlungsgefahr sind:

1. Reanimation im Kreißsaal
2. Transport
3. Operative Eingriffe
4. Röntgenuntersuchung
5. Alle Eingriffe außerhalb des Inkubators (wiegen, baden)²⁰

Ursachen	Folgen
<p>Frühgeborenes</p> <p>Asphyxie</p> <p>Schock</p> <p>Sepsis</p> <p>Wärmeverlust durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mangelhafte Reanimation - Luftzug - Zu kalte Umgebung 	<p>Metabolische Azidose</p> <p>Erhöhter Sauerstoffverbrauch</p> <p>Hypoxämie</p> <p>Hypoglykämie</p> <p>Hirnschädigung</p> <p>Surfactantinaktivierung</p> <p>Gewichtsverlust</p> <p>Erhöhte Sterblichkeit</p>

Tabelle 1: Ursachen und Folgen der Hypothermie (Rektaltemperatur unter 36,0°C)²⁰

Durch die Hypothermie wird die Sauerstoffbindungskurve nach links verschoben, so dass die Sauerstoffabgabe an das Gewebe vermindert ist.²⁰



	Verschiebung nach links	Verschiebung nach rechts
Ursachen	Starke Unreife (Vermehrung von HbF) Alkalose Hypokapnie Hypothermie Erniedrigung von 2,3 DPG	Blutaustausch (Vermehrung von HbA), Transfusionen Azidose Hyperkapnie Fieber Erhöhung von 2,3 DPG
Folge	Stärkere O ₂ -Bindung an das Hb: O ₂ wird erst bei niedrigerem PO ₂ an das Gewebe abgegeben	Erniedrigung der O ₂ -Affinität: Günstigere O ₂ -Abgabe an das Gewebe bereits bei höherem PO ₂

Abbildung 6: Sauerstoffbindungskurve beim Neugeborenen²⁰

Dies erklärt den engen Zusammenhang zwischen Unterkühlung und Sterblichkeit des Frühgeborenen.⁴⁵

Die Kurve beschreibt die Eigenschaft des Hämoglobins, bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck Sauerstoff abzugeben und bei hohem Sauerstoffpartialdruck Sauerstoff zu binden. Aufgrund des steilen Anstiegs im mittleren Bereich der

Sauerstoffbindungskurve kann die Hautfarbe eines Neugeborenen nicht als Maß für eine ausreichende Oxygenierung betrachtet werden. Vor allem bei Hypothermie ist Hypoxie bereits bei rosigem Aussehen möglich!²⁰

3.2.5.2 Hyperthermie

Definition der Hyperthermie: Rektaltemperatur über 37,5°⁴⁴

Bestimmte Krankheitszustände, die in der Tabelle zusammengefasst sind, können beim Neugeborenen auch zu einer Hyperthermie führen. Wegen seiner geringen Körpermasse ist es zudem durch exogene Überwärmung gefährdet, die ebenfalls den Sauerstoffverbrauch erhöht.²⁰

Ursachen	Folgen
<ul style="list-style-type: none"> Fieber der Mutter Sepsis / Meningitis Dehydratation Hirnschädigung Wärmezufuhr durch <ul style="list-style-type: none"> - Inkubator - Fototherapie - Atemgasbefeuchter - Sonnenbestrahlung - Wärmelampe 	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhter Flüssigkeitsverlust Erhöhter Sauerstoffbedarf Hypernatriämie Hyperosmolarität Hyperbilirubinämie Apnoeanfälle Gewichtsverlust Erhöhte Sterblichkeit Hirnschädigung

Tabelle 2: Ursachen und Folgen der Hyperthermie (Rektaltemperatur über 37,5°C)²⁰

Da eine Hyperthermie das Ausmaß von Apoptose, Reperfusionsschaden und postasphyktischer Gehirnschädigung vergrößert,⁴⁶ sollten reanimierte Kinder unbedingt thermoneutral gehalten⁴⁷ und keinesfalls überwärmt werden.⁴⁸

3.2.5.3 Thermoneutralzone

Als Thermoneutralzone bezeichnet man jenen Bereich der Umgebungstemperatur, in dem der Organismus den kleinsten Energieumsatz und damit den geringsten Sauerstoffbedarf hat. Der minimale O₂ -Verbrauch beträgt 4,6 ml/kg/min in den

ersten Lebensstunden und steigt im Alter von einem Monat auf 7,2 ml/kg/min. Diese Thermoneutralzone ist in der Abbildung mit t_3 - t_4 bezeichnet und viel schmaler als der Bereich, in dem die Körperkerntemperatur noch im Normbereich gehalten werden kann (t_2 - t_5). Das heißt, dass ein Neugeborenes trotz normaler Körperkerntemperatur einen sehr hohen Energieumsatz und Sauerstoffbedarf haben kann. Kranke Neugeborene, besonders aber Frühgeborene mit Atemstörungen, sollten unbedingt in thermoneutraler Umgebungstemperatur gepflegt werden. Da sich die Thermoneutralzone in Abhängigkeit vom Alter verändert, ist die Temperatur im Inkubator auch an das Alter des Kindes anzupassen, selbst wenn die gemessene Körperkerntemperatur normal ist. Die Temperatur für ein 3 Tage altes Kind mit 1700g kann bei 32°C zu kalt, für ein 8 Tage altes Kind mit 2800g zu warm eingestellt sein, selbst wenn ihre Körperkerntemperaturen normal sind. Beide müssen diesen Mehraufwand mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf ausgleichen.²⁰

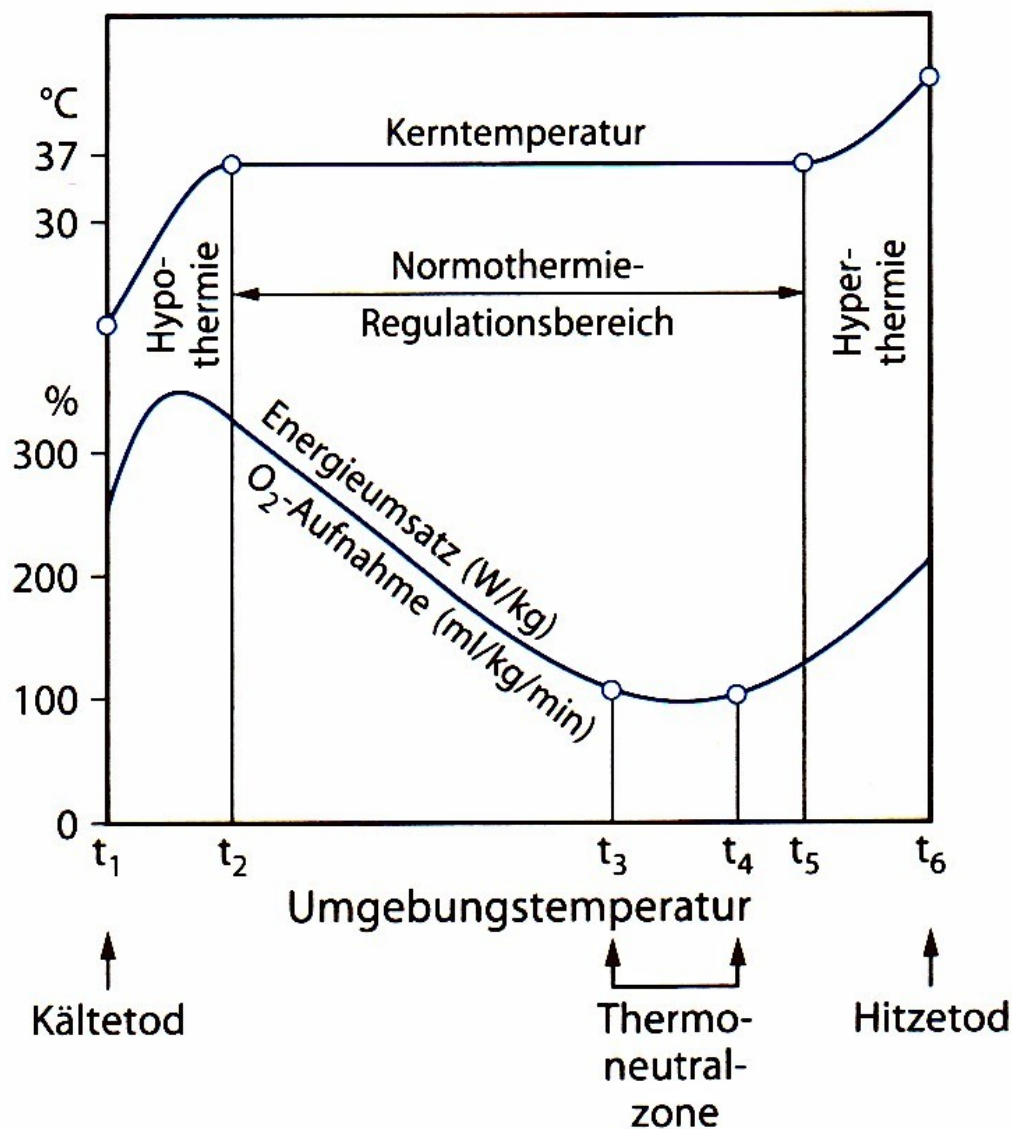


Abbildung 7: Thermoregulation, Energieumsatz und Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur²⁰

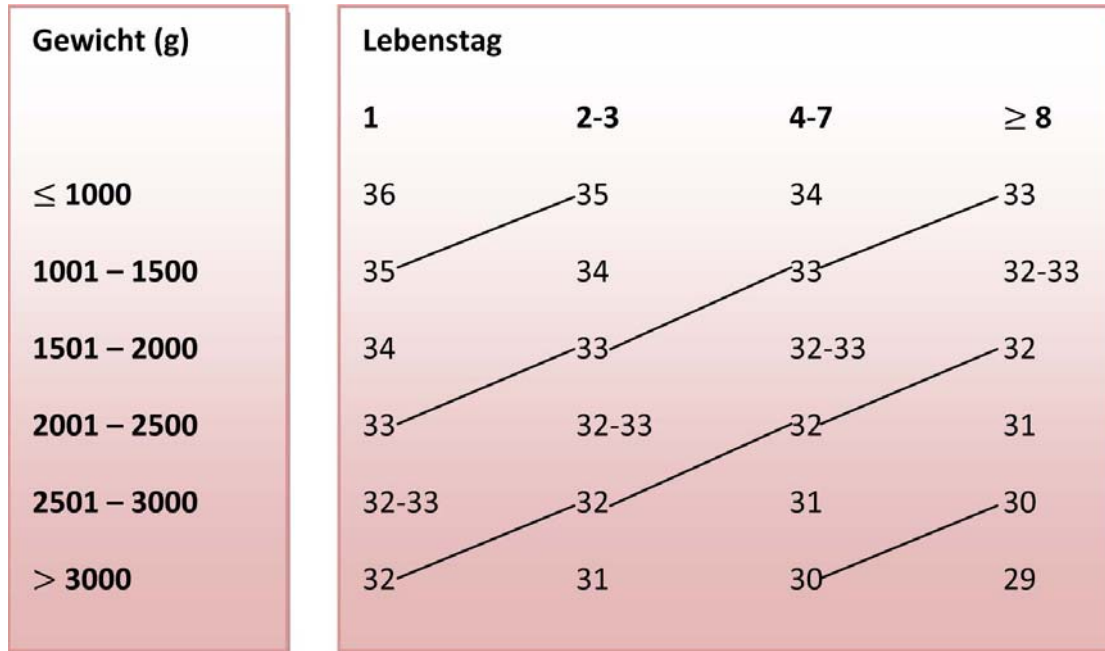


Tabelle 3: Thermoneutrale Temperatur (°C) für unbedeckte Neugeborene verschiedenen Alters bei Pflege in Einzelwandinkubatoren und 80% Luftfeuchtigkeit, Isothermendarstellung (Mod. von Obladen 2006)⁴⁹

3.2.6 Wachstumsretardierung und Geburtsgewicht bei Präeklampsie

Vor über 50 Jahren hatten Pädiater Neugeborene untersucht, deren Geburtsgewichte unter der 2. Standardabweichung für ihr Gestationsalter lagen und fanden, dass diese Kinder mit speziellen medizinischen Problemen zu kämpfen hatten. Diese Kinder wurden als "small for gestational age" (SGA) bezeichnet. Sie hatten häufiger perinatale Depression (heute Asphyxie), Hypothermie, Hypoglykämie, Polyzythämie, Langzeitdefizite im Wachstum, neurologische Entwicklungsschwierigkeiten und eine höhere Rate neonataler Mortalität.⁵⁰

Trotz Verbesserungen in der perinatalen Diagnostik und Behandlung, werden SGA-Kinder immer noch geboren und ihre perinatale Morbidität und Mortalität übersteigt noch immer die normaler Feten und Kinder.⁵¹ Das fetale Wachstum kann zum Beispiel durch Präeklampsie der Mutter gemindert werden, jedoch zeigen die meisten Kinder von Frauen mit Präeklampsie keine Wachstumsretardierung.⁵²

Die Ursachen für die Wachstumsretardierung bei Präeklampsie sind vielfältig: Eine verminderte Trophoplasteninvasion der Deziduaarterien ist die Ursache für eine reduzierte Plazentaperfusion und damit für einen insuffizienten Nährstofftransport durch die Plazenta.⁵³ Die Erkrankung der Plazenta ist eine Begleiterscheinung vorwiegend der early onset Form der Präeklampsie⁵⁴ und korreliert mit der schweren Wachstumsretardierung.⁵⁵

Eine der drei Hauptfaktoren für das Outcome des Neugeborenen bei der schweren Präeklampsie ist die Wachstumsretardierung im Mutterleib IUGR. Das Neugeborene ist dann zu klein für sein Gestationsalter SGA. Um das Wachstum eines Kindes im Mutterleib zu beschreiben, verwenden Geburtshelfer die Bezeichnung intrauterine Wachstumsretardierung, oder IUGR (intrauterine growth restriction). Da diese Bezeichnung aber zum Zeitpunkt der Geburt nicht mehr Gültigkeit hat (das Baby ist nicht mehr intrauterin), wird für die Größe des Kindes nach der Geburt eine andere Bezeichnung gewählt.

3.2.6.1 Definitionen des Geburtsgewichtes

Man kann untergewichtige Neugeborene ohne Berücksichtigung des Gestationsalters nach ihrem Gewicht einteilen:

1. Untergewichtige Neugeborene (low birth weight infants; LBW) mit einem Geburtsgewicht unter 2500g. Je nach Region und Ethnie liegt ihr Anteil bei 5-15%
2. Sehr untergewichtige Neugeborene (very low birth weight infants; VLBW) mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. Je nach Population 0,8-1,5%
3. Extrem untergewichtige Neugeborene (extremely low birth weight infants; ELBW) mit einem Geburtsgewicht unter 1000g. Etwa 0,3-0,6% der Lebendgeborenen, aber 50% der in der Neonatalperiode verstorbenen Kinder.

Weiters kann man die Kinder nach ihrem Gestationsalter beurteilen:

1. Small for gestational age (SGA) oder small for gestational date (SFD) oder hypotroph. Das sind Kinder, die sich mit ihrem Geburtsgewicht gemäß der Perzentilenkurve unter der 10. Perzentile befinden.
2. Appropriate for gestational age (AGA) oder appropriate for gestational date (AFD) oder eutroph. Das sind Kinder, die sich mit ihrem Geburtsgewicht zwischen der 10. und der 90. Perzentile befinden.
3. Large for gestational age (LGA) oder large for gestational date (LFD) oder hypertroph. Das sind Kinder, die sich mit ihrem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile befinden.²⁰

Zur Beurteilung der Größe eines Kindes bei der Geburt werden Vergleichswerte eines Kollektivs gesunder Kinder des selben Gestationsalters und Geschlechts herangezogen. Für die Auswertung werden in dieser Arbeit die Perzentilenkurven der Universitätsklinik Graz verwendet:

Ein Kind an der 50% Perzentile besitzt durchschnittliche Maße eines gesunden Neugeborenen (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang). Die erste Standardabweichung liegt bei 10% an der unteren Grenze (darunter sind Kinder als SGA klassifiziert) und bei 90% an der oberen Grenze (darüber sind Kinder LGA klassifiziert). Die zweite Standardabweichung liegt bei 3% an der unteren Grenze und bei 97% an der oberen Grenze.

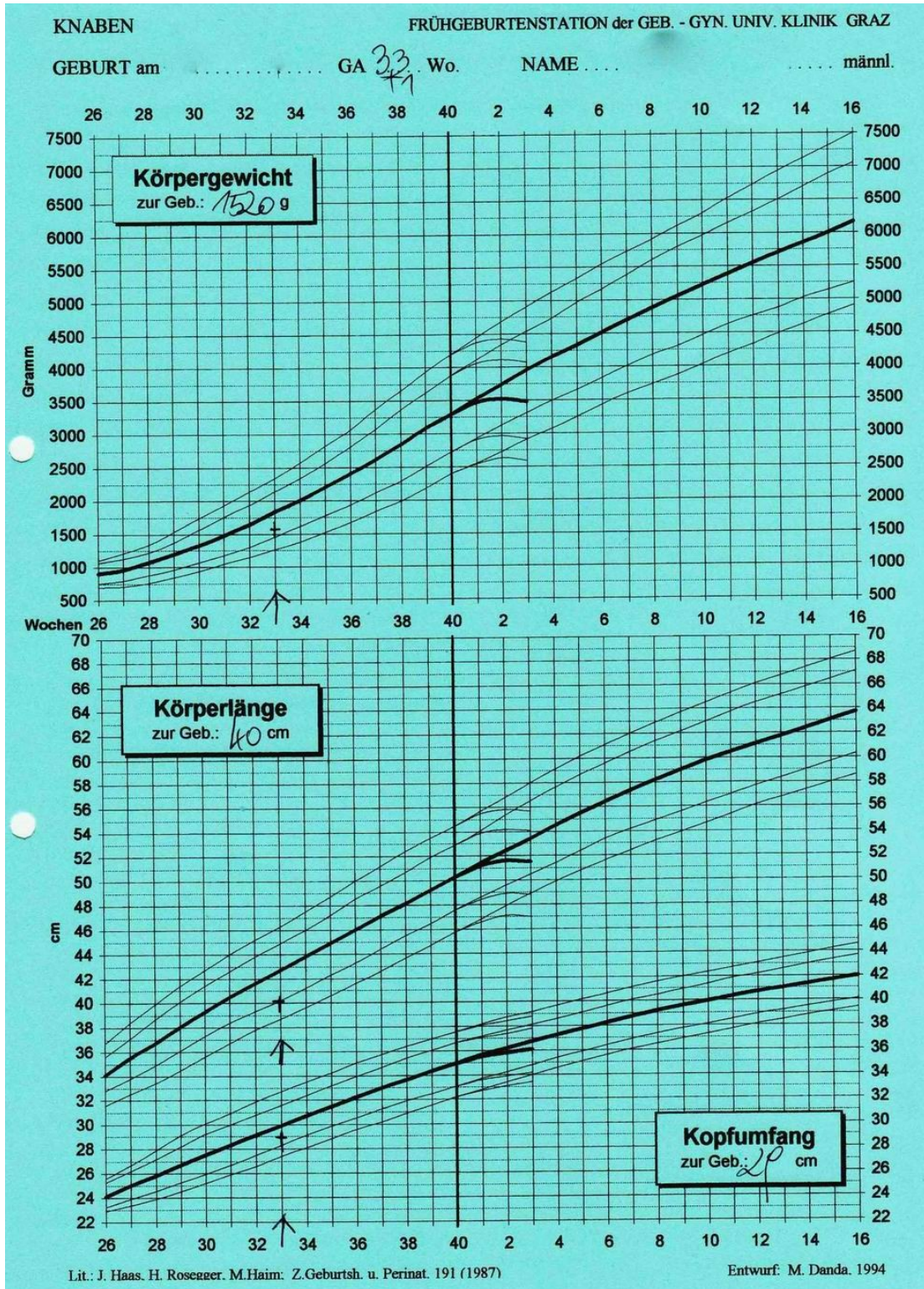


Abbildung 8: Perzentilenkurve männlich (modifiziert von Danda, M; nach Haas, J; Rosegger, H; Haim, M;)⁵⁶

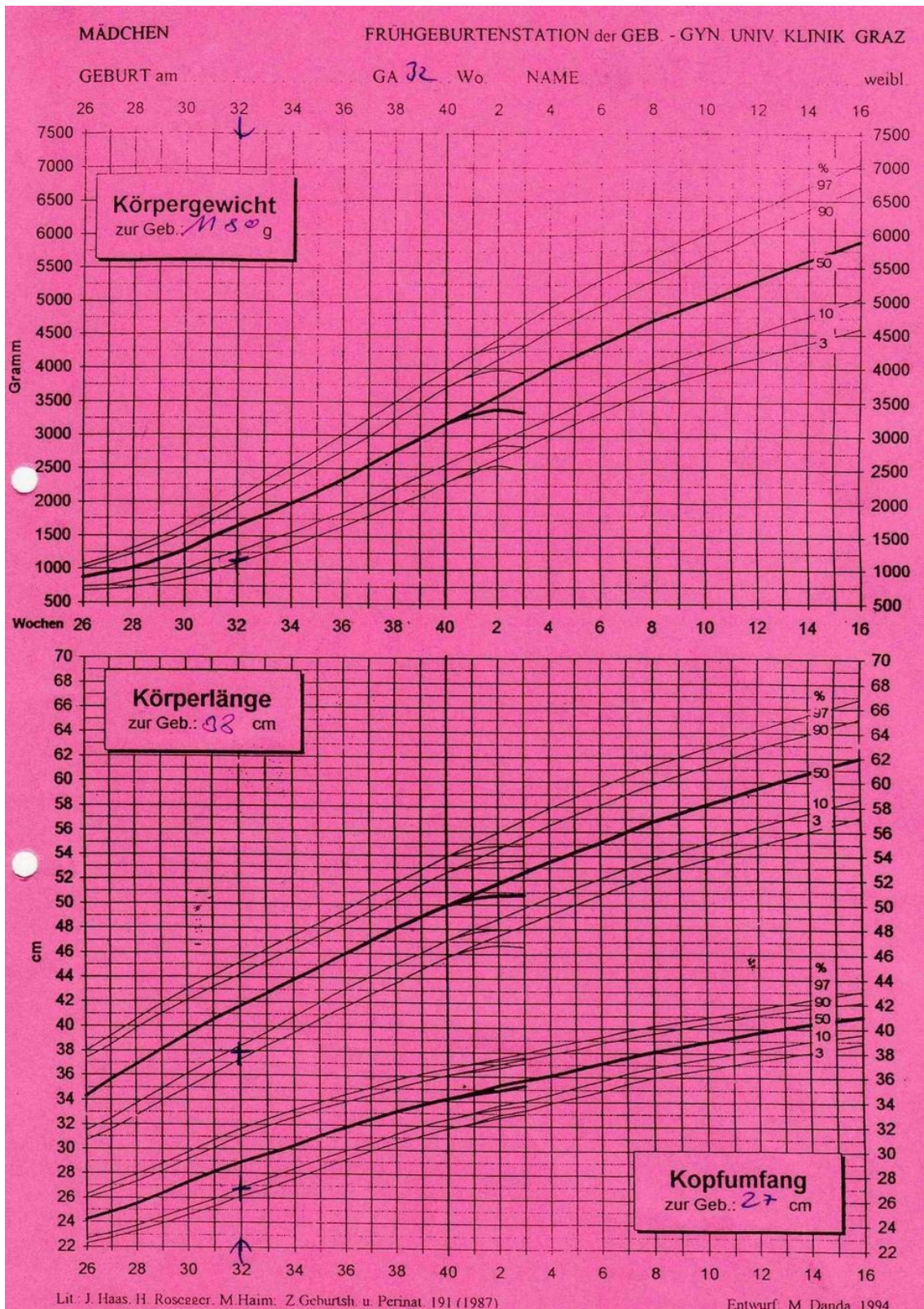


Abbildung 9: Perzentilenkurve weiblich (mod. von Danda, M; nach Haas, J; Rosegger, H; Haim, M;)⁵⁶

Der Befund SGA oder SFD muss nicht bedeuten, dass sich das Kind unphysiologisch entwickelt hat. Auch die zierliche und kleinwüchsige Konstitution der Eltern kann zu solch einem Befund führen. Ist das Kind gleichmäßig gewachsen, so ist es trotzdem als gesund zu bezeichnen. Ist das Kind allerdings während der Schwangerschaft zunehmend langsamer gewachsen und z.B. von der 80. Perzentile auf die 5. abgefallen, so ist dafür eine Ursache zu suchen. Gleiches gilt analog für das Gewicht von Kindern, die über der 90. Perzentile liegen und zu schwer für ihr Alter sind.

3.2.6.2 Epidemiologie

Die Präeklampsie ist mit einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion des Neugeborenen von 5% assoziiert. In Fällen schwerer Präeklampsie der Mutter beträgt die Reduktion 12%, bei früher Erkrankung der Mutter (early onset Form) ist das Geburtsgewicht um 23% vermindert. Mütterliche Präeklampsie vervierfacht das Risiko für SGA. Der Effekt wird durch Rauchen während der Schwangerschaft verstärkt. Präeklampsie in einer vorangehenden Schwangerschaft⁶ und Hypertonie erhöhen das Risiko für SGA.⁵⁷

3.2.7 Pulmonale Erkrankung am ersten Lebenstag

Die Lunge und ihre Atemfunktion stellen ein wesentliches Merkmal der Befindlichkeit des Neugeborenen dar. Die erste Beurteilung dieser Funktion geschieht bereits eine Minute nach Geburt bei der Bestimmung des APGAR-Scores. Fast alle pulmonalen Erkrankungen des Neugeborenen gehen mit dem Symptom der Atemnot einher.

Allerdings muss nicht jede Atemnot oder Zyanose auch pulmonal bedingt sein. Eine einfache Dyspnoe kann durch kräftiges Schreien verursacht sein; zentrale Atemstörungen gehen mit Apnoe oder schwachem Atemantrieb einher. Kardiale Erkrankungen bedingen meist eine Tachypnoe ohne Dyspnoe, und bei metabolischen oder septischen Erkrankungen bestehen Tachypnoe und Apnoe, jedoch ohne sternale Einziehungen.²⁰ Auch Erkrankungen, die mit einem Zwerchfellhochstand einhergehen, können eine schwere Ateminsuffizienz verursachen.⁵⁸

Früher wurden alle diese Krankheiten "Atemnotsyndrom" genannt, eine Bezeichnung, die heute nur noch auf den Surfactantmangel angewendet wird.²⁰

Seit 1981 liegt eine eindeutige diagnostische Klassifizierung für die wichtigsten akuten Lungenkrankheiten des Neugeborenen vor und ermöglichte so die wissenschaftliche Erforschung und internationale Vergleiche.⁵⁹

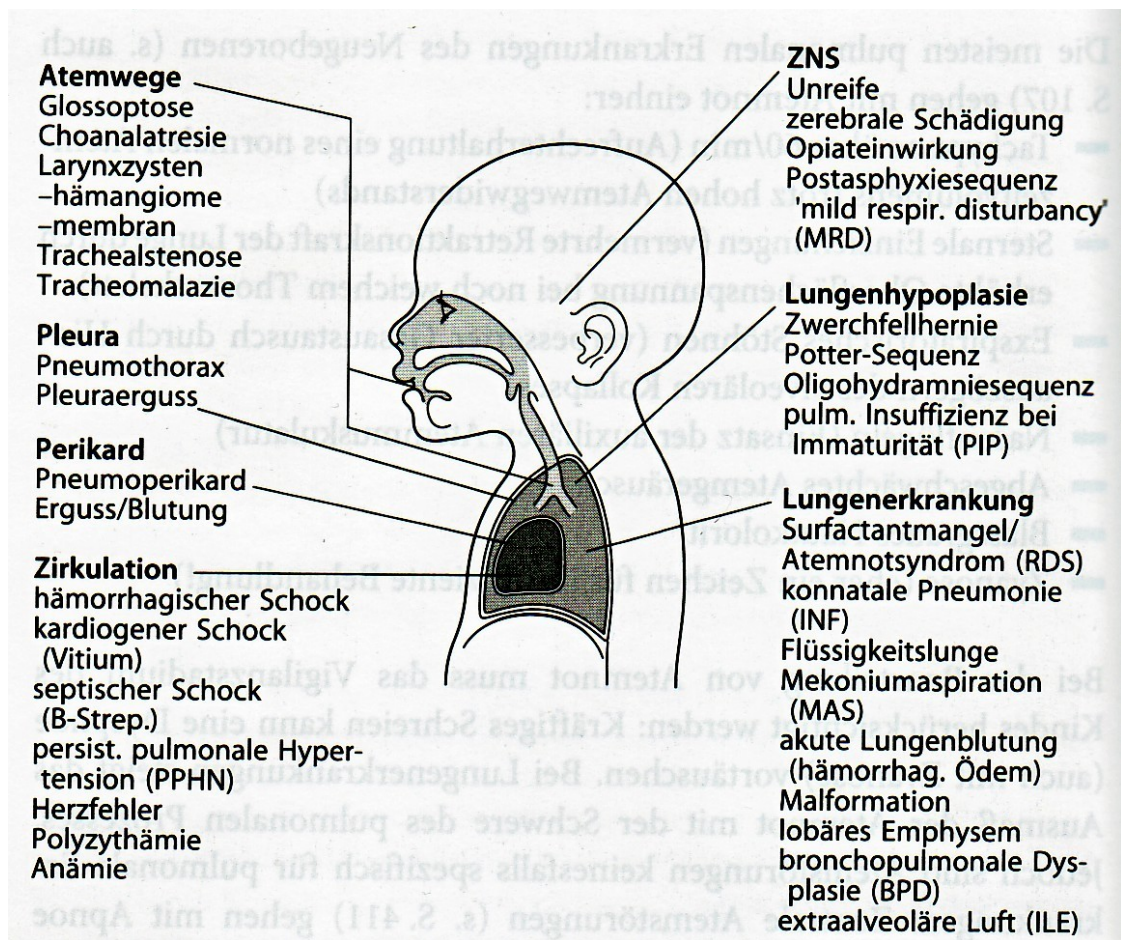


Abbildung 10: Ursachen von Atemnot bei Neugeborenen²⁰

Deutsche Bezeichnung	Postasphyxie-sequenz	Flüssigkeits-lunge	Mekonium-aspirations-syndrom	Persistierende pulmonale Hypertension	Atemnot-syndrom	Immature Lunge	Konnatale Pneumonie
Internat. Kürzel	MRD		MAS	PPHN	RDS	PIP	INF
Englische Bezeichnung	mild respiratory Disturbancy	pulmonary maladaptation	meconium aspiration syndrome	persistent pulmonary hypertension	respiratory distress syndrome	pulmonary insufficiency of prematurity	pulmonary infection

Gestationsalter	Alle	Alle	≥ 39 SSW	39-40 SSW	< 35 SSW	< 28 SSW	Alle
Geburtsanamnese	Leichte Asphyxie	Oft Sectio (Flüssigkeit!)	Intrauterine Asphyxie	Schwere Asphyxie	Oft Sectio, oft Schock	Nicht typisch	Vorzeitiger Blasenspr.
Röntgenbefund	Normal	Reduz. Transparenz oder Aerobronchogramm	Massive fleckige bilaterale Infiltrate	Nicht typisch	Retikulo-granuläre Zeichnung, Aerobronchogramm	Normal oder leichte Verschattung	Nicht typisch normal bis massiv infiltriert
Klinischer Befund	Nach wenigen Stunden Unauffällig	Keine Infektion	Grünes Fruchtwasser verfärbte Haut	Rechts-links Shunt	Keine Infektion Symptome in ersten Stunden	Keine Infektion kein RDS	Positive Kultur Linksverschiebung, IL-6 ±
O ₂ -Bedarf	-	±	++	++	++	+	±
24-h-Trend	>	>	≤	≤	<	<	Variabel
Prognose	Gut	Gut	Ernst	Ernst	Gut	Schlecht	Gut

Tabelle 4: Klassifikation akuter neonataler Lungenkrankheiten (Hjalmarson 1981). Gemeinsame Symptomatik: Tachypnoe, expiratorisches Stöhnen, inspiratorische Einziehungen⁵⁹

3.2.7.1 Atemnotsyndrome

In der vorliegenden Arbeit wurden bezüglich der pulmologischen Adaptation am ersten Lebenstag vor allem das Atemnotsyndrom, in der anglo-amerikanischen Literatur als "respiratory distress syndrome" bezeichnet, und das "acute respiratory distress syndrome" oder "Transiente Tachypnoe des Neugeborenen" oder "Wet lung" untersucht. Heute sind die Abkürzungen RDS oder IRDS/ARDS (I für infant, A für acute), bzw. TTN (Transitorische Tachypnoe des Neugeborenen) weitläufig bekannt und gebraucht. Für das IRDS wurde früher vor allem der Begriff "Hyaline-Membranen-Erkrankung" verwendet.

3.2.7.2 Transitorische Tachypnoe des Neugeborenen

Die TTN ist definiert als eine verzögerte Resorption der Flüssigkeit in den Lungen des Neugeborenen mit einer Häufigkeit von 1%.

Die fetale Lunge ist mit 40ml/kg einer surfactant- und fruchtwasserhaltigen Flüssigkeit gefüllt, welche bei den intrauterinen Atemexkursionen bewegt wird. Diese Flüssigkeit wird jeweils zur Hälfte während der Geburt ausgepresst bzw. über die pulmonalen Lymphwege abtransportiert. Bei rascher Geburt oder erhöhtem hydrostatischem Druck (Plethora) kann der Resorptionsmechanismus gestört sein oder protrahiert verlaufen, was zu erhöhtem Flüssigkeitsgehalt zunächst des Alveolarraumes, später des Interstitiums führt.

Prädisponiert für eine TTN sind Neugeborene nach

- Sectio caesarea
- Beckenendlage
- Geburtsasphyxie
- Exzessiver Flüssigkeitszufuhr der Mutter

Symptome einer TTN sind

- Tachypnoe, meist kurz nach Geburt einsetzend
- Nasenflügeln
- Sternale Einziehungen
- Stöhnen (eher selten)
- Zyanose/Sauerstoffbedarf

Da die Abgrenzung der B-Streptokokken-Pneumonie vom Atemnotsyndrom anfangs schwierig ist, wird die Diagnose häufig erst retrospektiv gestellt. Erst die Normalisierung von Klinik und Röntgenbefund im Alter von 24 Stunden klärt die Diagnose. Als Symptomatische Therapie ist der frühe Einsatz von Nasen – Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), Inkubatorpflege mit angewärmtem und angefeuchtetem Sauerstoff, ev. O₂ -Kopfbox, eine gute Überwachung der Sauerstoff- und CO₂ - Werte arteriell und peripher, sowie eine Antibiose bei fehlendem Ausschluss einer Pneumonie.²⁰

3.2.7.3 Definition des IRDS

Das IRDS wird definiert als das Auftreten von Tachypnoe, expiratorischem Stöhnen, intercostalen Einziehungen und Nasenflügeln unmittelbar nach der Geburt bis maximal 6 Stunden postnatal. Die Symptome erreichen ohne Surfactant-Gabe ihr Maximum etwa am 2.-3. Lebenstag und klingen dann allmählich wieder ab. Die Diagnose muss radiologisch gesichert werden und wird in vier Stadien klassifiziert.⁶⁰

1. Feingranuläres Lungenmuster
2. Feingranuläres Lungenmuster und über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm
3. Feingranuläres Lungenmuster und über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm und Unschärfe oder partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen
4. "Weiße Lunge"

Die röntgenologische Klassifizierung ist in den ersten 6 Lebensstunden wegen noch vorhandener Lungenflüssigkeit und nach Surfactantsubstitution unsicher. Sie ist aber bei allen atemgestörten Neugeborenen unverzichtbar. Bei einem reifen Neugeborenen ist ein RDS extrem selten und stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Eine Fetopathia diabetica und vor allem eine Sepsis können bei Früh- und Neugeborenen das RDS in Klinik und Röntgen simulieren!²⁰

Das RDS stellt vor allem für Frühgeborene unter der 35. SSW ein Risiko dar. Es kommt gehäuft post sectionem oder nach Schock vor, wobei keine Infektion zu Grunde liegen darf.⁵⁹

Differentialdiagnostisch gehört in diesen Bereich auch das ARDS des Neugeborenen, das synonym mit dem Begriff TTN und der Bezeichnung "Wet lung" (WL) verwendet wird. (Siehe oben.)⁶¹

3.2.7.4 Therapeutische Strategien

Das wesentliche Ziel der symptomatischen Therapie ist das Wohlbefinden des Kindes, das durch „minimal handling“ zu einer möglichst geringe Belastung führt. Dadurch sollen Schreien und eine Atemdekomensation verhindert werden. Eine initiale kapilläre Blutabnahme ist trotzdem obligat. Die sorgfältige Beobachtung bezüglich Blutdruck, Temperaturkontrolle, Blutgasanalyse, und eventueller Sauerstoffzufuhr ist engmaschig, meist stündlich notwendig. Die Verwendung von Nasen-CPAP ist indiziert, wenn das Kind starke Einziehungen zeigt. Eine frühzeitige Atemaugmentation mittels CPAP verbessert die Wirkung einer Surfactantgabe, vermeidet eine Respiatorbedürftigkeit, sowie pulmonale Komplikationen und verbessert die Gesamtprognose. Wenn eine (besonders Streptokokken-B) Infektion nicht ausgeschlossen werden kann, soll mit Gentamycin und Ampicillin auf Verdacht antibiotisch anbehandelt und bei negativen Ohr- bzw. Blutkulturen wieder beendet werden. Weiters wird die Flüssigkeitsbilanz als Ausdruck der Nierenfunktion sorgfältig überwacht. Je nach Schwere des Krankheitsbildes werden Laborkontrollen

durchgeführt.²⁰ Die kausale Therapie umfasst in erster Linie den Ersatz des von der Frühgeborenenlunge noch nicht ausreichend produzierten Surfactants.

Häufigkeit und Schwere des Atemnotsyndroms haben mit der antenatalen Lungenreife-Induktion durch Gabe von Betamethason abgenommen.⁶² Surfactantpräparate werden aus Lungen von Rindern (Alveofact, Survata) oder Schweinen (Curosurf) hergestellt. Die Wirksamkeit der Substitution von natürlichen Surfactants,⁶³ in geringerem⁶⁴ Maße auch⁶⁵ von künstlichen zur Therapie des Atemnotsyndroms ist durch zahlreiche kontrollierte Studien belegt.⁶⁶

Folgende Effekte der Surfactanttherapie sind gesichert:

- Die Mortalität sinkt.
- Die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie ist seltener.
- Pneumothorax tritt seltener auf.⁶³

Bei Frühgeborenen unter der 30. Schwangerschaftswoche sind nach prophylaktischer Gabe bei Geburt Mortalität, Pneumothorax-, Hirnblutungs- und BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) Rate niedriger als nach therapeutischer Gabe beim etablierten Atemnotsyndrom⁶⁷

Nebenwirkungen der Surfactanttherapie sind:

- Transienter Blutdruckabfall
- Schwankungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit
- Akute Lungenblutungen²⁰
- EEG-Depression⁶⁸

Indikation zur Surfactantbehandlung:

- Therapeutisch, wenn das Atemnotsyndrom gesichert ist.⁶⁹
- Prophylaktisch bei⁷⁰ intubierten Frühgeborenen unter der 30. Schwangerschaftswoche. Bei intubierten Frühgeborenen vor der 28. Schwangerschaftswoche schon im Kreißsaal ohne ein Röntgenbild abzuwarten.⁷¹

Bei Frühgeborenen unter 1500g, die sich stabilisieren lassen und danach erneut eine Verschlechterung zeigen, bzw. sich innerhalb von 2 Tagen nicht vom Respirator entwöhnen lassen, sollte an einen offenen Ductus arteriosus Botalli gedacht werden.⁷²

3.2.7.5 Epidemiologie des IRDS

Frühgeborene vor der 35. Schwangerschaftswoche haben in ihren Lungen noch keine ausreichende Surfactantproduktion. Die Hauptkomponente des die Oberflächenspannung in den Alveolen verringernden Surfactant ist Lecithin. Sein Fehlen führt zu einer verminderten alveolären Stabilität an der Luft-Wasser-Grenzschicht und zum Auftreten des IRDS. Dies betrifft etwa 1% der Neugeborenen,

ein Viertel aller Frühgeborenen zwischen 30 und 31 Wochen und die Hälfte (50%) aller Frühgeborenen zwischen 26-28 Wochen. Neugeborene von Müttern mit Diabetes mellitus, schwerer Erythroblastose sowie zweitgeborene unreife Zwillinge sind überdurchschnittlich häufig betroffen.⁷³

3.2.7.6 Prognose des IRDS

In den 90er Jahren hat sich die vorzeitige Enzyminduktion der Surfactantbildung beim Fetus durch die prophylaktische, 2-malige mütterliche Medikation von Dexamethason 24-72h vor der Geburt durchgesetzt. Sie vermindert die Sterblichkeit, Häufigkeit und Schweregrad des Atemnotsyndroms,⁷⁴ der periventrikulären Blutung⁷⁵ und der Leukomalazie.⁷⁶ Multiple antenatale Steroidzyklen verschlechtern die Langzeitprognose des Kindes.⁷⁷

Frühgeborene der 27.-30. SSW mit Atemnotsyndrom haben eine Überlebenschance über 80%, jedoch bestehen bei über 20% der Überlebenden Langzeitprobleme (bronchopulmonale Dysplasie, periventrikuläre Leukomalazie), wobei nicht die Lungenreife, sondern die mechanische Beatmung und die zur Frühgeburt führende inflammatorische Reaktion mit ihren Folgen ursächlich sind.²⁰

3.3 Early Outcome - Frühe Neugeborenenperiode

3.3.1 Allgemeine Bemerkungen zu kindlichen Daten in der ersten Woche post partum

In der ersten Lebenswoche des Neu- oder Frühgeborenen werden folgende Parameter erhoben:

1. Early Onset Sepsis: Kriterium vorhanden / nicht vorhanden.
2. Subependymale Blutungen, jeweils in der rechten oder linken Gehirnhälfte.
3. Periventrikuläre Hämorrhagie: Kriterium vorhanden / nicht vorhanden.
4. Intraventrikuläre Hämorrhagie, jeweils im rechten oder linken Ventrikel
5. Vorhandensein einer Mekoniumtransportstörung
6. Anzahl von Tagen, in denen eine Medikation für die Funktion des Magen-Darm-Traktes benötigt wurde
7. Vorhandensein eines Ikterus neonatorum
8. Vorhandensein eines Ikterus neonatorum gravis sowie
9. Dauer einer Phototherapie in Tagen

Die Punkte 2-4 werden im Folgenden unter dem Kapitel neurologisches Outcome in der ersten Lebenswoche zusammengefasst, da ihre Symptomatik vor allem neurologisch ist. Die Punkte 5 und 6 werden im Kapitel Mekoniumtransportstörung beschrieben.

Bei Früh- und Neugeborenen stellt die Sepsis auch heute noch eine therapeutische Herausforderung dar. Vor allem die Frühgeborenen haben durch die Unreife ihres Immunsystems ein besonders hohes Risiko für einen fulminanten Verlauf dieser Erkrankung zu erleiden.⁷⁸

3.3.2 Early Onset Sepsis

Die Early Onset Sepsis (EOS; neonatale Sepsis) ist eine Erkrankung, die möglicherweise von mütterlichen Faktoren, die während der durch eine Präeklampsie komplizierte Schwangerschaft gebildet wurden, hervorgerufen wird. Vor allem vom ersten bis zum dritten Lebenstag aufgetretene Parameter einer Sepsis des Neugeborenen könnten so erklärbar sein.

3.3.2.1 Definitionen und Parameter der Sepsis beim Neugeborenen

Eine EOS ist zeitlich bis zum Alter von 72 Stunden begrenzt. Ist das Kind älter und erfüllt dann die Kriterien einer Sepsis, wird die Infektion als nosokomial oder Late Onset Sepsis (LOS) bezeichnet. Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfekte oder eine nekrotisierende Enterokolitis können ähnliche Symptome hervorrufen.²⁰ Die Sepsis ist als eine entzündliche Reaktion des Körpers auf eine mikrobielle⁷⁹ Infektion definiert.⁸⁰

Durch die Erreger wird die spezifische und unspezifische Abwehr aktiviert und dadurch erfolgen nach einander die Mobilisierung des Komplement-, Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Kallikrein-Kinin-Systems, sowie eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus lysierten Zellen. In weiterer Folge werden die Mikrozirkulation, die Perfusion des Gewebes und damit die Zellfunktion verändert, bzw. gestört.⁸¹

Vor allem die lebenswichtigen inneren Organe wie Herz, Lunge, Leber, Nieren und Gehirn bzw. auch das Gerinnungssystem werden durch diese Vorgänge beeinträchtigt, was im fortgeschrittenen Fall zum Funktionsverlust eines oder mehrerer Organe im septischen Schock führen kann. Dies bezeichnet man dann als Mediator-induziertes Multiorganversagen.⁷⁹

3.3.2.2 Epidemiologie der Early Onset Sepsis

Die EOS hat eine Inzidenz von 1-10 auf 1000 Lebendgeburten.⁸² Die Inzidenz der Sepsis ist zwar in den letzten Jahrzehnten stetig gesunken, leider stellt sie aber immer noch eine ernst zu nehmende Erkrankung dar. Auslöser für eine EOS sind vor allem prä- oder peripartal vaginal ascendierende Keime (β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B oder Escherichia coli), seltener eine hämatogene Streuung bei systemischer Infektion der Mutter.⁸³

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer EOS gelten bakterielle Vaginose der Mutter, vorzeitiger Blasensprung,⁸⁴ Frühgeburtlichkeit und eine klinische Chorioamnionitis.⁸⁵

Hauptursache der perinatalen Morbidität und Mortalität ist die Frühgeburtlichkeit. Das Sterberisiko ist bei Frühgeborenen 120-fach höher als bei Neugeborenen am Termin. Intrauterine Infektion, ein Hauptfaktor der EOS, tritt bei Frühgeborenen in bis zu 20% der Fälle auf. Je niedriger das Gestationsalter, desto höher ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit.⁸⁶

Die Häufigkeit von EOS bei Neugeborenen von Müttern mit schwerer Präeklampsie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer Entbindung wurde bisher noch nicht untersucht.

3.3.2.3 Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik bei Early Onset Sepsis

Die Diagnose einer EOS wird in Kombination von Risikofaktoren aus der Anamnese, den klinischen Symptomen, einer positiven Blutkultur und laborchemischen Parametern gestellt.⁸⁷

Die klinischen Hauptsymptome des Neugeborenen sind zwar wenig spezifisch, weisen aber in der späten Phase der Erkrankung eindeutig auf eine Sepsis hin. Das Hautcolorit ist fahl-grau, der Herzschlag brady- oder tachykard; es zeigt sich eine Hypo- oder Hyperthermie und eine verlängerte Rekapillarierungszeit als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung.⁸⁸ Apnoe oder Tachydyspnoe, bzw. verzögerte Adaptation können dem Beginn einer Sepsis vorangehen.⁸⁹

Befällt die Sepsis bevorzugt das Nervensystem, etwa im Sinne einer Meningitis, kommen Berührungsempfindlichkeit, Muskelhypotonie, Lethargie, Stimulationsbedarf und Trinkschwäche als Symptome hinzu.⁹⁰

Eine Folge der prä- oder peripartal ascendierenden Keime ist die Infiltration der Dezidua mit Leukozyten, die das histologische Bild einer Chorioamnionitis ergeben. Diese histologischen Veränderungen finden sich in 4-18% aller Plazenten von reifen Neugeborenen. Bei Frühgeburtlichkeit steigt die Wahrscheinlichkeit auf bis zu 74% an.⁹¹ Beim Erwachsenen gilt die positive Blutkultur als Standard in der Diagnosesicherung der Sepsis. Beim Neugeborenen ist diese aber aus mehreren Gründen problematisch.⁹² Zum einen beträgt die Sensitivität der Blutkultur beim Neugeborenen bis zum 3. Lebenstag nur 82%,⁹³ zum anderen wird die Aussage der Blutkultur durch eine präpartale Antibiotikatherapie der Mutter verfälscht.⁹⁴

Aus einer histologisch verifizierten Chorioamnionitis kann eine EOS oder Meningitis resultieren, auch wenn die Blutkultur des Neugeborenen negativ ist.⁹⁵ Andererseits muss aus einer histologisch einwandfrei gesicherten Chorioamnionitis nicht zwangsläufig eine early-onset-sepsis oder Meningitis resultieren, die Klinik des Früh- oder Neugeborenen kann vollkommen bland verlaufen. Die histologische Chorioamnionitis hat eine Häufigkeit von 17,9%, die EOS kommt dagegen nur bei 5,4% der Neugeborenen vor.⁹⁶

Ein weiterer Nachteil der Blutkultur ist die Dauer bis zur Diagnose, die nicht unter 24 Stunden liegt. Eine Verzögerung der Therapie kann für das Neugeborene ernste Folgen haben, da die Neugeborenenensepsis häufig binnen weniger Stunden fulminant verläuft. Damit kann die Blutkultur nicht zur Indikationsstellung für eine Antibiotikatherapie verwendet werden.

Heute wird im klinischen Prozess zur Diagnosefindung bei entzündlichen Geschehen vor allem die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) herangezogen. Weiters werden die Leukozytenindizes wie Leukopenie, Neutropenie und vor allem die Stabkernige zu Gesamtneutrophilen – Ratio (Immature to Total Neutrophile Ratio = I/T-Ratio) für eine Diagnose beim Neugeborenen herangezogen.⁹⁷

Leider sind weder die Neutropenie noch die Verschlechterung der I/T-Ratio vor einer klinischen Verschlechterung zu finden.⁹⁸ Interleukin-6⁹⁹ und Interleukin 8,¹⁰⁰ zusammen mit dem C-reaktiven Protein (CRP) ergeben die höchste¹⁰¹ Sensitivität für die Neugeborenenensepsis.

	I/T, 0 h* CRP, 24 h*	IL-6/8, 0 h*	CRP, 0 h*	IL-6/8 +CRP,0 h*	h*
Sensitivität %	76 (45-90)	73 (44-91)	46 (22-88)	90 (80-100)	97 (47-97)
Spezifität %	69 (42-85)	76 (66-93)	86 (41-100)	73 (66-100)	94
Positiver prädikt. Wert %	15 (6-80)	56 (30-85)	63 (35-100)	51 (26-72)	~ 99
Negativer prädikt. Wert %	94 (67-98)	85 (80-97)	88 (77-94)	94 (90-100)	100

* Stunden nach erstem klinischen Verdacht¹⁰²

Das CRP steht für die Frühdiagnose zu spät zur Verfügung und hinkt der Klinik hinterher.¹⁰³

3.3.2.4 Therapeutische Strategien

Zu Beginn der klinischen Symptomatik lässt sich nur schwer feststellen, ob z.B. ein Atemnotsyndrom oder eine beginnende Sepsis die transiente Tachypnoe des Neugeborenen auslöst.¹⁰⁴

Daher ist das therapeutische Handeln von der Problematik der zu späten Diagnose und des daraus resultierenden zu verfrühten oder verspäteten Behandlungsbeginns beeinflusst. Im ersteren Fall werden die Neugeborenen zu unspezifisch und zu häufig bzw. intensiv antibiotisch behandelt, im zweiten Fall kann sich die Klinik so fulminant verschlechtern, dass die Therapie zu spät kommt.

3.3.3 Neurologisches Outcome

Betreffend die neurologischen Daten zum Befinden des Kindes wurden in der vorliegenden Arbeit die subependymale Blutung, die periventrikuläre Leukomalazie

und die intraventrikuläre Blutung untersucht. Myoklonien, Tonusveränderungen, Spasmen oder Krämpfe waren retrospektiv nicht ausreichend zu erheben und daher wird darauf in diesem Rahmen nicht eingegangen. Die Diagnosen beziehen sich auf Arztbriefe und radiologische Befunde.

3.3.3.1 Epidemiologie des neurologischen Early Outcome

Nach einer retrospektiven Erhebung an unserer Klinik entwickelt etwa 1 von 100 reifen Neugeborenen eine Hirnblutung. Die Diagnosestellung erfolgte mit Hilfe der Schädelsonographie. Die Einteilung der Hirnblutungen erfolgte nach ihrer Lokalisation. Alle Patienten wurden zu regelmäßigen Kontrollen in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz eingeladen. Bezüglich ihrer neurologischen Entwicklung wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: gesund, leichte Behinderung und mäßige bis schwere Behinderung.

In den Jahren 1989 – 1999 wurden 2019 reife Neugeborene an der neonatologischen Intensivstation aufgenommen; 54 (2,7 %) davon zeigten eine intrakranielle Blutung. Bei 13 (24 %) wurde eine Subduralblutung diagnostiziert, ein Neugeborenes (2 %) entwickelte eine primäre Subarachnoidalblutung, 14 (26 %) eine Plexusblutung, 6 (11 %) eine IVH I, 11 (20 %) eine IVH III/PVH, 6 (11 %) eine Stammganglienblutung und 3 (6 %) eine intrazerebellare Blutung. 34 (63 %) Neugeborene entwickelten sich völlig unauffällig, 15 (28 %) entwickelten neurologische Folgeschäden, drei (5 %) verstarben und 2 (4 %) entzogen sich der Nachkontrolle.¹⁰⁵

3.3.3.2 Pathophysiologische Mechanismen neuronaler Hämorrhagien

Subependymale Blutung (SEB)

Synonyme: Keimlagerblutung, Marklagerblutung, Matrix-germinalis-Blutung

Das Keimlager ist subependymal entlang der gesamten Ausdehnung des Nucleus caudatus gelegen. Es besteht aus embryonalem Gewebe mit aktiver Zellproliferation. Von hier aus nimmt die neuronale Migration der Glioblasten zur Formierung von Cortex und Hirnkernen ihren Ausgang. Die größte Aktivität erreicht das Marklager zwischen der 24.-34. Gestationswoche, danach beginnt die Involution; diese verläuft von posterior nach anterior. Demnach ist die Lokalisation der Blutung innerhalb des Marklagers abhängig vom Gestationsalter. Bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Wochen, bei welchen das Keimlager im Bereich des Corpus nuclei caudati noch persistiert, kann eine Blutung in dieser Lokalisation vorliegen. Während der Zeit seiner größten metabolen Aktivität weist das Keimlager im Vergleich zum restlichen Gehirn eine überproportional reiche Gefäßversorgung auf. Die Vaskularisation erfolgt durch fragile Kapillaren mit primitivem Wandaufbau. Abrupte Druckschwankungen können somit leicht zur Ruptur dieser Gefäße führen. Bedingt durch seinen Zellreichtum und den Mangel an mesenchymalen Elementen ist das Marklager von gelatinöser Konsistenz. Somit kann der Ausbreitung einer Blutung wenig Gewebewiderstand entgegengesetzt werden. Ein

weiterer Faktor, welcher dafür verantwortlich ist, dass primär kapilläre Blutungen ein bedrohliches Ausmaß erreichen können, ist eine ausgeprägte fibrinolytische Aktivität innerhalb des Keimlagers.

Die Pathogenese der subependymalen Blutung ist multifaktoriell; wichtigste Voraussetzung ist jedoch die Frühgeburtlichkeit. Als wesentlicher prädisponierender Faktor gilt eine Störung der Autoregulation des cerebralen Blutflusses, wie dies beim asphyktischen Neugeborenen sowie bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom vorkommt.¹⁰⁶ Hyperkapnie und Hypoxie führen zu einer Vasodilatation und somit zu einer plötzlichen Erhöhung des cerebralen Blutflusses.¹⁰⁷ Besondere Bedeutung in der Genese der SEB wird Fluktuationen des cerebralen Blutflusses beigemessen, wie sie bei maschinell beatmeten Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom zu finden sind.¹⁰⁸

Die pädiatrische Sektion der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) schlug auf ihrer Jahrestagung in Magdeburg 1998 eine verbesserte Klassifikation vor:

Hirnblutung Grad I = subependymale Blutung

Hirnblutung Grad II = Ventrikeleinbruchsblutung, die weniger als 50% der Ventrikels ausfüllt

Hirnblutung Grad III = Ventrikeleinbruchsblutung, die mehr als 50% des Ventrikels ausfüllt (unabhängig von der Ventrikelgröße)

Die frühere Grad IV Hirnblutung wird heute als eigenständige Erkrankung geführt. Sie entspricht einer hämorrhagischen Infarzierung infolge venöser Stauung durch die Grad I-III Blutung¹⁰⁹

Nach Papile und Burnstein 1978 wird die subependymale Blutung in 4 Grade eingeteilt:

SEB I = uni- oder bilaterale Blutung innerhalb der Matrix germinalis

SEB II = SEB I + intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation

SEB III = SEB II + Ventrikeldilatation

SEB IV = SEB III + intraparenchymale Einblutung

Diese Einteilung geht auf CT-Untersuchungen zurück. Heute wird vor allem die Sonographie zur Befundung genutzt.¹¹⁰

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hirnblutung Grad I als SEB bezeichnet, die Hirnblutung Grad II und Grad III als intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und die frühere SEB Grad IV als periventrikuläre Hämorrhagie (PVH), entsprechend dem Wortlaut der Befunde in den Krankenakten. Da es sich bei den Hirnblutungen um seltene Geschehen handelt, denen eine ähnliche Genese zu Grunde liegt, wurde in der Auswertung auf eine Unterscheidung der Hirnblutungen verzichtet und diese zusammengefasst.

3.3.3.3 Prognosen bei neurologischen Erkrankungen in der 1. Woche postpartal

Die SEB Stadium I und II beeinträchtigen die betroffenen Patienten nicht wesentlich, im Gegensatz zu den Stadien III und IV. Die Mortalität beträgt im Stadium III 60% und im Stadium IV 78%. Vor allem Frühgeborene unter 1000 g haben hier kaum Überlebenschancen.¹⁰⁶

3.3.4 Mekoniumtransportstörungen

Das Mekonium (Kindspech) ist der erste Stuhl eines Neugeborenen.

Mekonium ist im eigentlichen Sinne kein Verdauungs-Endprodukt (Fäzes, Stuhl), sondern eine im noch funktionslosen Darm angesammelte zähe, dunkle Masse aus abgeschilferten Epithel der Schleimhäute, eingedickter Galle, sowie Fruchtwasser, verschluckte Haare und Hautzellen.¹¹¹ In der Regel wird Mekonium in den ersten 24 - 48 Lebensstunden eines Kindes ausgeschieden und bei Nahrungsaufnahme (Muttermilch, Kunstmilch) in den folgenden Tagen durch Fäzes ersetzt.¹¹²

Infolge der allgemeinen Unreife ist bei Frühgeborenen die Peristaltik des Gastrointestinaltraktes vermindert. Eine verminderte Füllung und Perfusion, Überwiegen des Sympathikotonus, Elektrolytbalancen mit Erniedrigung der Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium, aber auch exogene Faktoren wie Analgetika (Morphin), Prostaglandine und Theophyllin dämpfen die Erregungsbildung. Die Therapie besteht zunächst in Ausgleich des Elektrolythaushaltes, Weglassen der exogenen Faktoren und Zuwarten.²⁰

Bei sehr unreifen Frühgeborenen kann die Gesamtdauer der gastrointestinalen Passage bis zu maximal 8 Tagen dauern, ohne dass eine anatomische Wegsamkeitsstörung vorliegen muss.¹¹³

3.3.5 Icterus neonatorum (gravis)

Die Hyperbilirubinämie und der daraus folgende Kernikterus haben in den letzten Jahren auch in Ländern mit entwickeltem Gesundheitswesen wieder an Aktualität gewonnen. Als Ursache dafür gilt eine liberalere Einstellung gegenüber erhöhten Bilirubinwerten einerseits,¹¹⁴ sowie eine immer frühere Entlassung der Neugeborenen aus den Geburtsabteilungen andererseits.¹¹⁵

Mit zunehmender ambulanter Geburtshilfe wird auch im deutschsprachigen Raum der Kernikterus häufiger.¹¹⁶

3.3.5.1 Definitionen und Epidemiologie

Häufig zeigen Neugeborene in den ersten Lebenstagen einen physiologischen Ikterus mit einem Maximum am 5. Lebenstag. Der Median des Kollektivs liegt bei reifen Neugeborenen bei $125 \mu\text{mol/l} = 7,3 \text{ mg/dl}$. Hyperbilirubinämie definiert sich als das Überschreiten der 97. Perzentile der Referenzpopulation.¹¹⁷

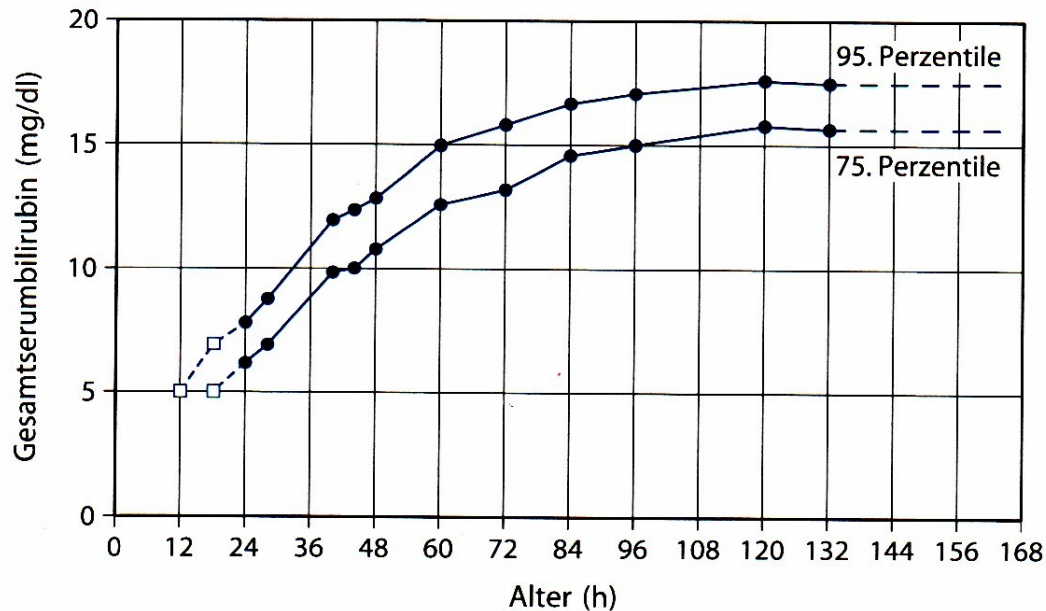


Abbildung 11: Serumbilirubingrenzwert für reife gesunde Neugeborene mit negativem direktem Coombs-Test. (nach Bhutani et al. 1999)¹¹⁷

Stark erhöhte Bilirubinwerte von über 25 mg/dl treten bei etwa einem auf 4000 reife Neugeborene auf.¹¹⁸ Bei solchen Konzentrationen hat etwa die Hälfte der Neugeborenen Symptome einer akuten Enzephalopathie, die T1-gewichtete Magnetresonanztomographie zeigt bei der Hälfte der reifen Neonaten mit Bilirubinwerten von 26-36 mg/dl eine vermehrte Signalintensität in den Stammganglien.¹¹⁹

3.3.5.2 Pathophysiologie

Bei Überschreitung folgender Grenzwerte ist eine weiterführende Diagnostik indiziert und es besteht Krankheitsverdacht:

Icterus praecox = Gesamtbilirubin < 24. Lebensstunde > 7mg/dl

Dies kommt praktisch nur beim Morbus haemolyticus neonatorum vor.

Icterus neonatorum gravis

Reife Neugeborene mit Flaschenernährung: > 16 mg/dl

Reife Neugeborene mit Muttermilchernährung: > 18 mg/dl

Icterus neonatorum prolongatus

Erhöhung des Bilirubins bei reifen Neugeborenen über den 10. Lebenstag hinaus.

Grundsätzlich unterscheidet sich der Bilirubinstoffwechsel des Neugeborenen nicht von dem des Erwachsenen, jedoch lassen sich die erheblichen quantitative Unterschiede, durch die besondere Ikterusneigung des Neugeborenen erklären:

- Erhöhter Erythrozytenabbau durch verkürzte Überlebensdauer der fetalen HbF-Zellen und durch geburtstraumatische Hämatomate
- Verminderung der Albuminbindung durch ein niedriges Serumeiweiß, besonders bei Frühgeborenen
- Verminderter Abbau des Bilirubins in der Leber durch verminderte Glukuronyl-Transferase-Aktivität während der ersten Lebensstage
- Erhöhte enterohepatische Bilirubinkonzentration, da der Darm noch steril ist und Mekonium verzögert ausgeschieden wird.

Bilirubin stammt aus dem Hämoglobinabbau und schützt in geringer Konzentration vor Oxydantien. In hoher Konzentration ist es ein Zellgift, dessen Wirkungsmechanismus unter anderem in einer Verminderung des Membranpotentials besteht. Es wird im extrazellulären Bereich durch Plasmaalbumin transportiert: Albumin hat eine hohe Affinität für Bilirubin, jedes Albuminmolekül kann ein Bilirubinmolekül fest und ein weiteres lose binden. Bei reifen Neugeborenen mit einer Serumalbuminkonzentration von 3-3,5 g/dl können 25-28 mg/dl Bilirubin gebunden werden. Bilirubintoxizität entsteht, wenn die Albuminbindungskapazität überschritten wird und Bilirubin sich an Zellmembranen bindet. Obwohl der eigentlich relevante Parameter, kann die Albuminbindungskapazität unter klinischen Bedingungen nicht gemessen werden. Die Ausscheidung von Bilirubin über Galle und Urin erfolgt auch beim Neugeborenen erst nach Glukuronidierung.²⁰ Die Blut-Hirnschranke der Neugeborenen ist nicht durchlässiger als die des Erwachsenen, aber die passive Permeabilität für nicht fettlösliche Moleküle zwischen Blut und Liquor ist höher.¹²⁰

Drei Faktoren begünstigen das Eindringen von Bilirubin in Gehirnzellen:

1. Die Bilirubinmenge überschreitet die normale Albuminbindungskapazität (1 g Albumin bindet 8 mg Bilirubin).²⁰
2. Die Albuminbindungskapazität ist vermindert, z.B. beim Frühgeborenen, bei Sepsis und Hypalbuminämie oder Verdrängung des Bilirubins durch freie Fettsäuren, Sulfonamide oder andere Medikamente mit starker Proteinbindung.¹²¹
3. Die Blut-Hirn-Schranke ist für albumingebundenes Bilirubin durchlässig bei Asphyxie, Hypertension und Hyperkapnie, wahrscheinlich auch bei Fieber und Sepsis.²⁰

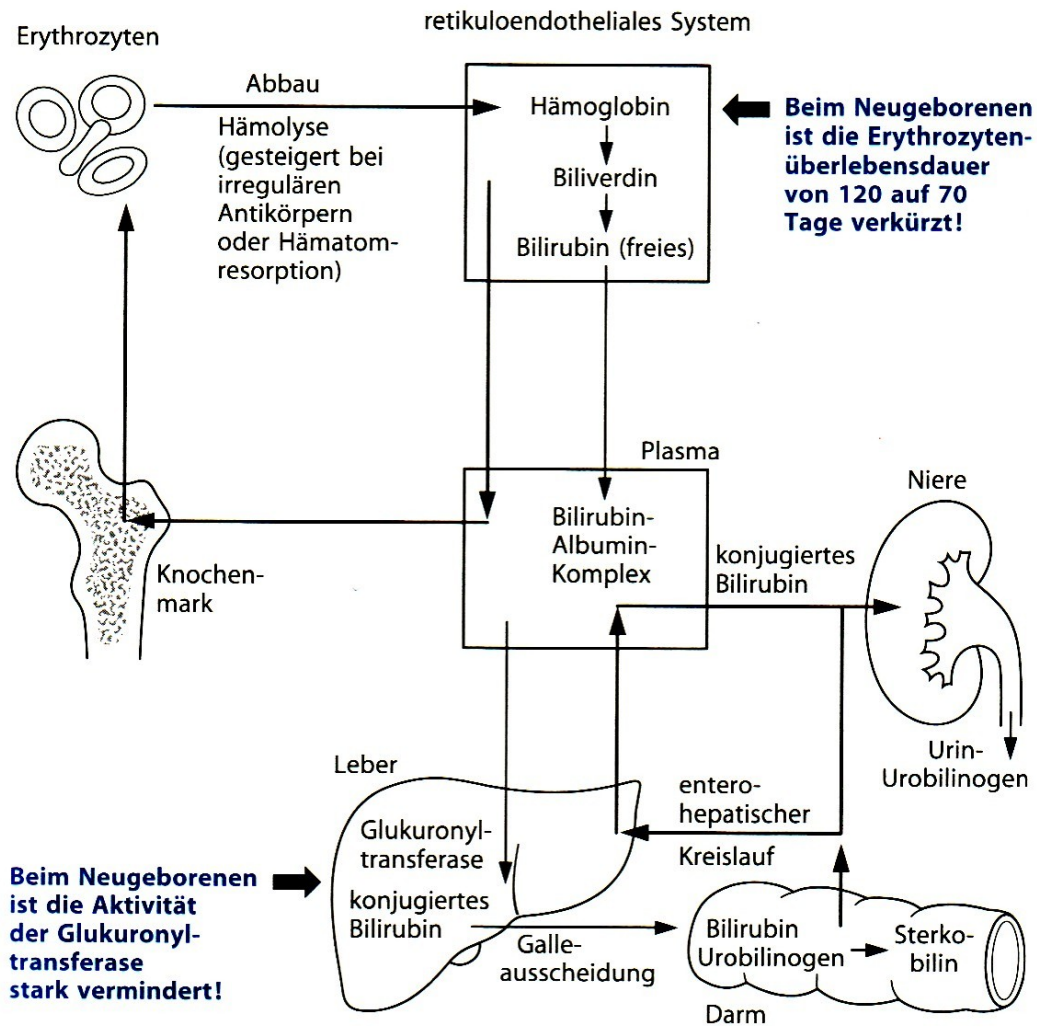


Abbildung 12: Bilirubinstoffwechsel und Ursachen für den Neugeborenenikterus²⁰

3.3.5.3 Diagnostik, Klinik und Prognose

Folgendes Schema ist für die Diagnosefindung bei Hyperbilirubinämie hilfreich:

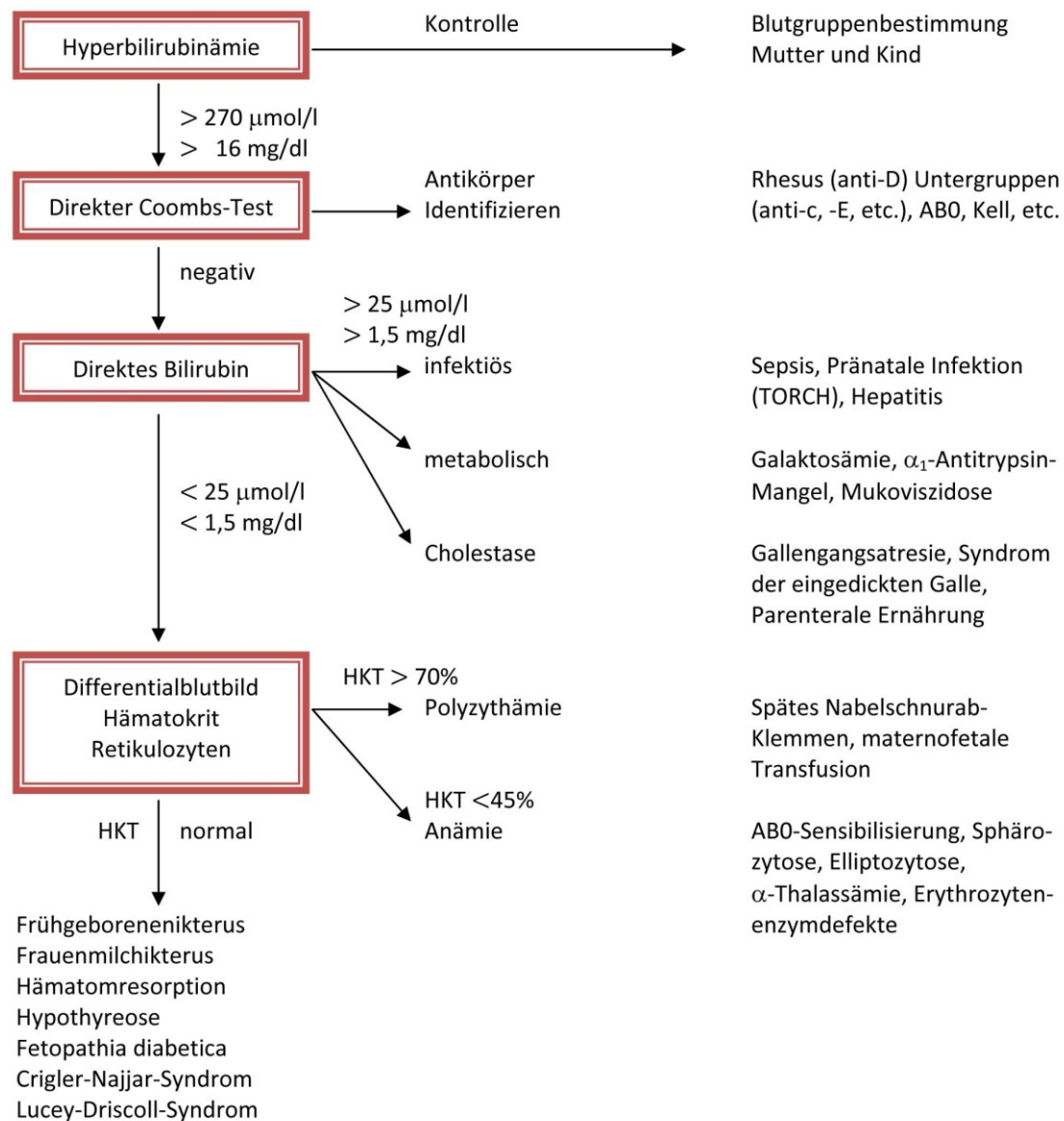


Abbildung 13: Differentialdiagnose und diagnostisches Vorgehen bei Hyperbilirubinämie²⁰

Die klinische Symptomatik gliedert sich in die akuten und chronischen Folgen der Hyperbilirubinämie. Akut werden 3 Phasen unterschieden:

1. Phase (erste 1-2 Tage): Schwaches Saugen, Stupor, Hypotonie, Krämpfe
2. Phase (erste Woche): Hypertonie der Extensoren, Opisthotonus, Retrocollis, Fieber
3. Phase (nach der 1. Woche): Muskelhypertonie

Die chronischen Folgen äußern sich durch Hypotonie, persistierende tonische Nackenreflexe und verzögerte Entwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres. Extrapyramidale Bewegungsstörungen (Choreoathetose, Ballismus, Tremor), Blickwendung nach oben und sensorischer Hörverlust treten nach dem ersten

Lebensjahr auf.¹¹⁵ Das Ausmaß der bleibenden Hirnschädigung ist von der Bilirubinspitzenkonzentration¹²² und der Dauer des Ikterus abhängig.¹²³

3.3.5.4 Therapeutische Strategien

Durch die gute Verfügbarkeit von Phototherapiegeräten ist die Phototherapie zu häufig angewendet worden. Die Reduktion der Interventionsgrenzen für Phototherapie führte zu einem Anstieg der Fälle mit Kernikterus.¹²⁴ Weder die kritiklose Anwendung der Phototherapie am Neugeborenen noch die restriktive Zurückhaltung sind für das Neugeborene unproblematisch.¹²⁵

Daher folgen wir den wieder strengeren Empfehlungen der American Academy of Pediatrics:

- Serumbilirubinwerte bis 15mg/dl sind bei reifen, gesunden Neugeborenen (besonders bei Ernährung mit Muttermilch) jenseits von 48 Lebensstunden normal.
- In den ersten 48 Lebensstunden sind Bilirubinwerte über 15mg/dl krankheitsverdächtig und bedürfen stationärer Abklärung in der Kinderklinik.
- Phototherapie wird ab einem Lebensalter von 48 Stunden bei einer Gesamtserumbilirubinkonzentration von 18mg/dl, ab einem Alter von 72 Stunden ab 20mg/dl durchgeführt.
- Blutaustauschtransfusion wird bei einer Gesamtserumbilirubinkonzentration über 25mg/dl trotz intensiver Phototherapie von 4-6 Stunden Dauer, in jedem Fall aber ab einem Gesamtserumbilirubin von 30mg/dl empfohlen.
- Zum Ausschluss eines krankheitsbedingten Ikterus müssen vor jeder Phototherapie Anamnese (z.B. familiäre Belastung, Erbrechen, Gewichtsverlust, Stuhlfarbe), klinische Untersuchung (z.B. Atemstörungen, Sepsiszeichen, Hepatosplenomegalie, Hämatome) und Labordiagnostik (Bilirubin direkt und indirekt, Blutgruppe und Rhesusformel von Mutter und Kind, beim Kind direkter Coombs-Test, CRP, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Retikulozyten, Eiweiß, bei AB0-Konstellation auch Untersuchungen auf irreguläre Antikörper) bekannt sein.¹²⁶

Da ein beginnender relevanter Ikterus klinisch übersehen werden kann,¹²⁷ sollte bei jedem Neugeborenen vor der Entlassung¹²⁸ eine Serum-¹²⁹ oder Transkutanbilirubinbestimmung¹³⁰ durchgeführt¹³¹ werden.¹³²

Bei Frühgeborenen ist die Festlegung kritischer Bilirubingrenzwerte schwierig, da bei ihnen zahlreiche Faktoren zu Hirnschädigungen führen können:

- Durch die schonende Geburtsleitung ist die Ursache der Resorptionsikterus durch geburtstraumatisch entstandene Hämatome meist vermeidbar.
- Das Risiko einer Hirnschädigung durch Bilirubin ist umso höher, je unreifer das Kind und je höher das Serum-Bilirubin ist. Andererseits ist bei Frühgeborenen die Blutaustauschtransfusion besonders komplikationsträchtig.

- Bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen sollte wegen der Gefahren einer Blutaustauschtransfusion frühzeitig, d.h. bei Serumbilirubinspiegeln von 6-9mg/dl, mit einer prophylaktischen Phototherapie begonnen werden.
- Das in der folgenden Abbildung dargestellte Schema geht nicht auf den Grad der Unreife und auf das Lebensalter ein. Diese Variablen sowie eine eventuelle Hypo- und Hypertrophie sind jedoch im Einzelfall zu berücksichtigen.²⁰

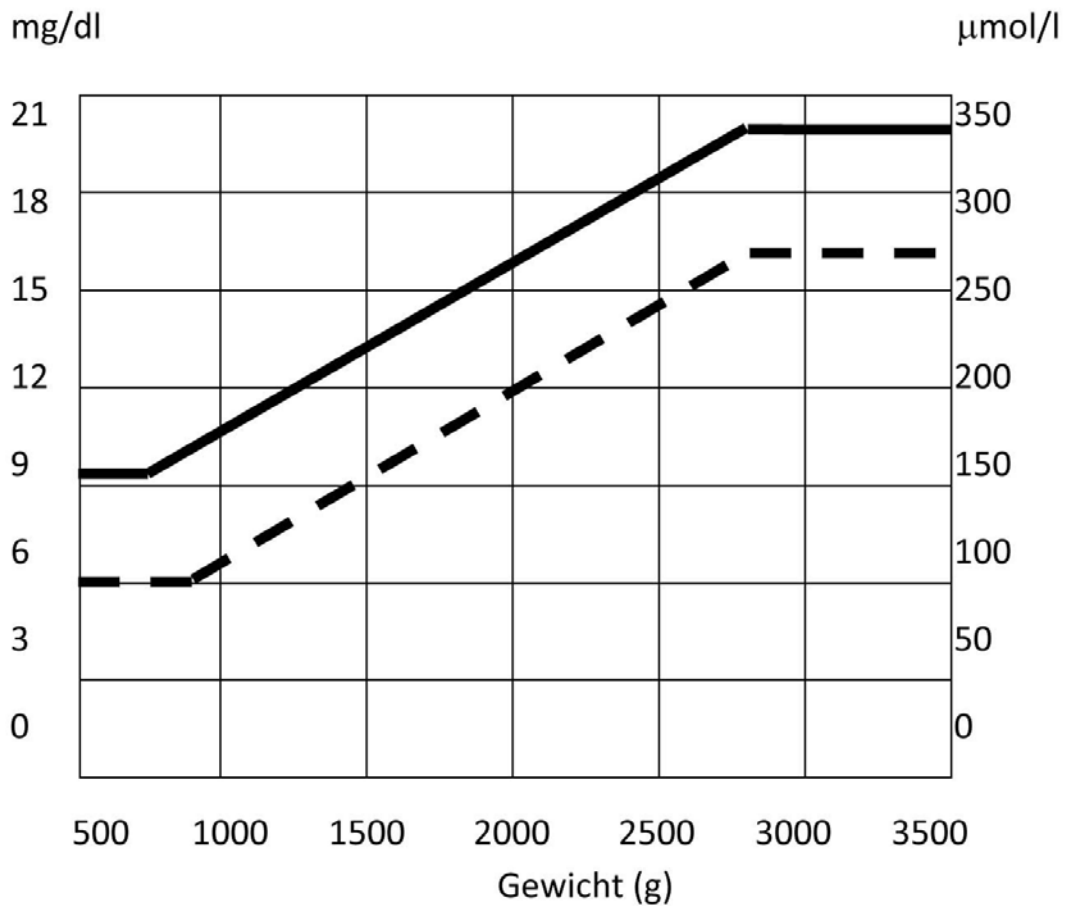


Tabelle 5: Serumbilirubingrenzwerte bei Frühgeborenen ohne Hämolyse. Durchgezogene Linie: Blutaustausch. Gestrichelte Linie: Phototherapie. (Nach Maisels und Watchko 2003)¹³³

Bei einem postmenstruellen Alter von 37 Wochen weichen wir von diesem Schema ab und verwenden die Grenzen für reife Neugeborene; der Zeitpunkt des postnatalen Ausreifens der Blut-Hirn-Schranke für Bilirubin ist jedoch unbekannt.¹³⁴

3.4 Late Outcome - Späte Neugeborenenperiode

Das Outcome im ersten Lebensmonat ist sehr unterschiedlich. Je nach Befinden bzw. Gestationsalter oder Geburtsgewicht des Früh- oder Neugeborenen gestaltet sich die

weitere Versorgung. Kinder mit entsprechendem pflegerischen und therapeutischen Bedarf werden auf die Frühgeborenenstation (neonatal intensive care unit = NICU) transferiert und dort behandelt. Von diesen Kindern werden manche durch rasche Adaptation und Besserung wieder zur Mutter auf die Wochenbettstation verlegt. Einige von ihnen verbleiben über die erste Lebenswoche hinaus in intensivmedizinischer Betreuung. Von diesen Neugeborenen sind folgende Parameter vorhanden:

1. Auftreten einer Late Onset Sepsis (LOS). Die internationalen Sepsiskriterien im Laborbefund sind: CRP von über 20mg/l und eine I/T-Ratio von über 0,2.
2. Die Dauer der antibiotischen Behandlung in Tagen, unabhängig von der Anzahl der zur gleichen Zeit verabreichten Substanzen.
3. Pulmonale Erkrankungen der späten Neugeborenenperiode. Hier ist vor allem die bronchopulmonale Dysplasie zu nennen und alle Beatmungsparameter, die dazu dokumentiert sind (Beatmungsdauer in Minuten, Intubationsdauer in Stunden, Surfactantgaben, maximal benötigter Sauerstoffpartialdruck, das Vorliegen eines Apnoesyndromes, Coffeingabe in Tagen).
4. Das Vorliegen einer Frühgeborenenanämie mit der Behandlungsbedürftigkeit mit dem Hormon Erythropoietin (Recormon ®) und eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten.
5. Das Vorliegen einer nekrotisierenden Enterokolitis, wobei diese in keinem Fall beobachtet wurde.

3.4.1 Late Onset Sepsis (LOS)

Beginnt die Infektion nach dem 3.Tag in stationärer Pflege (i.d.R. Lebenstag), handelt es sich per definitionem um eine nosokomiale Infektion, d.h. der Erreger entstammt der patienteneigenen Flora oder den Hospitalkeimen der Klinik.¹³⁵

Häufig sind Koagulase-negative Staphylokokken, Enterobacter sp., Enterokokken und Klebsiellen zu finden. Selten ist mit Pilzinfektionen, und sehr selten differentialdiagnostisch mit Virus-Infektionen (z.B. Herpes-simplex-Virus) zu rechnen.¹³⁶

Für invasive bakterielle Infektionen des Neugeborenen gelten im Vergleich zu älteren Kindern einige Besonderheiten:

- * Zu Beginn ist die Symptomatik unspezifisch und entspricht einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS).
- * Eine eindeutige Eintrittspforte des Erregers lässt sich oft nicht finden.
- * Eine rasche Progredienz zum septischen Schock innerhalb von Stunden ist möglich und bei nicht adäquater Therapie häufig.
- * Bei protrahiertem Verlauf vor Therapie besteht ein hohes Risiko für eine Meningitis.¹³⁷

3.4.1.1 Definitionen der LOS

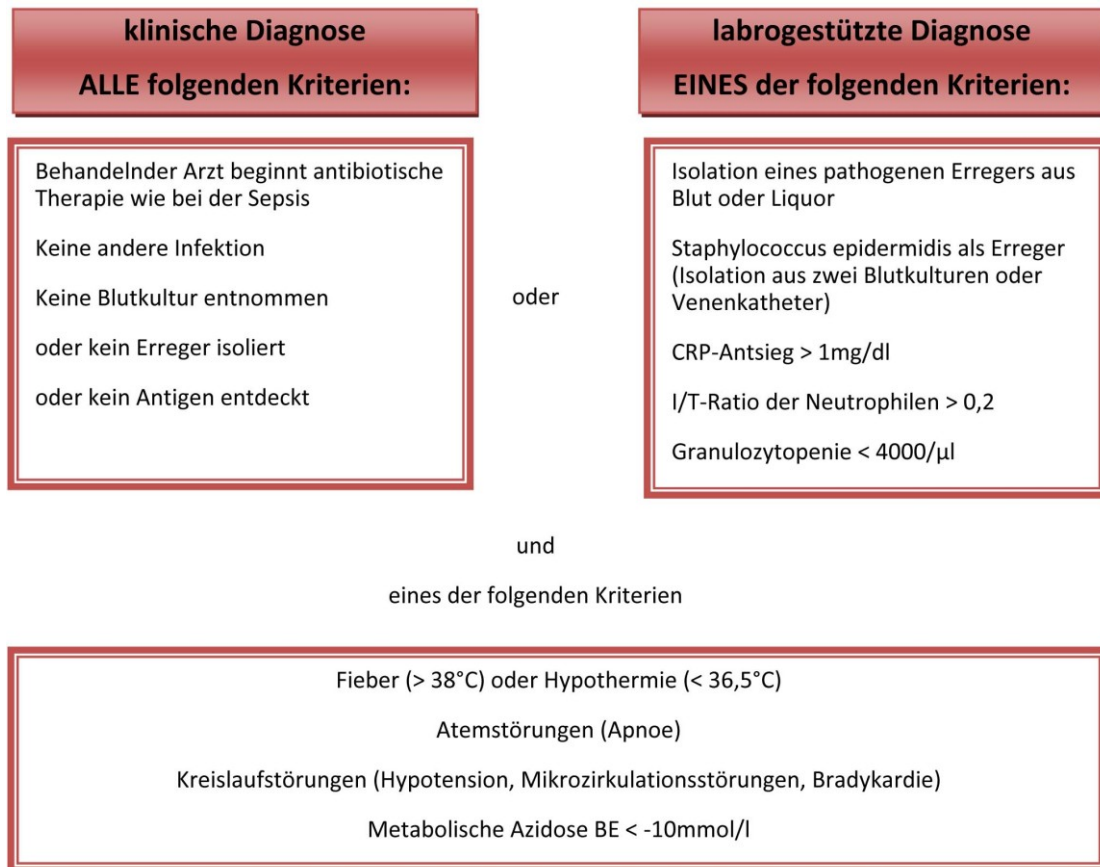


Abbildung 14: Definition der Sepsis beim Neugeborenen nach CDC. Diese Definitionen gelten ab dem 4. Krankenhaustag.¹³⁸

Eine schwierige Differentialdiagnose zur Sepsis ist die Pneumonie des Neugeborenen. Diese wird nach Webber et al. wie folgt definiert:

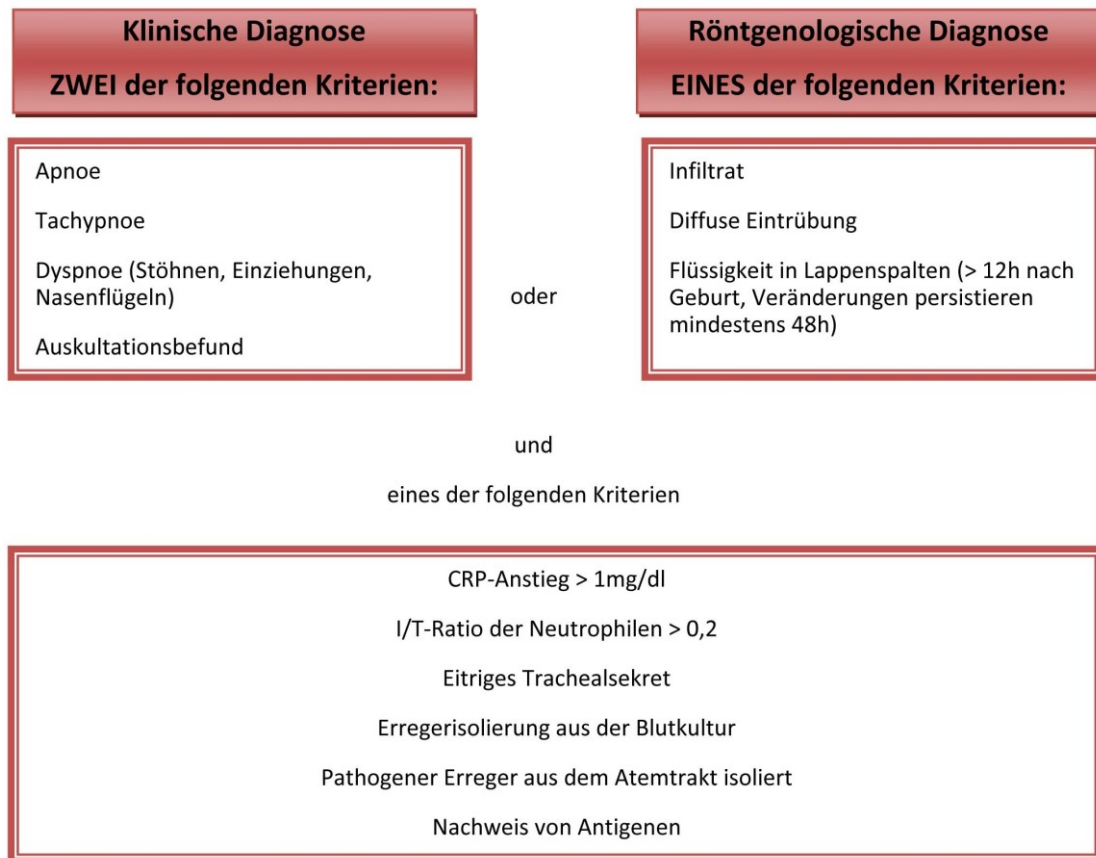


Abbildung 15: Pneumoniekriterien beim Neugeborenen nach Webber et al. 1990¹³⁹

3.4.1.2 Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik der LOS

Risikofaktoren für die Entwicklung einer LOS beim Neugeborenen sind ein vorzeitiger Blasensprung vor allem mehr als 18 Stunden vor der Geburt, vorzeitige Wehen, Fieber über 38,5°C unter der Geburt und ein CRP über 20 mg/l bei der Mutter.¹⁴⁰

Auch bei vollständigem Fehlen aller Risikofaktoren ist eine Sepsis nicht ausgeschlossen. Von Seiten des Kindes sind Intubation, parenterale Ernährung mit erhöhtem Fettgehalt und zentrale Venenkatheter als Risikofaktoren identifiziert worden.¹⁴¹

Die klinischen Symptome einer Infektion des Neugeborenen sind unspezifisch. Veränderungen des Hautkolorits (von rosig nach blass, von rosig-ikterisch nach grün-ikterisch), sowie Störungen der Atmung (Apnoe, Dyspnoe, Stöhnen,) bzw. des Kreislaufes (Zentralisierung mit verlängerter Rekapillarierungszeit > 3 sec, arterielle Hypotonie, Tachykardie) sind sensible und sehr häufige, aber nicht spezifische Zeichen einer Infektion. Ein Frühgeborenes, besonders aber ein reifes Neugeborenes mit Störungen der Atmung wie Apnoen, Stöhnen sollte solange als infiziert betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Weiters treten häufig neurologische Symptome wie Hypotonie, Lethargie aber auch Hyperexzitabilität bzw. intestinale

Symptome wie geblähtes Abdomen, Trinkschwäche, Nahrungsunverträglichkeit u.a. wie z.B. Temperaturinstabilität bzw. Anstieg der zentral-peripheren Temperaturdifferenz auf.¹³⁷ Wie in der Definition der late-onset-sepsis angeführt, besteht die Möglichkeit, I/T-Ratio, CRP und IL-6 bzw. IL-8 zur Beurteilung heranzuziehen.

Der I/T-Quotient hat wegen der niedrigen Spezifität eine geringe diagnostische Wertigkeit und hat zusätzlich den Nachteil, von verschiedenen Definitionen, von der morphologischen Unterscheidung von stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten, sowie von der Subjektivität des Untersuchers abhängig zu sein. Ein I/T-Quotient $< 0,25$ spricht eher gegen eine Infektion.¹³⁷

CRP steigt erst 12-24 Std. nach Beginn einer Infektion im Plasma an. Bei Beginn einer Infektion hat CRP deshalb nur eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität. Daraus folgt, dass erstens ein erhöhtes CRP bei der ersten Untersuchung eines Neugeborenen mit klinischen Zeichen einer Infektion einen hohen positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Infektion hat und dass zweitens ein negatives CRP bei der ersten Untersuchung eine Infektion nicht ausschließt.¹³⁷

Interleukine werden im Verlauf einer bakteriellen Infektion früh im Plasma messbar und haben deshalb die höchste Sensitivität zu Beginn einer Infektion, die bereits 24 Std. später wieder abnimmt. Die höchste Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität im ganzen Verlauf einer Infektion hat zur Zeit die Kombination von Il-6 oder Il-8 mit CRP.¹³⁷ Laborwerte können dennoch hilfreich sein, infizierte von nicht infizierten Neugeborenen zu unterscheiden.¹⁴² Ein CRP von über 20 mg/l ist ein wertvoller Parameter, um 22-26 Stunden nach einer Infektion den ersten Verdacht zu bestätigen.¹⁴³ Wiederholt negative CRP-Werte (unter 10 mg/l) nach 24 bzw. 48 Stunden schließen eine Infektion mit großer Sicherheit aus. Dies ermöglicht auch zu diesem Zeitpunkt das Absetzen einer auf Verdacht begonnenen antibiotischen Therapie.¹⁴⁴

3.4.1.3 Therapeutische Strategien

Besonders wichtig ist der Beginn einer antibiotischen Therapie bei Verdacht auf Infektion wegen einer klinischen Symptomatik. Der Verlauf der LOS kann innerhalb von wenigen Stunden fulminant sein, daher können die Laborparameter nicht abgewartet werden. Trotzdem sind die Laborergebnisse für den weiteren Therapieverlauf von entscheidender Bedeutung.¹³⁵

Die geltenden Therapieempfehlungen gründen sich hauptsächlich auf klinische Erfahrung bzw. auf die Studie von Benitz 1998:

- Maximal 2 Tage antibiotische Therapie bei negativem Labor.
- 5-7 Tage antibiotische Therapie bei klinisch unauffälligem Verlauf und negativen Blutkulturen.
- 10 Tage bei Sepsis mit positiver Blutkultur.
- Über 10 Tage bei protrahiertem Verlauf und Verdacht auf Meningitis.¹⁰¹

3.4.2 Pulmonale Erkrankungen und Beatmung im ersten Lebensmonat

3.4.2.1 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Unter bronchopulmonaler Dysplasie versteht man eine inflammatorische Atemwegserkrankung mit typischen Röntgenzeichen und Abhängigkeit von Sauerstoff und/oder künstlicher Beatmung über den 28. Lebenstag hinaus. Dieses schwere Krankheitsbild ist eine Folge der immer besser gewordenen Überlebensrate extrem unreifer Frühgeborener.¹⁴⁵

Seit 2001 gilt eine neue National Institutions of Health (NIH) – Definition, die Schweregrade in Abhängigkeit vom Gestationsalter festlegt. Dadurch ist zwar die Erforschung erleichtert; bisher ist die Behandlung dieser schwerkranken Kinder aber immer noch sehr schwierig.¹⁴⁶

Gestationsalter	< 32 Wochen	≥ 32 Wochen
Beurteilungszeitpunkt	36 Wochen oder bei Entlassung, Je nachdem was zuerst eintritt	> 28 Tage, < 56 Tage oder bei Entlassung, je nachdem was zuerst eintritt
Leichte BPD	Spontanatmung in 21% O ₂ mit 36 Wochen oder bei Entlassung	Spontanatmung in 21% O ₂ mit 56 Tagen oder bei Entlassung
Mittelschwere BPD	Spontanatmung < 30% O ₂ mit 36 Wochen oder bei Entlassung	Spontanatmung in < 30% O ₂ mit 56 Tagen oder bei Entlassung
Schwere BPD	Spontanatmung ≥ 30% O ₂ und / oder IPPV / CPAP mit 36 Wochen oder bei Entlassung	Spontanatmung ≥ 30% O ₂ und / oder IPPV / CPAP mit 56 Tagen oder bei Entlassung

Tabelle 6: NIH-Defintion der bronchopulmonalen Dysplasie: Behandlung mit Sauerstoff über 21% über 28 Tage, abhängig vom Gestationsalter¹⁴⁶

Bei Frühgeborenen über der 30. Gestationswoche ist die BPD selten. 15% der Kinder mit Atemnotsyndrom, die länger als 3 Tage künstlich beatmet wurden, leiden darunter.¹⁴⁷

Die BPD entsteht multifaktoriell aus funktioneller und struktureller Unreife der Lunge, Inflammation, Barotrauma, Sauerstofftoxizität und einer vermuteten Verminderung der Antioxidantiensysteme und dadurch einer erhöhten Sauerstoffempfindlichkeit des Frühgeborenen. Weitere Faktoren sind:

- Gestationsalter unter 28 Wochen
- Ateminsuffizienz mit künstlicher Beatmung
- Baro- bzw. Volutrauma, insbesondere interstitielles Emphysem und Pneumothorax²⁰

- Persistierender¹⁴⁸ Ductus arteriosus Botalli¹⁴⁹
- Systemische Infektion¹⁵⁰
- Besiedelung mit Ureaplasma urealyticum¹⁵¹
- Genetische Risiken
- Surfactantnonresponder²⁰

Bei allen genannten Faktoren steht vor allem die inflammatorische Reaktion der Lunge im Vordergrund,¹⁵² wobei vor allem Infektionen, besonders mit Ureaplasma urealyticum,¹⁵³ und inflammatorische Zytokine¹⁵⁴ die Hauptrolle spielen.¹⁵⁵

Auch bei der BPD könnte eine hypothetische entzündliche Mediatorenbelastung durch die mütterliche Erkrankung eine Rolle spielen. Die respiratorischen Parameter sind daher besonders intensiv ausgewertet worden.

Die Erkrankung kann auch bei nicht beatmeten Frühgeborenen auftreten, die unmittelbar nach der Geburt keine pulmonalen Probleme hatten.¹⁵⁶ In den ersten 4 Lebenswochen ist die Diagnose schwierig, da die beginnende BPD klinisch und röntgenologisch nicht vom Atemnotsyndrom und seinen Heilungsstadien zu unterscheiden sein kann.²⁰ Beatmungsbedürftigkeit¹⁵⁷ und Röntgenbild lassen manchmal schon am Ende der ersten Lebenswoche die Entwicklung einer BPD vorausahnen. Jedoch stimmen klinische, röntgenologische und histologische Schweregrade der BPD meist nicht überein.¹⁵⁸

Die Letalität der BPD liegt bei 5-10%, wobei die meisten Todesfälle jenseits der Neonatalperiode vorkommen. Die Prognose des Einzelfalles lässt sich schwer abschätzen. Es gibt Kinder, deren BPD nach mehrmonatiger künstlicher Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen immer noch ausheilt.²⁰

Im Vergleich zum IRDS beim Frühgeborenen, sind bei diesen Kindern Wachstum und Motorik, sowie geistige Entwicklung bis über das 2. Lebensjahr hinaus verzögert und eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Disposition zum Asthma bronchiale bleibt bis ins Erwachsenenalter bestehen.¹⁵⁹

3.4.2.2 Definitionen von Beatmung in der vorliegenden Studie

Neugeborene werden bei Bedarf mit unterschiedlichen Atemhilfen versorgt. Folgende Formen fanden sich dokumentiert:

1. Sauerstoffdusche
2. Nasen-CPAP
3. Masken-CPAP
4. Orotracheale Intubation
5. Nasotracheale Intubation
6. Oszillierte Hochdruckbeatmung (HPPV)

Zur Einteilung wurden alle Formen der Beatmung ohne Tubus zusammengefasst und als "Beatmung" bezeichnet.

Alle Formen der Beatmung mit Intubation wurden ebenfalls zusammengefasst und als "Intubationsbeatmung" bezeichnet. Die Beatmungszeiten wurden in jeweils drei Kategorien geteilt, um wenige Minuten dauernde Beatmungen und außergewöhnlich lange Langzeitbeatmungen (z.B. durch chirurgische Eingriffe) herauszufiltern:

1. Beatmung oder Intubationsbeatmung unter einer Stunde
2. Beatmung oder Intubationsbeatmung von einer Stunde bis zu drei Tagen
3. Beatmung oder Intubationsbeatmung über drei Tage

Alle Beatmungszeiten pro Kind und Beatmungsart wurden über den stationären Verlauf addiert.

3.4.3 Frühgeborenenanämie (FGA)

Die Frühgeborenenanämie ist eine häufige Komplikation im ersten Monat nach Geburt.

3.4.3.1 Pathophysiologie und Therapie der FGA

Folgende Faktoren führen zur Frühgeborenenanämie:

- Niedriger Ausgangshämatokrit
- Perinatale Blutungen und vor allem²⁰ diagnostische Blutabnahmen, vor allem bei VLW (=very low birth weight) Kindern. Hier gilt zur Vermeidung einer FGA eine strenge Indikationsstellung zur Blutentnahme, auch der von Blutgasanalysen. Eine transkutane Blutgasmessung ist zu bevorzugen.¹⁶⁰ Vor allem in den ersten zwei Lebenswochen.
- Durch die verbesserte O₂-Verfügbarkeit nach Umstellung von Plazentaperfusion auf pulmonale Oxygenierung ist die Erythropoetinproduktion vorübergehend ungenügend.
- Schnelles Wachstum führt zur Hämodilution.²⁰

Um eine Frühgeborenenanämie zu verhindern und zu behandeln, ist neben der Verringerung des Blutverlustes auch die Behandlung mit rekombinantem¹⁶¹ Erythropoietin wirksam. Dieses Hormon stimuliert die Erythropoese und reduziert¹⁶³ den Transfusionsbedarf¹⁶⁴ bei sehr¹⁶⁵ kleinen Frühgeborenen.¹⁶⁶

Unterstützend zur Erythropoietingabe wird Eisen substituiert, welches die Blutbildung fördert. Auch wenn bislang nicht gänzlich geklärt ist, wo optimaler Beginn, Dauer und Dosierung dieser Eisensubstitution liegen, ist schon ab dem Ende der ersten Lebenswoche ein positiver Effekt der Eisensubstitution nachzuweisen.¹⁶⁷

Eine weitere Möglichkeit der Frühgeborenenanämie vorzubeugen, ist die verzögerte Abnabelung. Durch eine Verzögerung der Durchtrennung der Nabelschnur um 30 bis 60 Sekunden wird das zirkulierende Blutvolumen des Frühgeborenen erhöht.¹⁶⁸ Durch diese Maßnahme lassen sich sowohl die Anämie, als auch arterielle Hypotonie und die Rate von Hirnblutungen reduzieren.¹⁶⁹

Die Kriterien zur Indikation für eine Erythrozytenkonzentratgabe oder eine Transfusion sind in den letzten Jahren immer strenger geworden. Für reife Neugeborene existieren keine entsprechenden Studien. Nach Expertenmeinung sollten sie in folgenden Fällen verabreicht werden:

- Hypovolämischer Schock
- Hämatokrit unter 35% bei Geburt und Normo- oder Hypovolämie
- Hämatokrit unter 40% bei Kindern mit systemischem Herzfehler oder schwerer respiratorischer Störung
- Hämatokrit unter 30% bei hämolytischer Anämie jenseits der ersten Lebenswoche¹⁷⁰

Für Frühgeborene wurden vor allem in den letzten 15 Jahren die Indikationskriterien strenger, wobei die Änderungen¹⁷¹ nicht auf¹⁷² kontrollierten Studien,¹⁷³ sondern auf Expertenmeinungen basieren.¹⁷⁴

Erste kontrollierte Daten sprechen aber dafür, dass bei zu restriktivem Transfusionsverhalten zerebrale Komplikationen wie IVH und PVL zunehmen.¹⁷⁵

3.5 Entlassungsstatus des Kindes

Die Erhebung von Daten bei Entlassung des Kindes ist in ihrer Ausführlichkeit von der speziellen Krankheitsgeschichte des einzelnen Kindes abhängig. Hier bieten sich mehrere Möglichkeiten:

1. Die Entlassung des Kindes ohne vorherige Aufnahme an der Neonatologie
2. Die Entlassung des Kindes nach vorheriger Aufnahme an der Neonatologie
3. Die Entlassung des Kindes nach vorheriger Aufnahme an der Neonatologischen Intensivstation mit / ohne zwischenzeitlicher Transferierung auf eine andere Klinik, z.B. auf die Abteilung für Kinderchirurgie.

Ad 1.)

Im Verlauf der komplikationslosen Geburt wird das Kind selbst nicht als Patient aufgenommen. Es wird nach einer Beobachtungszeit von 2 Stunden mit der Mutter auf die Wochenbettstation entlassen. Für das Kind wird lediglich ein Geburtenblatt angefertigt, in das die wichtigsten Daten des Kindes (Gewicht, Länge, Kopfumfang, Geschlecht, Nahrungsaufnahme und Besonderheiten) eingetragen werden können. Dieses liegt der Krankenakte der Mutter bei. Zum Zeitpunkt der Entlassung finden sich das Gestationsalter, das Gewicht und die Gewichtsperzentile.

Ad 2. und 3.)

Wird das Kind auf der Neonatologie oder auf der Neonatologischen Intensivstation aufgenommen, existieren weitere Parameter und das Kind erhält ein eigenes Krankenblatt, bzw. eine Intensivmedizinische Akte.

3.5.1 Dauer des stationären Aufenthalts

In der Statistik von Schwangerschaften, die durch Präeklampsie oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie kompliziert wurden und die zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche durch Entbindung beendet werden, zeigt sich eine höhere Rate von Aufnahmen auf die Intensivstation, SGA und eine längere Behandlungsbedürftigkeit der Neugeborenen (Tage des stationären Aufenthaltes) im Vergleich zu gleich alten Kindern aus unkomplizierten Schwangerschaften. Dieser Effekt ist unabhängig von der Schwere der Erkrankung der Mutter.¹⁷⁶

Die Aufnahme des Neugeborenen mit klinischen Symptomen erfolgt durch den behandelnden Kinderarzt im Kreißsaal oder später von der Wochenbettstation aus. Zur besseren Überwachung und Versorgung wird das Neugeborene in die dem Kreißsaal angeschlossene Neonatologie transportiert und stationär aufgenommen. Das Kind hat eine eigene Krankenakte, die viel mehr Daten enthält als das Geburtenblatt eines Kindes, das nicht stationär aufgenommen wurde. Dazu gehören sowohl Daten vom ersten Lebenstag, als auch Daten der ersten Lebenswoche und des ersten Lebensmonats, häufig auch Daten eines längeren Zeitraumes, wenn das Kind durch Komplikationen einer längeren stationären Behandlung bedurft hat.

3.5.2 Dauer der Intensivmedizinischen Therapie

Die größte Behandlungsbedürftigkeit zeigt sich in der Dauer des Aufenthaltes auf der NICU. Bei Neugeborenen mit intensivmedizinischer Betreuung existieren häufig viele Daten, meist ab der ersten Lebensminute. Die Häufigkeit von Komplikationen ist in diesen Fällen besonders hoch, bedingt durch die Grundsterblichkeit, assistierte Beatmung und Intubation, sowie eine intensive medikamentöse oder chirurgische Therapie.

3.5.3 Gewicht bei Entlassung abhängig vom Gestationsalter

Das Entlassungsgewicht des Früh- oder Neugeborenen muss immer im Zusammenhang mit seinem Gestationsalter gesehen werden. Dieses wird anhand der Perzentilenkurven bestimmt und beurteilt. Für die Häufigkeit von Entwicklungsstörungen bei Schwangerschaften mit Präeklampsie ist eine Gedeihstörung nicht auszuschließen, daher wurde in diesem Rahmen eine Erhebung des Entlassungsgewichtes vorgenommen. Durch die unterschiedliche Dauer des stationären Aufenthaltes jedes Kindes ist das Entlassungsgewicht nur eingeschränkt

beurteilbar. Im Hinblick auf das Geburtsgewicht kann eine Aussage über das Gedeihen in Erwägung gezogen werden.

4 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung der Effekte der Behandlung einer schweren Präeklampsie auf das Neugeborene. Die Auswirkungen von drei verschiedenen Entbindungszeitpunkten und Behandlungsstrategien der mütterlichen Erkrankung werden anhand kindlicher Parameter wie APGAR, Beatmungszeit, Intensivmedizinische Versorgung, Dauer der Atemhilfe, Sepsiskriterien und Aufenthaltsdauer verglichen.

Diese Frage ist von Bedeutung, da die derzeitige Standardtherapie einer frühen Geburtseinleitung unter den Zeichen einer Präeklampsie möglicherweise ernsthafte Auswirkungen auf den Allgemeinzustand von Neugeborenen haben könnte. Weiters wird untersucht, ob eine eher prolongierende, abwartende Haltung einen Vorteil für die Neugeborenen hinsichtlich ihrer neonatalen Behandlungsbedürftigkeit bringen könnte.

Es ist auf Grund der Datenlage und klinischer Beobachtung zu erwarten, dass eine prolongierte Schwangerschaft wesentliche Vorteile für das Neugeborene durch eine eher fortgeschrittene Reife hat. Neben der Frühgeburtlichkeit, deren Folgen für das Neugeborene hinlänglich untersucht sind, wird ein weiterer ungünstiger Faktor angenommen:

Die mütterliche Erkrankung stellt eine entzündliche Reaktion dar, bei der es zu einer Aktivierung von Entzündungsmediatoren kommt. Diese Mediatoren könnten bei einer sofortigen Entbindung auf dem Höhepunkt der Erkrankung von der Mutter auf das Neugeborene übergehen und so eine verstärkte Belastung des Kindes verursachen. Die Stabilisierung der mütterlichen Erkrankung, abwartendes Management und möglichst ausgedehnte Prolongation der Schwangerschaft könnte dem mütterlichen Organismus die Gelegenheit geben, die Entzündungsparameter abzubauen und so dem Neugeborenen ein besseres Outcome zu ermöglichen.

5 Methodik

5.1 Retrospektive Untersuchung der Mütter

Aus allen Geburten der Jahre 1999 – 2005 wurden mütterliche Daten gewonnen. Dazu wurden Abfragen auf den bestehenden Datenbanken mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

- Oligohydramnion
- Intrauterine Wachstumsretardierung, intrauterine growth retardation (IUGR)
- Small for gestational Age (SGA) und Small for Dateness (SFD)
- EPH-Gestose
- Schwangerschaftsinduzierter Hochdruck (SIH)
- (Prä-)Eklampsie
- (H)ELLP-Syndrom

Zusätzlich wurden die Geburtenbücher und die Aufzeichnungen der Hebammen durchgesehen.

Abschließend wurde jeder einzelne Fall auf die Kriterien der Präeklampsie durchgesehen und klassifiziert. Die Fälle wurden entsprechend der stattgefundenen Behandlung in drei Gruppen zugeordnet:

1. Schwere Präeklampsie mit aggressivem Management: Frauen, die sofort nach Diagnose bzw. stationärer Aufnahme innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme entbunden wurden.
2. Schwere Präeklampsie mit Stabilisierung: Frauen, die nach Diagnose und Aufnahme 24-48 Stunden stabilisiert wurden und danach einer kontrollierten Geburt zugeführt wurden.
3. Schwere Präeklampsie mit Stabilisierung und Prolongation der Schwangerschaft: Frauen, die nach mehr als 48 Stunden entbunden wurden.

5.2 Retrospektive Untersuchung der Neugeborenen

Für die Erhebung des neonatalen Outcomes wurden aus den Datenquellen nur folgende Daten übernommen:

- Vor- und Zuname der Mutter
- Geburtsdatum der Mutter
- Geburtsdatum des Neugeborenen

Die kindlichen Daten wurden aus den verschiedenen Archivierungssystemen (Geburtsakten der Wochenbettstationen, der Neonatologie, der Kinderklinik, der neonatologischen Intensivstation und der Kinderchirurgie) gewonnen.

Entsprechend der Klassifizierung der Mütter wurden die Neugeborenen folgenden Kategorien zugeordnet:

1. Milde Präeklampsie
2. Schwere Präeklampsie - Aggressives Management
3. Schwere Präeklampsie - Stabilisierung
4. Schwere Präeklampsie - Stabilisierung und Prolongation

Alle anderen Gruppen wurden im Bezug auf das neonatale Outcome ausgeschlossen.

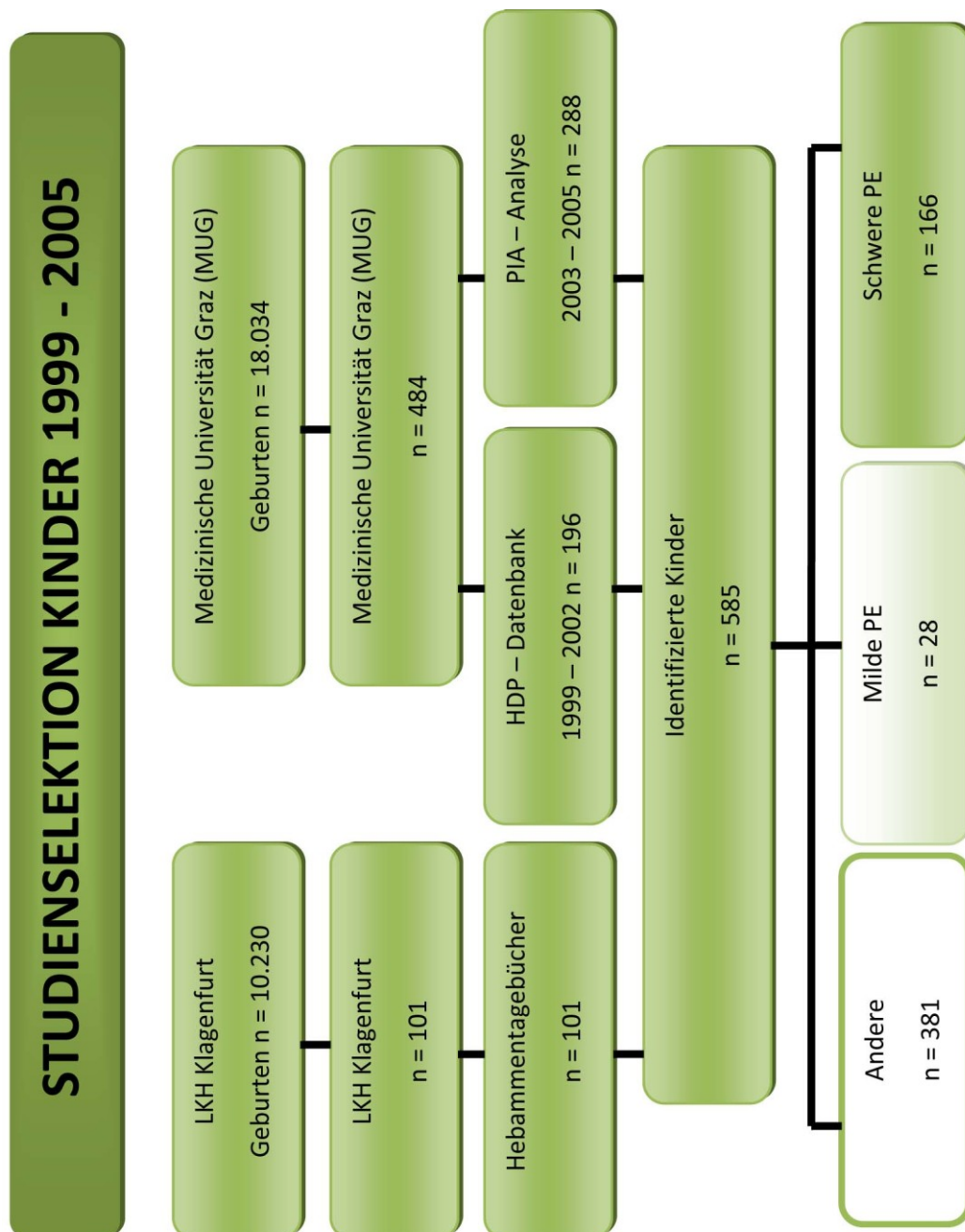


Abbildung 16: Studienselektion Neugeborene

Die Neugeborenen wurden entsprechend dem Gestationsalter in drei Kategorien eingeteilt:

Reife Neugeborene 37+0 bis 41+6

Frühgeborene 32+0 bis 36+6

Sehr unreife Frühgeborene 24+0 bis 31+6

Zur besseren Übersichtlichkeit der 196 Parameter, die pro Früh- oder Neugeborenem erhoben wurden, wurden die Daten zeitlich in 4 Zeiträume eingeteilt:

Tag der Geburt

Frühe Neugeborenenperiode: Tag 1-7 nach Geburt

Späte Neugeborenenperiode: Tag 8-28 nach Geburt

Entlassungstag des Neugeborenen oder Säuglings (Status abhängig von der Dauer des stationären Aufenthaltes)

Die Mütter wurden nach internationalen Diagnosekriterien in folgende Gruppen eingeteilt:

Gesund

SIH (Schwangerschaftsinduzierter Hochdruck)

Milde Präeklampsie

Schwere Präeklampsie

Andere Erkrankungen

Mütter mit schweren Präeklampsien wurden herausgenommen und nach ihrer Behandlung eingeteilt:

Aggressives Management (Sofortige Entbindung binnen 24 Stunden)

Stabilisierendes Management (Entbindung binnen 24-48 Stunden)

Stabilisierendes und prolongierendes Management (Entbindung später als 48 Stunden)

In der vorliegenden Arbeit wurden 196 Daten pro Kind erhoben, wobei die statistische Auswertung auf die aussagekräftigsten 41 Parameter reduziert wurde.

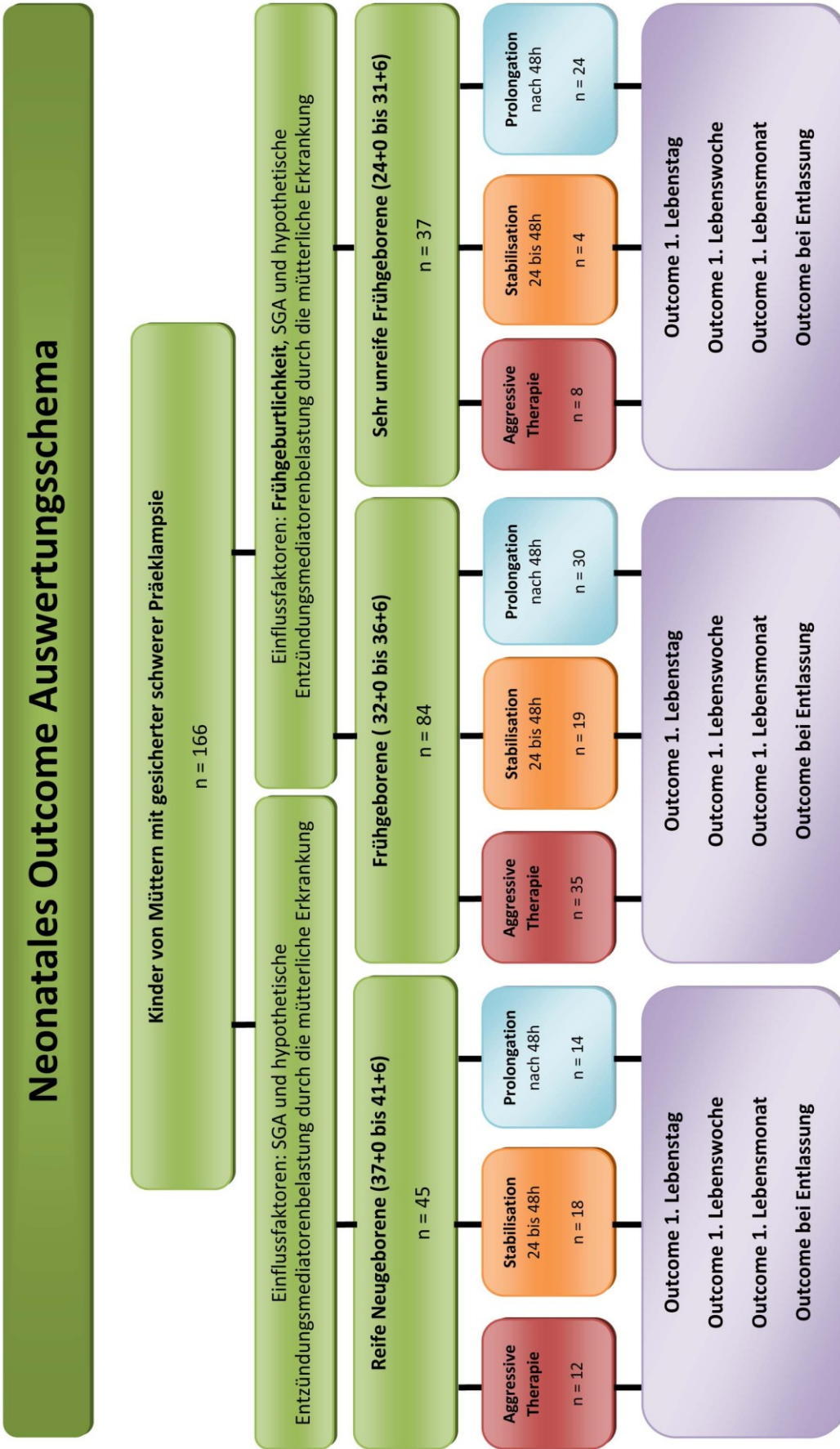


Abbildung 17: Auswertungsschema Neugeborene

5.3 Statistik

Die in die drei eingeteilten Kategorien des Gestationsalters getrennten Kinderdaten wurden zur statistischen Auswertung mit den drei Kategorien der mütterlichen Behandlung auf signifikante Unterschiede verglichen. Zur Analyse wurden Chi-Quadrat-Tests benutzt. Die verschiedenen Gruppen wurden mittels Varianzanalyse verglichen, wobei Ergebnisse mit $p < 0.05$ als signifikant beurteilt wurden. Zusätzlich wurden signifikante Zusammenhänge zum Geschlecht des Kindes, zum Gestationsalter bei Geburt und zur Schwere der mütterlichen Erkrankung untersucht.

6 Ergebnisse

6.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Die gewonnenen Daten der an Präeklampsie erkrankten Patientinnen und ihrer Kinder wurden mit der Population aller gesunden Frauen verglichen, die am Universitätsklinikum Graz und am Landeskrankenhaus Klagenfurt im gleichen Zeitraum entbunden wurde. Die jährliche Gesamtanzahl der Geburten zeigte einen leichten Rückgang, die Zwillings- und Mehrlingsgeburten einen leichten Anstieg. Auch die Frühgeburtlichkeit stieg im Jahresverlauf von 1999-2005 leicht an. Im Schnitt wurden pro Jahr 4037 Geburten verzeichnet, darunter 103 Zwillingsgeburten und 4 Drillingsgeburten. In Graz fanden sich durchschnittlich 368 Frühgeborene unter 37+0 Gestationswochen pro Jahr auf 2576 Geburten.

In diesem Zeitraum gab es 196 an schwerer oder mäßiger Präeklampsie erkrankte Frauen. Während in der Vergleichspopulation die Zwillingsrate bei 2,6% liegt, ist diese in der Präeklampsiegruppe mit 6,12% fast drei Mal so hoch. Für eine Aussage über die Mehrlingswahrscheinlichkeit ist die Präeklampsiegruppe zu klein. Das Risiko für eine Frühgeburt ist bei Frauen mit Präeklampsie 4,9 mal höher als bei gesunden Frauen (69,39% versus 14,2%). Die Frühgeburtlichkeit ist damit eine wesentliche Auswirkung dieser Erkrankung.

Geburtenstatistik Universitätsklinikum Graz und Landeskrankenhaus Klagenfurt 1999-2005¹⁷⁷

Demographische Daten Geburten	n	Mittelwert pro Jahr		%
		Graz	Klagenfurt	
Geburten	28.264	2.576	1.461	100
Zwillingsgeburten	715	69	34	2,6
Drillingsgeburten	25	2	2	0,09
Kinder unter 37+0 Gestationswochen	2573	268		14,2

Demographische Daten Geburten mit Präeklampsie	n	Mittelwert pro Jahr		%
		Graz	Klagenfurt	
Geburten mit mäßiger oder schwerer PE	196	28		100
davon Zwillingsgeburten	12	2		6,12
davon Drillingsgeburten	1	0		0,51
davon Kinder unter 37+0	136	19		69,39

Geburtsmodus (Daten aus Graz)	Gesamtpopulation		milde und schwere Präeklampsie	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert
Geburten Gesamt	18.034	2.576	196	28
Spontangeburt	13.525	1.932	40	6
Sectio caesarea	3.935	562	148	21
Vakuumentraktion	533	76	4	1
Forceps	321	46	2	0

Peripartale Mortalität gereinigt	113	16	0,63	3	0	1,53
Neonatale Mortalität gereinigt	76	11	0,42	2	0	1,02

Tabelle 7: Geburtenstatistik der Population, Geburtenstatistik bei mäßiger und schwerer Präeklampsie, Geburtsmodi Vergleich Gesamtpopulation und Präeklampsieerkrankte¹⁷⁷

Im Vergleich von Präeklampsiepatientinnen zu gesunden Frauen ergaben sich betreffend den Geburtsmodus und die Mortalität Unterschiede. Die Rate der Spontangeburt lag in der Population gesunder Frauen bei 75%, bei der Präeklampsiegruppe 3,7-mal niedriger, bei 20,41%. Die Entbindung mittels Forceps ist bedingt durch die Zunahme des Einsatzes des Vakuums im Untersuchungszeitraum deutlich rückläufig. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieser Entbindungsmodi zwischen der Gruppe der Frauen mit Präeklampsie und der Kontrollgruppe. Der größte Unterschied liegt in der Entscheidung zur Sectio caesarea. In der Population gesunder Frauen beträgt die Sectiorate 21,82 %, in der Präeklampsiegruppe ist dieser Geburtsmodus 3,5-mal häufiger (75,51%), die peripartale Mortalität liegt gleichbleibend bei 0,63%, in der Präeklampsiegruppe um 2,4-mal höher, bei 1,53%. Die neonatale Mortalität liegt in der Vergleichspopulation konstant bei 0,42%, in der Präeklampsiegruppe 2,4-mal höher, bei 1,02%.

6.2 Demographische Daten der Mütter

Insgesamt wurden in Graz im Zeitraum Jänner 1999 bis Dezember 2005 18.034 Kinder geboren, im gleichen Zeitraum in Klagenfurt 10.230 Kinder.

Durch Zuhilfenahme mehrerer Möglichkeiten der Identifizierung von Präeklampsie betroffener Frauen war der Filter für das „Auffinden“ der Frauen sehr eng: Datenbanken, Geburtenbuch- und Hebammen-Aufzeichnungen. Durch diese Quellen fanden sich 473 Frauen aus Datenbankabfragen, 8 Frauen aus den Geburtenbüchern und 99 Frauen aus den Hebammentagebüchern. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 572 Frauen im ungereinigten Zustand und entspricht einer Häufigkeit von 2,03% Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft.

In der Reinigung der Daten fielen jedoch einige Frauen weg, da sie nicht die Kriterien der Erkrankung erfüllten. Im ersten Reinigungsschritt wurden Datensätze offensichtlich gesunder Frauen und von Kindern mit Übertragung entfernt. Bedingt durch Mehrlingsgeburten wurden insgesamt die Datensätze von 585 Kindern erfasst und weiter bearbeitet.

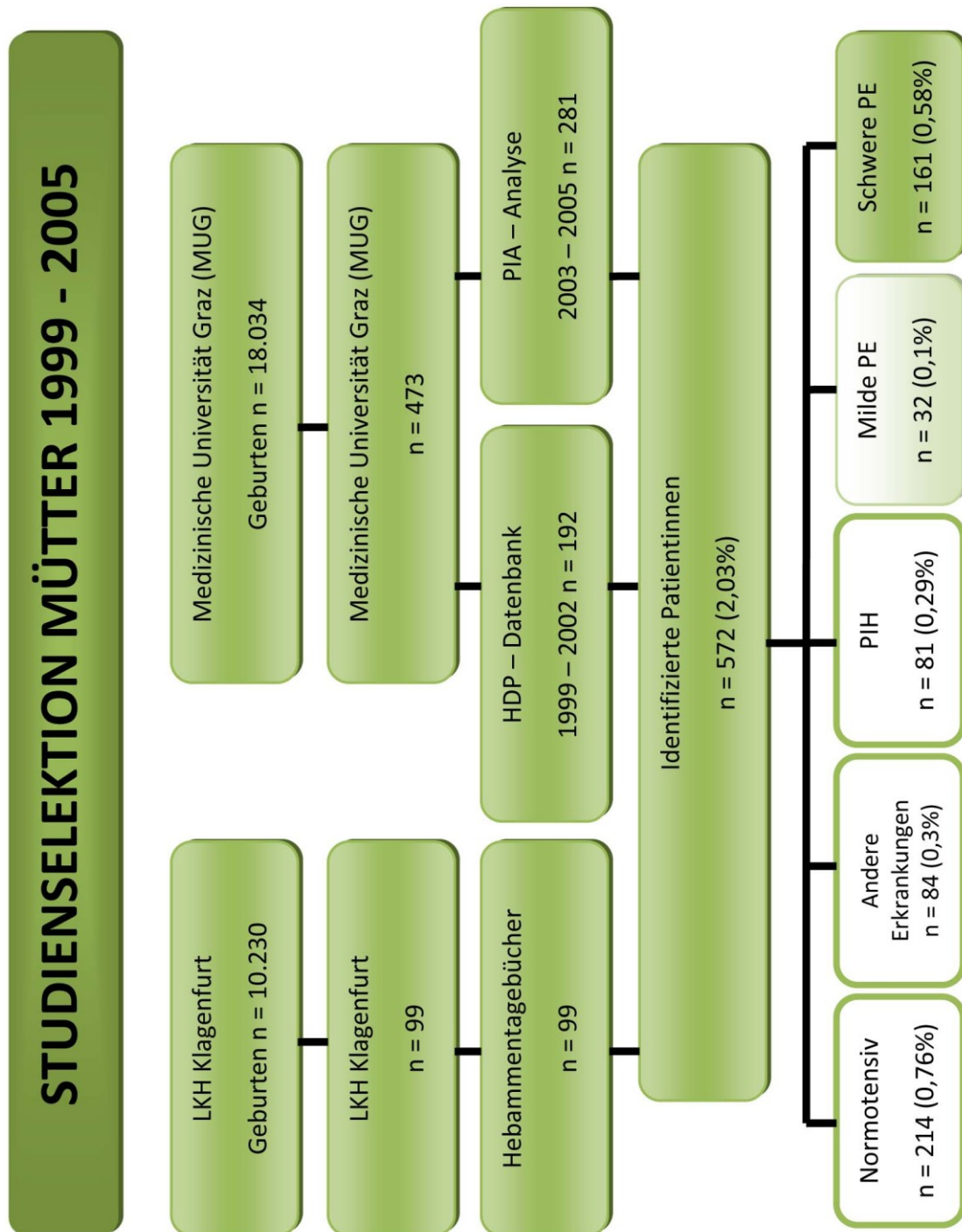


Abbildung 18: Studienselektion Patientinnen mit schwerer Präeklampsie

Von den identifizierten Fällen hatten 84 Patientinnen andere als in dieser Studie untersuchte Erkrankungen. 81 Frauen waren retrospektiv beurteilt an schwangerschaftsinduziertem Hochdruck erkrankt. 32 Frauen erfüllten die Kriterien einer milden Präeklampsie und 161 Frauen die einer schweren Präeklampsie. 214 Frauen hatten in ihrer Krankengeschichte zwar einen Hinweis auf eine mögliche Erkrankung (Diagnose Präeklampsie in der Krankenakte), mussten aber retrospektiv als gesund beurteilt werden, da sich kein Hinweis auf eine Erkrankung in den Messwerten fand.

Wie in der obigen Graphik ersichtlich, liegt die Anzahl der an milder und schwerer Präeklampsie erkrankten Mütter deutlich niedriger als in der Literatur beschrieben. Die Anzahl aller mit einer Hochdruckerkrankung in der Schwangerschaft identifizierten Frauen liegt mit 2,03% an der unteren Grenze der in bisherigen Studien berichteten Inzidenz der Präeklampsie. Durch die Anwendung internationaler Kriterien bei der retrospektiven Klassifizierung in entsprechende Krankheitsgruppen teilen sich die Frauen wie folgt auf:

Diagnosen retrospektiv Prozent (%)

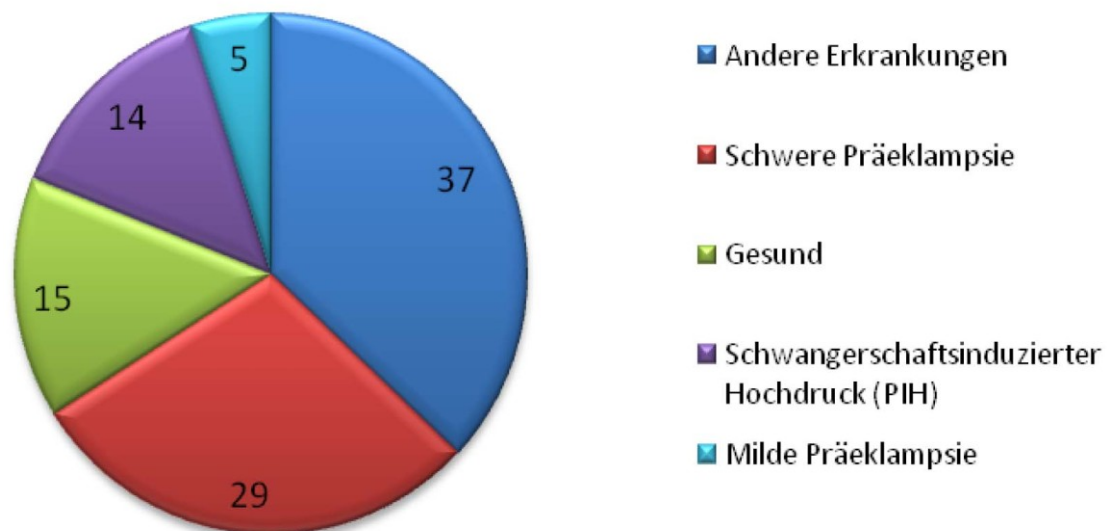


Abbildung 19: Retrospektive Klassifizierung der Frauen mit der primären Diagnose „Hochdruck“.

0,76% aller Frauen hatten zum Zeitpunkt ihres stationären Aufenthaltes eine Diagnose, die sie mit einer Hochdruckerkrankung in Zusammenhang brachte, waren aber retrospektiv als gesund zu bezeichnen. 0,58% aller Frauen hatten eine schwere, 0,1% eine milde Präeklampsie. 0,29% waren am Schwangerschaftsinduzierten Hochdruck erkrankt und 0,3% litten an anderen Erkrankungen.

Betreffend die demographischen Daten der Mütter sind die drei Behandlungsgruppen und die Gruppen der Gestationsalter gut vergleichbar, denn die demographischen Daten der Mütter zeigen in Abhängigkeit vom Gestationsalter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Demographische Daten Mütter 37+0 - 41+6	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 17		Prolongation n = 14	
	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range
Alter (Jahre)	30 ± 4,5	22 - 35	29 ± 6,5	18 - 41	30 ± 4,9	22 - 36
Gewicht bei Geburt (kg)	79,2 ± 11,2	54 - 103	86,0 ± 11,5	65 - 110	91,9 ± 17,0	64 - 119
BMI bei Geburt	29 ± 4,9	21 - 41	32 ± 9,3	24 - 39	32 ± 4,7	23 - 42
Gewicht vor der Schwangerschaft (kg)	66,6 ± 9,4	48 - 88	69,8 ± 12,0	51 - 90	73,6 ± 12,7	57 - 98
BMI vor der Schwangerschaft	25 ± 4,0	19 - 35	26 ± 4,2	20 - 35	25 ± 6,0	21 - 35

Demographische Daten Mütter 32+0 - 36+6	Aggressive Therapie n = 31		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 28	
	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range
Alter (Jahre)	29 ± 5,7	17 - 41	30 ± 5,2	21 - 40	30 ± 4,8	22 - 40
Gewicht bei Geburt (kg)	73,0 ± 10,8	54 - 106	77,2 ± 13,0	63 - 117	78,1 ± 13,3	56 - 115
BMI bei Geburt	27 ± 3,8	21 - 38	27 ± 4,5	23 - 41	28 ± 4,2	22 - 37
Gewicht vor der Schwangerschaft (kg)	63,2 ± 10,3	50 - 86	63,7 ± 11,2	46 - 83	65,0 ± 13,6	46 - 113
BMI vor der Schwangerschaft	23 ± 3,7	18 - 33	23 ± 3,9	17 - 32	23 ± 4,4	16 - 36

Demographische Daten Mütter 24+0 - 31+6	Aggressive Therapie n = 9		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 21	
	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range
Alter (Jahre)	28 ± 5,1	23 - 38	33 ± 5,9	26 - 38	30 ± 5,8	19 - 44
Gewicht bei Geburt (kg)	76,5 ± 14,5	57 - 97	81,3 ± 18,1	70 - 108	75,0 ± 12,0	58 - 109
BMI bei Geburt	28 ± 5,4	22 - 37	32 ± 7,0	26 - 42	26 ± 4,1	23 - 40
Gewicht vor der Schwangerschaft (kg)	66,4 ± 15,5	47 - 92	74,0 ± 10,8	66 - 90	65,3 ± 11,8	50 - 97
BMI vor der Schwangerschaft	24 ± 5,7	19 - 34	29 ± 4,8	25 - 35	23 ± 4,0	19 - 36

Tabelle 8: Demographische Daten der Mütter mit schwerer Präeklampsie, eingeteilt nach der Behandlung in aggressiv (Entbindung binnen 24 Stunden nach Aufnahme), Stabilisation der mütterlichen Erkrankung (Entbindung 24-48 Stunden nach Aufnahme) und Stabilisation mit Prolongation der Schwangerschaft (Entbindung später als 48 Stunden nach der Aufnahme)

Die Krankheitsbezogenen Daten der Mütter zeigen über alle Gruppen eine sehr ähnliche Schwere der Erkrankung und sind somit auch gut vergleichbar:

Krankheitsbezogene Daten Mütter Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 17		Prolongation n = 14	
	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range	MW +/- STD	Range
Systolischer RR max. (mmHg)	146 ± 21	156 - 205	149 ± 8	160 - 188	154 ± 15	150 - 198
Diastolischer RR max. (mmHg)	93 ± 11	80 - 120	93 ± 9	89 - 126	96 ± 11	87 - 130
MAD max. (mmHg)	123 ± 13	93 - 135	125 ± 7	115 - 137	133 ± 9	122 - 152
Proteinurie (%)	62%	0 - 4	78%	0 - 4	86%	0 - 4
Gestationswoche	38,4 ± 1,5	37 - 41	38,5 ± 1,3	37 - 41	38,1 ± 1,2	37 - 40
Stationärer Aufenthalt (Tage)	9 ± 3	5 - 17	8 ± 4	5 - 16	14 ± 4	7 - 47
Entbindung bis Entlassung (Tage)	9 ± 3	5 - 17	7 ± 4	4 - 15	7 ± 2	7 - 10
Stabilisierung erreicht (%)			47%		79%	
Krankheitsbezogene Daten Mütter Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6	Aggressive Therapie n = 31		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 28	
Systolischer RR max. (mmHg)	176 ± 23	120 - 230	175 ± 15	150 - 209	181 ± 17	150 - 215
Diastolischer RR max. (mmHg)	116 ± 13	80 - 138	108 ± 15	84 - 140	113 ± 20	86 - 188
MAD max. (mmHg)	128 ± 15	93 - 161	131 ± 13	106 - 163	136 ± 17	112 - 193
Proteinurie (%)	68%	0 - 4	100%	2 - 4	79%	1 - 4
Gestationswoche	34,2 ± 1,5	22 - 36	34,3 ± 1,4	32 - 36	33,6 ± 1,4	32 - 36
Stationärer Aufenthalt (Tage)	10 ± 6	4 - 21	10 ± 3	3 - 18	15 ± 6	7 - 26
Entbindung bis Entlassung (Tage)	10 ± 6	4 - 21	8 ± 3	2 - 17	8 ± 4	3 - 22
Stabilisierung erreicht (%)			32%		61%	
Krankheitsbezogene Daten Mütter Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6	Aggressive Therapie n = 9		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 21	
Systolischer RR max. (mmHg)	184 ± 25	130 - 222	189 ± 15	173 - 209	188 ± 19	159 - 223
Diastolischer RR max. (mmHg)	116 ± 19	85 - 152	116 ± 10	105 - 126	112 ± 12	87 - 131
MAD max. (mmHg)	138 ± 21	100 - 175	141 ± 11	128 - 154	138 ± 12	112 - 158
Proteinurie (%)	89%		75%		62%	
Gestationswoche	28,4 ± 2,4	24 - 31	27,5 ± 2,5	25 - 31	28,5 ± 1,8	24 - 31
Stationärer Aufenthalt (Tage)	9 ± 3,8	6 - 17	11 ± 3,8	8 - 15	14 ± 5,1	8 - 29
Entbindung bis Entlassung (Tage)	9 ± 3,7	6 - 17	10 ± 3,5	7 - 13	9 ± 3,2	4 - 17
Stabilisierung erreicht (%)			25%		71%	

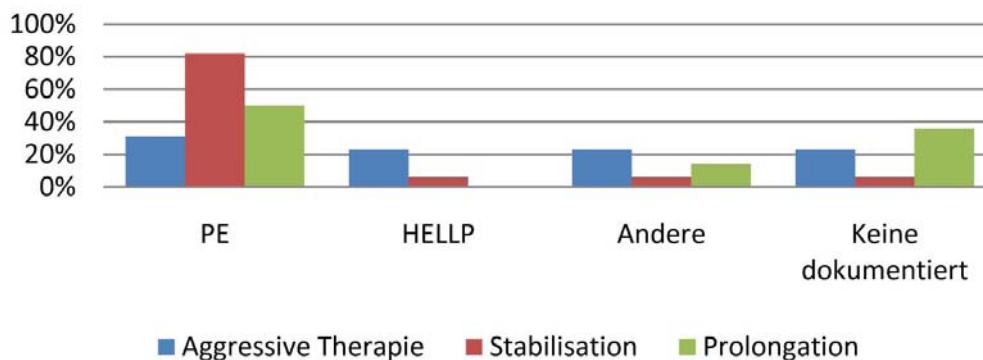
Tabelle 9: Krankheitsbezogene Daten der Mütter, eingeteilt entsprechend der Behandlung in aggressive Therapie (Entbindung binnen 24 Stunden nach Aufnahme), Stabilisation der mütterlichen Erkrankung (Entbindung 24-48 Stunden nach Aufnahme) und Stabilisation mit Prolongation der Schwangerschaft (Entbindung später als 48 Stunden nach Aufnahme)

Kindlicherseits wurden 4 Fälle von schweren vererbten Missbildungen ausgeschlossen. Von den Müttern der 4 Gruppen wurden 194 Kinder geboren. Davon 28 mit milder Präeklampsie und 166 mit schwerer Präeklampsie. In der Gruppe mit aggressivem Management fanden sich 56 Geburten, in der Gruppe der stabilisierten Patientinnen 41 und in der Gruppe der zusätzlich prolongierten Schwangerschaften 69 Geburten.

Entsprechend der Indikationen zur Entbindung ergaben sich vier Hauptindikationen:

1. Schwere Präeklampsie
2. HELLP
3. Andere Indikationen zur Geburt
4. Fehlende Dokumentation der Indikation

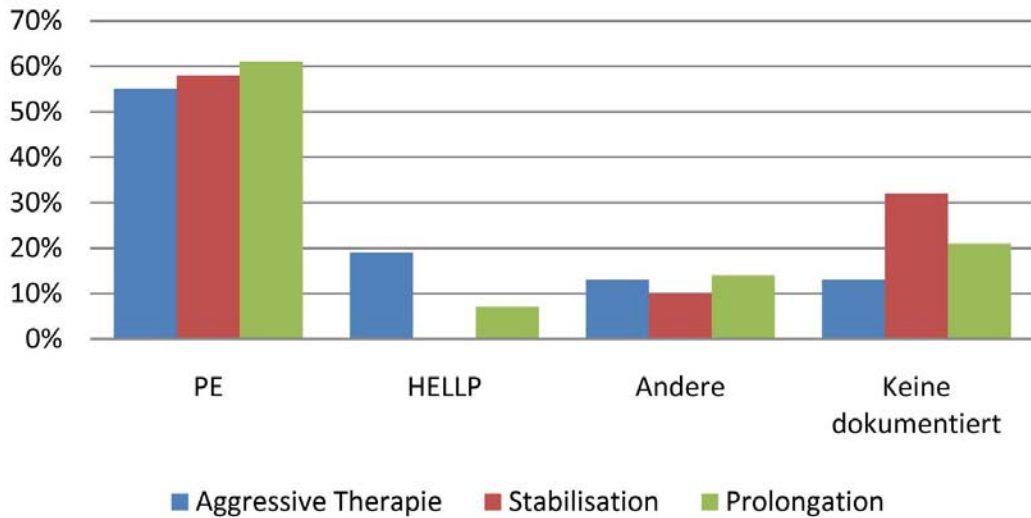
Indikation zur Entbindung 37+0 - 41+6



	Aggressive Therapie	Stabilisation	Prolongation
PE	31% (3)	82% (14)	50% (7)
HELLP	23% (4)	6% (1)	0% (0)
Andere	23% (3)	6% (1)	14% (2)
Keine dokumentiert	23% (3)	6% (1)	36% (5)
Blasensprung	1	0	0
Plazentainsuffizienz / IUA	2	0	1
SIH	0	0	1
Oligohydramnion	0	1	0

Abbildung 20: Indikationen zur Entbindung bei reifen Feten

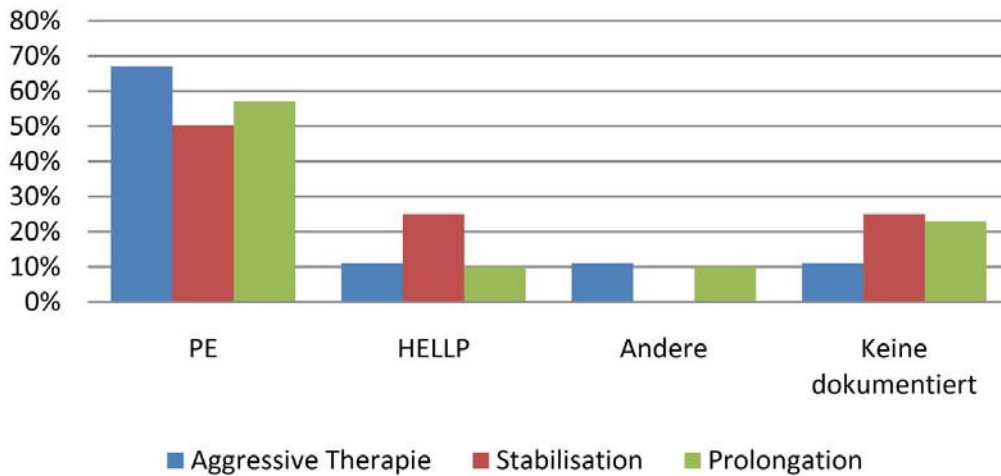
Indikationen zur Entbindung 32+0 - 36+6



	Aggressive Therapie	Stabilisation	Prolongation
PE	55% (17)	58% (11)	61% (17)
HELLP	19% (6)	0% (0)	7% (2)
Andere	13 % (4)	10% (2)	14% (4)
Keine dokumentiert	13% (4)	32% (6)	21% (6)
Blasensprung	0	0	1
IUA	2	1	2
Pathologisches CTG	2	1	0
Plazentalösung	0	0	1

Abbildung 21: Indikationen zur Entbindung bei unreifen Feten

Indikation zur Entbindung 24+0 - 31+6



	Aggressive Therapie	Stabilisation	Prolongation
PE	67% (6)	50% (2)	57% (12)
HELLP	11% (1)	25% (1)	10% (2)
Andere	11% (1)	0% (0)	10% (2)
Keine dokumentiert	11% (1)	25% (1)	23% (5)
IUA	0	0	1
IFT	1	0	0
NINS	0	0	1

Abbildung 22: Indikationen zur Entbindung bei sehr unreifen Fetten

Aggressives Management (Entbindung binnen 24 Stunden nach Aufnahme)

Stabilisierung (Entbindung innerhalb 24-48 Stunden nach Aufnahme)

Stabilisierung und Prolongation der Schwangerschaft (Entbindung später als 48 Stunden nach der Aufnahme)

6.3 Outcome am ersten Lebenstag

Die Daten, die von Früh- oder Neugeborenen vom ersten Lebenstag retrospektiv erhebbbar sind, variieren stark in Abhängigkeit von der Gestationswoche, dem Wachstum und den Risiken unter der Geburt. Ist die Geburt komplikationslos, sind nur die wichtigsten Daten verfügbar. Daher wurden an dieser Stelle nur Daten berücksichtigt, die unabhängig von der postpartalen pädiatrischen Betreuung allgemein verfügbar waren.

Demographische Daten Neugeborene Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 18		Prolongation n = 14	
	MW ± STD	Range	MW ± STD	Range	MW ± STD	Range
Geschlecht m/w in %	50:50		56:44		47:53	
Sectio caesarea in %	83%		50%		57%	
Geburtsgewicht (g)	2580 ± 349	1800 - 3010	3126 ± 670	2160 - 4730	2787 ± 891	1085 - 4370
Gewichtspertentile	30 ± 27	3 - 80	61 ± 30	10 - 100	43 ± 40	0 - 100
Small for Dateness (%)	17%		0%		7%	
Demographische Daten Neugeborene Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 35		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 30	
	MW ± STD	Range	MW ± STD	Range	MW ± STD	Range
Geschlecht m/w in %	46:54		53:47		53:47	
Sectio caesarea in %	86%		58%		87%	
Geburtsgewicht (g)	1881 ± 423	1160 - 3070	1991 ± 402	1305 - 2900	1895 ± 399	1020 - 2560
Gewichtspertentile	31 ± 26	0 - 97	39 ± 28	3 - 95	40 ± 29	0 - 97
Small for Dateness (%)	17%		16%		10%	
Demographische Daten Neugeborene Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 9		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 24	
	MW ± STD	Range	MW ± STD	Range	MW ± STD	Range
Geschlecht m/w in %	11:89		50:50		37:63	
Sectio caesarea in %	100%		100%		96%	
Geburtsgewicht (g)	1005 ± 349	470 - 1655	964 ± 389	600 - 1510	1006 ± 291	425 - 1680
Gewichtspertentile	22 ± 22	0 - 70	35 ± 24	0 - 50	22 ± 18	0 - 60
Small for Dateness (%)	11%		25%		25%	

Tabelle 10: Demographische Daten der Neugeborenen

6.3.1 Daten des ersten Lebensstages

Neonatales Outcome 1. Lebenstag Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 12			Stabilisation n = 18			Prolongation n = 14		
	n	MW ± STD	Range	n	MW ± STD	Range	n	MW ± STD	Range
Appar 5´	12	9,5 ± 0,9	7 - 10	18	9,8 ± 0,6	8 - 10	14	9,6 ± 0,9	7 - 10
Erste gemessene rektale Temperatur (°C)	10	36,6 ± 0,8	35,0 - 38,0	17	37,0 ± 0,4	36,2 - 37,9	12	36,5 ± 0,6	35,8 - 37,5
Plazentagewicht (g)	8	561 ± 212	360 - 890	10	689 ± 242	400 - 1080	12	497 ± 134	280 - 690
Erster gemessener Blutzucker (mg/dl)	6	69 ± 39	8 - 126	3	40 ± 7	34 - 47	6	44 ± 22	21 - 83
Nabelschnurarterien pH-Wert	11	7,2 ± 0,2	6,9 - 7,4	17	7,2 ± 0,1	7,1 - 7,4	11	7,2 ± 0,1	6,9 - 7,3
Erster kapillärer Blut pH-Wert	5	7,2 ± 0,1	7,1 - 7,3	4	7,2 ± 0,1	7,1 - 7,3	4	7,2 ± 0,2	7,0 - 7,4
Erster MAD (mmHg)	2	47 ± 10	40 - 54	2	69 ± 21	54 - 83	3	52 ± 32	29 - 88

Neonatales Outcome 1. Lebenstag Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 35			Stabilisation n = 19			Prolongation n = 30		
	n	MW ± STD	Range	n	MW ± STD	Range	n	MW ± STD	Range
Appar 5´	35	9,3 ± 1,7	0 - 10	19	9,8 ± 0,5	8 - 10	30	9,5 ± 0,8	6 - 10
Erste gemessene rektale Temperatur (°C)	33	36,1 ± 0,6	34,4 - 36,8	18	36,4 ± 0,4	35,7 - 37,5	27	36,5 ± 0,7	35,0 - 37,6
Plazentagewicht (g)	21	504 ± 206	270 - 890	17	409 ± 86	270 - 570	19	523 ± 269	255 - 1040
Erster gemessener Blutzucker (mg/dl)	30	64 ± 29	20 - 152	15	57 ± 22	24 - 100	20	67 ± 35	22 - 186
Nabelschnurarterien pH-Wert	30	7,3 ± 0,1	7,1 - 7,4	17	7,3 ± 0,1	7,2 - 7,4	24	7,2 ± 0,1	6,7 - 7,4
Erster kapillärer Blut pH-Wert	25	7,3 ± 0,1	7,2 - 7,4	15	7,3 ± 0,1	7,1 - 7,4	22	7,3 ± 0,1	7,0 - 7,5
Erster MAD (mmHg)	25	45 ± 13	30 - 76	14	45 ± 9	30 - 58	19	42 ± 10	28 - 65

Neonatales Outcome 1. Lebenstag Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 9			Stabilisation n = 4			Prolongation n = 24		
	n	MW ± STD	Range	n	MW ± STD	Range	n	MW ± STD	Range
Appar 5´	8	8,8 ± 0,9	7 - 10	4	8,8 ± 0,5	8 - 9	24	8,8 ± 1,1	6 - 10
Erste gemessene rektale Temperatur (°C)	5	34,8 ± 2,1	31,0 - 36,2	1	36,0		17	35,9 ± 0,5	35,0 - 37,1
Plazentagewicht (g)	7	377 ± 249	160 - 840	3	303 ± 131	200 - 450	9	269 ± 64	170 - 340
Erster gemessener Blutzucker (mg/dl)	4	58 ± 14	42 - 77	2	50 ± 35	25 - 74	18	65 ± 29	34 - 153
Nabelschnurarterien pH-Wert	8	7,2 ± 0,1	7,0 - 7,3	4	7,1 ± 0,2	6,9 - 7,2	14	7,3 ± 0,1	7,2 - 7,4
Erster kapillärer Blut pH-Wert	6	7,3 ± 0,1	7,1 - 7,5	4	7,2 ± 0,1	7,1 - 7,3	15	7,3 ± 0,1	7,2 - 7,5
Erster MAD (mmHg)	5	40 ± 5	34 - 46	3	42 ± 12	35 - 56	17	37 ± 9	22 - 57

Tabelle 11: Outcome am ersten Lebenstag

Die Daten vom Outcome am ersten Lebenstag wurden in obiger Tabelle deskriptiv zusammengefasst. Es fanden sich in allen drei Altersstufen zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Zusammenhänge mit nur zwei Ausnahmen:

1. In der Gruppe der Frühgeborenen 32+0 bis 36+6 Gestationswochen ist die erste rektal gemessene Temperatur in der Gruppe mit aggressiver Behandlung signifikant niedriger ($p=0.037$) als bei Kindern aus prolongierten Schwangerschaften.
2. In der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen 24+0 bis 31+6 zeigt sich in der Gruppe mit Stabilisation ein signifikant niedrigerer pH-Wert in der Nabelschnurarterie als bei den Kindern aus der aggressiv behandelten ($p=0.012$) oder prolongierten Gruppe ($p=0.0001$).

Folgende Werte sind vom Gestationsalter signifikant abhängig:

1. Ein APGAR-Score unter 7 in der 5. Minute hängt signifikant mit dem Gestationsalter zusammen ($p=0.049$): Sehr unreife Neugeborene haben einen schlechteren APGAR in der 5. Minute.
2. Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert der Neugeborenen ist signifikant vom Gestationsalter abhängig ($p=0.017$). Je niedriger das Gestationsalter, desto niedriger der arterielle Nabelschnur-pH-Wert.
3. Der MAD wird nur bei Kindern erhoben, die unter der Beteiligung eines Kinderarztes geboren bzw. erstversorgt wurden und zeigte ein deutlichen Bezug zum Gestationsalter des Kindes ($p=0.008$). Je niedriger das Gestationsalter, desto niedriger der MAD.
4. Die erste rektal gemessene Temperatur des Früh- oder Neugeborenen steigt mit dem Gestationsalter an ($p=0.0001$).
5. Die durchschnittliche Gewichtsperzentile des Früh- oder Neugeborenen steigt mit dem Gestationsalter an ($p=0.003$).

Zu der Schwere der mütterlichen Erkrankung und dem Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

6.4 Early Outcome - Frühe Neugeborenenperiode

6.4.1 Daten der ersten Lebenswoche

Neonatales Outcome 1. Lebenswoche Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 18		Prolongation n = 14	
	n %	n	n %	n	n %	n
Respiratory Distress Syndrome	25%	3	0%	0	7%	1
Wet lung / Transitorische Tachypnoe	17%	2	0%	0	0%	0
Early Onset Sepsis	0%	0	6%	1	0%	0
Gehirnblutungen (SEB, PVH, IVH)	0%	0	0%	0	0%	0
Mekoniumtransportstörung	0%	0	0%	0	7%	1
Neonatales Outcome 1. Lebenswoche Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 35		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 30	
	n %	n	n %	n	n %	n
Respiratory Distress Syndrome	20%	7	0%	0	20%	6
Wet lung / Transitorische Tachypnoe	20%	7	16%	3	20%	6
Early Onset Sepsis	3%	1	5%	1	7%	2
Gehirnblutungen (SEB, PVH, IVH)	3%	1	5%	1	7%	2
Mekoniumtransportstörung	7%	2	0%	0	3%	1
Neonatales Outcome 1. Lebenswoche Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 8		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 24	
	n %	n	n %	n	n %	n
Respiratory Distress Syndrome	75%	6	100%	4	71%	17
Wet lung / Transitorische Tachypnoe	0%	0	0%	0	8%	2
Early Onset Sepsis	38%	3	25%	1	29%	7
Gehirnblutungen (SEB, PVH, IVH)	13%	1	25%	1	8%	2
Mekoniumtransportstörung	50%	4	50%	2	50%	12

Tabelle 12: Outcome der frühen Neugeborenenperiode: Erste Lebenswoche

In Bezug auf die Behandlung der mütterlichen Erkrankung fanden sich in den gesamten Daten der ersten Lebenswoche keine signifikanten Zusammenhänge.

Das Auftreten von ARDS / TTN / Wet lung zeigt eine signifikante Korrelation zum Gestationsalter ($p=0.042$). Das Auftreten der EOS zeigt eine negative Korrelation zum Gestationsalter ($p=0.0001$), mit einem Häufigkeitsgipfel in der 28. Gestationswoche. Hirnblutungen, unabhängig von ihrem Ausmaß, dienen als Parameter für das neurologische Outcome. Es ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge. Die Mekoniumtransportstörung hat einen signifikanten Bezug zum Gestationsalter des Früh- oder Neugeborenen ($p=0.0001$), die Häufigkeit ist indirekt proportional zum Gestationsalter. Diese Neugeborenen haben eine längere medikamentöse Behandlung ($p=0.013$).

Das Auftreten einer Wet Lung ($p=0.01$) und einer Mekoniumtransportstörung ($p=0.041$) ist bei schwerer Erkrankung der Mutter erhöht.

Die Schwere des Respiratory Distress Syndrome zeigt eine signifikante Beziehung zum Geschlecht des Kindes ($p=0.009$). Hierbei sind von RDS Grad 1 vor allem Mädchen, von RDS Grad 4 vor allem Knaben betroffen.

6.5 Late Outcome - Späte Neugeborenenperiode

6.5.1 Daten des ersten Lebensmonats

Neonatales Outcome 1. Lebensmonat Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 18		Prolongation n = 15	
	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range
Ikterus neonatorum gravis	8%	1	17%	3	27%	4
Phototherapie in Tagen	8%	1	0%	0	7%	1
Late Onset Sepsis	0%	0	0%	0	7%	1
Antibiose in Tagen ¹	6 ± 0,4	5 - 7	8	8	7 ± 4,2	4 - 10
Frühgeborenenanämie	0%	0	0%	0	7%	1
Neonatales Outcome 1. Lebensmonat Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6 Wochen						
	Aggressive Therapie n = 35		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 30	
	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range
Ikterus neonatorum gravis	34%	12	47%	9	27%	8
Phototherapie in Tagen	26%	9	42%	8	20%	6
Late Onset Sepsis	3%	1	0%	0	3%	1
Antibiose in Tagen ²	8 ± 4,1	3 - 17	6 ± 4,0	2 - 10	9 ± 5,4	1 - 22
Frühgeborenenanämie	0%	0	0%	0	0%	0
Neonatales Outcome 1. Lebensmonat Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6 Wochen						
	Aggressive Therapie n = 9		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 24	
	MW ± STD (%)	n / Range	MW ± STD (%)	n / Range	MW ± STD (%)	n / Range
Ikterus neonatorum gravis	33%	3	50%	2	50%	12
Phototherapie in Tagen	33%	3	25%	1	46%	11
Late Onset Sepsis	11%	1	25%	1	8%	2
Antibiose in Tagen ³	10 ± 3,1	5 - 13	16 ± 6,1	8 - 21	20 ± 11,6	4 - 48
Frühgeborenenanämie	22%	2	25%	1	54%	13

1) 4 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 1 mit "Stabilisation" und 2 mit "Prolongation" wurden antibiotisch behandelt
2) 17 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 3 mit "Stabilisation" und 11 mit "Prolongation" wurden antibiotisch behandelt
3) 3 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 4 mit "Stabilisation" und 23 mit "Prolongation" wurden antibiotisch behandelt

Tabelle 13: Outcome in der späten Neugeborenenperiode: Erster Lebensmonat

Während des gesamten ersten Lebensmonats zeigt sich kein signifikanter Unterschied im neonatalen Outcome in Bezug zur Behandlung der mütterlichen Erkrankung. Die Atemparameter sind hier ausgenommen; sie werden gesondert im nächsten Kapitel betrachtet.

Je jünger das Kind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer LOS ($p=0.024$). Im Bezug auf die Gabe von Antibiotika wurden über die Jahre viele verschiedene eingesetzt, was die Vergleichbarkeit schwierig gestaltet. Die Behandlungsbedürftigkeit und Schwere einer LOS wurde daher durch die Dauer der Antibiose beschrieben. Dies gilt unabhängig von der Anzahl der gleichzeitig verabreichten Antibiotika. Mehrheitlich handelte es sich um eine Kombinationstherapie von 2 Substanzen. Je jünger das Kind, desto länger ist die notwendige Therapiedauer ($p=0.0001$). Besonders unreife Frühgeborene sind häufig (50% im Alter von 24+0 bis 27+6) von einer Frühgeborenenanämie betroffen ($p=0.0001$).

Von einer Frühgeborenenanämie waren ausschließlich Kinder von Müttern mit schwerer Präeklampsie betroffen (10%, $p=0.019$).

6.5.2 Respiratorisches Outcome

Neonatales Outcome Respirationstrakt Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 18		Prolongation n = 15	
	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range
Beatmung in % der Kinder	83%	10	39%	7	33%	5
Intubation in % der Kinder	17%	2	6%	1	7%	1
Surfactantgaben in % der Kinder	8%	1	0%	0	7%	1
Maximaler FiO ₂ ¹	37% ± 13%	21% - 50%	21% ± 0%	21%	21% ± 0%	21%
Bronchopulmonale Dysplasie	0%	0	0%	0	0%	0
Neugeborenenapnoesyndrom	8%	1	0%	0	7%	1
Neonatales Outcome Respirationstrakt Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 35		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 30	
	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range
Beatmung in % der Kinder	72%	26	79%	15	73%	22
Intubation in % der Kinder	11%	4	16%	3	23%	7
Surfactantgaben in % der Kinder	0%	0	0%	0	0%	0
Maximaler FiO ₂ ²	27% ± 13%	21% - 80%	22% ± 2%	21% - 30%	24% ± 9%	21% - 50%
Bronchopulmonale Dysplasie	0%	0	0%	0	0%	0
Neugeborenenapnoesyndrom	11%	4	16%	3	17%	5
Neonatales Outcome Respirationstrakt Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 9		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 24	
	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range
Beatmung in % der Kinder	89%	8	100%	4	100%	24
Intubation in % der Kinder	67%	6	100%	4	58%	14
Surfactantgaben in % der Kinder	56%	5	100%	4	54%	13
Maximaler FiO ₂ ³	50% ± 26%	21% - 100%	31% ± 8%	21% - 40%	36% ± 12%	21% - 50%
Bronchopulmonale Dysplasie	11%	1	0%	0	17%	4
Neugeborenenapnoesyndrom	78%	7	100%	4	83%	20

1) 5 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 3 mit "Stabilisation" und 3 mit "Prolongation" wurden mit Sauerstoff beatmet

2) 26 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 15 mit "Stabilisation" und 21 mit "Prolongation" wurden mit Sauerstoff beatmet

3) 6 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 4 mit "Stabilisation" und 24 mit "Prolongation" wurden mit Sauerstoff beatmet

Tabelle 14: Respiratorisches Outcome in der späten Neugeborenenperiode

Zum respiratorischen Outcome zählen die Beatmungsparameter: Anzahl und Prozent der Kinder, die eine assistierte Beatmung oder Atemunterstützung benötigten, die

Dauer dieser Unterstützung, die Anzahl der Surfactantgaben, der maximal benötigte Sauerstoffpartialdruck, das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie und des Neugeborenenapnoesyndroms. Besonders unreife Frühgeborene 24+0 bis 31+6 waren in der Gruppe der stabilisierten Patientinnen länger intubiert ($p=0.048$).

Je jünger das Neugeborene, desto höher ist die Beatmungs- ($p=0.0001$) und Intubationsdauer ($p=0.02$). Der maximal benötigte Sauerstoffpartialdruck ist indirekt proportional zum Gestationsalter ($p=0.0001$). Sehr unreife Frühgeborene sind stärker gefährdet, eine bronchopulmonale Dysplasie zu entwickeln ($p=0.0001$). Je jünger das Neugeborene, desto höher ist sein Risiko ein Neugeborenenapnoesyndrom zu entwickeln ($p=0.0001$). Ein Häufigkeitsgipfel zeigt sich bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Maximum von 83% der Kinder.

Die Surfactantgabe zeigt einen signifikanten ($p=0.024$) Bezug zum Geschlecht des Säuglings: Mädchen bekommen häufig nur eine Surfactantgabe, wohingegen Knaben meist 3 Gaben erhalten. Je schwerer die Erkrankung der Mutter, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit ein Neugeborenenapnoesyndrom zu entwickeln ($p=0.012$). Die Häufigkeit beträgt 7% bei milder Erkrankung, 27% schwerer Erkrankung.

6.6 Entlassungsstatus des Neugeborenen

Der Entlassungsstatus des Säuglings fasst seinen Zustand bei der Entlassung nach Geburt oder nach stationärer Behandlung zusammen. Relevante Daten zum Zeitpunkt der Entlassung sind: die Häufigkeit der stationären Aufnahme und der intensivmedizinischen Behandlungsbedürftigkeit, die Dauer des stationären Aufenthaltes und des Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation, das Gestationsalter, das Gewicht und die Gewichtsperzentile bei Entlassung.

6.6.1 Daten bei Entlassung

Neonatales Outcome bei Entlassung Schwangerschaftsdauer 37+0 - 41+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 12		Stabilisation n = 18		Prolongation n = 15	
	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range	MW ± STD n %	n / Range
% der stationären Aufnahme	25%	4	11%	2	33%	5
Tage des stationären Aufenthaltes	17 ± 10	11 - 31	7 ± 0	7	17 ± 21	5 - 54
% der intensivmedizinischen Aufnahme	25%	4	0%	0	17%	2
Tage des Intensivmedizinischen Aufenthaltes ¹	15 ± 11	8 - 31	0	0	15 ± 8	9 - 20
Gestationsalter bei Entlassung	280 ± 12	263 - 296	278 ± 8	266 - 296	277 ± 8	263 - 292
Gewicht bei Entlassung (g)	2718 ± 363	2250 - 3520	3134 ± 649	2110 - 4710	2810 ± 596	2148 - 3940
Gewichtspertentile bei Entlassung	22 ± 22	0 - 70	37 ± 22	0 - 70	20 ± 22	0 - 80
Neonatales Outcome bei Entlassung Schwangerschaftsdauer 32+0 - 36+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 35		Stabilisation n = 19		Prolongation n = 30	
% der stationären Aufnahme	77%	27	74%	14	80%	24
Tage des stationären Aufenthaltes	25 ± 14	4 - 45	19 ± 11	1 - 42	25 ± 13	7 - 61
% der intensivmedizinischen Aufnahme	40%	14	21%	4	57%	17
Tage des Intensivmedizinischen Aufenthaltes ²	14 ± 11	4 - 40	11 ± 7	4 - 20	13 ± 7	5 - 33
Gestationsalter bei Entlassung	263 ± 11	231 - 282	259 ± 6	245 - 270	243 ± 67	224 - 292
Gewicht bei Entlassung (g)	2344 ± 367	1920 - 3800	2250 ± 253	1890 - 2840	2283 ± 218	1980 - 2970
Gewichtspertentile bei Entlassung	24 ± 22	0 - 100	25 ± 19	0 - 60	26 ± 20	0 - 70
Neonatales Outcome bei Entlassung Schwangerschaftsdauer 24+0 - 31+6 Wochen	Aggressive Therapie n = 9		Stabilisation n = 4		Prolongation n = 24	
% der stationären Aufnahme	100%	9	100%	4	100%	24
Tage des stationären Aufenthaltes	67 ± 29	39 - 121	58 ± 33	13 - 92	61 ± 23	7 - 106
% der intensivmedizinischen Aufnahme	67%	6	75%	3	88%	21
Tage des Intensivmedizinischen Aufenthaltes ³	62 ± 36	18 - 121	65 ± 24	43 - 91	43 ± 23	43 - 91
Gestationsalter bei Entlassung	272 ± 12	248 - 304	263 ± 13	249 - 279	263 ± 19	204 - 291
Gewicht bei Entlassung (g)	2279 ± 307	2005 - 2840	2611 ± 568	2140 - 3370	2194 ± 201	1830 - 2840
Gewichtspertentile bei Entlassung	15 ± 14	0 - 40	38 ± 46	0 - 97	18 ± 21	0 - 70

1) 4 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", keines mit "Stabilisation" und 2 mit "Prolongation" bedurften intensivmedizinischer Betreuung

2) 14 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 4 mit "Stabilisation" und 17 mit "Prolongation" bedurften intensivmedizinischer Betreuung

3) 6 Neugeborene mit "Aggressiver Therapie", 3 mit "Stabilisation" und 21 mit "Prolongation" bedurften intensivmedizinischer Betreuung

Tabelle 15: Outcome bei Entlassung

Das Outcome bei Entlassung aus dem Krankenhaus steht in keinem signifikanten Zusammenhang zur Behandlung der mütterlichen Erkrankung.

Besonders unreife Frühgeborene benötigen die längste Therapie und Pflege. In der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen (Gestationsalter von 24+0 - 27+6) beträgt der Mittelwert des stationären Aufenthaltes 85 Tage ($p=0.0001$). Besonders unreife Frühgeborene haben die höchsten mittleren Intensiv-Behandlungstage an der NICU: 64 Tage bei einem Gestationsalter von 24+0 - 27+6 ($p=0.0001$). Je höher das Gestationsalter, desto geringer sind die benötigten Tage des stationären Aufenthalts und der intensivmedizinischen Behandlung. Besonders unreife Frühgeborene werden auch in jüngerem Alter entlassen ($p=0.033$). Besonders unreife Frühgeborene werden mit einem höheren Gewicht entlassen als mittelfrüh oder späte Frühgeborene ($p=0.0001$).

Bei Entlassung der Säuglinge sind die 106 Mädchen im Mittel 257 Tage alt (37+5), die 89 Knaben 254 Tage alt (37+2). Das Gewicht der Mädchen liegt im Mittel mit 2430 Gramm an der 24. Perzentile, das Gewicht der Knaben mit 2590 Gramm an der 29. Perzentile. Bei der Geburt liegen 17% der neugeborenen Mädchen unter der 10. Perzentile (SGA), bei der Entlassung sind es 30%. 11% der Knaben liegen bei der Geburt unter der 10. Perzentile (SGA), bei der Entlassung sind es 21%. Beide Geschlechter haben eine verhältnismäßig schlechte Entwicklung ihres Gewichtszuwachses bis zur Entlassung aus der Betreuung zu verzeichnen. Mädchen haben dabei eine deutlich schlechtere Entwicklung.

Neugeborene von Müttern mit schwerer Präeklampsie haben längere stationäre Aufenthalte ($p=0.001$) als Neugeborene von Müttern mit leichter Erkrankung. Der Aufenthalt ist im Mittel um 19 Tage länger als der Durchschnitt. Das Entlassungsgewicht des Kindes ist bei Säuglingen von Müttern mit milder Präeklampsie signifikant ($p=0.004$) niedriger, das Gewicht liegt auch auf einer niedrigeren Gewichtsperzentile ($p=0.028$) als bei Säuglingen von Müttern mit milder Erkrankung.

7 Diskussion

Die schwere Präeklampsie stellt eine gravierende Erkrankung der Schwangerschaft dar und ist bis heute eine therapeutische Herausforderung geblieben. Bisher ist der am meisten akzeptierte und einzige ursächliche Therapieansatz die Beendigung der Schwangerschaft und damit die Entfernung der Plazenta. Seit den frühen 1990er Jahren untersuchten zwei randomisierte Studien die Möglichkeit, Schwangerschaften betroffener Mütter zu¹⁷⁸ prolongieren.¹⁵

Zwei Faktoren beeinflussen das neonatale Outcome in Fällen mütterlicher schwerer Präeklampsie maßgeblich: Die Frühgeburtlichkeit und die Wachstumsretardierung. Eine hypothetische Mediatorenbelastung durch die entzündliche Reaktion des mütterlichen Organismus gegen die Plazenta wird als möglicher dritter Faktor vermutet. Bisherige Untersuchungen zum Neonatalen Outcome bei schwerer Präeklampsie hatten nur Geburten bis zur 37. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Durch Einbeziehung der Schwangerschaften jenseits dieser Grenze und damit der reifen Neugeborenen ist es möglich, den hypothetischen Faktor der Mediatorenbelastung zu untersuchen. In diesem Gestationsalter entfällt die Frühgeburtlichkeit und damit ist das Outcome der Kinder ohne den Faktor der Frühgeburtlichkeit beurteilbar und erlaubt die Untersuchung eines hypothetischen Einflusses bedingt durch die entzündliche Reaktion des mütterlichen Organismus.

Mehrere randomisierte Studien¹⁷⁹ verglichen die sofortige Entbindung nach Diagnosestellung¹⁸⁰ mit einem abwartenden Vorgehen unter den Kautelen einer symptomatischen Therapie mit dem Ergebnis einer Verbesserung des Kurzzeitoutcomes durch eine Verlängerung der Tragzeit in Tagen bis maximal 2 bis 3 Wochen bei stabilen Morbiditätsdaten der Mütter.¹⁸¹

Diese Therapieansätze sind nach wie vor umstritten, weil der pathophysiologische Grund der Präeklampsie in der uteroplazentaren Einheit detektiert wurde und daraus der einzig kausale Ansatz in einer Beendigung der Schwangerschaft zu suchen ist. Die Befürworter der Schwangerschaftsverlängerung führen berechtigt die Ergebnisse der Studien an, welche unter kontrollierten Bedingungen durch einen rein symptomorientierten Therapieansatz auch bei Erreichen der Kriterien einer schweren Präeklampsie eine deutliche Verbesserung des kindlichen Befindens durch Verlängerung der Schwangerschaftsdauer zeigen konnten. Wenn wir neben der Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung eine Belastung des kindlichen Organismus durch plazentagängige mütterliche Mediatoren, die im Rahmen der schweren Präeklampsie durch die generalisierte Endotheldysfunktion anfallen, angenommen hatten, so galt es dies durch die Untersuchung des frühen neonatalen Outcomes zu beweisen. Die Mediatorenlast wurde mit dem Vorhandensein der Kriterien einer schweren Präeklampsie assoziiert.

Wir untersuchten Kinder nach drei unterschiedlichen Behandlungsansätzen bei den Müttern mit schwerer Präeklampsie:

Behandlungsansatz 1: Diagnose gefolgt von sofortiger Entbindung.

Behandlungsansatz 2: Diagnose mit nachfolgendem Stabilisierungsversuch der Mutter bis zum Erreichen definierter Stabilisierungskriterien und nachfolgender Entbindung.

Behandlungsansatz 3: Prolongation der Schwangerschaft durch Symptomkontrolle nach Stabilisierung.

Die Kinder an schwerer Präeklampsie erkrankter Mütter wurden weiter in drei Gestationsgruppen eingeteilt: Reife, unreife und sehr unreife Neugeborene. Um den Bias der Frühgeburtlichkeit auszuschließen, wurden Neugeborene nach abgeschlossener 36. Schwangerschaftswoche untersucht. In die Arbeitshypothese war die Frage implementiert, inwieweit SIRS assoziierte Mediatoren endothelialen Ursprungs transplazentar den Fetus beeinträchtigen, welches sich im neonatalen Outcome niederschlägt. Das Erreichen der Stabilisierungskriterien nach symptomorientierter Therapie wird in dieser Hypothese mit der Reduktion des mütterlichen Mediatorenaufkommens durch z.B. Optimierung der Mikrozirkulation gleichgesetzt.

Das Ergebnis ist eindeutig: Das Outcome der Neugeborenen von Müttern mit den Kriterien der schweren Präeklampsie ist unabhängig von der präpartal eingeschlagenen Therapiestrategie. Die Hypothese der transplazentaren Mediatorenbelastung des Feten durch eine präeklampsiebedingte Multiorgan dysfunktion der Mutter wird zumindest in seiner Konsequenz auf das frühe neonatale Outcome durch die gewonnenen Daten nicht unterstützt.

In früheren Gestationsalter war es in unserer Untersuchung durch den Einfluss der Frühgeburtlichkeit und die kleinen Fallzahlen unmöglich, Aussagen über die beschriebenen Zusammenhänge zu machen. Im Sinne der Qualitätskontrolle und der Reproduzierbarkeit des Studiendesigns wurden am Rande der Untersuchung aus der Literatur bekannte Zusammenhänge zwischen neonatalem Outcome und Geschlecht des Kindes, schwere der mütterlichen Erkrankung (milde oder schwere Präeklampsie)¹⁸² und dem Gestationsalter untersucht. Die gefundenen Ergebnisse decken sich schlüssig mit denen der bekannten Literatur was im Sinne einer Validierung unserer Daten gesehen wird.¹⁸³

Interessant ist auch der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Kindes und dem mütterlichem Risiko, eine Präeklampsie zu bekommen. Das männliche Geschlecht des reifen Neugeborenen ist mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie assoziiert. Bei unreifen Frühgeborenen ist dieser Zusammenhang schwächer ausgeprägt, die Knaben: Mädchen - Ratio sinkt.¹⁸⁴ Die Ursache hierfür ist noch nicht bekannt. Dieser Trend lässt sich auch bei den Daten der vorliegenden Arbeit zeigen.¹⁸⁵

Korrelationen fanden sich zum Schweregrad der mütterlichen Erkrankung und dem neonatalen Outcome. Beispielsweise ist die Frequenz einer "Wet Lung" bei Neugeborenen von Frauen mit schwerer Präeklampsie häufiger ($p=0.01$). Die Sectiofrequenz dürfte in dieser Gruppe eine prägende Rolle spielen. Auch werden in der schweren Präeklampsiegruppe häufiger Mekoniumtransportstörungen ($p=0.041$) diagnostiziert. Bei der Frühgeborenenanämie konnte kein Kind von Müttern mit leichter Präeklampsie gefunden werden, in der Gruppe der schweren Präeklampsien

waren 10% der Kinder ($p=0.019$) betroffen. Das Neugeborenenapnoesyndrom ist bei Neugeborenen von Müttern mit schwerer Präeklampsie drei Mal so häufig wie bei leichter Erkrankung ($p=0.012$). Aus diesem Morbiditätspattern ergeben sich auch die Resultate hinsichtlich eines verlängerten Spitalsaufenthaltes in der schweren Präeklampsiegruppe ($p=0.001$), die Differenz im Entlassungsgewicht ($p=0.004$) und in der Gewichtspersentile ($p=0.028$).

Wir schließen aus unseren Daten, dass die Schwere der Erkrankung per se durch Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung einen Einfluss auf das frühe kindliche Outcome hat. Die Stabilisierung der Mütter im Sinne einer Reduktion der Mediatorenbelastung hat zumindest in der Gruppe der reifen Kinder keinen Einfluss auf das frühkindliche Outcome. Bleibt die Prolongation in der Gruppe bis zu 32 Schwangerschaftswochen zur Senkung der Frühgeburtlichkeit eine Option, so dürfte die reine Stabilisierung der Mutter aus kinderärztlicher Sicht den enormen Aufwand nicht rechtfertigen.

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Einflussfaktoren auf das neonatale Outcome bei Präeklampsie
Abbildung 2: Übersicht über pränatale Asphyxieursachen
Abbildung 3: Geburtsasphyxiensequenz
Abbildung 4: Perzentilenkurven des systolischen Blutdrucks beim Neugeborenen (Manschettenmethode, Dopplertechnik) in Abhängigkeit vom Gestationsalter
Abbildung 5: Wärmeverlustquellen in der Versorgung von Neugeborenen
Abbildung 6: Sauerstoffbindungskurve beim Neugeborenen
Abbildung 7: Thermoregulation, Energieumsatz und Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur
Abbildung 8: Perzentilenkurve männlich
Abbildung 9: Perzentilenkurve weiblich
Abbildung 10: Ursachen von Atemnot beim Neugeborenen
Abbildung 11: Serumbilirubingrenzwert für reife gesunde Neugeborene mit negativem direktem Coombs - Test. (nach Bhutani et al. 1999)
Abbildung 12: Bilirubinstoffwechsel und Ursachen für den Neugeborenenikterus
Abbildung 13: Differentialdiagnose und diagnostisches Vorgehen bei Hyperbilirubinämie
Abbildung 14: Definition der Sepsis beim Neugeborenen nach CDC
Abbildung 15: Pneumoniekriterien beim Neugeborenen nach Webber et al. 1990
Abbildung 16: Studienselektion Neugeborene
Abbildung 17: Auswertungsschema Neugeborene
Abbildung 18: Studienselektion Patientinnen mit schwerer Präeklampsie
Abbildung 19: Aufteilung der 2,03% retrospektiv diagnostizierten Frauen, die mit einer Hochdruckerkrankung in der Schwangerschaft in Verbindung gebracht wurden
Abbildung 20: Indikationen zur Entbindung bei reifen Schwangerschaften
Abbildung 21: Indikationen zur Entbindung bei unreifen Schwangerschaften
Abbildung 22: Indikationen zur Entbindung bei sehr unreifen Schwangerschaften

9 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ursachen und Folgen der Hypothermie
Tabelle 2: Ursachen und Folgen der Hyperthermie
Tabelle 3: Thermoneutrale Temperatur (°C) für unbedeckte Neugeborene verschiedenen Alters bei Pflege in Einzelwandinkubatoren und 80% Luftfeuchtigkeit, Isothermendarstellung.
Tabelle 4: Klassifikation akuter neonataler Lungenkrankheiten (Hjalmarson 1981). Gemeinsame Symptomatik: Tachypnoe, expiratorisches Stöhnen, inspiratorische Einziehungen
Tabelle 5: Serumbilirubingrenzwerte bei Frühgeborenen ohne Hämolyse
Tabelle 6: NIH - Definition der bronchopulmonalen Dysplasie
Tabelle 7: Geburtenstatistik der Population, Geburtenstatistik bei mäßiger und schwerer Präeklampsie, eingeteilt nach Behandlungsgruppen
Tabelle 8: Demographische Daten der Mütter mit schwerer Präeklampsie, eingeteilt nach Behandlungsgruppen
Tabelle 9: Krankheitsbezogene Daten der Mütter, eingeteilt nach Behandlungsgruppen
Tabelle 10: Demographische Daten der Neugeborenen
Tabelle 11: Outcome am ersten Lebenstag
Tabelle 12: Outcome in der frühen Neugeborenenperiode: Erste Lebenswoche
Tabelle 13: Outcome in der späten Neugeborenenperiode: Erster Lebensmonat
Tabelle 14: Respiratorisches Outcome in der späten Neugeborenenperiode
Tabelle 15: Outcome bei Entlassung

10 Abkürzungsverzeichnis

AFD	Appropriate for Date
AGA	Appropriate for Gestational Age
ALT	Alanin - Amino - Transferase (= GPT = Glutamat - Pyruvat - Transaminase)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartat - Amino - Transferase (= GOT = Glutamat - Oxalacetat - Transaminase)
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DIG	Disseminierte Intravasale Gerinnung
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EEG	Elektroenzephalogramm
ELBW	Extremely Low Birth Weight Infants
EOS	Early Onset Sepsis
EPH	Edema Proteinuria Hypertention Gestosis
FGA	Frühgeborenenanämie
HDP	Hypertension - Präeklampsie Datenbank
HELLP	Hypertention, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
HPPV	Highfrequency Positive Pressure Ventilation
IFT	Intrauteriner Fruchttod
IL	Interleukin
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
IU	International Units
IUA	Intrauterine Asphyxie
IUGR	Intrauterine Growth Reduction
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
I/T	Immature to Total Neutrophile Ratio
LBW	Low Birth Weight Infants
LDH	Laktatdehydrogenase
LFD	Large for Date
LGA	Large for Gestational Age
LKH	Landeskrankenhaus
LOS	Late Onset Sepsis
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MUG	Medizinische Universität Graz
MW	Mittelwert
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NIH	National Institutes of Health
NINS	Niereninsuffizienz
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PE	Präeklampsie
PIA	Patient Information Assessment

PIH	Pregnancy Induced Hypertention = SIH Schwangerschaftsinduzierte Hochdruckerkrankung
PVH	Periventrikuläre Blutung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
SEB	Subependymale Blutung
SFD	Small for Date
SGA	Small for Gestational Age
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hochdruckerkrankung = PIH Pregnancy Induced Hypertention
SIRS	Systemic Inflammatory Response System
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	Standardabweichung
TTN	Transitorische Tachypnoe des Neugeborenen
VLBW	Very Low Birth Weight Infants
WL	Wet Lung

11 Literaturverzeichnis - References

1. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Report of the National High Blood Pressure Education Program: Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;(183):S1-S22.
2. Joseph KS. Theory of obstetrics: an epidemiologic framework for justifying medically indicated early delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2007;4. eng. Available from: doi:10.1186/1471-2393-7-4.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;(365):785–99.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* [Internet]. 2008;(9606):75–84. eng. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
5. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG.* 2004;(111(4)):298–302.
6. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;(96 (6)):950–5.
7. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;(102):181–92.
8. Sibai B, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff, M. et al. Hypertensive Disorder in twin versus singleton gestations: National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;(182):938–42.
9. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;(186):422–6.
10. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007;(2):412–9. eng. Available from: doi:10.1093/ije/dyl271.
11. Martin Jn, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;(180 (6)):1373–84.
12. American College of Obstetrician and Gynecologists. Hypertention in Pregnancy. *ACOG Technical Bulletin.* 1996;(219):1–8.
13. Briceño Pérez C, Briceño Sanabria L. [Evidence-based obstetric conduct. Severe preeclampsia: aggressive or expectant management?]. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75(2):95–103. spa.
14. Oddendaal HJ, Pattison RC, Barn R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive versus expectant management for patients with severe preeclampsia between 28 to 34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1990;(76):1070–5.
15. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedmann SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;(171):818–22.
16. Dunn PM. Perinatal terminology, definition and statistics. *Perinatal Medicine*, 6th European Congress, Vienna; Georg Thieme Publishers Stuttgart. 1997:1ff.
17. Dunn PM. Definition of perinatal mortality. *Lancet.* 1977;(1):1357.
18. WHO Scientific Group of Health Statistics. Methodology related to perinatal events. *WHO Document.* 1974;(ICD/PE/74.4).
19. Li J, Hu L, Zhou S, Wang C, Wang X, Yang P, Xiong Q. [Multivariate analysis of impacting perinatal outcomes in preeclampsia]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007;38(6):987–90. chi.

20. Obladen M, Maier RF, Barthlen W. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung ; mit 108 Tabellen. 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin; 2006. ISBN: 3540337377.
21. Cornblath M, Schwartz R, Aynsley-Green A, Lloyd JK. Hypoglycemia in infancy: The need for a rational definition. *Pediatrics*. 1990;(85):834–7.
22. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infants. *Curr Res Anesth Analges*. 1953;(32:260-267).
23. Butterfield JL. Persönlicher Brief: V. Apgar. The APGAR-Score. University of Colorado Medical Center. 1961 Jul 27.
24. Becher JC, Bell JE, Keeling JW, McIntosh N, Wyatt B. The Scottish perinatal neuropathology study.: Clinicopathological correlation in early neonatal deaths. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;(89):F399-F407.
25. Nelson KB. Relationship of intrapartum and delivery room events to longterm neurologic outcome. *Clin Perinatol*. 1989;(16):995–1007.
26. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of APGAR score with subsequent death and cerebral palsy: A population based study in term infants. *J Pediatr*. 2001;(138):798–803.
27. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med*. 1994;(330):188–95.
28. Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1030–4. eng.
29. Carter BS, Haverkamp AD, Merenstein GB. The definition of acute perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*. 1993;(20):287–304.
30. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar Scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am*. 2004;(51):737–45.
31. American Academy of Pediatrics. Policy Reference Guide of the American Academy of Pediatrics;1997:1082–3.
32. Volpe J. Neurology of the Newborn: Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: Clinical Aspects: Saunders; 1995.
33. Levene MI, Lilford RJ. Fetal an Neonatal Neurology and Neurosurgery: Management and Outcome of Birth Asphyxia: Churchill Livingstone; 1995.
34. Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;(91):F213-F220.
35. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001242.
36. Paradisis M, Osborn DA. Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003958.
37. Lou HC, Skov H, Pedersen H. Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate.: ;95.: *J Pediatr*. 1979;(95):606–9.
38. Evans N, Kluckow M. Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;(87):F181-F184.
39. Northern Neonatal Nursing Initiative. Systolic blood pressure in babies of less than 32 weeks gestation in the first year of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;(80):F38-F42.
40. Evans N, Osborn D, Kluckow M. Preterm circulatory support is more complex than just blood pressure. *Pediatrics*. 2005;(115):1114-1115; author reply 1115-1116.
41. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD002055.
42. Narendran V, Hoath SB. Thermal Management of the low birth weight infant: a cornerstone of neonatology. *J Pediatr*. 1999;(138):529–31.
43. Vohra S, Frent G, Campbell V, Abbott M, Whyte R. Effect of polyethylene occlusive skin wrapping on heat loss in very low birth weight infants at delivery: a randomized trial. *J Pediatr*. 1999;(134):547–51.

44. Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H. Checkliste Neonatologie: Das Neo-ABC. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2003. 1 vol.
45. Schulman H, Laufer L, Berginer, J et al. CT findings in neonatal hypothermia. *Pediatr Radiol.* 1998;(28):414–7.
46. Yager JY, Armstrong EA, Jaharus C, Saucier DM, Wirrell EC. Preventing hyperthermia decreases brain damage following neonatal hypoxic-ischemic seizures. *Brain Resarch.* 2004;(1011):48–57.
47. Gunn AJ, Bennet L. Is temperature important in delivery room resuscitation? *Semin Neonatol.* 2001;(6):241–9.
48. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Part 7. Neonatal resuscitation. *Resuscitation.* 2005;(6):293–303.
49. Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. New standards for neutral thermal environment of healthy very low birthweight infants in week one of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1984;(59):18–22.
50. Schaffer AJ, Markowitz M, eds. Major Problems in Clinical Pediatrics: The High Risk Infant. Philadelphia: Saunders; 1976.
51. Thureen PJ, Anderson MS, Hay, William, W, Jr. The Small-for-Gestational Age Infant. *American Academy of Pediatrics Neo Reviews.* 2001;(2):E139-E149.
52. Ness RB, Roberts JM. Heterogenous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;(175):1365–70.
53. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: More than pregnancy-included hypertension. *Lancet.* 1993;(341):1447–51.
54. Ghidini A, Salafia CM, Pezzullo JC. Placental vascular lesions and likelihood of diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997;(90):542–5.
55. Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr.* 1980;(87):13–8.
56. Haas J, Rosegger H, Haim M. Intrauterines Wachstum – Normkurven zum Gestationsalter. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1987;(191):91–5.
57. Grisar-Granovsky S, Halevy T, Eidelman A, Elstein D, Samueloff A. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: not a simple relationship. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;(4):335.e1-5. eng. Available from: doi:10.1016/j.ajog.2006.11.003.
58. Grohmann K, Varon R, Stolz P, et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Ann Neurol.* 2003;(54):719–24.
59. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand.* 1981;(70):773–83.
60. Agrawal V, David RJ, Harris VJ. Classification of acute respiratory disorders of all newborns in a tertiary care center. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(7):585–95.
61. Medcyclopaedia - Tachypnoea, transient of the newborn [Internet] [cited 2008 Aug 2]. Available from: http://www.medcyclopaedia.com/library/topics/volume_vii/t/tachypnoea_transient_of_the_newborn.aspx.
62. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD000065.
63. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD000144.
64. Ainsworth SB, Beresford MW, Milligan DW, Shaw NJ, Matthews, JN, Fenton, AC, Ward Platt, MP. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks' gestation; a randomised trial. *Lancet.* 2000;(355):1387–92.
65. Jobe AH. Which surfactant for treatment of respiratory-distress syndrome. *Lancet.* 2000;(355):1380–1.
66. Halliday HL. Natural vs. synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs.* 1996;(51):226–37.
67. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000511.

68. Hellström-Westas L, Bell AH, Skov L, Greisen G, Svenningsen NW. Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics*. 1992;(89):643–7.
69. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimes for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1993;(69):276–80.
70. Yost CC, Soll RF. Early vs. delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999:CD001456.
71. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic vs. selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000510.
72. Obladen M, Koehne P. Interventions for persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. Springer Heidelberg. 2005.
73. Rodriguez RJ, Martin RJ, and Fanaroff, AA. Respiratory distress syndrome and its management.: Neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant; 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
74. Kattner E, Metze B, Weiß E, Obladen M. Accelerated lung maturation following maternal steroid treatment in infants born before 30 weeks gestation. *J Perinat Med*. 1992;(20):449–57.
75. Baud O, Foix L, Heilas L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999;(341):1190–6.
76. Fanaroff AA, Hack M. Periventricular leukomalacia prospects for prevention. *N Engl J Med*. 1999;14(341):1229–31.
77. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates.: North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;(181):709–17.
78. Kraak C. Frühdiagnose der early onset sepsis aufgrund eines Amnioninfektes mit Hilfe von Interleukin 6 - Konzentrationen im Nabelschnurblut. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2005.
79. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471–7.
80. Zabel P, Rietschel ET. *Klinische Infektiologie: Sepsis*. 1st ed. München, Jena: Urban & Fischer; 2000. 1 vol.
81. Fink PC. *Klinische Immunologie.: Septischer Schock und Endotoxinämie*. 2nd ed. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1996. 1 vol. (; vol. 1).
82. Klein JO, Marcy SM. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.: Bacterial sepsis and meningitis*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
83. Im Gladstone, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;(9):819–25.
84. Hillier SL, Martius J, Krohn M. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med*. 1988;(319):972–8.
85. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B-streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. 1999;103(6):e77.
86. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H. Premature labor and intraamniotic infection. *Clin Perinatol*. 1995;(22):281–342.
87. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Eur J Pediatr*. 1982;(138):331–7.
88. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartman P, Pohland F. Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1994;(93):54–8.
89. Bont E de, Martens A, van Raan J, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor a (TNF α) and Interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr*. 1994;(83):696–9.
90. Lehmbecher T, Schrod L, Rutsch P, Roos T, Martius J, Stockhausen HB v. Immunologic parameters in cord blood indicating early-onset sepsis. *Biol Neonate*. 1996;(70):206–12.
91. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiologic causes and neonatal outcome associated with choriomnion infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;(165):955–61.

92. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clinics in Perinatology*. 1991;(18):361–79.
93. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics*. 1979;(64):60–4.
94. Sanghvi KP, Di Tudehope. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: A 5 year analysis. *J Pediatr (The Journal of pediatrics) Child Health*. 1996;32(4):333–8.
95. Mlyano A, Mlyamichi T, Nakayama M, Kitajima H, Shimizu A. Effect of chorioamnionitis on the levels of serum proteins in the cord blood of premature infants. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;(120):245–8.
96. Büscher U, Chen FC, Pitzen A, Menon R, Vogel M, Obladen M, Dudenhausen JW. IL-1 β , IL-6, IL-8 and G-CSF in the diagnosis of early-onset neonatal infections. *J Perinat Med*. 2000;(28):383–8.
97. Gomez R, Fomero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Merry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;(179):194–202.
98. Carache S, Nelson L, Saw D, Keyser E, Wingfield S. Accuracy and utility of differential white blood cell count in the neonatal intensive care unit. *Am J Clin Path (American Journal of Clinical Pathology)*. 1992;(97):338–44.
99. Doellner H AKHPASAR. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr*. 1998;132(2):295–9.
100. Franz AR SSPFKMSG. Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial infection. *Acta Paediatr*. 2004;93(5):648–53.
101. Benitz WE HMMARP. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998;102(4):E41.
102. AWMF online - Leitlinie Neonatologie / Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen [Internet]. R. Roos und der Vorstand der GNPI. Düsseldorf [updated 2008 Apr 3; cited 2008 Aug 14]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/024-008.htm>.
103. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res*. 1998;(44):469–77.
104. Källmann J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin J. Contribution of Interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr*. 1999;(88):880–4.
105. Gradnitzer E, Urlesberger B, Maurer U, Riccabona M, Müller W. Hirnblutung beim reifen Neugeborenen – eine Analyse von 10 Jahren (1989 – 1999). *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2002;152(1-2):9–13.
106. Czembirek H. *Kopf-Hals-Sonographie*. Wien: Springer; 1988. 224 p. ISBN: 0387819789.
107. Volpe J. Brain Death Determination in the Newborn. *Pediatrics*. 1987;80(2):283–97.
108. Volpe J, Herscovitch P, Perlman JM, Raichle ME. Positron Emission Tomography in the Newborn: Extensive Impairment of Regional Cerebral Blood Flow with Intraventricular Hemorrhage and Hemorrhagic Intracerebral Involvement. *Pediatrics*. 1983;72(5):589–601.
109. Staudt F, Deeg KH, v.Rhoden L. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Monatschrift Kinderheilkunde*. 1999;(147):845–7.
110. Papile L, Burstein J, Kostler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweights less than 1,500 gm. *Pediatrics*. 1978;92:529–34.
111. Roche Lexikon Medizin. 3rd ed. München: Urban & Schwarzenberg.
112. Mekonium – Wikipedia [Internet] [updated 2009 Jul 13; cited 2009 Aug 5]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Mekonium>.
113. Burmucic K HMKJMW. Mekoniumtransportstörung bei Frühgeborenen unter 1500 Gramm. ZGN 2000 Wissenschaftliches Poster. 2000;(P133).
114. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994;(94):558–65.

115. Wood AJ. Review Article: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001;(344):581–90.
116. Obladen M, Grimmer I, Abou-Dakn M, Seltsam A. Kernikterus bei zwei Neugeborenen nach ambulanter Geburt. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2000;(60):165–8.
117. Bhutani VK, Johnson L, Siveieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term newborns. *Pediatrics.* 1999;(103):6–14.
118. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C. Extreme hyperbilirubinemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2005;(94):59–64.
119. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmermann R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2001;(107):1075–80.
120. Wennberg RP. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2000;(20):97–109.
121. Robertson A, Karp W, Brodersen R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand.* 1991;(80):1119–27.
122. Grimmer I, Berger-Jones K, Bühner C, Brandl U, Obladen M. Late neurological sequelae of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates. *Acta Paediatr.* 1999;(88):661–3.
123. Scheidt PC, Graubard BI, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ, Gartner LM, Bryla DA. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level: Follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development clinical trial of phototherapy. *Pediatrics.* 1991;(87):797–805.
124. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics.* 1992;(89):809–18.
125. Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics.* 2000;(105):242–5.
126. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;(114):297–316.
127. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanc NGE. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics.* 2000;(106):E16.
128. Johnson JC, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol.* 1998;(25):555–74.
129. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laor A, Revel-Vilk S, Stevenson DK, Gale R. Predicting the risk of jaundice in full-term healthy newborns; a prospective population-based study. *J Perinatol (Journal of Perinatology).* 1999;(19):564–7.
130. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2000;(106):E17.
131. Dai J, Parry DM, Krahn J. ^Transcutaneous bilirubinometry: its role in the assessment of neonatal jaundice. *Clinical Biochemistry.* 1997;(30):1–9.
132. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. *Pediatrics.* 1997;(99):599–601.
133. Maisels MJ, Watchko J. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;(88):459–63.
134. Lee C, Stonestreet BS, Oh W, Outerbridge EW, Cashore I. Postnatal maturation of the blood-brain barrier for unbound bilirubin in newborn piglets. *Brain Res.* 1995;(689):233–8.
135. Nataro JP, CLZSSSTNGJea. Prospective analysis of coagulase-negative staphylococcal infection in hospitalized infants. *J Pediatr.* 1994;(125(5 Pt 1)):798–804.
136. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol.* 1998;22(1):25–32.

137. Universität Düsseldorf. AWMF online - Leitlinie Neonatologie / Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen: Late Onset Sepsis [Internet] [updated 2008 Apr 3; cited 2008 Aug 25]. Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/024-008.htm>.
138. CDC-Report. Nosocomial infection rate for interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;(12):609–21.
139. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hopf PL, Dobson SR, Isaacs D. Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1990;(65):207–11.
140. Stoll BJ GTKSSSTJBCea. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):63–71.
141. Stoll BJ HNFALCWERea. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;(110(2 Pt 1)):285–91.
142. Ehl S GBBPHJPF. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1997;99(2):216–21.
143. Philip AG MPC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics*. 2000;106(1):E4.
144. Franz AR BKSAGSBERKea. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2004;114(1):1–8.
145. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;(82):527–32.
146. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;(163):1723–9.
147. van Marter L, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr*. 1992;(120):938–46.
148. Rojas MA, Gonzales A, Bancalari E, Claire N, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995;(126):605–10.
149. Bancalari E, Claire N, Gonzales A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate*. 2005;(88):192–201.
150. Gonzales A, Sosenko IR, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;(128):470–8.
151. Schelonka RL, Katz B, Wiates KB, Benjamin DK JR. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;(24):1033–9.
152. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;(46):641–3.
153. Izareli S, Samra Z, Sirota L, Merlob P, Davidson. Genital mykoplasmas in preterm infants: prevalence and clinical significance. *Eur J Pediatr*. 1991;(150):804–7.
154. Am Patterson, Taciak V, Lovchik J, Fox RE, Campbell AB, Viscardi RM. *Ureaplasma urealyticum* respiratory tract colonization is associated with an increase in interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha relative to interleukin 6 in tracheal aspirates of preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;(17):321–8.
155. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;(177):825–30.
156. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics*. 1999;(103):759–65.
157. Sirkin RA, Cox C, Phlebs DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: Selection criteria for clinical trials. *Pediatrics*. 1990;(86):728–36.
158. Yüksel B, Greenough A, Karani J. Prediction of chronic lung disease from the chest radiograph appearance at seven days of age. *Acta Paediatr*. 1993;(82):944–7.

159. Northway WH, Moss RB, Carlisle, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990;(323):1793–9.
160. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants on different intensive care levels. *Eur J Pediatr.* 1988;(147):399–404.
161. García MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *J Perinat Med.* 2002;(22):108–11.
162. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion.* 2001;(41):406–15.
163. Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000g. *J Pediatr.* 2002;(141):8–15.
164. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, et al. The effect of epoetin Beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very low birth weight infants. *N Engl J Med.* 1994;(330):1173–8.
165. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics.* 1994;(93):918–23.
166. Shannon KM, Keith J3, Mentzer WC, et al. Recombinant human Erythropoietin stimulates Erythropoiesis and reduces transfusions in preterm infants. *Pediatrics.* 1995;(95):1–8.
167. Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N, et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *J Perinatol (Journal of Perinatology).* 2001;(21):215–20.
168. Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. Infants' blood volume in a controlled trial of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics.* 2006;(117):93–8.
169. Rabe H, Reynolde G, Diaz-Rosello J. Early versus delayed umbilical cord bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003248.
170. Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child.* 1991;(145):904–11.
171. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metz BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000g. *J Pediatr.* 1998;(136):220–4.
172. Hume H. Red blood cell transfusions for preterm infants: the role of evidence-based medicine. *Semin Perinatol (Seminars in Perinatology);*(21):8–19.
173. Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, Jones MD JR, Oski FA. Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs and erythropoietin level. *Pediatrics.* 1989;(84):412–7.
174. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, Koenig JM, Simmons MA, Noble NA, Kimura RE. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 month of age. *J Perinatol (Journal of Perinatology).* 1989;(9):246–53.
175. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005;(115):1685–91.
176. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2007;(4):406.e1-7. eng. Available from: doi:10.1016/j.ajog.2007.06.059.
177. Universitätsklinikum Graz. Jahresbericht. Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe. Graz: Eingungsverlag; 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005. je 1 Band.
178. Sibai BM, Akl S, Fairlie F MM. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;(163):733–8.

179. Hauth JC, Ewell MG, Levine R.L., Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in women healthy nulliparous women who subsequently develop hypertension. *Obstet Gynecol.* 2000;(95):24–8.
180. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;(105 (2)):402–10.
181. Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;(63):147–54.
182. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;(180 (1 Pt 1)):221–5.
183. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Daniel BJ, Cabrol D, Sibai BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;(190):1590–5.
184. Elsmén E, Källén K, Marsál K, Hellström-Westas L. Fetal gender and gestational-age-related incidence of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;(85 (11)):1285–91.
185. James WH. Hypothesis: offspring sex ratio, duration of gestation and birthweight in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(8):1021–4. eng.