

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung
höhergradiger Hirnblutungen bei Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Nadine Martina Meier

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Sebastian Kerzel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Problemstellung.....	10
1.2 Entwicklung intraventrikulärer Hirnblutungen bei Frühgeborenen	10
1.2.1 Definition Frühgeborenes.....	10
1.2.2 Definition intraventrikuläre Hirnblutung	12
1.1.1.1 Klassifizierung der Hirnblutungen	13
1.1.1.2 Ursachen zur Entstehung von Hirnblutungen	16
1.3 Fragestellung.....	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Art der Arbeit und Datenumfang.....	18
2.2 Tabellen-Daten	19
2.3 Auswertung	20
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Risiken der Mutter	22
3.1.1 Alter der Mutter bei Entbindung	22
3.1.2 Körpergröße der Mutter	23
3.1.3 Body-Maß-Index der Mutter	24
3.1.4 Blutgruppe und Rhesusfaktor.....	24
3.1.5 Substanzabusus während der Schwangerschaft	25
3.1.6 Gravidität und Parität	26
3.1.7 Zustand nach Abort oder Schwangerschaftsabbruch	26
3.1.8 Zustand nach Sterilitätsbehandlung	27
3.2 Risiken im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf	27
3.2.1 Vorzeitige Wehen.....	27

3.2.2	Tag der stationären Aufnahme und Tag der Entbindung	27
3.2.3	Erreger im vaginalen Abstrich	29
3.2.4	Entzündungswerte der Schwangeren	31
3.2.5	Behandlung mit Antibiotikum	31
3.2.6	Art des Antibiotikums und Dauer der Verabreichung	32
3.2.7	Verzögerung der Entbindung und aktive Prolongation.....	34
3.2.8	Tokolyse	35
3.2.9	Indometacin	37
3.2.10	Isthmozervikale Insuffizienz	39
3.2.11	Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen.....	40
3.2.12	RDS-Prophylaxe	40
3.2.13	Anzahl der Feten.....	42
3.2.14	Geburtsmodus	43
3.2.15	Dauer der Geburt und E-E-Zeit.....	43
3.3	Risiken des Neugeborenen	44
3.3.1	Gestationsalter des Neugeborenen	44
3.3.2	Gewicht des Neugeborenen.....	45
3.3.3	Kopfumfang des Neugeborenen	46
3.3.4	pH-Wert des Nabelarterienblutes.....	46
3.3.5	Base Excess	48
3.3.6	APGAR-Score.....	48
4	Diskussion.....	50
4.1	Risiken der Mutter	50
4.1.1	Alter der Mutter	50
4.1.2	Körpergröße und Body-Maß-Index	51
4.1.3	Blutgruppe und Rhesusfaktor.....	51
4.1.4	Substanzabusus während der Schwangerschaft.....	51
4.1.5	Gravidität und Parität	53
4.1.6	Zustand nach Abort oder Schwangerschaftsabbruch	53

4.1.7	Zustand nach Sterilitätsbehandlung	53
4.2	Risiken im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf	54
4.2.1	Vorzeitige Wehen.....	54
4.2.2	Tag der stationären Aufnahme, Verzögerung und Prolongation	54
4.2.3	Erreger im Abstrich	55
4.2.4	Entzündungswerte der Schwangeren	56
4.2.5	Antibiotikum	56
4.2.6	Tokolyse	57
4.2.7	Indometacin	58
4.2.8	Isthmozervikale Insuffizienz	58
4.2.9	Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen.....	59
4.2.10	RDS-Prophylaxe	59
4.2.11	Anzahl der Feten.....	60
4.2.12	Geburtsmodus	61
4.2.13	Dauer der Geburt und E-E-Zeit.....	61
4.3	Risiken des Neugeborenen	62
4.3.1	Geburtsgewicht und Gestationsalter	62
4.3.2	Kopfumfang.....	63
4.3.3	pH-Wert und Base Excess	63
4.3.4	APGAR-Score.....	64
4.3.5	Limitationen der Studie	64
5	Fazit.....	67
6	Literatur	68
7	Danksagung	80
8	Eidesstattliche Erklärung.....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Subependymale Blutung Grad I rechts ohne Ruptur ins Ventrikelsystem.....	14
Abbildung 2: Koronarschnitt: Subependymale Blutung Grad I im Ultraschallbild....	14
Abbildung 3: Koronarschnitt: Hirnblutung Grad II mit Ventrikelfüllung < 50% des Lumens	14
Abbildung 4: Schwere intraventrikuläre Blutung mit Blutkoageln.....	15
Abbildung 5: Koronarschnitt: Schwere Hirnblutung mit fast vollständiger Füllung des Ventrikels	15
Abbildung 6: Alter der Mütter bei Entbindung im Kollektivvergleich.....	22
Abbildung 7: Körpergröße der Mütter im Kollektivvergleich	23
Abbildung 8: Body-Maß-Index der Mütter im Kollektivvergleich.....	24
Abbildung 9: Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Entbindung im Kollektivvergleich	28
Abbildung 10: Anzahl der Mütter im Kollektivvergleich, in deren vaginalem Abstrich der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde	29
Abbildung 11: Anwendungsdauer von Ciprofloxacin im Kollektivvergleich	34
Abbildung 12: Dauer des Krankenhausaufenthaltes und einer ggf. stattgefundenen Verzögerung der Entbindung im Kollektivvergleich.....	35
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Verabreichungsdauer von Tokolytika im Kollektivvergleich	36
Abbildung 14: Dauer der tokolytischen Behandlung im Kollektivvergleich.....	36
Abbildung 15: Startzeitpunkt der tokolytischen Behandlung im Kollektivvergleich..	37
Abbildung 16: Anwendung von Indometacin im Kollektivvergleich	38
Abbildung 17: Anwendungsdauer von Indometacin im Kollektivvergleich	39
Abbildung 18: Abstand der Verabreichung der RDS-Prophylaxe im Kollektivvergleich	41
Abbildung 19: Abstand zwischen letzter Injektion der RDS-Prophylaxe und Entbindung im Kollektivvergleich	42
Abbildung 20: Alter der Neugeborenen im Kollektivvergleich	44
Abbildung 21: Gewicht der Neugeborenen im Kollektivvergleich.....	45
Abbildung 22: Kopfumfang der Neugeborenen im Kollektivvergleich	46

Abbildung 23: pH-Wert des Nabelschnurblutes zum Zeitpunkt der Geburt im Kollektivvergleich	47
Abbildung 24: APGAR-Score nach 1,5 und 10 Minuten nach Geburt im Kollektivvergleich	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Frühgeburten nach Gewicht	11
Tabelle 2: Vergleich intrakranieller Blutungen nach alter und neuer Klassifikation..	13
Tabelle 3: Verteilung der Blutgruppen aller Mütter im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung in Deutschland	24
Tabelle 4: Verteilung des Rhesusfaktors auf die Blutgruppen im Kollektivvergleich	25
Tabelle 5: Substanzabusus während der Schwangerschaft im Kollektivvergleich ...	25
Tabelle 6: Anteil der bestätigten Schwangerschaften und Entbindungen im Kollektivvergleich	26
Tabelle 7: Anteil der Mütter mit vorhergehender Sterilitätsbehandlung im Kollektivvergleich.....	27
Tabelle 8: Vorzeitig aufgetretene Wehen im Kollektivvergleich	27
Tabelle 9: Verteilung der Erreger im Kollektivvergleich	30
Tabelle 10: Entzündungswerte (CRP, Leukozyten) zu diversen Zeitpunkten während des Krankenhausaufenthaltes im Kollektivvergleich	31
Tabelle 11: Anteil antibiotisch behandelter Mütter im Kollektivvergleich.....	32
Tabelle 12: Anteil der mit diversen Antibiotika behandelten Mütter im Kollektivvergleich	32
Tabelle 13: Anwendungsdauer diverser Antibiotika im Kollektivvergleich.....	33
Tabelle 14: Anteil der versuchten Verzögerungen der Entbindung durch prolongierende Maßnahmen im Kollektivvergleich.....	35
Tabelle 15: Anwendungsdauer von Indometacin im Kollektivvergleich.....	38
Tabelle 16: Anteil der Mütter mit Isthmozervikaler Insuffizienz mit/ohne Behandlung mittels Cerclage im Kollektivvergleich.....	39
Tabelle 17: Fetenanzahl im Kollektivvergleich.....	42
Tabelle 19: Anteil der Entbindungsmodi im Kollektivvergleich	43
Tabelle 18: Geburtsdauer und E-E-Zeit im Kollektivvergleich.....	43

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arterien
a	Jahr(e)
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag(e)
ELBW	Extremely Low Birth Weight
g	Gramm
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
kg	Kilogramm
LBW	Low Birth Weight
m	Meter
min	Minute
MHz	Mega-Hertz
p	Signifikanzwert
q1	1. Quartil
q2	2. Quartil
q3	3. Quartil
SD	Standarddifferenz/-abweichung
SGA	Small for Gestional Age
sog.	sogenannte/r/s
spp.	saprophyticus
SSW	Schwangerschaftswoche
U-Test	Mann-Whitney-U-Test
VLBW	Very Low Birth Weight

1 Einleitung

Eine normale Schwangerschaft dauert beim Menschen durchschnittlich 267 Tage nach der Empfängnis, was 38 Schwangerschaftswochen (SSW) entspricht (1). Kinder, die ab der 37. SSW geboren werden, werden als reife Neugeborene bezeichnet. Etwa 6,5% der Geburten erfolgen vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (2) und sind wie operative Entbindungen, Übertragungen, Mehrlingsgeburten, Spontangeburt, die von der vorderen Hinterhauptshaltung abweichen, oder deren Dauer zu kurz oder lang sind, Risikogeburten (3). Unter diesen versteht man Geburten, die, oft nach einer Risikoschwangerschaft, mit einer erhöhten Gefährdung des Fetus und/oder der Mutter einhergehen (4). Vor allem durch die Unreife der Organe ergeben sich hohe Risiken für das frühgeborene Kind.

1.1 Problemstellung

Hirnblutungen bei Neugeborenen gelten noch immer als Hauptursache neurologischer Langzeitfolgen. Vor allem intraventrikuläre Hirnblutungen, im Folgenden IVH genannt, sind ein typisches Phänomen bei Frühgeborenen und haben eine ungünstige Langzeitprognose. Man geht bei sehr kleinen Frühgeborenen davon aus, dass nur etwa 40% der Überlebenden keine neurologische Beeinträchtigung haben (5–7). Neurologische Einschränkungen sind zum Beispiel psychomotorische und/oder mentale Retardierung, Bewegungsstörungen, Hör- und Sehstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten (6–8). Trotz sinkender Mortalität unter den Frühgeborenen nimmt die Anzahl der Hirnblutungen nicht weiter ab. Das liegt zum einen daran, dass immer jüngere Neugeborene überleben, aber auch daran, dass es sehr viele Faktoren gibt, die auf die Ausbildung einer IVH einwirken (2). Einige wurden schon detektiert, viele sind aber noch immer im Unklaren.

1.2 Entwicklung intraventrikulärer Hirnblutungen bei Frühgeborenen

1.2.1 Definition Frühgeborenes

Nach der 13. Verordnung zur Ausführung des Personenstandgesetzes vom 24.03.1994 sind Neugeborene, die vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschafts-

woche oder weniger als 259 Tage post menstruationem zur Welt kommen, Frühgeborene (1, 3). Die klinische Bestimmung des Reifealters mit Hilfe der Reife-Scores nach Finnström oder Dubrowitz findet heute weniger Anwendung, da diese vor der 28. SSW zu ungenau sind. Seit 1950 gibt es eine Einteilung nach Gewicht, die auf die World Health Organization, WHO, zurückgeht. Demnach wird das Gewicht in Gewichtsklassen eingeteilt, wie sie in folgender Tabelle zu finden sind:

Geburtsgewicht (g)	Bezeichnung
< 2500	Low Birth Weight (LBW)
< 1500	Very low Birth Weight (VLBW)
< 1000	Extremely low Birth Weight (ELBW)

Tabelle 1: Einteilung der Frühgeburten nach Gewicht (5)

Heutzutage werden die Länge, das Gewicht sowie der Kopfumfang mittels einer Perzentilenkurve dem Gestationsalter in SSW zugeordnet. Mit Kenntnis des Gestationsalters können die Organreife des Kindes und die damit einhergehenden Risiken besser eingeschätzt werden (5). Von den oben genannten 6,5% der Kinder, die vor der vollendeten 37. SSW geboren werden, sind „etwa 1,5% der Kinder sehr kleine Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1500g, Gestationsalter < 32 vollendete Gestationswochen)“ (2). Laut einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt aus dem Jahr 2016 liegt die Anzahl der in Deutschland sogar vor der 28. SSW geborenen Kinder bei circa 0,6 Prozent. Selbst bei diesen habe sich die Überlebenschance (80%) durch den medizinischen Fortschritt gegenüber den späten 1970er Jahren (30%) deutlich gebessert (9). „Die günstigere Prognose ist zu einem großen Teil auf die Verbesserung der Betreuung und des perinatalen Managements von Risikoschwangeren sowie die Fortschritte der neonatalen Intensivmedizin zurückzuführen.“ (2) Trotzdem treten regelmäßig aufgrund der Unreife der Organsysteme und deren Funktionen postnatal neben neurologischen Folgeschäden auch einige akute und chronische Erkrankungen auf (2). Die häufigsten Probleme sind im Folgenden angeführt:

- Atemnotsyndrom, chronische Lungenerkrankung, bronchopulmonale Dysplasie
- persistierender Ductus arteriosus
- nekrotisierende Enterokolitis
- erhöhte Infektionsdisposition, nosokomiale Sepsis

- Hypothermie, Hypoglykämie
- Frühgeborenenretinopathie, Taubheit
- Psychomotorische Retardierung, neurologische Schädigung
- Intrazerebrale Blutung, Periventrikuläre Leukomalazie (2)

Bezüglich der Schäden am zentralen Nervensystem werden peri- und intraventrikuläre Hirnblutungen häufiger beobachtet als Subdural- und Subarachnoidalblutungen (5). „In internationalen Studien erleidet immerhin noch fast jedes 5. Frühgeborene unter 1500 g eine Hirnblutung.“ (5) Obwohl die Mortalitätsziffern sinken, nimmt die Häufigkeit der Hirnblutungen nicht weiter ab. Das liegt daran, dass heute mehr extrem unreife Kinder vor der 26. Schwangerschaftswoche überleben und das Risiko einer Hirnblutung eher von pränatalen oder unreifeassoziierten Faktoren als von der postnatalen verbesserten Versorgungsqualität abzuhängen scheint (2). Bei Frühgeborenen liegen die blutigen Läsionen häufig in der Region der germinalen Matrix (8), die auch als subependymales Keimlager bezeichnet wird (10) und welche reich vaskularisiert ist (2).

1.2.2 Definition intraventrikuläre Hirnblutung

Peri- und Intraventrikuläre Blutungen zählen zu den intrazerebralen Hirnblutungen und kommen vor allem bei Kindern mit einem Gestationsalter vor der 30. SSW vor. Es handelt sich in der Regel um nichttraumatische Blutungen in Liquorräume oder in die Hirnsubstanz. Sie sind auf die Besonderheit des Gefäßnetzes und auf eine Gefäßunreife im subependymalen Keimlager, der sog. germinalen Matrix, zurückzuführen (2, 5). Das subependymale Keimlager liegt laterokaudal der Seitenventrikel zwischen Thalamus und Caput nuclei caudati sowie etwas okzipital des Foramen interventrikuläre Monroi (11, 12). Von der germinalen Matrix wandern zerebrale Neuroblasten zwischen der 10. und 20. Gestationswoche, gefolgt von Glioblasten ab der 20. Woche, auf die Hirnoberfläche aus (2). Dieses Gehirnareal ist durch viele Endstromgefäße stark vaskularisiert, die in der Germinalmatrix noch keine durchgehende Basalmembran besitzen und daher sehr anfällig für Rupturen sind. Diese Gefäßäste werden durch die Heubner'sche Arterie aus der Arteria (A.) cerebri anterior, die Arteriae striatae laterales und A. choroidea anterior entsendet (2, 11–13). Das Matrixgewebe selbst nimmt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer an Ausdehnung ab und bildet sich normalerweise bis zum Zeitpunkt der regelhaften Geburt, mit einer Involution um die 36. SSW, fast vollständig zurück (2, 14, 15). Übrig bleibt dann das Ependym, als Rest

des embryonalen Neuroepithels. Die Lokalisation der meisten Frühgeborenen-Hämorrhagien befindet sich somit in der noch nicht zurückgebildeten Germinalmatrix zwischen Seitenventrikelvorderhorn und Caput nuclei caudati (2, 16). „[...] 80-90% der Hirnblutungen treten innerhalb der ersten 48 h nach der Geburt auf“ (2) und werden nach ihrem Ausmaß eingeteilt.

1.1.1.1 Klassifizierung der Hirnblutungen

Die ursprüngliche Einteilung nach Lou Ann Papile aus dem Jahr 1979 basiert auf Computertomographie-Untersuchungen in den ersten Lebenswochen des Neugeborenen (17, 18). Seit Ende der 1970er Jahre „hat sich das Auflösungsvermögen der Sonographie durch den zunehmenden Einsatz hochfrequenter Schallköpfe (routinemäßig 7,5 und zukünftig > 10MHz) sowie computergestützten Bildaufbau und -analyse derart verbessert, dass die zerebrale Sonographie heute das bildgebende Verfahren der Wahl in der Neonatologie darstellt“ (18). Mittels der Sonographie kann die Untersuchung heute ohne Strahlenbelastung durchgeführt werden. Aufgrund der geänderten Untersuchungstechnik wurde eine neue Klassifikation der Hirnblutungen erstellt. In der folgenden Grafik sind beide Einteilungen gegenübergestellt:

Schweregrad	„Alte“ Klassifikation (Papile)	„Neue“ Klassifikation (DEGUM)
Grad I	Subependymale Blutung	Subependymale Blutung
Grad II	Ventrikeleinbruchsblutung <i>ohne</i> Ventrikeldilatation	Leichte bis mäßige Ventrikeleinbruchsblutung < 50% des Ventrikellumens
Grad III	Ventrikeleinbruchsblutung <i>mit</i> Ventrikeldilatation	Schwere Ventrikeleinbruchsblutung > 50% des Ventrikellumens
Grad IV	Ventrikeleinbruchsblutung und Blutung ins Parenchym	
Hämorrhagische Infarzierung Hirnparenchym		Seitenangabe li/re Lokalisation frontal/parietal/okzipital Größe klein (≤ 1 cm) mittel (1 bis ≤ 2 cm) groß (> 2 cm)
Blutung in andere Hirnareale		Basalganglien li/re; Kleinhirn li/re; Hirnstamm
Posthämorrhagische Ventrikel-erweiterung		Erweiterung Seitenventrikel li/re 3. Ventrikel 4. Ventrikel passagere Ventrikel-erweiterung, permanenter Hydrozephalus, Shuntpflichtigkeit

Tabelle 2: Vergleich intrakranieller Blutungen nach alter und neuer Klassifikation (18)

Nach der neuen Einteilung wird eine lokal begrenzte, subependymale Blutung als Grad I bezeichnet. Die Prognose ist in der Regel gut und die Blutkoagel lösen sich meist innerhalb weniger Wochen auf.



„Pathologisch-anatomisches Schnittpräparat durch das Gehirn eines Frühgeborenen der 23. SSW. Subependymale Blutung Grad I rechts, die noch nicht ins Ventrikelsystem rupturiert ist“ (17)

Abbildung 1: Subependymale Blutung Grad I rechts ohne Ruptur ins Ventrikelsystem (17)



„Koronarschnitt: subependymale Blutung Grad I bei einem Frühgeborenen in der 28. SSW und einem Geburtsgewicht von 1000 g. Echogenitätsvermehrung am Boden des Seitenventrikels“ (17)

Abbildung 2: Koronarschnitt: Subependymale Blutung Grad I im Ultraschallbild (17)

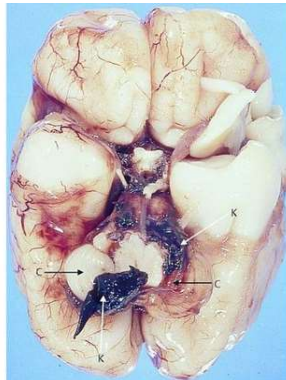
Eine Blutung zweiten Grades ist eine relativ milde Hämorrhagie, da trotz bereits vorhandenem Ventrikeleinbruch eine Füllung mit weniger als 50% des Lumens besteht. Über den Ursprungsort der Ruptur ist man sich uneinig. Während von mancher Seite die Germinalmatrix als Ausgangspunkt gesehen wird (19), nennen andere Autoren den Plexus choroideus (17, 20). Sonographisch sind diese beiden Orte schwer zu unterscheiden (17). Eine Ruptur führt in beiden Fällen zu einer intraventrikulären Ausdehnung des Blutes.



„Koronarschnitt: Zwillingsfrühgeborenes der 27. SSW mit einem Geburtsgewicht von 968 g. Echogenitätsvermehrung im Bereich des linken Seitenventrikelvorderhorns“ (17)

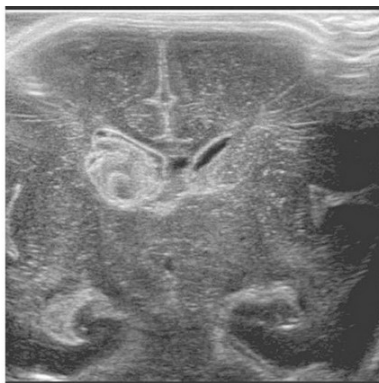
Abbildung 3: Koronarschnitt: Hirnblutung Grad II mit Ventrikelfüllung < 50% des Lumens (17)

Als schwere Blutung wird Grad III gewertet, welche mit einem Ventrikeleinbruch inklusive einer Füllung von mindestens 50% des Lumens einhergeht. Die Blutkoagel können eine Verlegung der Liquor-ableitenden Wege verursachen, woraus ein Hydrocephalus und Erweiterungen der Seitenventrikel resultieren können. In der früheren Klassifizierung war die Ventrikeldilatation ein Kriterium der Grad-III-Blutung. Da diese aber eine Folge davon ist, ist sie in der neuen Klassifizierung nicht mehr enthalten (17).



„Pathologisch-anatomisches Präparat eines Frühgeborenen mit schwerer intraventrikulärer Blutung. Ansicht von unten. Im Bereich der hinteren Schädelgrube und im Bereich der Kleinhirn-Hemisphären finden sich große Blutkoagel, die zu einer Liquorzirkulationsstörung im Bereich der hinteren Schädelgrube geführt haben und die Ursache eines posthämorrhagischen Hydrocephalus sind.“ (17)

Abbildung 4: Schwere intraventrikuläre Blutung mit Blutkoageln (17)



„Koronarschnitt durch das leicht erweiterte Ventrikelsystem. Echogenitätsvermehrung im Bereich des rechten Seitenventrikels, ausgehend von der germinalen Matrix mit Einbruch in das Ventrikelsystem. In dieser Schnittebene ist das betroffene Vorderhorn fast vollständig mit Koageln ausgefüllt.“ (17)

Abbildung 5: Koronarschnitt: Schwere Hirnblutung mit fast vollständiger Füllung des Ventrikels (17)

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, wurde auch die Einteilung in eine Grad IV-Blutung abgeändert. Der Grund hierfür ist, dass es sich hier weniger um eine weitere Ausbreitung der Blutung, sondern um eine hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms handelt, wenn das venöse Abflussgebiet durch die Ventrikeltamponade blockiert wird (17). Ein weiterer Name hierfür ist Intraparenchymatöse Hämorrhagie (2). „Bei einer Ventrikelblutung ist der begleitende Infarkt in der Regel einseitig, auf der Seite der ausgehenderen Blutung, zu finden.“ (2)

1.1.1.2 Ursachen zur Entstehung von Hirnblutungen

Folgende Faktoren werden mit der Entstehung einer Hirnblutung bereits in Zusammenhang gebracht:

- postnatale Faktoren: Hypo- und Hypertension, Hypoxie, Ischämie, Azidose, maschinelle Beatmung, Pneumothorax
- perinatale Faktoren: Zytokinexposition bei Chorioamnionitis
- anatomische und unreifeassoziierte Faktoren: Entwicklungsbedingte besondere Anfälligkeit der Gefäße der germinalen Matrix für Noxen (2).

Mittlerweile werden auch andere Faktoren für das erhöhte Risiko der Ausbildung einer intraventrikulären Blutung in Betracht gezogen. Dazu zählen zum einen das niedrige Gewicht und das Gestationsalter per se, wonach das Risiko für Hirnblutungen sowie deren Schweregrad mit der Unreife zunehmen (23 SSW: 45% Risiko, 25 SSW: 30%, 27 SSW: 20% Risiko) (16), das männliche Geschlecht, mütterliches Rauchen, Steißlage, vorzeitiger Blasensprung, intrauterine Infektion, Art der Entbindung, postnatale Wiederbelebungsmaßnahmen und Intubation (21).

Bei den oben genannten Risiken fällt auf, dass auch Faktoren, die von der Mutter ausgehen, ursächlich sein können für die Ausbildung der Blutung beim Kind. Es ist anzunehmen, dass es noch weitere Ursachen gibt, die von mütterlicher und nicht von kindlicher Seite ausgehen.

1.3 Fragestellung

Vor dem in der Einleitung beschriebenen Problemhintergrund hat die vorliegende Arbeit die Frage zu klären, ob bestimmte Eigenschaften von Mutter oder Neugeborenem oder Umstände im Verlauf der Schwangerschaft oder während der Geburt in Relation zu der Ausbildung einer IVH stehen. Hieraus ergibt sich folgendes übergeordnetes Thema:

Ergeben sich aus den aufgenommenen Daten neue, bisher nicht mit IVH in Verbindung gebrachte Ursachen?

Auf dieser Basis werden die Ursachen in die folgenden drei Punkte untergliedert:

- Bringt die Mutter Eigenschaften oder Verhaltensweisen mit, die die Ausbildung einer IVH wahrscheinlicher macht?

- Führen bestimmte Verläufe der Schwangerschaft oder während der Geburt, oder geburtshilfliche Interventionen zu einer vermehrten Ausbildung einer IVH?
- Gibt es bestimmte Eigenschaften, die ein an IVH erkranktes Neugeborenes aufweist, ein gesundes Neugeborenes aber nicht?

Die Arbeit soll bei entsprechenden aussagekräftigen Ergebnissen wegweisend sein für weitere Erforschung, gegebenenfalls in prospektiver Form. Sie soll im Idealfall helfen eine IVH durch Prophylaxe zu vermeiden oder den Schweregrad zu senken, indem man die Mütter entsprechend versorgt, behandelt oder auf Gefahren hinweisen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Art der Arbeit und Datenumfang

Zur Untersuchung der Risikofaktoren für die Ausbildung einer intraventrikulären Hirnblutung bei Frühgeborenen wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Die Datensätze umfassen alle Frühgeborenen mit intraventrikulärer Hirnblutung Grad III oder IV nach alter Klassifikation nach Papile, die in der Klinik St. Hedwig in Regensburg, Deutschland, zwischen 01.01.2006 und 31.12.2016 zur Welt kamen. Die Vergleichsgruppe setzt sich aus Frühgeborenen zusammen, die im selben Zeitraum, mit einem weitgehend ähnlichem Gestationsalter, in dieser Klinik geboren wurden und keine Hirnblutung erlitten. Aus dem Datenpool ausgeschlossen wurden Geburten außerhalb der Klinik, mit anschließender notfallmäßiger krankenhäuslicher Versorgung sowie Totgeburten. Des Weiteren wurden Geburten ausgeschlossen, bei denen wesentliche Daten des Kindes oder der Mutter nicht dokumentiert waren. Somit umfasst der Datensatz 52 an IVH erkrankte und 52 diesbezüglich gesunde Frühgeborene.

Die Matchingkriterien waren ein vergleichbares Gestationsalter und ein, sofern möglich, ähnliches Geburtsgewicht. Als primäres Kriterium wurde das Gestationsalter gewählt, da „viele Probleme von Frühgeborenen vor allem auf die mangelnde Organreife zurückzuführen sind“ (5) und sich daher „in den vergangenen Jahren mehr und mehr die exakte Angabe des Gestationsalters in SSW und Tagen durchgesetzt“ (5) hat. Es gab kein Matchingpaar, das ein identisches Gestationsalter aufwies. Die geringste Altersabweichung lag bei einem Tag, die höchste Abweichung bei 80 Tagen, wobei knapp 52 % der Abweichungen unter 20 Tagen und 87 % unter 50 Tagen lagen. Bei elf der 52 Paare war das Alter der erkrankten Neugeborenen höher als das der gesunden.

Da kein identisches Gestationsalter vorlag wurde zur weiteren Annäherung das Geburtsgewicht herangezogen. Da es jedoch auch hier nur bei zwei der Pärchen zwischen IVH- und Kein-IVH-Kindern ein identisches Gewicht gab, wurde bei den weiteren Matches das Kein-IVH-Kind gewählt, welches das ähnlichste Geburtsgewicht zum IVH-Neugeborenen aufwies. Daraus ergab sich, dass bei 34 Paaren das Gewicht des an IVH erkrankten Neugeborenen geringer war als bei dem Neugeborenen ohne IVH. Die maximale Gewichtsabweichung lag hier bei 1943 g. Bei 16 Paaren lag das

Geburtsgewicht der Neugeborenen mit IVH über dem der Neugeborenen ohne IVH. In dieser Gruppe lag die maximale Gewichtsabweichung bei 165 g.

2.2 Tabellen-Daten

Die in Microsoft Excel erstellte Tabelle enthält Daten der Mutter sowie zu deren Kind bzw. Kindern. Die Datensammlung erfolgte aus dem SAP der Klinik St. Hedwig, den Labordokumenten sowie den Arztbriefen und Stationskurven. Variablen, die das Kind betreffen sind Geburtstag und Gestationsalter, Geburtsgewicht, Kopfumfang, pH-Wert und Base Excess aus dem Nabelarterienblut sowie die APGAR-Scores bei einer, fünf und zehn Minuten. Der Base Excess, zu deutsch Basenabweichung, gibt Auskunft über das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes. Der Normwert liegt bei 0 mmol/L, der Referenzbereich zwischen -3 bis +3 mmol/L. (4) Der AGPAR-Score ist ein Punkteschema nach der Anästhesistin Virginia Apgar „zur Beurteilung des kindlichen Wohlergehens nach der Geburt. Nach 1 [...], 5 und 10 min postpartal werden jeweils 5 Kriterien beurteilt und mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet.“ (4) Beurteilt werden Atmung, Puls, Grundtonus, Farbe und Reflexerregbarkeit (4).

Die Variablen der Mutter enthalten Grunddaten der Mutter wie deren Geburtstag, Alter bei Entbindung, Blutgruppe inklusive Rhesusfaktor und Gewicht. Außerdem enthält die Tabelle geburtshilfliche Informationen wie die Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften und Entbindungen, Zustand nach eventueller Abtreibung oder Sterilitätsbehandlung, Geburtsmodus (vaginal versus Sectio), die Dauer des Klinikaufenthaltes vor der Geburt, Isthmozervikale Insuffizienz, Prolongation der Schwangerschaft durch Tokolyse, Prophylaxe des Respiratory-Distress-Syndroms (RDS) sowie vorzeitige Wehen. Unter vorzeitigen Wehen versteht man dabei „regelmäßige, zervixwirksame Wehen vor der 37. Schwangerschaftswoche“ (4). Des Weiteren werden eventueller Gestationsdiabetes, Hypertonie und HELLP-Syndrom, sowie Nikotin- oder Alkoholabusus während der Schwangerschaft untersucht. Das HELLP-Syndrom ist eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, die mit einer Hämolyse, einer Leberenzymerrhöhung und einer Thrombozythopenie einhergeht (4). Zusätzlich soll ein spezielles Augenmerk auf die Auswirkungen von möglichen, oder vorhandenen Infektionen (22) (hämolytische B-Streptokokken, vergrünende Streptokokken, Enterokokken, Klebsiellen, E.coli, Enterobakter cloacae, Citrobakter, Staphylokokkus saprophyticus (spp.) und aureus, Corynebakteriaceae, Ureaplasma, Chlamydien) liegen, wie sie oft in der Literatur mit IVHs

in Zusammenhang gebracht werden, sowie deren Behandlung mit diversen Antibiotika (Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Meropenem, Cefuroxim, Ciprofloxacin). In diesem Zusammenhang wurden die Entzündungswerte (CRP und Leukozyten) zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme, der letzte Wert vor Entbindung und der höchste Wert während des Aufenthaltes notiert. Außerdem wird die Anwendung des Tokolytikums Indometacin genauer beleuchtet. Die Tabelle enthält kategoriale und metrische Daten. Während kategoriale Daten durch die Einteilung in Kategorien (ungeordnete Kategorie) oder in eine Rangreihe (geordnete Kategorie) beurteilt werden können, werden metrische Daten durch Zahlen angegeben, mit denen auch Rechenoperationen durchgeführt werden können (23).

2.3 Auswertung

Die statistische Auswertung der erhaltenen Tabellendaten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 25.0 für Windows. Dazu wurden die Daten aus der Excel-Tabelle in SPSS importiert. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn F. Zeman, vom Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg.

Kategoriale Variablen werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Dabei beziehen sich die relativen Häufigkeiten immer auf die jeweilige Gruppe „An IVH erkrankte Frühgeborene“ (im Folgenden: „IVH“) und „Gesunde Frühgeborene“ (im Folgenden: „Kein IVH“). Zum Vergleich zwischen den beiden Gruppen wurde ein Chi-Quadrat Test für unabhängige Stichproben verwendet. Intervallskalierte Variablen werden mit Median (50 % der Werte), 1.Quartil (= q_1 , = ersten 25%-der Werte), 3. Quartil (= q_3 , = ersten 75 % der Werte), Minimum und Maximum sowie Mittelwert und Standardabweichung (SD) beschrieben. Der Mittelwert ist das Arithmetische Mittel, bei dem die Summe aller Variablen durch die Anzahl aller Variablen dividiert wird. Der Median dagegen ist ein zentrales Lagemaß, das für metrische, aber auch für ordinalskalierte Daten verwendet werden kann. Der Median bietet sich für Datensätze an, deren Arithmetisches Mittel durch Ausreißer stark beeinflusst wird (24). Die Standardabweichung stellt die durchschnittliche Abweichung vom und damit auch Streuung um den Mittelwert dar und berechnet sich aus der Quadratwurzel der Varianz.

Da hier der größte Teil der intervallskalierten Variablen keiner Normalverteilung folgt und bei dem relativ geringen Stichprobenumfang nicht über einen zentralen Grenzwertsatz auf eine Normalverteilung des Stichprobenmittels gesetzt werden kann, ist

die Voraussetzung für den t-Test nicht erfüllt (25). Daher wurde durchgehend zum Vergleich der beiden Gruppen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test (U-Test) verwendet. Er arbeitet mit Rangzahlen anstatt den eigentlichen Werten. Aus der gemeinsamen Stichprobe beider Klassen werden die Rangzahlen bestimmt. Ist die Verteilung in beiden Klassen gleich, sind in der Regel auch die mittleren Rangzahlen in der Stichprobe gleich (23). Der Mittelwert als auch die Standardabweichung wurden, unter der Annahme es läge eine Normalverteilung vor, trotzdem zur Orientierung in die Tabellen aufgenommen.

Der Signifikanzwert (im Folgenden: „p-Wert“ vom lateinischen probabilitas = Wahrscheinlichkeit) $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Er beschreibt die Glaubwürdigkeit der Nullhypothese (H_0), welche besagt, dass kein Zusammenhang zwischen den überprüften Variablen besteht. Ist dieser p-Wert kleiner als die festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit, dem Signifikanzniveau α , welches hier mit $\alpha = 0,05$ festgelegt wurde, zeigt er einen zu beachtenden Unterschied zwischen den Gruppen (23). P-Werte $> 0,05$ wurden als nicht signifikant, p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet, wobei p-Werte $< 0,01$ als sehr signifikant und $< 0,001$ als hochsignifikant beurteilt wurden.

Abweichungen in der Gesamtzahl ($n = 104$; je Kollektiv: $n = 52$) sind durch fehlende Angaben zu begründen. Die Gesamtzahl der insgesamt vorliegenden Daten wird in den Grafiken und Tabellen als n_D bezeichnet und kann Werte ≤ 104 bzw. ≤ 52 je Kollektiv einnehmen. Tabellen enthalten teilweise zusätzlich eine Spalte, die mit „Anzahl nz“ betitelt ist und angibt, wie oft das angeführte Merkmal tatsächlich zutrifft. Die Grafiken, die lediglich die Anzahl der Personen darstellen, auf die dieses Merkmal tatsächlich zutrifft, sind ebenfalls mit nz beschriftet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse beruhen auf dem Vergleich der zwei Kollektive „IVH“ und „Kein IVH“, wobei beide Gruppen aus den Daten von jeweils 52 Müttern bzw. deren gesunden oder an IVH erkrankten Kindern bestanden. In der „IVH“-Gruppe wurden lediglich an einer IVH Grad III und IV erkrankte Kinder herangezogen und zu einer Gruppe zusammengefasst. Eine Aufspaltung und Auswertung in Grad III und Grad IV hat nicht stattgefunden.

3.1 Risiken der Mutter

3.1.1 Alter der Mutter bei Entbindung

Die Auswertung des Alters entspricht in etwa den Daten des Statistischen Bundesamtes, das ein Durchschnittsalter von 30 Jahren beim ersten Kind angibt (26). Da sich die hier ausgewerteten Daten nicht nur auf das erste Kind beziehen, spiegelt die Altersspanne und -Verteilung die für Bayern errechnete Altersspanne bei Entbindung des ersten bis zum vierten Kind und mehr, zwischen 30 und 35 Jahren wider.

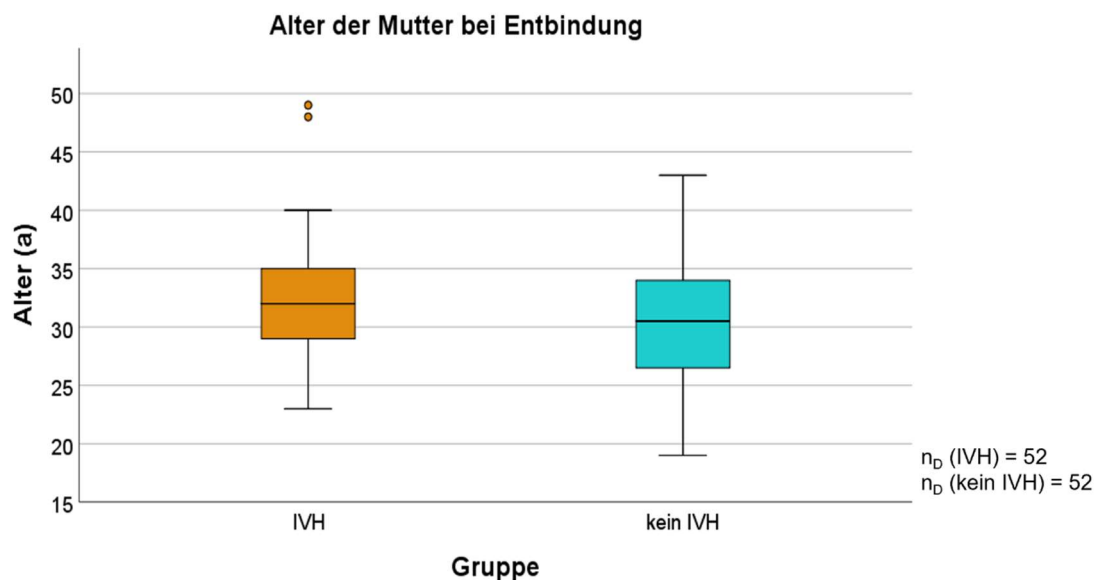


Abbildung 6: Alter der Mütter bei Entbindung im Kollektivvergleich

Trotz eines nicht signifikant unterschiedlichen Alters der Mütter bei Geburt ($p = 0,168$) findet sich trotzdem ein höherer Mittelwert im IVH-Kollektiv von 32,7 Jahren (SD +/-

6,4 a) zum Vergleichskollektiv mit einem Mittelwert von 30,3 Jahren (SD +/- 5,5 a). Der Median liegt im IVH-Kollektiv bei 32 Jahren. Ein Viertel dieser Mütter hat bei Entbindung ein Alter zwischen 32 bis 35, ein weiteres Viertel zwischen 35 und 40 Jahre, wobei zwei Mütter ein Alter von 48 und 49 Jahren zählen. Im Vergleichskollektiv liegt der Median bei 30,5 Jahren. Somit liegt ein Viertel zwischen 30,5 und 34 Jahren, ein weiteres zwischen 34 bis 43 Jahren. Allerdings erstrecken sich die unteren beiden Quartile im Vergleichskollektiv über eine etwas weitere Zeitspanne (q1 = 19 a bis 27 a; q2 = 27 a bis 30,5 a) als im IVH-Kollektiv (q1 = 23 a bis 29 a; q2 = 29 a bis 32 a).

3.1.2 Körpergröße der Mutter

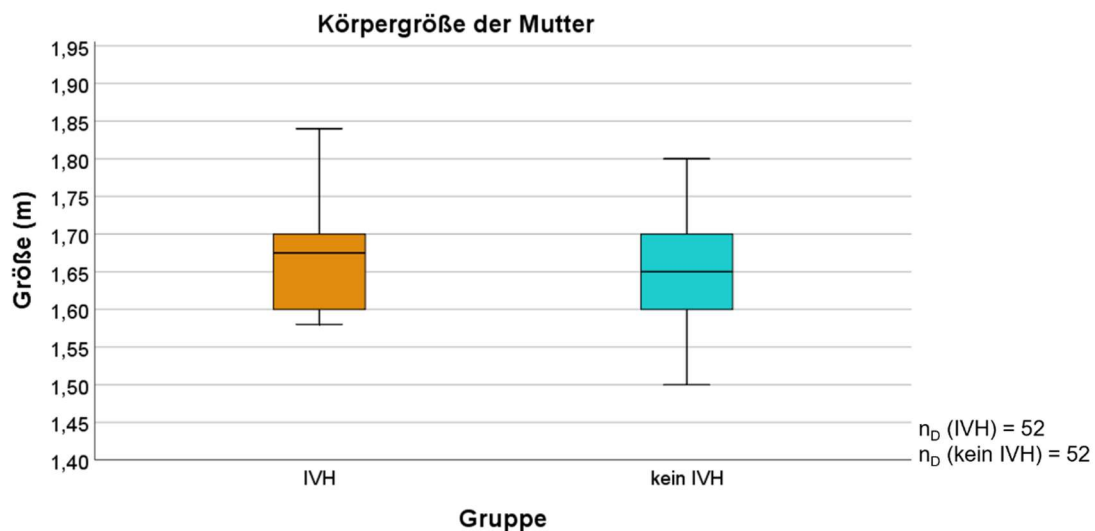


Abbildung 7: Körpergröße der Mütter im Kollektivvergleich

Die Größenverteilung unterscheidet sich kaum in beiden Gruppen. Der Quartilsabstand mit 0,10 m befindet sich bei beiden Kollektiven zwischen 1,60 und 1,70 m. Tendenziell misst die Hälfte der Frauen im IVH-Kollektiv weniger als 1,68 m und minimal 1,58 m, wohingegen die Hälfte des Vergleichskollektivs weniger als 1,65 m bis minimal 1,50 m misst. Der Wert von $p = 0,161$ beweist, dass die Mütter des erkrankten Kollektivs keine auffallend höhere oder geringere Körpergröße als die des Vergleichskollektivs aufweisen.

In vier Arztbriefen wurde den Müttern eine Kleinwüchsigkeit zugeschrieben, die sich aber Definitionen nach ($< 1,50$ m) (27) nicht bestätigte, da alle mindestens 1,50 m groß waren. Somit ist keine kleinwüchsige Frau in den Kollektiven zu finden.

3.1.3 Body-Maß-Index der Mutter

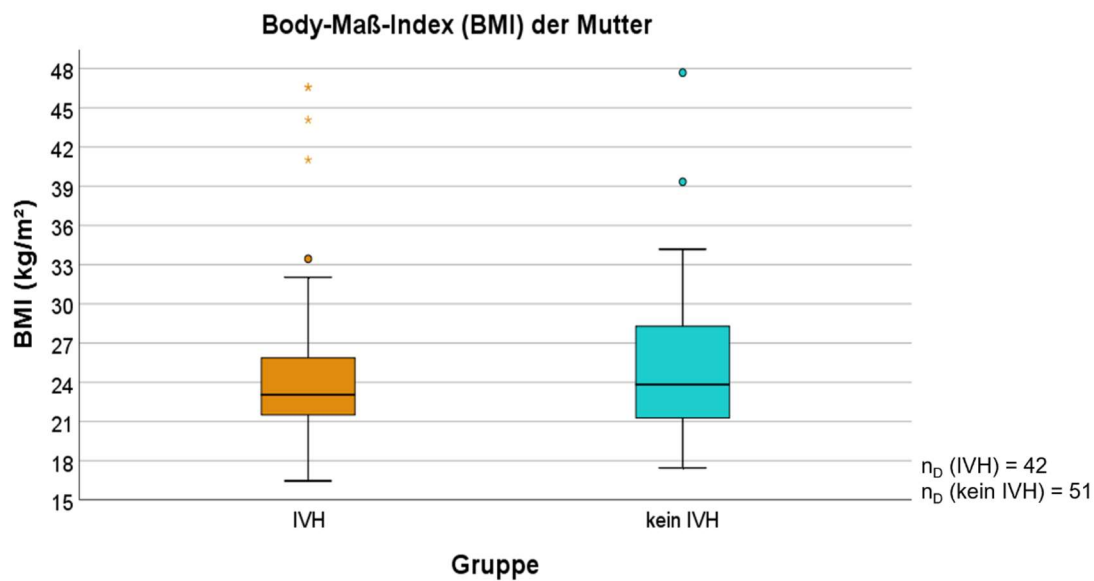


Abbildung 8: Body-Maß-Index der Mütter im Kollektivvergleich

Der Body-Maß-Index (BMI) der Mütter, der sich aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m) ergibt, ist in der IVH-Gruppe nicht signifikant höher oder niedriger als in der gesunden Gruppe ($p = 0,808$). Das heißt, dass die Mütter der erkrankten Kinder insgesamt nicht auffallend schlanker aber auch nicht auffallend dicker oder adipöser sind. Der Median liegt bei beiden Gruppen bei etwa 23 kg/m^2 . Auch das Minimum (IVH-Kollektiv: $16,5 \text{ kg/m}^2$ vs. Vergleichskollektiv: $17,4 \text{ kg/m}^2$) sowie das Maximum (IVH-Kollektiv: $46,6 \text{ kg/m}^2$ vs. Vergleichskollektiv; $47,7 \text{ kg/m}^2$) unterscheidet sich nicht wesentlich.

3.1.4 Blutgruppe und Rhesusfaktor

Blutgruppe	Anzahl (nz)	Prozent	Prozentuale Verteilung in deutscher Gesamtbevölkerung
0	44	42,3	41
A	43	41,4	43
B	15	14,4	11
AB	2	1,9	5
Gesamt	104	100	100

Tabelle 3: Verteilung der Blutgruppen aller Mütter im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung in Deutschland

Tabelle 3 zeigt die Gesamtverteilung der Blutgruppen der Mütter aus beiden Gruppen zusammengenommen, die der in der deutschen Gesamtbevölkerung üblichen Verteilung (28) entspricht.

Gruppe	Blutgruppe													
	0 Rhesus			A Rhesus			B Rhesus			AB Rhesus			Gesamt Rhesus	
	neg.	pos.	ges.	neg.	pos.	ges.	neg.	pos.	ges.	neg.	pos.	ges.	neg.	pos.
IVH	6	17	23	4	16	20	3	4	7	0	2	2	13	39
kein IVH	2	19	21	4	19	23	1	7	8	0	0	0	7	45
	Anzahl												104	

Tabelle 4: Verteilung des Rhesusfaktors auf die Blutgruppen im Kollektivvergleich

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, ist auch die Blutgruppen- und Rhesusfaktorverteilung innerhalb der Blutgruppen in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (Blutgruppe: $p = 0,5$; Rhesusfaktor: $p = 0,135$). Der Anteil an rh⁻-Müttern ist hier mit insgesamt 19% nur geringgradig höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung, in der ca. 15% Rhesus-negativ sind (28, 29).

3.1.5 Substanzabusus während der Schwangerschaft

	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (nD)	p-Wert
Alkoholabusus	IVH	1 (2%)	52 (100%)	0,315
	kein IVH	0 (0%)	52 (100%)	
Nikotinabusus	IVH	4 (8%)	52 (100%)	1,000
	kein IVH	4 (8%)	52 (100%)	

Tabelle 5: Substanzabusus während der Schwangerschaft im Kollektivvergleich

Bei den gesunden und erkrankten Kindern sind jeweils 4 Mütter zu finden, die angeben während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Demnach lässt sich darüber kein Zusammenhang mit der Bildung einer IVH nachweisen ($p = 1,000$).

Lediglich bei der Mutter eines erkrankten Kindes ist ein regelmäßiger Alkoholkonsum dokumentiert. Auch hier lässt sich kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Substanzabusus und dem IVH-Kollektiv herstellen ($p = 0,315$). Dabei ist jedoch anzunehmen, dass auch hier die Dunkelziffer, wie beim Substanzabusus allgemein bekannt, höher ist.

3.1.6 Gravidität und Parität

Der Datensatz umfasst Primipara (Erstgebärende), Bipara (Zweitgebärende) bis hin zu Multipara (Mehrgebärende) mit bis zu 5 Geburten. Den größten Teil aller Gebärenden stellen die Primipara dar, bei denen 40% der Frauen (je Kollektiv 21 Frauen), die das erste Mal gebären, auch zum ersten Mal schwanger sind. Den nächstgrößeren Anteil stellen die Frauen dar, die das erste Mal gebären, aber das zweite Mal schwanger sind. Dies sind im IVH-Kollektiv 7 Frauen (13%), im Vergleichskollektiv 11 (21%) der Frauen. An dritter Stelle stehen die Bipara, bei denen beide Schwangerschaften zu einer erfolgreichen Geburt geführt haben. Im IVH-Kollektiv sind dies 6 Frauen (12%), im Vergleichskollektiv 4 Frauen (8%).

	Gruppe	Anzahl gesamt (n _D)	Mini- mum	Mittel- wert	Maxi- mum	q1	Median	q3	SD	p-Wert
Anzahl der Schwangerschaften	IVH	52 (100%)	1	2,2	6	1	2	3	1,3	0,965
	kein IVH	52 (100%)	1	2,4	8	1	2	3	1,8	
Anzahl der Geburten	IVH	52 (100%)	1	1,5	4	1	1	2	0,8	0,592
	kein IVH	52 (100%)	1	1,6	5	1	1	2	1,0	

Tabelle 6: Anteil der bestätigten Schwangerschaften und Entbindungen im Kollektivvergleich

Insgesamt ist zwar bei Frauen des Vergleichskollektivs häufiger mindestens eine Schwangerschaft vorausgegangen, die nicht zur Entbindung führte (Gesamt: 41), als im IVH-Kollektiv (Gesamt: 35), dennoch wird in der Tabelle deutlich, dass der Median bei Schwangerschaften (Median = 2) sowie Geburten (Median = 1) in beiden Kollektiven gleich ist. Mit p-Werten von 0,965 bei der Schwangerschaftsanzahl und 0,592 bei den Geburten findet sich kein Unterschied dieser Variablen in den beiden Gruppen.

3.1.7 Zustand nach Abort oder Schwangerschaftsabbruch

Im Zustand nach mindestens einem Abort oder mindestens einem Schwangerschaftsabbruch befinden sich in beiden Kollektiven je 8 Frauen ($p = 1,000$) und stellen somit jeweils 15 % des Kollektivs dar. Auch aus dieser Variablen lässt sich somit nicht ableiten, dass ein vorangegangener Abort oder Schwangerschaftsabbruch die Ausbildung einer IVH begünstigt.

3.1.8 Zustand nach Sterilitätsbehandlung

	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n _D)	p-Wert
Z. n. Sterilitätsbehandlung	IVH	2 (4%)	52 (100%)	0,558
	kein IVH	1 (2%)	52 (100%)	

Tabelle 7: Anteil der Mütter mit vorhergehender Sterilitätsbehandlung im Kollektivvergleich

Keinen Einfluss auf die Bildung einer IVH scheint die vorherige Behandlung einer Sterilität zu sein, denn mit einem Vorkommen von 4% im IVH-Kollektiv und 2% im Vergleichskollektiv wurde die IVH-Gruppe nicht signifikant häufiger ($p = 0,560$) gegen Sterilität behandelt.

3.2 Risiken im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

3.2.1 Vorzeitige Wehen

	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n _D)	p-Wert
Vorzeitige Wehen	IVH	29 (56%)	52 (100%)	0,049
	kein IVH	19 (37%)	52 (100%)	

Tabelle 8: Vorzeitig aufgetretene Wehen im Kollektivvergleich

Wie in Tabelle 10 ersichtlich treten im IVH-Kollektiv signifikant häufiger vorzeitige Wehen auf als im Vergleichskollektiv ($p = 0,049$). Vorzeitige Wehen werden, wie beschrieben, als regelmäßig und zervixwirksam vor der 37. SSW definiert (4). Da alle hier untersuchten Mütter vor der 37. SSW entbunden haben, jedoch nicht alle vorzeitige Wehen hatten, muss an diesem Punkt angeführt werden, dass bei Gefährdung der Gesundheit der Mutter oder des Kindes, das Kind auch vor Eintreten von Wehen per Sectio entbunden wurde, wodurch anzunehmen ist, dass die Anzahl der vorzeitig aufgetretenen Wehen noch deutlich höher gewesen wäre.

3.2.2 Tag der stationären Aufnahme und Tag der Entbindung

Nachfolgende Grafik zeigt die Gegenüberstellung des Tages der Krankenhausaufnahme sowie der Entbindung an. Dazu wird der Schwangerschaftstag, an dem sich

die Mutter befindet, verwendet. Der Tag der stationären Aufnahme des IVH-Kollektivs liegt mit im Mittel 171 Tagen (SD +/- 18 d) deutlich unter dem des Vergleichskollektivs mit 189 Tagen (SD +/- 24 d) und zeigt eine hohe Signifikanz von $p < 0,001$. Etwas höher liegt der Tag der Entbindung beim IVH-Kollektiv im Schnitt bei 183 Tagen (SD +/- 11 d) und beim Vergleichskollektiv bei 204 Tagen (SD +/- 21 d) ($p < 0,001$). Auffällig ist, dass selbst die Entbindung im IVH-Kollektiv im Schnitt zu einem früheren Schwangerschaftstag als in der Vergleichsgruppe stattfindet und zu einem Tag, zu welchem diese noch nicht einmal stationär aufgenommen wurde. Die Verteilung der Schwangerschaftstage kann im Boxplot-Diagramm gut veranschaulicht werden:

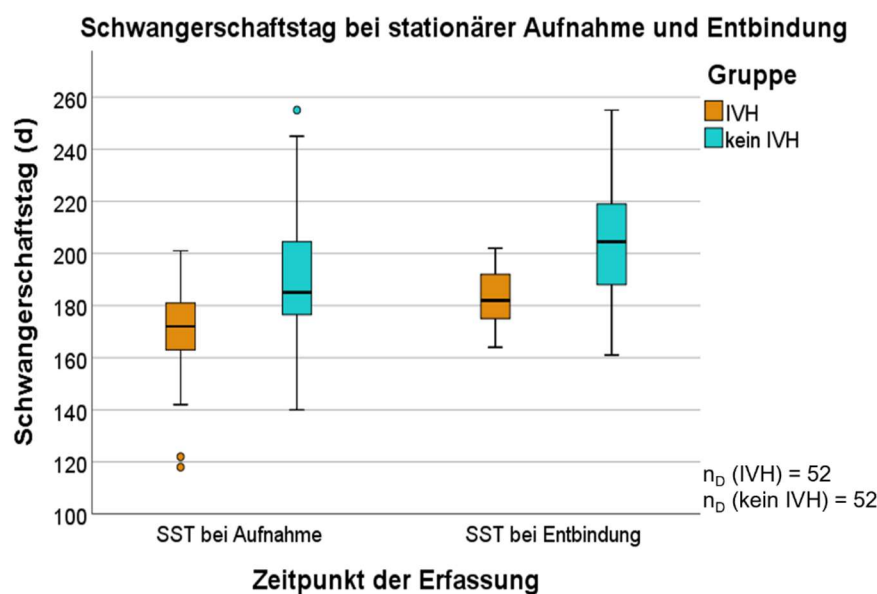


Abbildung 9: Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Entbindung im Kollektivvergleich

Der Median liegt im IVH-Kollektiv mit einem Wert von 172 Tagen unterhalb des untersten Wertes der zweiten Quartile im Vergleichskollektiv mit einem Wert von 177 Tagen. Somit befindet sich mehr als die Hälfte der Mütter des IVH-Kollektivs bei stationärer Aufnahme an einem Schwangerschaftstag < 172 Tagen, während es beim Vergleichskollektiv maximal ein Viertel ist. Die Hälfte des Vergleichskollektivs wird zum 185. Schwangerschaftstag oder später stationär aufgenommen. Auch die Spannweite unterscheidet sich erheblich im IVH-Kollektiv mit 83 Tagen, zwischen minimal 118 Tagen und maximal 201 Tagen, vom Vergleichskollektiv mit 115 Tagen, zwischen mindestens 140 Tagen und maximal 255 Tagen. Zum Entbindungstag lässt sich folgendes zusammenfassen: Die Hälfte der erkrankten Neugeborenen wird bis zum 182. Schwangerschaftstag oder früher (Minimum 164 d), die andere Hälfte bis spätestens zum 202.

Tag geboren. Bei den gesunden Kindern wird die Hälfte zwischen dem 161. bis 205. Tag geboren, die andere Hälfte zwischen dem 205. und 255. Tag. Damit unterscheidet sich auch diese Spannweite im IVH-Kollektiv mit einem Wert von 38 Tagen deutlich vom Vergleichskollektiv mit 94 Tagen.

Die Zeit zwischen Aufnahme- und Entbindungstag, die hier als Verzögerung betitelt wird, liegt beim IVH-Kollektiv bei durchschnittlich 13 Tagen, beim Vergleichskollektiv bei etwa 15 Tagen und ist somit zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,703$).

3.2.3 Erreger im vaginalen Abstrich

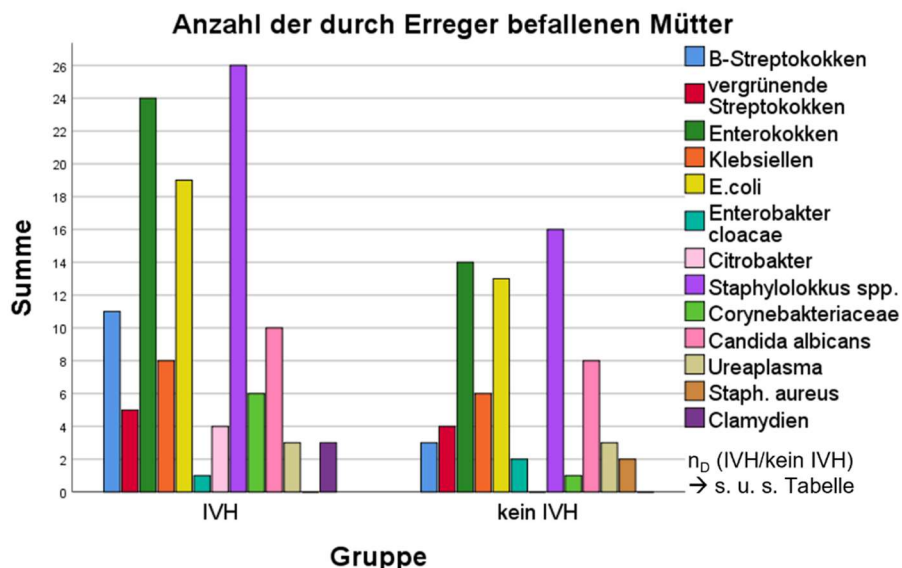


Abbildung 10: Anzahl der Mütter im Kollektivvergleich, in deren vaginalem Abstrich der jeweilige Erreger nachgewiesen wurde

Zunächst ist zu erwähnen, dass diese Variablen sehr viele Fehlwerte enthalten, da das Abstrich-Ergebnis entweder nicht archiviert oder bei vielen Müttern kein Abstrich gemacht wurde. Daher beziehen sich die Daten in keinem der Fälle auf alle 104 Mütter. Die einzelnen Erreger werden in der nachfolgenden Tabelle den Müttern der einzelnen Gruppen zugeordnet:

Erreger	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n _D)	p-Wert
β-häm. Streptokokken der Gruppe B	IVH	11 (24%)	45 (100%)	0,057
	kein IVH	3 (8%)	36 (100%)	
Vergrünende Streptokokken (α-Hämolyse)	IVH	5 (11%)	45 (100%)	0,932
	kein IVH	4 (11%)	38 (100%)	

Enterokokken	IVH	24 (53%)	45 (100%)	0,133
	kein IVH	14 (37%)	38 (100%)	
Klebsiellen	IVH	8 (18%)	45 (100%)	0,810
	kein IVH	6 (6%)	38 (100%)	
E.coli	IVH	19 (42%)	45 (100%)	0,455
	kein IVH	13 (34%)	38 (100%)	
Enterobakter cloacae	IVH	1 (2%)	45 (100%)	0,460
	kein IVH	2 (5%)	38 (100%)	
Citrobakter	IVH	4 (9%)	45 (100%)	0,060
	kein IVH	0 (0%)	38 (100%)	
Staphylokokkus spp.	IVH	26 (58%)	45 (100%)	0,155
	kein IVH	16 (42%)	38 (100%)	
Corynebakteriaceae	IVH	6 (13%)	45 (100%)	0,080
	kein IVH	1 (3%)	38 (100%)	
Candida albicans	IVH	10 (22%)	45 (100%)	0,898
	kein IVH	8 (21%)	38 (100%)	
Ureaplasma	IVH	3 (7%)	45 (100%)	0,830
	kein IVH	3 (8%)	38 (100%)	
Staph. Aureus	IVH	0 (0%)	52 (100%)	0,094
	kein IVH	2 (5%)	38 (100%)	
Clamydien	IVH	3 (6%)	52 (100%)	0,091
	kein IVH	0 (0%)	48 (100%)	

Tabelle 9: Verteilung der Erreger im Kollektivvergleich

In der Tabelle lässt sich erkennen, dass bei 26 Müttern (58%) des IVH-Kollektivs und somit am häufigsten, ein Befall durch Staphylokokkus spp. zu verzeichnen ist, gefolgt von Enterokokken (24 = 53%) und E.coli (19 = 42%). Im Vergleichskollektiv findet man zwar dieselben Erreger am häufigsten vor, jedoch unterscheidet sich deren Häufigkeitsverteilung: Staphylokokkus spp. 16 (42%), Enterokokken (37%) und E.coli 13 (34%).

Die für IVHs als ursächlich diskutierten β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe B sind auch hier vorhanden und weisen von allen hier aufgelisteten Erregern den p-Wert ($p = 0,057$) auf, der am nächsten an dem noch signifikanten Wert von 0,05 liegt. Dennoch lässt sich in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe B und der Ausbildung einer IVH herstellen. Auch bei der Gegenüberstellung der übrigen Erreger ist keiner hinweisgebend auf einen Zusammenhang zur Ausbildung einer IVH.

3.2.4 Entzündungswerte der Schwangeren

In die Auswertung gingen folgende Entzündungswerte (CRP, Leukozyten) ein: Der Wert zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, der höchste Wert während des Aufenthaltes und der letzte vor Entbindung.

Bestimmungszeitpunkt und Entzündungswert	Gruppe	Anzahl gesamt (n _D)	Minimum	Mittelwert	Maximum	q1	Median	q3	SD	p-Wert
CRP bei Aufnahme (mg/l) (Norm: < 5.0)	IVH	50 (100%)	0	11,4	117,5	2,2	4,2	8,4	23,4	0,437
	kein IVH	46 (100%)	0	8,3	44,2	3,0	4,8	10,1	9,2	
Leukozyten bei Aufnahme (10 ³ /μl) (Norm: 4.0 - 10.0)	IVH	51 (100%)	7,2	12,2	21,5	10,0	11,8	13,9	3,4	0,579
	kein IVH	52 (100%)	6,7	11,9	22,3	9,7	11,2	13,6	3,5	
höchster CRP-Wert zw. Aufnahme & Geburt (mg/l)	IVH	50 (100%)	1,4	35,7	209,0	4,9	13,5	44,1	46,5	0,539
	kein IVH	47 (100%)	0	22,4	191,5	5,0	13,4	28,5	30,7	
höchster Leukozyten-Wert zw. Aufnahme & Geburt (10 ³ /μl)	IVH	51 (100%)	6,8	17,4	29,7	14,1	17,4	20,7	5,3	0,214
	kein IVH	52 (100%)	8,4	17,7	77,5	11,0	15,7	19,8	10,7	
letzter CRP-Wert vor Entbindung (mg/l)	IVH	50 (100%)	0	23,0	209,0	3,6	6,9	14,6	40,6	0,919
	kein IVH	47 (100%)	0	18,2	191,5	3,5	7,7	19,9	30,5	
letzter Leukozyten-Wert vor Entbindung (10 ³ /μl)	IVH	51 (100%)	5,2	14,0	25,0	11,0	13,6	16,5	4,8	0,079
	kein IVH	52 (100%)	6,1	12,5	23,2	9,0	12,3	15,0	4,4	

Tabelle 10: Entzündungswerte (CRP, Leukozyten) zu diversen Zeitpunkten während des Krankenhausaufenthaltes im Kollektivvergleich

Der Mittelwert beider Entzündungswerte des IVH-Kollektivs ist, außer beim höchsten Leukozytenwert während des stationären Aufenthaltes, immer höher als im Vergleichskollektiv. Dabei liegt der Mittelwert in allen Fällen über dem höchsten noch normalen Wert, der bei CRP 5 mg/L und bei den Leukozyten 10 x 10³/μl beträgt. Die Hälfte aller Mütter hat bei Aufnahme noch einen im Normbereich befindlichen CRP-Wert (Median: IVH-Kollektiv: 4,2 mg/L, Nicht-IVH: 4,8 mg/L). Die Leukozyten sind bei Aufnahme hingegen bei mehr als der Hälfte bereits mit 11,8 (IVH-Kollektiv) und 11,2 (Vergleichskollektiv) leicht erhöht. Zwischen den beiden Gruppen gibt es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in der Höhe der Entzündungswerte.

3.2.5 Behandlung mit Antibiotikum

	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n _D)	p-Wert
Antibiotikumbehandlung	IVH	47 (90%)	52 (100%)	0,007
	kein IVH	36 (69%)	52 (100%)	

Tabelle 11: Anteil antibiotisch behandelter Mütter im Kollektivvergleich

Die Mütter des IVH-Kollektivs werden zu 90 % mit mindestens einem Antibiotikum und damit sehr signifikant häufiger mit Antibiotikum behandelt als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,007$).

3.2.6 Art des Antibiotikums und Dauer der Verabreichung

Es wurden verschiedene Antibiotikaklassen in die Datensammlung aufgenommen, die in der folgenden Tabelle mit jeweiliger Häufigkeit und p-Wert aufgelistet sind. Dabei beziehen sich die Werte lediglich auf die Frage, ob das Antibiotikum verabreicht wurde oder nicht.

Antibiotikum	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n _D)	p-Wert
Ampicillin (58 Behandelte)	IVH	33 (63%)	52 (100%)	0,114
	kein IVH	25 (48%)	52 (100%)	
Piperacillin+Tazobactam (14 Behandelte)	IVH	9 (17%)	52 (100%)	0,250
	kein IVH	5 (10%)	52 (100%)	
Amoxicillin+Clavulansäure (15 Behandelte)	IVH	9 (17%)	52 (100%)	0,402
	kein IVH	6 (12%)	52 (100%)	
Meropenem (16 Behandelte)	IVH	11 (21%)	52 (100%)	0,103
	kein IVH	5 (10%)	52 (100%)	
Cefuroxim (34 Behandelte)	IVH	15 (29%)	52 (100%)	0,403
	kein IVH	19 (37%)	52 (100%)	
Ciprofloxacin (7 Behandelte)	IVH	6 (12%)	52 (100%)	0,050
	kein IVH	1 (2%)	52 (100%)	

Tabelle 12: Anteil der mit diversen Antibiotika behandelten Mütter im Kollektivvergleich

In dieser Auswertung erkennt man, dass als einziges Antibiotikum Ciprofloxacin mit $p = 0,050$ gerade noch signifikant öfter im IVH-Kollektiv verabreicht wurde. Zudem wird untersucht, ob die Dauer, wie lange ein Antibiotikum verabreicht wurde, eine Rolle bei der Entwicklung einer IVH spielt:

Antibiotikum	Gruppe	Einnahmedauer (d)									p-Wert
		Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n _D)	Minimum	Mittelwert	Maximum	q1	Median	q3	SD	
Ampicillin	IVH	33 (63%)	52 (100%)	0	3,2	14,0	0	1,0	6,1	4,0	0,065
	kein IVH	25 (48%)	52 (100%)	0	1,9	13,0	0	0	3,1	3,0	

Piperacillin+ Tazobactam	IVH	9 (17%)	52 (100%)	0	0,5	7,0	0	0	0	1,5	0,268
	kein IVH	5 (10%)	52 (100%)	0	0,6	18,0	0	0	0	2,7	
Amoxicillin+ Clavulansäure	IVH	9 (17%)	52 (100%)	0	1,0	12,3	0	0	0	2,5	0,282
	kein IVH	6 (12%)	52 (100%)	0	0,6	9,0	0	0	0	1,9	
Meropenem	IVH	11 (21%)	52 (100%)	0	1,4	15,0	0	0	0	3,4	0,077
	kein IVH	5 (10%)	52 (100%)	0	0,3	5,7	0	0	0	1,0	
Cefuroxim	IVH	15 (29%)	52 (100%)	0	1,4	11,7	0	0	0,7	2,9	0,552
	kein IVH	19 (37%)	52 (100%)	0	1,9	21,0	0	0	1,3	4,0	
Ciprofloxacin	IVH	6 (12%)	52 (100%)	0	0,7	9,0	0	0	0	2,2	0,048
	kein IVH	1 (2%)	52 (100%)	0	0,0	2,0	0	0	0	0,3	

Tabelle 13: Anwendungsdauer diverser Antibiotika im Kollektivvergleich

Aus der obenstehenden Tabelle ergibt sich, dass im IVH-Kollektiv mit im Durchschnitt 0,7 Tagen signifikant länger Ciprofloxacin verabreicht wurde ($p = 0,048$). Alle weiteren untersuchten Antibiotika zeigen auch in der Anwendungsdauer keinen Unterschied.

Nähere Erläuterungen zu Ciprofloxacin:

Ciprofloxacin ist ein gyrasehemmendes Antibiotikum aus der Gruppe der Fluorchinolone, welches bei schweren Infektionen verwendet und in der Regel zweimal täglich appliziert wird. Eine Übersicht über die Verteilung der Anwendungsdauer zeigt die nachfolgende Grafik. Zunächst fällt auf, dass 88% des IVH-Kollektivs und sogar 98% der Vergleichskollektivs gar nicht mit diesem Medikament behandelt wurden. Somit verteilen sich die weiteren, wenigen Daten auf die übrigen 12% bzw. 2%. Die maximale Dauer beträgt bei 4% der behandelten Mütter in der IVH-Gruppe 9 Tage. Weitere 4% werden 7 Tage lang mit Ciprofloxacin behandelt, je 2% 3 und 1,5 Tage. Die 2% des Kein-IVH-Kollektivs findet man bei der 2 Tage zählenden Anwendung. Die Anwendungsdauer ist nur schwach signifikant länger als in der Gruppe der gesunden Neugeborenen ($p = 0,049$).

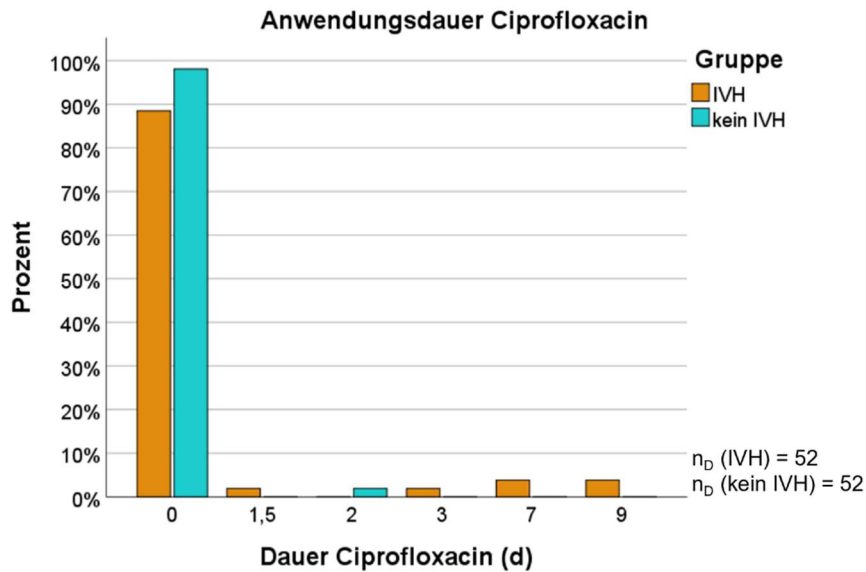


Abbildung 11: Anwendungsdauer von Ciprofloxacin im Kollektivvergleich

3.2.7 Verzögerung der Entbindung und aktive Prolongation

Unter Verzögerung wird in dieser Arbeit die Differenz zwischen stationärer Aufnahme und Entbindung verstanden. Die Prolongation ist hier die Verlängerung der Schwangerschaft mit Hilfe einer Behandlung, wie zum Beispiel Tokolyse zur Wehenhemmung, Antibiotikum zur Infektreduktion, oder Cerclage bei Zervixinsuffizienz.

Die untenstehende Abbildung 12 stellt folgendes Ergebnis grafisch dar: Die Verzögerung der Entbindung nach stationärer Aufnahme ist beim IVH-Kollektiv nicht signifikant kürzer oder länger als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,703$). Der Interquartilsabstand beträgt im IVH-Kollektiv 16 Tage, beim Vergleichskollektiv 17 Tage, die Spannweite bei der ersten Gruppe 66 Tage, bei der zweiten 70 Tage. Dabei verbringt vor Entbindung die Hälfte des IVH-Kollektivs weniger als 9 Tage, im Vergleichskollektiv weniger als 5 Tage in stationärer Behandlung.

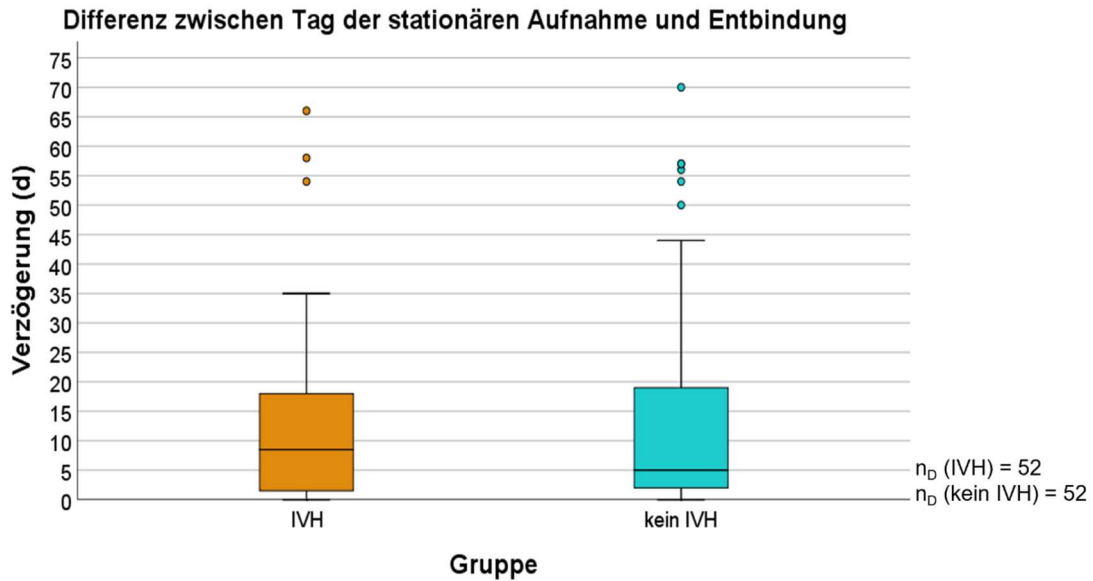


Abbildung 12: Dauer des Krankenhausaufenthaltes und einer ggf. stattgefundenen Verzögerung der Entbindung im Kollektivvergleich

Anders verhält es sich mit der Prolongation. Es wird bei signifikant mehr Müttern des IVH-Kollektivs eine Behandlung durchgeführt, die zu einer Verlängerung der Schwangerschaft führen soll ($p = 0,017$).

	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (n_D)	p-Wert
Prolongation	IVH	48 (92%)	52 (100%)	0,017
	kein IVH	39 (75%)	52 (100%)	

Tabelle 14: Anteil der versuchten Verzögerungen der Entbindung durch prolongierende Maßnahmen im Kollektivvergleich

3.2.8 Tokolyse

Die Tokolyse ist die „Hemmung der Wehentätigkeit durch Gabe von Medikamenten, entweder als akute Tokolyse unter der Geburt oder längerfristig bei vorzeitigen Wehen“ (4). Übliche Tokolytika sind β 2-Symathomimetika, wie Fenoterol, Oxitocin-Antagonisten, wie Atosiban, und Prostaglandinsynthesehemmer wie Indometacin. In der vorliegenden Studie wird kein Unterschied zwischen der kurzfristigen (während Geburt) oder langfristigen (bei vorzeitigen Wehen) (4) Verabreichung gemacht, sondern lediglich auf die Verabreichung per se geachtet. Dabei zeigt sich, dass in der IVH-Gruppe hochsignifikant mehr Patientinnen mit einem tokolytischen Medikament behandelt werden als

in der Vergleichsgruppe ($p = 0,001$). Es zeigt sich zwischen den Kollektiven jedoch kein signifikanter Unterschied in deren Behandlungsdauer mit dem Tokolytikum bzw. in der Dauer der Verabreichung des Medikamentes ($p = 0,427$). Dies wird in den folgenden beiden Grafiken deutlich:

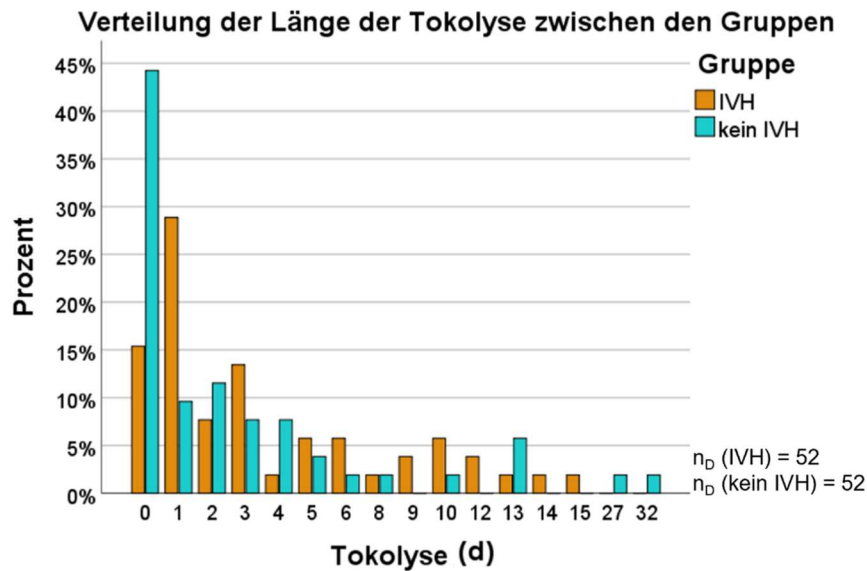


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Verabreichungsdauer von Tokolytika im Kollektivvergleich

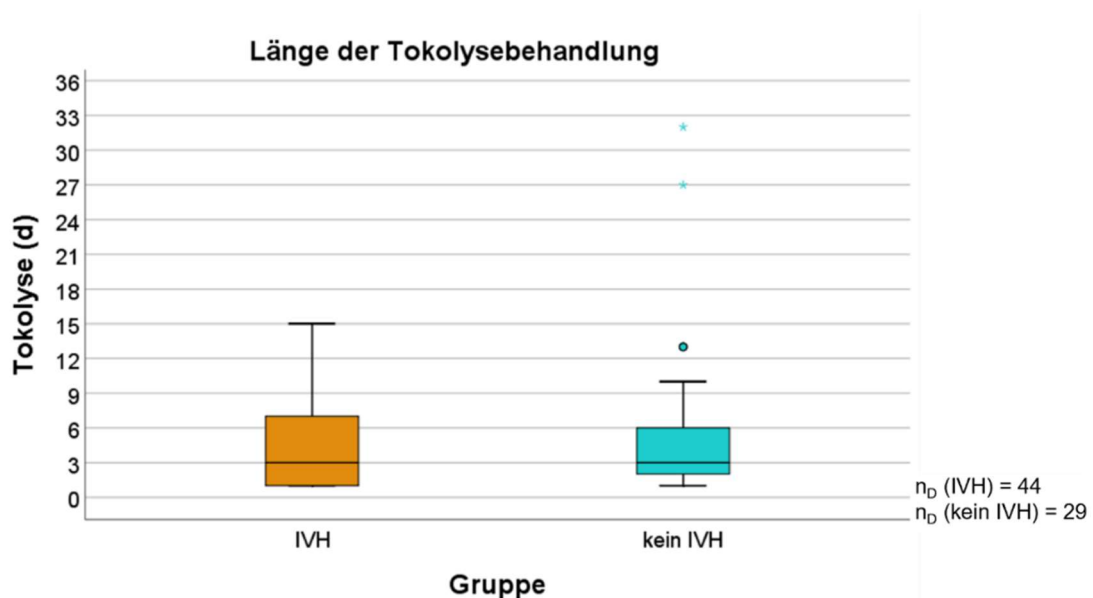


Abbildung 14: Dauer der tokolytischen Behandlung im Kollektivvergleich

In der oberen der voranstehenden beiden Grafiken wird deutlich, dass 29% der Patientinnen und damit die größte Anzahl des IVH-Kollektivs, die ein Tokolytikum verabreicht bekommen hat, eines in einer Dauer von einem Tag erhalten haben, während

es beim Vergleichskollektiv lediglich 10% waren. Die Anzahl bezüglich der Dauer und des Kollektivs schwankt jedoch deutlich. Eine eindeutig lineare Kurve stellt sich nicht dar. In der darunter stehenden Grafik (Abb. 14) wird klar, dass der Median beider Kollektive identisch ist und bei 3 Tagen liegt. Somit verzeichnet die Hälfte der Patientinnen in beiden Kollektiven, die ein Tokolytikum verabreicht bekommen hat, eine Verabreichungsdauer zwischen einem und drei Tagen. Im IVH-Kollektiv befindet sich ein weiteres Viertel zwischen 3 und 6,5 Tagen, im Vergleichskollektiv bei 3 bis 6 Tagen. Während sich die Höchstzahl der Tage beim IVH-Kollektiv auf 15 Tage beläuft, findet man im Vergleichskollektiv jedoch zwei Ausreißer mit 27 und 32 Tagen.

Die Verabreichung einer Tokolyse beginnt im IVH-Kollektiv signifikant früher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,016$). Obwohl beide Kollektive frühestens ab der 23. SSW mit einem Tokolytikum behandelt werden, werden doch 75% des IVH-Kollektivs, im Vergleichskollektiv lediglich 50% vor der 26. SSW behandelt. Der Interquartilsabstand beträgt in der IVH-Gruppe 2 SSW, im Vergleichskollektiv 4 SSW.

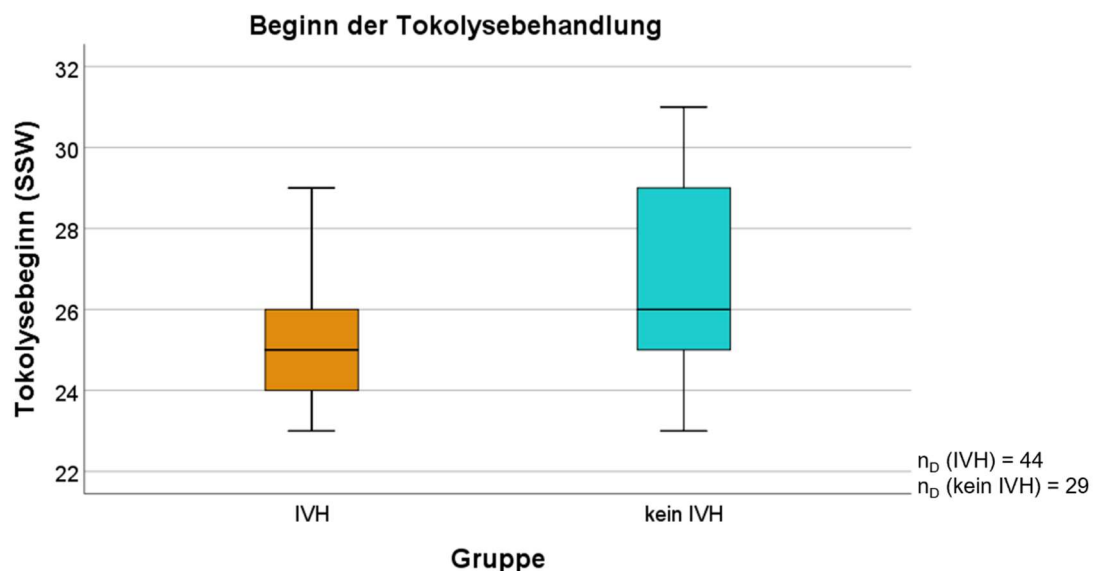


Abbildung 15: Startzeitpunkt der tokolytischen Behandlung im Kollektivvergleich

3.2.9 Indometacin

Indometacin ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum, welches aufgrund der Hemmung der Biosynthese von Prostaglandinen schmerzlindernde und entzündungshemmende Eigenschaften hat. Früher öfter angewandt, heute nur noch in Notfällen, hemmt es zudem Kontraktionen der Gebärmutter. Es kann oral, intravenös oder rektal

angewendet werden. Bei unseren Kollektiven wird es vor allem rektal angewandt und lediglich dann, wenn andere Mittel oder Medikamente zur Wehenhemmung ausgeschöpft sind. Auf Basis dessen ist es nicht verwunderlich, dass auch Indometacin, im Sinne eines „Rescuemedikamentes“, mit $p < 0,001$ hochsignifikant häufiger in der IVH-Gruppe angewandt wurde. Wie in der nachfolgenden Grafik dargestellt, wird die Hälfte der IVH-Gruppe mit Indometacin behandelt, während es im Vergleichskollektiv lediglich 15% sind.

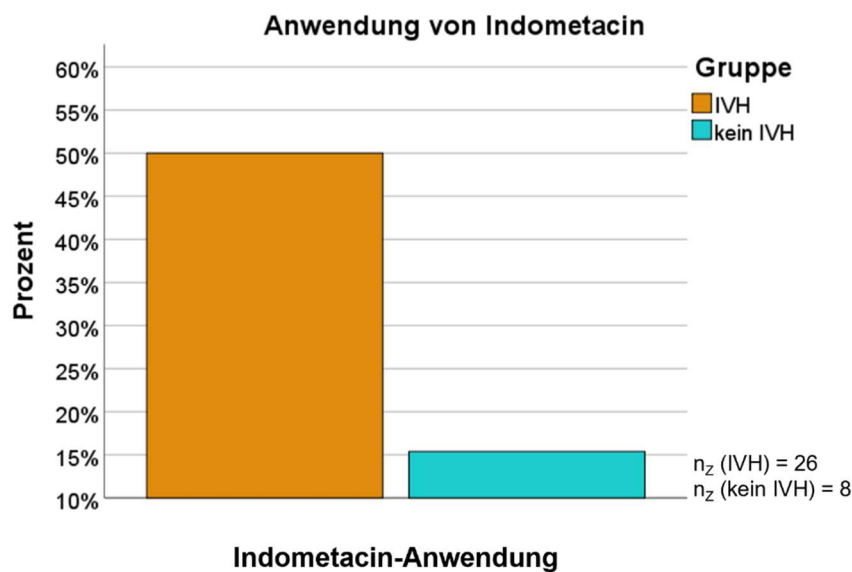


Abbildung 16: Anwendung von Indometacin im Kollektivvergleich

Ebenso auffällig ist die Dauer der Verabreichung, die im IVH-Kollektiv hochsignifikant ($p < 0,001$) länger besteht als im Vergleichskollektiv. Etwa 50 % der mit Indometacin behandelten Mütter der IVH-Gruppe bekommt das Medikament zwischen einer einmaligen Dosis (0,33 d) und 2,25 Tage verabreicht, ein weiteres Viertel bis zu 6 Tage. Außerdem findet man drei Ausreißer bei 7, 8 und 15 Tagen. Im Vergleichskollektiv setzen sich diese gesamten 15% aus 8 Müttern zusammen, von denen 7 Mütter eine Behandlungsdauer zwischen 1 und 4 Tagen und eine von 14 Tagen haben.

	Gruppe	Anzahl (n _z)	Anzahl gesamt (n _D)	Minimum	Mittelwert	Maximum	q1	Median	q3	SD	p-Wert
Dauer Indometacin (d)	IVH	26 (50%)	52 (100%)	0	1,6	15,0	0	0,2	2,3	2,9	0,001
	kein IVH	8 (15%)	52 (100%)	0	0,6	14,0	0	0	0	2,1	

Tabelle 15: Anwendungsdauer von Indometacin im Kollektivvergleich

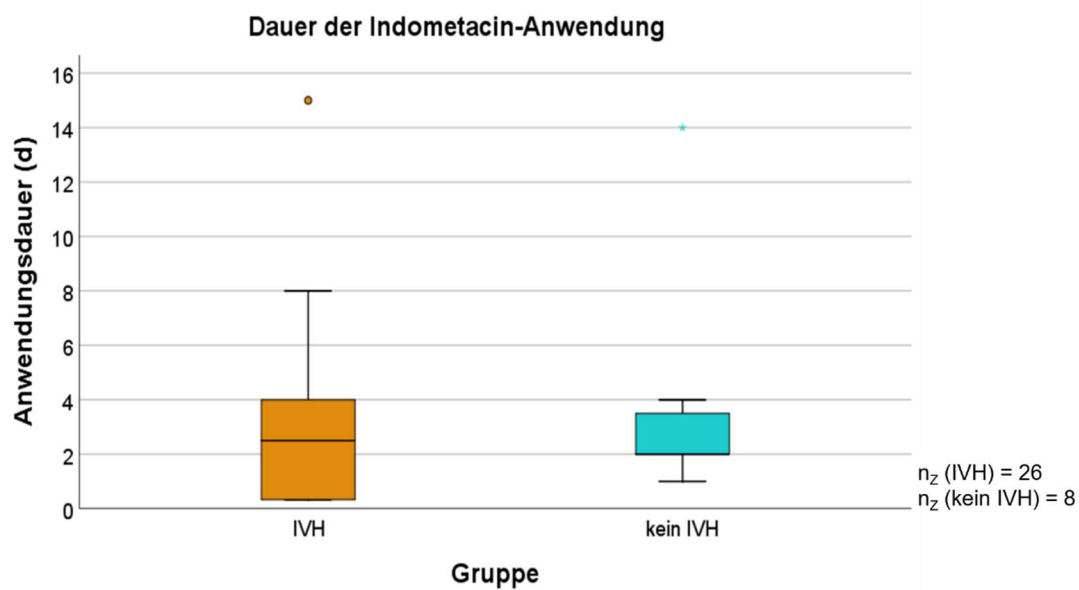


Abbildung 17: Anwendungsdauer von Indometacin im Kollektivvergleich

3.2.10 Isthmozervikale Insuffizienz

	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (nD)	p-Wert
Isthmozervikale Insuffizienz (ohne Cerclage)	IVH	6 (12%)	52 (100%)	1,000
	kein IVH	6 (12%)	52 (100%)	
Isthmozervikale Insuffizienz (mit Cerclage)	IVH	4 (8%)	52 (100%)	0,041
	kein IVH	0 (0%)	52 (100%)	

Tabelle 16: Anteil der Mütter mit Isthmozervikaler Insuffizienz mit/ohne Behandlung mittels Cerclage im Kollektivvergleich

Die Cerclage ist eine operative Naht-Umschlingung der Zervix uteri, um die drohende Frühgeburtlichkeit zu verzögern oder zu verhindern (4). Sie wird bei einer vorzeitigen Verkürzung (< 25 mm) oder bzw. und Eröffnung des Gebärmutterhalses vor der 24+0 SSW oder bei vorangegangenen Frühgeburten in Erwägung gezogen (4). Eine Isthmozervikale Insuffizienz ohne Cerclage kommt zu je 12% in beiden Gruppen vor und ist folglich mit $p = 1,000$ nicht signifikant häufiger. Eine Isthmozervikale Insuffizienz mit Cerclage findet man in dieser Arbeit lediglich im IVH-Kollektiv. Dort werden 8% der Mütter mit Isthmozervikaler Insuffizienz mit einer Cerclage behandelt. Im IVH-Kollektiv werden somit signifikant ($p = 0,042$) mehr Mütter mit einer Cerclage nach bzw. bei Isthmozervikaler Insuffizienz versorgt als im Vergleichskollektiv.

3.2.11 Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen

Überprüft wurden der Gestationsdiabetes, die Hypertonie und das HELLP-Syndrom bei der Schwangeren. Keine der angeführten Erkrankungen ist bei Müttern der erkrankten Neugeborenen häufiger zu finden als in der Vergleichsgruppe. Der Gestationsdiabetes manifestiert sich im IVH-Kollektiv bei zwei, im Vergleichskollektiv bei drei der je 52 Mütter ($p = 0,647$). Die Hypertonie und das HELLP-Syndrom, welches auch eine Hypertonie umfassen kann, zeigen exakt dieselbe Verteilung sowohl pro Krankheit als auch pro Gruppe. So leiden je zwei Mütter des IVH-Kollektivs und des Vergleichskollektivs (jeweils 52 Mütter) an diesen Erkrankungen ($p = 1,000$).

3.2.12 RDS-Prophylaxe

Das Respiratory-Distress-Syndrom, das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, welches mit einer Tachykardie und/oder Dyspnoe sowie Zyanose einhergeht, hat die verminderte Surfactantsynthese oder -aktivität zur Ursache (4). 60% der vor der 28. SSW und 30% zwischen der 28. und 34. SSW Geborenen leiden an dieser Krankheitserscheinung. Grund der verminderten Surfactantsynthese ist die Lungenunreife. Die Therapie ist entweder die frühzeitige Applikation von Surfactant (4) oder die präventive Induktion der Lungenreife mittels langwirksamen Glukokortikoiden, welche der Mutter intramuskulär verabreicht werden. Am häufigsten wird in der vorliegenden Studie dafür 2 x 12 mg Celestan (Betamethason) im Abstand von 24 Stunden verwendet. In beiden Kollektiven (je 52 Mütter) wurde etwa gleich oft eine RDS-Prophylaxe durchgeführt [IVH: 50 (96%), Kein-IVH: 48 (92%)]. Das Ergebnis gibt keinen Hinweis darauf, dass ein Zusammenhang zur IVH-Bildung besteht ($p = 0,400$). Des Weiteren wird im Folgenden die Häufigkeit sowie der Abstand zwischen den Injektionen näher beleuchtet:

3.2.12.1 Abstand zwischen den Injektionen

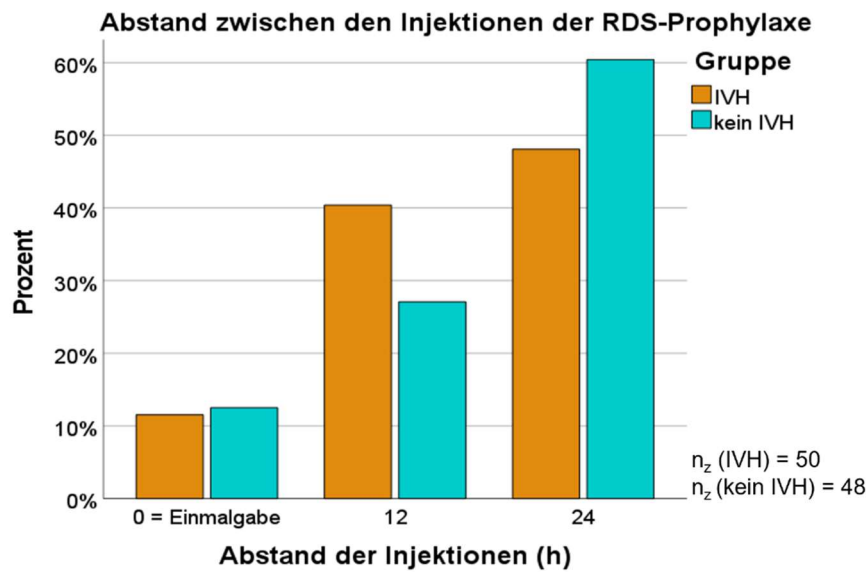


Abbildung 18: Abstand der Verabreichung der RDS-Prophylaxe im Kollektivvergleich

Zunächst lässt sich erkennen, dass mehr als 80% der Mütter aus beiden Gruppen die RDS-Prophylaxe, wie üblich (30), zwei Mal erhalten haben. Davon haben 60% des Vergleichskollektivs und nur 48% des IVH-Kollektivs eine RDS-Prophylaxe, wie als effektiv erwiesen, mit einem Abstand von 24 Stunden (30) bekommen. Nach zwölf Stunden erhalten im IVH-Kollektiv 40% die zweite RDS-Prophylaxe, im Vergleichskollektiv lediglich noch 27%. Lediglich eine einzige Injektion wird in der IVH-Gruppe bei 12 % und in der Vergleichsgruppe bei 13% der Mütter verabreicht. Außerdem wird in der IVH-Gruppe bei 2 (4%) und in der Vergleichsgruppe bei 4 (8%) der Mütter kein Glukokorticoide zur RDS-Prophylaxe injiziert. Die Häufigkeit bzw. der Abstand zwischen den Injektionen unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen den Kollektiven ($p = 0,316$).

3.2.12.2 Abstand zwischen letzter Injektion und Geburt

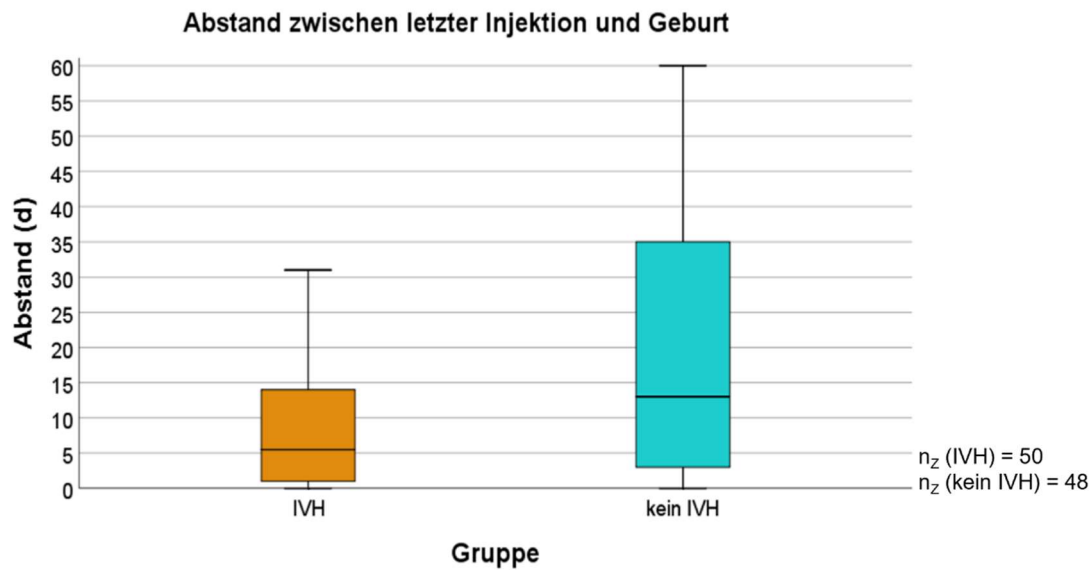


Abbildung 19: Abstand zwischen letzter Injektion der RDS-Prophylaxe und Entbindung im Kollektivvergleich

Der Abstand zwischen der letzten Injektion der RDS-Prophylaxe und der Geburt beträgt im Mittel beim IVH-Kollektiv 8 Tage (SD +/- 9), im Vergleichskollektiv 17 Tage (SD +/- 18). Der Median liegt im IVH-Kollektiv bei 5 Tagen, während er beim Vergleichskollektiv 12,5 Tage beträgt. 75% des IVH-Kollektivs verzeichnet einen Abstand zwischen der letzten Verabreichung und Entbindung unter 14 Tagen, beim Vergleichskollektiv sind es 35 Tage. Die letzte Verabreichung vor Entbindung findet im IVH-Kollektiv in einem signifikant ($p = 0,022$) kürzeren Abstand statt als im Vergleichskollektiv.

3.2.13 Anzahl der Feten

Anzahl der Feten	Gruppe	Anzahl (n_z)	Anzahl gesamt (n_D)	p-Wert
Einling	IVH	28 (54%)	52 (100%)	0,369
	kein IVH	30 (58%)	52 (100%)	
Zwilling	IVH	22 (42%)	52 (100%)	
	kein IVH	17 (33%)	52 (100%)	
Drilling	IVH	2 (4%)	52 (100%)	
	kein IVH	5 (10%)	52 (100%)	

Tabelle 17: Fetenanzahl im Kollektivvergleich

Unter den 52 an IVH erkrankten Kindern sind 2 aus einer Drillingsgeburt und von derselben Mutter, wobei bei den Gesunden jeweils 5 Kinder aus einer Drillingsgeburt und nur 2 von einer Mutter stammen. 22 der erkrankten Kinder sind aus Zwillingsgeburten. Davon sind 8 Kinder Geschwister und haben somit dieselbe Mutter (4 Mütter). 17 gesunde Kinder sind Zwillingskinder. Davon sind 4 Kinder Geschwister, denen 2 Mütter zugeordnet werden können. Unter den gesamten Zwillingen findet man ein Zwillingspaar, welches aus einem gesunden und einem erkrankten Kind besteht. Bei den Ein- und Mehrlingen kommt auch innerhalb der untersuchten 10 Jahre keine Mutter doppelt vor. Die Verteilung in den Gruppen ist annähernd gleich und unterscheidet sich somit nicht signifikant ($p = 0,369$).

3.2.14 Geburtsmodus

Geburtsmodus	Gruppe	Anzahl (nz)	Anzahl gesamt (nD)	Prozent bezogen auf $n_{100\%}=104$	p-Wert
spontan	IVH	10 (19%)	52 (100%)	10%	0,807
	kein IVH	11 (21%)	52 (100%)	11%	
Sectio caesarea	IVH	42 (81%)	52 (100%)	40%	
	kein IVH	41 (79%)	52 (100%)	39%	

Tabelle 18: Anteil der Entbindungsmodi im Kollektivvergleich

Wie in der darüberstehenden Tabelle ersichtlich, findet in beiden Gruppen sowohl die Spontangeburt als auch die Sectio jeweils etwa gleich häufig statt. In der IVH-Gruppe entbinden folglich im Vergleich zur Kein-IVH-Gruppe nicht signifikant mehr Frauen spontan oder per Kaiserschnitt.

3.2.15 Dauer der Geburt und E-E-Zeit

	Gruppe	Anzahl gesamt (nD)	Minimum	Mittelwert	Maximum	q1	Median	q3	SD	p-Wert
Geburtsdauer (h)	IVH	29 (100%)	1	12,6	80	2	3	8	20,5	0,524
	kein IVH	25 (100%)	1	7,3	33	3	5	9	7,1	
E-E-Zeit bei Notsectio (Min)	IVH	5 (100%)	3	5,6	8	5	5	7	2,0	0,241
	kein IVH	2 (100%)	6	8,0	10	7	8	9	2,8	

Tabelle 19: Geburtsdauer und E-E-Zeit im Kollektivvergleich

Die vorstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die Geburtsdauer ($p = 0,524$) sowie die Dauer zwischen der Entscheidung zu einer Notsectio und der operativen Entbindung (E-E-Zeit) ($p = 0,241$). Bei keiner der beschriebenen Variablen zeigt sich eine signifikant längere oder kürzere Dauer in der IVH-Gruppe oder der Nicht-IVH-Gruppe.

3.3 Risiken des Neugeborenen

3.3.1 Gestationsalter des Neugeborenen

In erster Linie wurde das Gestationsalter der Frühgeborenen als Matchingkriterium in unserer Studie herangezogen, da dieses, wie bereits oben erwähnt, beeinflussend auf die Ausbildung von IVHs wirkt. Es sei hier zudem noch angeführt, dass sich das Gestationsalter und das Gewicht gegenseitig beeinflussen und mit einem jüngeren Gestationsalter auch ein geringeres Gewicht und ein geringerer Kopfumfang einhergehen. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Das arithmetische Mittel ist im IVH-Kollektiv bei 183 Tagen (SD +/- 11 d), beim Vergleichskollektiv bei 204 Tagen (SD +/- 21 d). Eindrücklicher beschreibt der Median die beiden Gruppen: Alle erkrankten Kinder (Maximum: 202 d) werden hochsignifikant früher geboren als die Hälfte der gesunden (Median 205 d; $p < 0,001$).

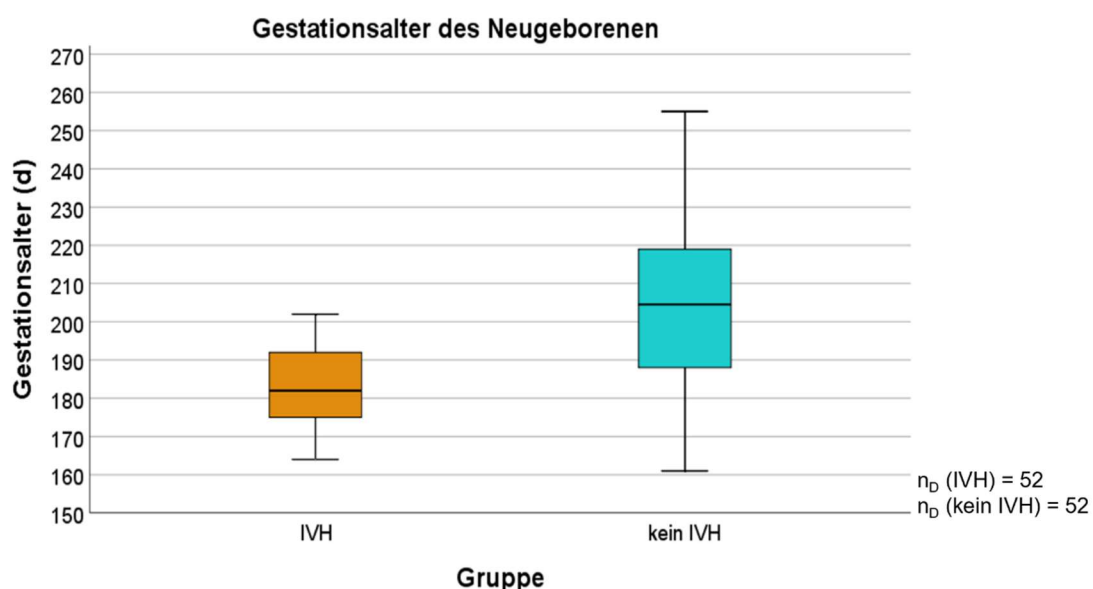


Abbildung 20: Alter der Neugeborenen im Kollektivvergleich

3.3.2 Gewicht des Neugeborenen

Das Gewicht der Neugeborenen stellte ebenfalls ein Vergleichskriterium zwischen den Gruppen dar. Die Auswahl beruhte auf der alten Definition des Frühgeborenen ab einem Gewicht < 2500 g (31). Wie bereits im Teil „Material und Methoden“ beschrieben, wurden zu den Neugeborenen mit IVH je ein gesundes Kind mit gleichem bzw. möglichst ähnlichem Gestationsalter gesucht, wobei als zweites Kriterium ein ähnliches Geburtsgewicht herangezogen wurde. Es gab nur zwei Paare, die ein identisches Geburtsgewicht aufwiesen. Neben der Tatsache, dass das Risiko für Hirnblutungen mit dem Schweregrad der Unreife zunimmt (16) und das Gewicht nach der Auswahl eines möglichst identischen Alters beim Matching als zweites Kriterium herangezogen wurde, tendenziell aber mangels identischer Geburtsgewichte in der Gruppe der gesunden Neugeborenen per se tendenziell höher war, konnte damit gerechnet werden, dass die folgende Grafik ein Ergebnis präsentiert, bei welchem das Gewicht eine signifikante Rolle zur Ausbildung einer IVH spielt:

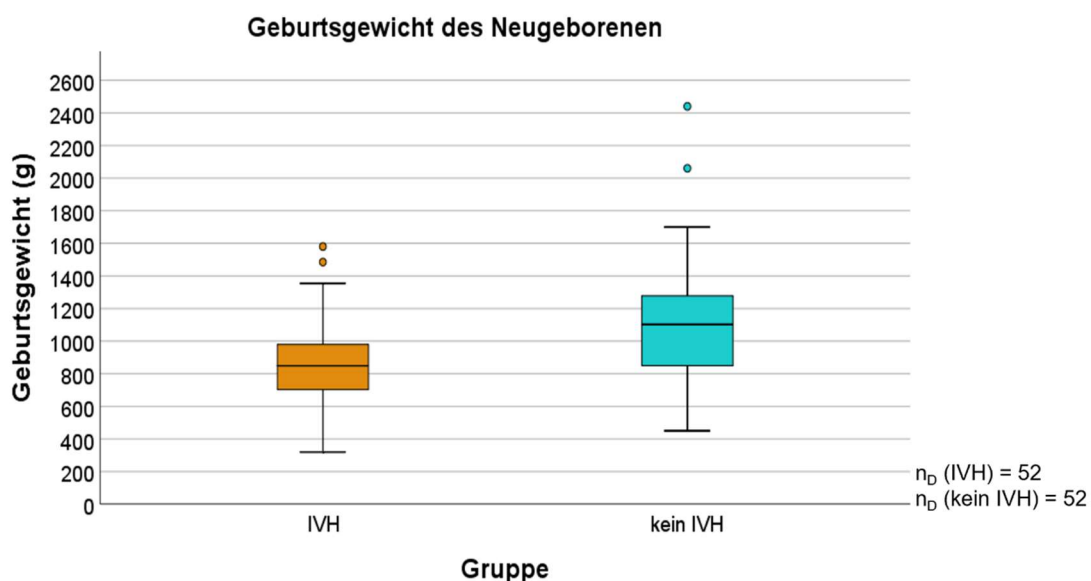


Abbildung 21: Gewicht der Neugeborenen im Kollektivvergleich

Das mittlere Geburtsgewicht des erkrankten Kollektivs beträgt 866 g mit einer Standarddifferenz von 252 g, das des gesunden Kollektivs hingegen 1102 g und einer Standardabweichung von 360 g. Die Hälfte der erkrankten Neugeborenen wiegt zwischen 320 g und 866 g, die Hälfte der gesunden zwischen 450 g und 1102 g. Hiermit ergibt

sich ein hochsignifikanter Wert von $p < 0,001$, der besagt, dass das Gewicht der Neugeborenen im IVH-Kollektiv sehr signifikant leichter ist als im Vergleichskollektiv.

3.3.3 Kopfumfang des Neugeborenen

Des Weiteren zeigen die erkrankten Neugeborenen einen hochsignifikant geringeren Kopfumfang ($p < 0,001$) mit einem Mittelwert von 24 cm (SD +/- 2 cm) im Gegensatz zu den gesunden, deren mittlerer Kopfumfang 27 cm (SD +/- 3 cm) maß. Annähernd 75% der erkrankten Kinder haben einen kleineren Kopfumfang als das Viertel mit dem geringsten Kopfumfang der Gesunden.

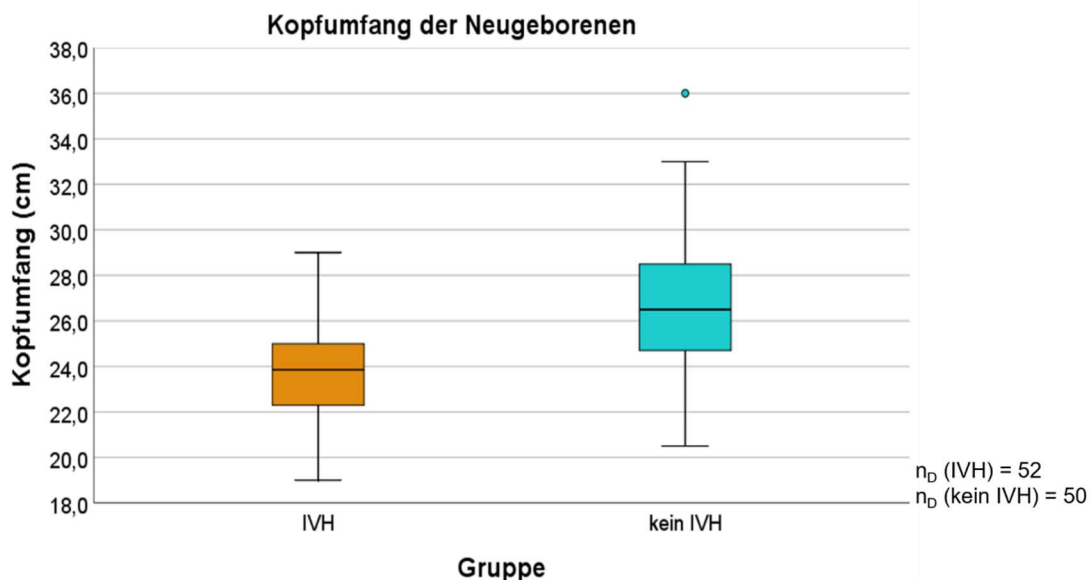


Abbildung 22: Kopfumfang der Neugeborenen im Kollektivvergleich

3.3.4 pH-Wert des Nabelarterienblutes

Die pH-Normwerte beim Neugeborenen sind im Folgenden aufgelistet:

- „ $\geq 7,30$: Normal
- 7,20–7,29: Leichte Azidose
- 7,10–7,19: Mittelgradige Azidose
- 7,00–7,09: Fortgeschrittene Azidose
- $< 7,00$: Schwere Azidose“ (32)

Einen normalen pH-Wert zwischen 7,37 bis 7,45 erreicht ein Neugeborenes in den seltensten Fällen, da durch den Pressvorgang nahezu immer ein Sauerstoffmangel auftritt. Der Mittelwert liegt bei 7,29 (SD +/- 0,17) im IVH-Kollektiv und bei 7,33 (SD +/- 0,09) im Vergleichskollektiv. Der Median des IVH-Kollektivs liegt bei 7,32, der des gesunden Kollektivs bei 7,33. Vergleicht man die Ergebnisse mit den Normwerten, wird ersichtlich, dass 75% der gesunden und etwa 62,5 % der Erkrankten über dem Normalwert liegen und bei den Erkrankten maximal ca. 12 % lediglich eine leichte Azidose haben. Auffällig ist der Ausreißer im IVH-Kollektiv bei 6,2. Es ist fraglich, ob es sich hierbei um einen Messfehler handelt. Außerdem finden sich zwei Neugeborene mit deutlich alkalischen pH-Werten über 7,45 im IVH-Kollektiv, im gleichen Bereich finden sich im gesunden Kollektiv vier Neugeborene. In beiden Gruppen fehlt je ein Datenwert. Es finden sich kaum Aussagen über vorhandene Alkalosen bei Frühgeborenen. Obwohl die pH-Werte des erkrankten Kollektivs insgesamt unter dem des Vergleichskollektivs zu liegen scheinen, ist kein Zusammenhang zwischen einer Azidose bzw. ausgeprägteren Azidose und der Ausbildung einer IVH zu erkennen, da die Ergebnisse des pH-Wertes aus den Nabelschnurarterien in beiden Gruppen auf einem ähnlichen Niveau liegen und die Signifikanz daher $p = 0,382$ beträgt.

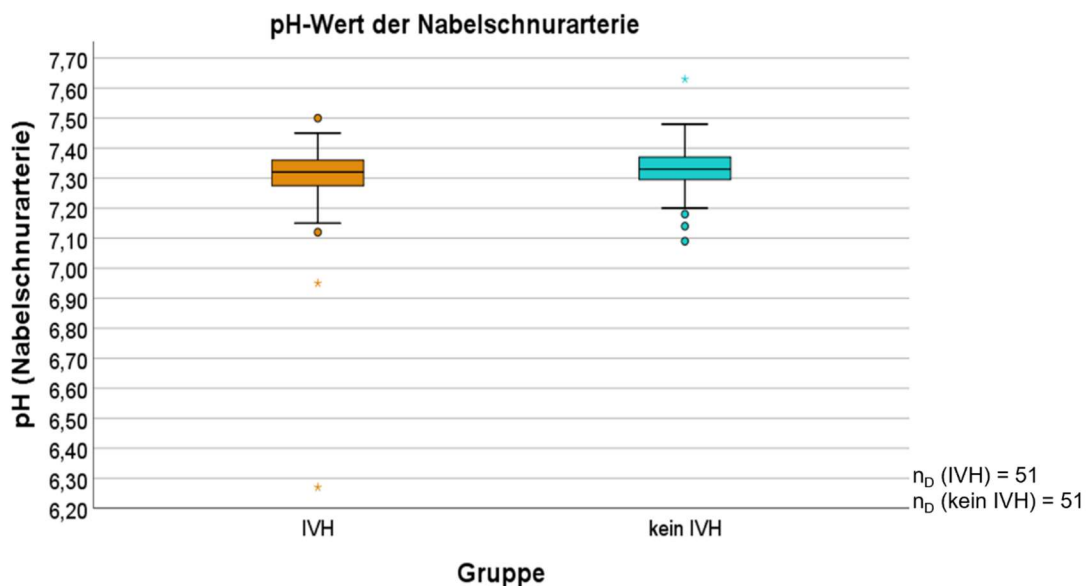


Abbildung 23: pH-Wert des Nabelschnurblutes zum Zeitpunkt der Geburt im Kollektivvergleich

3.3.5 Base Excess

In Zusammenhang mit dem pH-Wert steht der Base Excess, der angibt, wie viel zusätzliche Säure oder Base dafür notwendig wäre den im Körper idealen pH-Wert von 7,4 (beim Erwachsenen) zu erreichen. Beide Gruppen (n_D (IVH) = 50; n_D (kein IVH) = 49) weisen nahezu identische BE-Werte auf ($p = 0,484$). Die Mediane betragen in beiden Kollektiven $-3,0$ mmol/L. (IVH-Kollektiv: Minimum: -16 mmol/L; Maximum: $+9$ mmol/L; Vergleichskollektiv: Minimum: -15 mmol/L; Maximum: $+3$ mmol/L) Bei Werten < -3 mmol/L liegt eine metabolische Azidose, bei Werten $> +3$ mmol/L eine Alkalose vor (4). Somit liegt bei 50% der Neugeborenen in beiden Kollektiven eine Azidose und im IVH-Kollektiv bei einem Ausreißer ($+9$ mmol/L) eine Alkalose vor. Die übrigen 50% beider Gruppen liegen im Referenzbereich zwischen -3 und $+3$ mmol/L. Die zur Unterscheidung notwendigen Daten, ob eine respiratorische oder metabolische Azidose vorliegt, wurden nicht eigens gesammelt.

3.3.6 APGAR-Score

Als die letzte, das Neugeborene betreffende, Variable wird hier das Ergebnis des APGAR-Scores dargestellt, welcher oben bereits erläutert wurde. Aufgenommen wurden die Werte für 1, 5 und 10 Minuten. Laut einer Studie aus Wuhan in China, ist ein Apgar-Score nach 1 oder 5 Minuten von weniger als 4 stark mit einer IVH assoziiert (33). Eine hochsignifikant niedrigere Punktezahl zeigt sich in der IVH-Gruppe bei 1 Minute ($p < 0,001$), eine sehr signifikante bei 5 Minuten ($p = 0,004$) und sogar bei 10 Minuten ($p = 0,008$). Der Mittelwert bei Minute 1 ist im IVH-Kollektiv bei $4,5$ (SD ± 2), im Vergleichskollektiv bei 6 (SD $\pm 1,8$), bei Minute 5 im IVH-Kollektiv bei $6,8$ (SD $\pm 1,6$), im Vergleichskollektiv bei $7,7$ (SD $\pm 1,3$), bei Minute 10 im IVH-Kollektiv bei $7,8$ (SD $\pm 1,2$), im Vergleichskollektiv bei $8,4$ (SD $\pm 0,9$). Die Verteilung der Werte ist im nachfolgenden Boxplot deutlich erkennbar:

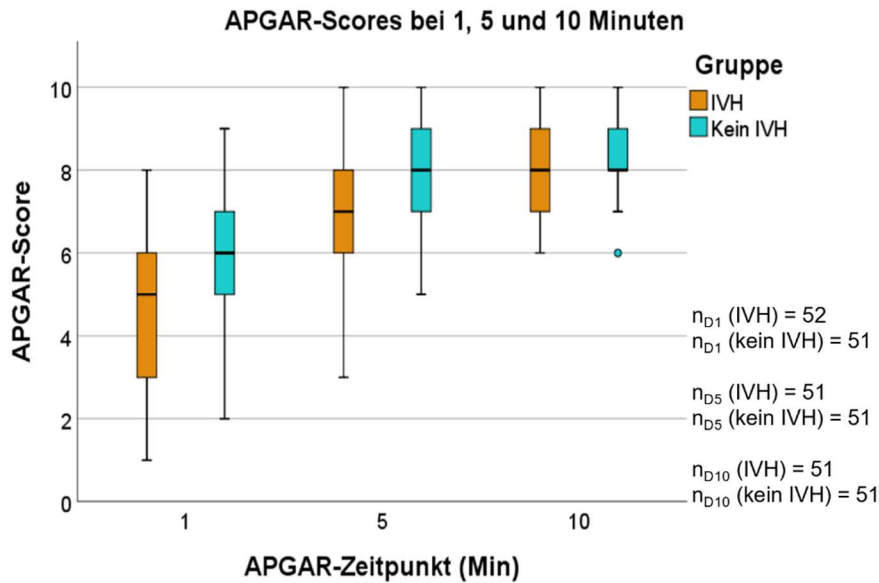


Abbildung 24: APGAR-Score nach 1,5 und 10 Minuten nach Geburt im Kollektivvergleich

Im Boxplot wird ersichtlich, dass der APGAR-Score bei Minute 1 in beiden Gruppen dieselbe Spannweite von 7 Punkten beträgt. Entscheidend ist die Verteilung der Werte, die im IVH-Kollektiv deutlich niedriger liegt als im Vergleichskollektiv. Im IVH-Kollektiv haben 75% der Neugeborenen weniger als 6 Punkte in der Wertung bekommen, wohingegen im Vergleichskollektiv lediglich 50% der Variablen unterhalb von 6 Punkten liegen. Dabei ist außerdem zu erwähnen, dass im IVH-Kollektiv ein Viertel der Neugeborenen Werte zwischen 3 bis 5, ein weiteres Viertel sogar nur Werte zwischen 1 bis 3 zugeordnet bekommen haben. Im Vergleichskollektiv liegt ein Viertel zwischen 5 und 6 Punkten und ein weiteres Viertel verteilt sich auf Werte zwischen 2 bis 5. Beim APGAR-Score zu Minute 5 unterscheidet sich die Spannweite beider Gruppen zwischen 7 Punkten im IVH-Kollektiv und 5 Punkten im Vergleichskollektiv. Auch der Median liegt im IVH-Kollektiv mit 7 Punkten unter dem des Vergleichskollektivs mit 8 Punkten. Dabei liegt die Hälfte der Werte des IVH-Kollektivs zwischen 3 und 7 Punkten, während die Hälfte des Vergleichskollektivs zwischen 5 und 8 liegt. Auch bei Minute 10 zeigen sich die signifikant niedrigeren Ergebniswerte in der IVH-Gruppe, obwohl der Median bei beiden Kollektiven bei 8 liegt. Im IVH-Kollektiv liegt die Hälfte der Werte zwischen 6 und 8, im Vergleichskollektiv zwischen 7 und 8 mit einem Ausreißer bei 6.

4 Diskussion

Diese Studie zur Analysierung von Risikofaktoren für die Ausbildung einer IVH umfasst 52 an IVH Grad III und IV erkrankte Frühgeborene (< abgeschlossene 37 SSW) sowie 52 nach ähnlichem Gestationsalter und Gewicht gematchte, gesunde Frühgeborene, die in einem Zeitraum zwischen 2006 und 2016 im Klinikum St. Hedwig in Regensburg entbunden wurden.

4.1 Risiken der Mutter

4.1.1 Alter der Mutter

Das Alter der Mutter bei Entbindung ist ein Thema, das unabhängig von Frühgeburten und IVH ein viel diskutiertes Thema ist. So wird laut Definition ein Alter > 35 Jahre bei Erstschwangerschaft angegeben (34), in dem unter anderem laut Döring et al. das Risiko für Frühgeburten erhöht sei (4, 35). Auch die Ausbildung einer IVH wird immer wieder mit einem ursächlich erhöhten Lebensalter der Mutter bei Geburt in Verbindung gebracht. In der hier vorliegenden Studie wiesen die Mütter der erkrankten Neugeborenen (durchschnittliches Alter: 32,7 a) dennoch ein nicht signifikant höheres Alter als die der gesunden Kinder (durchschnittliches Alter: 30,3 a) auf. Khodapanahandeh et al. haben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Alter der Mutter gefunden. Im Vergleich zum hier vorliegenden Ergebnis, lag ihr Altersdurchschnitt im IVH-Kollektiv mit 23 Jahren (SD +/- 5,2 a) sogar unter dem der Vergleichsgruppe mit 24 (SD +/- 6a) (36). Um 1,5 Jahre niedriger war das Alter in der IVH-Gruppe auch bei Linder et al.. In einer anderen Studie, durchgeführt durch Chen et al., war das Alter in beiden Gruppen gleich (im Mittel 0,3 a jüngere Mütter im IVH-Kollektiv) (37). Dadurch entsteht der Eindruck, dass das Alter der Mutter bei Entbindung tatsächlich keine Auswirkung auf die Ausbildung einer IVH hat. Dies würde bestätigt werden durch die Arbeit von Kanungo et al., die sogar eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer IVH bei Müttern zwischen 36 und 40 Jahren gefunden hat (38).

4.1.2 Körpergröße und Body-Maß-Index

Die Körpergröße und der Body-Maß-Index der Mütter wurden in der vorliegenden Studie untersucht und erbrachten keinen Hinweis darauf, dass sie eine kausale Rolle für die IVH-Ausbildung beim Kind spielen. Pai et al. haben speziell die Auswirkungen des Body-Maß-Indexes auf die Ausbildung einer IVH überprüft. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Übergewichtigkeit vor der Schwangerschaft und einer nachfolgenden IVH-Erkrankung des Kindes. Eine vorher vermutete Beeinflussung dieses Faktors durch ein gleichzeitig höheres Auftreten von Entzündungsprozessen konnte widerlegt werden, sodass das Risiko für schwere IVHs durch eine Übergewichtigkeit vor der Schwangerschaft um das 1,25-fache erhöht wurde (39). Diese Studie umfasste nahezu 30-mal mehr erkrankte Neugeborene als die unsere, weswegen unser nicht signifikantes Ergebnis einerseits dem geringeren Studienumfang geschuldet sein kann. Die Tatsache, dass die Studie von Pai et al. in den USA (Kalifornien) durchgeführt wurde, könnte den Unterschied andererseits auch dadurch begründen, dass dort der Bodymaßindex von Frauen per se [im Jahr 2019: 69 % (40)] schon deutlich über dem der Frauen in Deutschland [im Jahr 2019: 52,9 % (40)] lag.

4.1.3 Blutgruppe und Rhesusfaktor

Unsere Studie überprüfte einen möglichen Zusammenhang zwischen der Blutgruppe, bzw. dem Rhesusfaktor und der Entstehung einer IVH. Dabei entsprachen die gewonnenen Werte nahezu der durchschnittlichen Verteilung der deutschen Gesamtbevölkerung und haben auch zwischen den Kollektiven, weder bezüglich der Blutgruppe noch bezüglich des Rhesusfaktors, einen signifikanten Unterschied erbracht. Eine Studie, die die Blutgruppe oder gar den Rhesusfaktor der Mutter mit einem möglicherweise erhöhten Risiko des Neugeborenen auf IVH untersuchte, gab es bislang nicht, sodass ein Abgleich mit dem hier nicht signifikanten Ergebnis nicht möglich war.

4.1.4 Substanzabusus während der Schwangerschaft

Ein Alkohol- oder Nikotinabusus während der Schwangerschaft weist in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf und gibt somit keinen Hinweis auf die Ausbildung einer IVH. Die Menge des Alkohol- oder Nikotinkonsums wurde hier jedoch nicht näher definiert.

Dass Alkohol- und Nikotinkonsum während der Schwangerschaft negative Auswirkungen auf das Neugeborene haben, ist weithin bekannt (1, 41). Insbesondere die Auswirkungen auf Frühgeburtlichkeit und SGA wurden in mehreren Studien beschrieben. So untersuchte eine Studie aus Leeds, UK, die Alkoholmenge sowie den Zeitpunkt, aufgeteilt in Trimester. Dabei wurde v.a. auf die vom britischen Gesundheitsamt empfohlene Menge von ≤ 2 Einheiten/Woche geachtet. Es wurde beobachtet, dass auch Neugeborene, deren Mütter sich an die empfohlene Menge im Vergleich zu Abstinente hielten, zu Frühgeburten neigten sowie kleiner und leichter waren. Das Ergebnis führte zu der Empfehlung bei Schwangerschaft vollständig auf Alkohol zu verzichten. Weitere negative Auswirkungen, wie zum Beispiel die Ausbildung einer IVH, auf die Neugeborenen wurden leider nicht untersucht (42). Auch Aliyu et al. hatte das Ansteigen von Frühgeburten mit steigendem Alkoholkonsum beobachten können (43). Einzelne Studien widerlegen wiederum den Zusammenhang von Alkohol und Frühgeburtlichkeit oder SGA (44, 45). Als einzige Studie, die speziell den Zusammenhang von Alkoholkonsum und IVH beschreibt, fand sich die von Holzman et al. durchgeführte, 349 Frühgeborene umfassende Studie, die herausfand, dass ein mäßiger bis hoher Alkoholkonsum vor einer wahrgenommenen Schwangerschaft und ein mäßiger Alkoholkonsum während der Schwangerschaft das Risiko für eine intraventrikuläre Hirnblutung nicht signifikant erhöhe, während ein hoher Alkoholkonsum während der Schwangerschaft das Risiko einer solchen signifikant erhöhe. Dabei wurde der hohe Alkoholabusus mit > 7 alkoholischen Getränken pro Woche und mehr als drei alkoholischen Getränke pro Anlass definiert (46).

Häufig werden beide Noxen (Alkohol und Nikotin) in Studien untersucht. So konnte auch Smith et al. einen Zusammenhang von späten Frühgeburten mit Frauen, die während der Schwangerschaft rauchten im Vergleich zu Nichtraucherinnen herstellen, ein Zusammenhang zum Alkoholkonsum konnte dabei jedoch nicht beobachtet werden. Weitere negative Auswirkungen wurden nicht untersucht (47). Als einzige Studie, die den Zusammenhang zwischen Nikotin und Hirnverletzungen wie IVHs oder Schädigungen der weißen Substanz beschreibt, fand sich eine von Crane et al., die sich jedoch auf das Passivrauchen beschränkt: Bezüglich eines Nikotinabusus belegt diese Studie, dass bereits die Exponierung von Zigarettenrauch, sprich das Passivrauchen, zahlreiche negative Auswirkungen auf das Neugeborene hat: So waren diese Neugeborenen tendenziell kleiner, leichter, hatten einen geringeren Kopfumfang und waren öfter Frühchen. In der weiteren Betrachtung wurde auch häufiger das Auftreten von

intraventrikulären Hirnblutungen beobachtet, wobei der Schweregrad nicht unterschieden bzw. näher beschrieben wurde. Es lässt sich aus der beschriebenen Studie jedoch nicht ableiten, ob die Hirnblutungen durch das eingeatmete Nikotin oder durch die eine mangelnde Reife begünstigt worden sind (48).

4.1.5 Gravidität und Parität

Bei Betrachtung der Anzahl der Graviditäten sowie Paritäten der Mütter konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven gefunden werden. Eine Einwirkung auf eine IVH lässt sich in unserer Studie durch diese Merkmale nicht beobachten. Auch Tully et al. fanden keinen Paritätseinfluss auf einen durch IVH begründeten Hydrocephalus (49). In einer retrospektiven Studie von Krispin et al. zum Outcome nach Cerclagen bei Einlingsschwangerschaften fällt auf, dass in der Gruppe mit den häufigsten IVHs die niedrigste Graviditäts- und Paritätszahlen vorlagen. Allerdings lag in dieser Gruppe auch das Gestationsalter mit 34+3 unter dem der anderen beiden Gruppen. Außerdem weist diese Gruppe einen unterschiedlichen Zeitpunkt und eine unterschiedliche Indikation der Cerclage auf, die hier bei asymptomatischer zervikaler Dilatation erfolgte (50). Somit ist fraglich, ob die Graviditäts- und Paritätsanzahl einen wesentlicheren Einfluss auf die IVHs haben als das Gestationsalter. Die Studie von Arad et al., die 111 Einlinge umfasste, konnte einen Zusammenhang zwischen Parität und IVH herstellen. Das Ergebnis war eine vermehrte Entwicklung höhergradiger IVHs bei höherer Anzahl an Paritäten. Außerdem soll das Überleben bei Erstgeborenen im Vergleich zu Folgegeborenen besser gewesen sein (51).

4.1.6 Zustand nach Abort oder Schwangerschaftsabbruch

Auch beim Überprüfen, ob ein vorhergehender Abort oder bewusster Schwangerschaftsabbruch mit der Ausbildung einer IVH bei dem Kind in einer nachfolgenden Schwangerschaft assoziiert ist - was hier nicht gegeben war - konnte keine vergleichbare Studie gefunden werden.

4.1.7 Zustand nach Sterilitätsbehandlung

Eine vorher durchgeführte Sterilitätsbehandlung wurde hier nicht vermehrt in der IVH-Gruppe vorgefunden. In der IVH-Gruppe waren es zwei, in der gesunden Gruppe eine

Mutter. Khalessi et al. haben die Risiken für IVHs lediglich an den Daten der an IVH-Erkrankten ausgewertet und erhielten als Ergebnis, dass sich ein Drittel der Mütter einer solchen vorangegangenen Behandlung unterzogen hat und zwei Drittel nicht (52) und somit das Neugeborene bei der Mehrzahl der Mütter auch ohne eine vorangegangener Sterilitätsbehandlung eine IVH entwickelt hatte.

4.2 Risiken im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

4.2.1 Vorzeitige Wehen

Vorzeitige, regelmäßige, vor der 37. SSW zervixwirksame Wehen sind mit der Gefahr einer Frühgeburtlichkeit verbunden. Einige Studien haben diese bereits als Risikofaktor für die Ausbildung einer IVH diskutiert (53–55) und können daher das hier vorliegende Ergebnis, dass in der IVH-Gruppe mehr Mütter vorzeitige Wehen bekommen haben, stützen.

4.2.2 Tag der stationären Aufnahme, Verzögerung und Prolongation

Der Gestationstag bei stationärer Aufnahme sowie bei Entbindung war in der IVH-Gruppe deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe. Bekannt ist, dass das IVH-Risiko steigt, je früher die Entbindung stattfindet (16, 54). Daher wird versucht die Entbindung zu verzögern. Im IVH-Kollektiv gelang dies im Mittel um 9 Tage, im Vergleichskollektiv um 5 Tage, was hier keinen signifikanten Unterschied ergab. Allerdings beschrieb Winckel eine starke Abnahme der IVHs bei einer Verlängerung der SSW bei stationärer Aufnahme ($< 24+6$) um > 7 Tage im Vergleich zu < 7 Tagen von 60% auf 24%. Winckel stellte aber auch fest, dass eine Schwangerschaftsverzögerung bei höherer SSW zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ($29+0 - 31+6$) kaum noch eine Abnahme von IVHs zur Folge hatte (54). Dies ließe sich durch die zunehmende Stabilisierung des Gefäßsystems im Gehirn erklären. Adams et al. haben zwar eine Untersuchung speziell zu Drillingsschwangerschaften gemacht, dennoch lässt diese sich zur Gegenüberstellung mit der vorliegenden Arbeit heranziehen, welche sowohl Einlings-, Zwillings- und Drillingsschwangerschaften umfasst. Er verband den stationären Aufenthalt gegenüber einer ambulanten Betreuung vor Entbindung mit folgenden Vorteilen: Die Entbindung findet im Schnitt eine Woche später statt, das Geburtsgewicht

ist entsprechend höher und IVHs treten seltener auf. Dieses Ergebnis führte er auf eine strengere Bettruhe im stationären Bereich zurück (56). Dass sich trotz stationärem Aufenthalt eine IVH entwickelt, ist möglicherweise wiederum auf eine Entbindung an einem frühen Schwangerschaftstag zurückzuführen und wird nachfolgend unter dem Punkt Gestationstag bzw. Alter des Neugeborenen diskutiert.

Wie erwähnt, wurde in dieser Arbeit ein Unterschied zwischen der Schwangerschaftsverzögerung und der Prolongation gemacht. Dabei wurde unter der Verzögerung die Zeitspanne des klinischen Aufenthaltes, unter der Prolongation hingegen das Hinauszögern der Entbindung durch eine medizinische Maßnahme, wie die Tokolysebehandlung zur Wehenhemmung, die Antibiotikagabe zur Infektreduktion und die Cerclageanlage bei Zervixinsuffizienz verstanden. Während die Länge der Schwangerschaftsverzögerung in unserer Studie keine signifikante Auswirkung auf die Ausbildung einer IVH zeigte, konnte eine solche bei der Prolongation gefunden werden, da signifikant mehr Mütter des IVH-Kollektivs einer der oben genannten prolongierenden Maßnahme zugeführt wurden als im Vergleichskollektiv. Eine vergleichbare Studie, die mehrere zur Prolongation führende Mittel vereinte, fand sich nicht. Auf die einzelnen Maßnahmen wird in nachfolgenden Punkten näher eingegangen.

4.2.3 Erreger im Abstrich

Die in unserer Studie untersuchten Erreger (hämolytische B-Streptokokken, vergrünende Streptokokken, Enterokokken, Klebsiellen, E.coli, Enterobakter cloacae, Citrobakter, Staphylokokkus saprophyticus (spp.) und aureus, Corynebakteriaceae, Ureaplasma, Chlamydien) führten bei vermehrtem Nachweis allesamt nicht nachweislich zu einer höheren Anzahl an IVHs beim Neugeborenen. Es finden sich keine exakt vergleichbaren Studien zu e.coli und IVH, jedoch kann als Grundlage eine Studie von Duan et al. herangezogen werden, bei denen als häufigste Erreger einer bakteriellen Sepsis während der Schwangerschaft gram-positive *Listeria monocytogenes* und gram-negative *Escherichia coli* gefunden wurden. Frühgeburten traten in dieser Studie vermehrt als Folge einer Sepsis, die durch gram-negative Bakterien verursacht worden ist, auf (57). Einen Hinweis auf das vermehrte Auftreten von IVHs gab es dazu nicht. Im Gegensatz zu dem nicht signifikanten Ergebnis in unserer Studie gibt es zu Ureaplasmen bereits einige Studien, welche belegen, dass dieser Erreger, im Scheidenabstrich der Mutter nachgewiesen, einen Zusammenhang mit der Ausbildung einer IVH

aufweist (58, 59). Die Studien von Abele-Horn et al. als auch von Kasper et al. belegen diese These, dass eine vaginale Ureaplasmasbesiedelung zu einem erhöhten Auftreten von IVH führe (60, 61). Dasselbe Ergebnis erhielten Kasper et al. (61). Viscardi et al. wiesen hingegen nach, dass ein 2,3-mal höheres Risiko für IVH besteht, wenn Ureaplasmen im Blut der Neugeborenen nachgewiesen werden (62).

Bei mit B-Streptokokken besiedelten Müttern, die mit Betametason behandelt wurden, machte es keinen Unterschied in der Ausprägung einer IVH, ob die Dosis einmal oder mehrmals verabreicht wurde (63). Obwohl die β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe B im Zusammenhang mit IVH stets diskutiert werden, gibt es kaum Studien, die diesen Zusammenhang überprüfen.

In einer Studie bei denen die Mütter bereits einen vorzeitigen Blasensprung hatten, stellte sich allgemein heraus, dass das Gestationsalter eine wichtigere Ursache für das kurzfristige Outcome als eine Entzündung an sich sein kann (64).

4.2.4 Entzündungswerte der Schwangeren

Der erhöhte maternale CRP-Wert im Serum wurde 2010 von Sorokin et al. mit einem erhöhten Risiko für IVHs in Verbindung gebracht. Es wird durch unser Ergebnis widerlegt, das aufzeigt, dass es bzgl. der CRP-Werte und der Ausbildung von IVHs keinen Unterschied zwischen den Kollektiven gibt. Der Unterschied zur vorliegenden Studie bestand darin, dass die Mütter mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko dort mit einer einzelnen oder wöchentlichen Kortikosteroidgabe behandelt wurden und darin, dass das Serum in der 24-32 SSW entnommen wurde (65). Kein Zusammenhang wurde ebenfalls in der Studie von Kutuk et al. gefunden (66).

4.2.5 Antibiotikum

Im IVH-Kollektiv sind deutlich mehr Mütter mit mindestens einem Antibiotikum behandelt worden. Unter den verabreichten Antibiotika war Ciprofloxacin das einzige, das im IVH-Kollektiv deutlich häufiger angewandt wurde als im Vergleichskollektiv. Auch bei Betrachtung der Dauer der Anwendungen, wurde Ciprofloxacin deutlich länger im IVH-Kollektiv verabreicht. Vergleichbare Studien gibt es für Ciprofloxacin, oder Fluorchinolone als dessen Übergruppe, nicht. Eine ähnliche Studie zur Ausbildung einer IVH gibt es lediglich für Ampicillin als β -Laktamantibiotikum. Dabei war eine frühere Verabreichung der ersten Ampicillin-Dosis mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eine IVH zu

entwickeln verbunden, längere Ampicillin-Verläufe hingegen nicht signifikant (67). Ob die hier signifikante längere Dauer des Ciprofloxacins wirklich einen Einfluss auf die Ausbildung einer IVH hat, kann somit leider nicht mit anderen Ergebnissen verglichen werden. Gegebenenfalls könnte die IVH auf dem Nebenwirkungsprofil des Ciprofloxacins (Störungen des Nervensystems: Erhöhte Erregbarkeit, Schwindel, Benommenheit, Verwirrtheit bis zu Halluzinationen und Krämpfen; Störungen der Hämatopoese: < 1%; Eosinophilie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie bis Agranulozytose) (68) oder auch auf dem folgend beschriebenen Risiko des Ciprofloxacins basieren: Einem Bericht der Deutschen Apotheker Zeitung zufolge haben sich die Zulassungsbeschränkungen für Ciprofloxacin und andere Fluorchinolone geändert (69), da vermutet wird, dass sie systemisch oder inhalativ angewandt bei Erwachsenen das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen können (70). Zwar beziehen sich hier die Nebenwirkungen und das Risiko auf Erwachsene und auf die Aorta, jedoch wäre es möglich, dass die fragilen Gefäße des Frühgeborenen darauf reagieren könnten. Da es dazu keine Belege gibt, bedarf diese Vermutung jedoch einer weiteren und genauen Untersuchung. Umgekehrt ließe sich noch hinterfragen, ob die Gabe des Ciprofloxacins die Bildung einer IVH wirklich beeinflusst oder ob die Neugeborenen, deren Mütter mit diesem Medikament behandelt werden, nicht per se ein höheres IVH-Risiko, durch z.B. ein geringeres Gestationsalter, haben. Diese Kombinationen wurden jedoch in unserer Studie nicht ausgewertet.

4.2.6 Tokolyse

Die Mütter des IVH-Kollektivs wurden in unserer Studie signifikant öfter und früher mit einem Tokolytikum behandelt, wobei sich jedoch kein Unterschied in der Behandlungsdauer mit einem solchen ergeben hat.

Es konnten keine vergleichbaren Studien gefunden werden, in denen die „Tokolyse“ als allgemeiner Überbegriff für eine medikamentöse Verzögerung der Entbindung verwendet wird. Die meisten Studien umfassten in der Regel den Einfluss lediglich eines Medikamentes, z.B. Indometacin, Magnesiumsulfat oder Nifedipin. Daher sind die Studien für einen direkten Vergleich mit der vorliegenden nicht abschließend geeignet.

Obwohl beide Kollektive frühestens ab der 23. SSW mit einem Tokolytikum behandelt wurden, wurden doch 75% des IVH-Kollektivs, im Vergleichskollektiv lediglich 50% vor der 26. SSW behandelt. Dass in unserer Studie die Tokolysebehandlung in der IVH-

Gruppe signifikant früher stattgefunden bzw. begonnen hat, könnte daran liegen, dass sich die Mütter des IVH-Kollektivs an sich schon viel früher in stationärer Behandlung befanden und daher früher behandelt werden konnten.

4.2.7 Indometacin

Indometacin, welches ein nicht-steroidales Antiphlogistikum ist und aufgrund von Nebenwirkungen wie Magenschleimhautblutungen und zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, zu den Reservepräparaten gehört (68), wurde im Gegensatz zu den Antibiotika in zahlreichen Studien zur IVH behandelt: Die meisten der Studien bezogen sich jedoch auf die prophylaktische Gabe von Indometacin nach Geburt an das Neugeborene selbst. Daher sind diese Studien nicht zum Vergleich geeignet. Chen et al. aber fanden heraus, dass alle Kinder, deren Mütter vor Entbindung Indometacin verabreicht bekommen haben, eine IVH entwickelten. Allerdings waren dies nur 4 von 75 Müttern. Zudem ist zu erwähnen, dass bei dieser Studie alle Mütter zuvor einen vorzeitigen Blasensprung hatten (37). Eine Meta-Analyse von Hammer et al. erbrachte, dass die Verwendung von Indometacin als Tokolytikum, also antenatal, ein erhöhtes Risiko für hochgradige IVHs mit sich bringt (71). Dagegen steht eine Metaanalyse, die 15 retrospektive Kohortenstudien und 6 Fall-Kontrollstudien umfasste und einen Einfluss von antenataler Verabreichung von Indometacin auf die IVH-Bildung widerlegte (72). Somit ist fraglich, ob das Ergebnis der hier vorliegenden Studie bezüglich der gegebenenfalls durch Indometacin verursachten IVH aussagekräftig ist oder ob die Kinder auch ohne Einsatz des Reservepräparates diese Krankheit ausgebildet hätten. Über eine spezielle Dauer oder Menge der Indometacineinnahme konnten keine Studien gefunden werden, sodass ein Vergleich nicht möglich war.

4.2.8 Isthmozervikale Insuffizienz

Die Isthmozervikale Insuffizienz mit Cerclage stellte sich, im Gegensatz zur Isthmozervikalen Insuffizienz ohne Cerclage ($p = 1,000$), als eine möglicherweise IVH fördernde Variable heraus ($p = 0,042$). Eine Isthmozervikale Insuffizienz mit Cerclage-Versorgung kam bei uns nur im IVH-Kollektiv vor, betraf zwei Mütter und vier Kinder. Zwei der vier Kinder waren Zwillingsgeschwister, die anderen beiden waren aus einer Drillingsgeburt. In einer Metaanalyse von Alfirevic und Medley war die schwerwiegende neonatale Morbidität, zu welcher die IVH gezählt wurde, mit und ohne Cerclage ähnlich

(73). Dies widerspricht den Ergebnissen einer Studie, die die Auswirkungen von Cerclagen bei Zwillingsschwangerschaften untersuchte. Dort war eine Cerclage mit einer sinkenden IVH-Rate assoziiert (74). Interessant ist in diesem Zusammenhang eventuell der Zeitpunkt, wann eine Cerclage gelegt wird, da eine Studie von Krispin et al. bei einer früheren Durchführung einer Cerclage ein sinkendes Risiko für neonatale Komplikationen wie RDS, IVH oder nekrotisierende Enterokolitis zum Ergebnis hatte. So waren die IVHs in der Gruppe am häufigsten, in der eine Mutter die Cerclage erst im mittleren Trimester bei asymptomatischer Zervixdilataion bekommen hatte, wobei relativiert werden muss, dass die Mütter in dieser Gruppe tendenziell zu Frühgeburt neigten (50). Der Zeitpunkt der Durchführung wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

4.2.9 Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen

Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen, wie eine Hypertonie, das HELLP-Syndrom oder ein Diabetes mellitus der Mutter werden immer wieder als ursächlich, teilweise sogar als hochsignifikant (75), für die Entwicklung einer IVH diskutiert. So wurde auch in einer Studie in Wuhan einerseits in der univariaten Untersuchung festgestellt, dass schwangerschaftsspezifischer Hypertonus in Zusammenhang mit IVHs steht, andererseits in der multivariaten Untersuchung, dass ein Hypotonus der Mutter vermehrt zu IVHs bei den Frühgeborenen zwischen der 30. und 34. SSW führt (33). Zahlreiche Studien, inklusive der vorliegenden, belegen keinen Zusammenhang. Bei der Untersuchung von 147 Einlingsschwangerschaften zeigten sich weder beim HELLP-Syndrom, noch bei der chronischen Hypertonie oder bei Praeeklampsie ein erhöhtes Risiko für IVHs (76). Ein gleichartiges Ergebnis erbrachte eine Studie aus den USA, die 5456 Neugeborene unter 1500 g einschloss (77).

Im Einklang mit unserem Ergebnis bezüglich des Diabetes mellitus stand eine deutschlandweit 1577 Frühgeborene umfassende Studie, die ebenfalls keinen eindeutigen Zusammenhang zu IVHs nachweisen konnte (78), sowie eine weitere, die den Bluthochdruck sogar mit einem sinkenden Risiko für IVHs in Verbindung brachte (79).

4.2.10 RDS-Prophylaxe

Das Respiratory-Distress-Syndrom (RDS) kann, wie unter Abschnitt 3.2.12 detaillierter erläutert, durch eine verminderte Surfactantsynthese aufgrund einer Lungenunreife

verursacht sein. Zur Prävention wird antenatal eine Steroidtherapie der Mutter durchgeführt, um die Lungenreifung transplazentar zu beschleunigen (4). Waitz et al. erklärten die fehlende Lungenreifungsbehandlung zu einem Risikofaktor für die Entwicklung einer IVH (80). In der vorliegenden Arbeit ist dies nicht der Fall, da mehr Mütter des Vergleichskollektivs keine Prophylaxebehandlung bekommen haben. Da jedoch die Anzahl an Müttern, bei denen keine Lungenreifebehandlung durchgeführt wurde, hier sehr gering ist (IVH-Kollektiv: 2; Vergleichskollektiv: 4), ist hierzu schwerlich eine Aussage möglich. Eine andere Studie besagte, dass die Lungenreifeinduktion IVHs unabhängig von Geschlecht oder Ethnie reduziere. Die positive Wirkung von Kortikosteroiden sei mehr als 24 Stunden nach Beginn der Behandlung am größten, könne aber auch bei einer Behandlung von weniger als 24 Stunden Dauer das Ergebnis verbessern (81). Eine französische Studie fand als Nebenergebnis den Trend für ein geringeres Risiko für die schweren IVH-Grade III und IV bei einer antenatalen Kortikosteroidgabe (55).

Zur Dauer des Abstands zwischen der letzten Injektion und der Entbindung wurde in der vorliegenden Arbeit im IVH-Kollektiv ein Median von 5 Tagen, im Vergleichskollektiv von 12,5 Tagen festgestellt, was einen sehr signifikanten Unterschied darstellt. In einer vergleichbaren Studie wurde mit einer mittleren Zeit von nur 2 Tagen in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied und daher keine Auswirkung auf die Ausbildung einer IVH aufgezeigt. Dabei wurden 27 Mütter mit Kortikosteroiden behandelt. Das Ergebnis waren 17 Kinder ohne IVH und 10 Kinder mit IVH Grad I bis III (37). In der vorliegenden Studie wurden 98 Mütter mit Kortikosteroiden behandelt mit dem Resultat, dass nahezu gleich viele IVH- wie Nicht-IVH-Fälle auftraten (IVH: 50; Kein-IVH: 48). Da die Population fast das Vierfache der anderen Studie ausmacht, könnte das Ergebnis im vorliegenden Fall sogar präziser sein.

4.2.11 Anzahl der Feten

In der vorliegenden Studie erkennt man keinen Einfluss der Anzahl an Feten auf die Ausbildung einer IVH, was jedoch wiederum der geringen Stichprobe geschuldet sein kann und durch die wenigen vergleichbaren Studien auch nicht zu relativieren ist. Eine Studie zeigte ein steigendes Risiko bei frühgeborenen Zwillingen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen für IVH Grad III und IV, sofern es sich um gleichgeschlechtliche Paare mit abweichendem Geburtsgewicht handelte (82). Die Studie

von Ziadeh besagte zwar, dass bei Drillingen häufiger IVHs vorkommen als bei Zwillingen, die jüngsten Neugeborenen hatten hier aber ein Gestationsalter von > 28 SSW (83).

4.2.12 Geburtsmodus

Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der vaginalen Entbindungen und der per Sectio caesarea. Bezüglich des Geburtsmodus finden sich sowohl Studien, die das nicht signifikante, vorliegende Ergebnis untermauern als auch solche, die dieser Untersuchung widersprechen. Zwei Studien (84, 85) ergaben, dass die Art der Entbindung, vaginal oder per Kaiserschnitt, keinen Einfluss auf das Auftreten einer IVH hat. Dabei umfasste die erstere zwar 2885 Frühgeborene, jedoch nur solche mit einem Geburtsgewicht über 500 g und einem Gestationsalter zwischen 25 und 34 SSW, die zweite umfasste 710 Frühgeborene. Grundsätzlich kann der im Vergleich zur hier vorliegenden Studie sehr große Stichprobenumfang beider Studien das Ergebnis deutlich stützen. Eine weitere Studie beschränkte sich auf 126 Neugeborene mit einem Gewicht zwischen 750 – 1500 g und erbrachte als Ergebnis, dass unter den vaginal entbundenen Kindern zwar öfter IVHs auftreten, aber im Vergleich zum Kaiserschnitt nicht signifikant häufiger (86).

Eine andere Studie, die jedoch nur Neugeborene mit einem Gewicht zwischen 500 g und 999 g sowie ein Gestationsalter > 24 SSW umfasste, belegte jedoch, dass sich eine Sectio im Vergleich zu einer vaginalen Entbindung grundsätzlich positiv auf die Ausbildung einer IVH auswirkte (19% vs. 48 %) und, dass die schwersten IVH-Verläufe bei in Steißlage und auf vaginalem Weg geborenen Kindern zu finden waren (87). Deulofeut et al. gliederten die in die Studie aufgenommenen Neugeborenen wiederum in Neugeborene mit einem Körpergewicht < 751 g und < 1251 g. Dabei stellten sie fest, dass bei den leichteren eine starke Assoziation zwischen einer vaginalen Geburt und einer IVH vorhanden war und, dass der negative Einfluss der vaginalen Entbindung mit steigendem Geburtsgewicht sank (88).

4.2.13 Dauer der Geburt und E-E-Zeit

Es bestand die Annahme, dass eine längere Geburtsdauer eventuell auch mit einem höheren Risiko für eine IVH verbunden ist, wenn der Fetus länger zum Beispiel dem Druck der Wehen ausgesetzt ist. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch weder

eine steigende Anzahl an IVHs mit zunehmender Länge des Geburtsvorganges noch mit längerer Zeitspanne zwischen der Entscheidung zur Notsectio bis zu deren Durchführung (E-E-Zeit). Es fand sich auch keine Studie mit vergleichbaren Fragestellungen, sodass lediglich auf eine Studie zurückgegriffen werden konnte, die die Dauer der Wehen in Zusammenhang mit der IVH-Ausbildung nur in Verbindung mit einer intrauterinen Infektion betrachtete und bei einer Stichprobe von 126 Frühgeborenen keine Beeinflussung der Wehen auf Schäden an der weißen Substanz (definiert als intraventrikuläre Blutung Grad 3 plus, periventrikuläre Leukomalazie oder Ventrikulomegalie, die nicht mit Hydrozephalie assoziiert sind) darstellen konnte (89).

4.3 Risiken des Neugeborenen

4.3.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter

Wie bereits im Ergebnisteil angesprochen, wurden die Neugeborenen nach den Kriterien der Frühgeburtlichkeit ausgewählt. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Eigenschaften „Geburtsgewicht“ und „Gestationsalter“, die bereits früher im Zusammenhang mit Hirnblutungen genannt wurden, auch in dieser Arbeit ein sehr signifikantes Ergebnis erbrachten und sich mit bereits bestehender Literatur decken (2, 3, 5, 16, 21, 36, 90–93). Demnach waren die Kinder in der IVH-Kohorte tendenziell kleiner und jünger als in der Vergleichskohorte. Ein nicht signifikantes Ergebnis erhielten Linder et al. bei ihren Matches nach Gestationsalter und Geburtsgewicht. Das Gestationsalter lag ähnlich bei 25,7 SSW in der IVH-Gruppe und bei 25,3 SSW in der Vergleichsgruppe. Das Geburtsgewicht (803 g) lag dort, wie in vorliegender Arbeit, unter dem der Vergleichsgruppe (838 g), hatte aber mit im Schnitt 35 g keine signifikante Abweichung vom IVH-Durchschnitt (21). In einer weiteren Studie von Jensen et al. wurde kein übermäßiges Risiko für IVH für SGA-Säuglinge gegenüber Nicht-SGA-Säuglingen festgestellt (94). Zwar wurde in der vorliegenden Studie keine Auswertung zum Alter-Gewichts-Verhältnis gemacht, dennoch ist es interessant, dass das niedrige Gewicht allein, das IVH-Risiko nicht zu erhöhen scheint. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch eine koreanische Studie, in der das Gestationsalter als ein signifikanterer Faktor als das Geburtsgewicht betrachtet wurde, wobei beide aber IVHs beeinflussten (95).

4.3.2 Kopfumfang

Der Kopfumfang, dessen Wachstum in einem gewissen Maße mit der Körpergröße einhergeht, ist in unserer Studie an Frühgeborenen insgesamt sehr gering. So belegte unter anderem Ondang, dass Frühgeborene im Vergleich zu den Reifgeborenen einen signifikant geringeren Kopfumfang haben ($p = 0,014$) (96). Auf Grundlage dieses Ergebnisses, konnte in unserer Arbeit jedoch weiter festgestellt werden, dass hier die Frühgeborenen mit IVH einen signifikant kleineren Kopfumfang als die Frühgeborenen ohne IVH haben. Allerdings haben andere Autoren auch die Zunahme des Kopfumfanges bei Frühgeborenen beschrieben, welche aber eher durch einen posthämorrhagischen Hydrocephalus begründet war (97). Der Kopfumfang wurde in dieser Arbeit direkt nach der Geburt gemessen. Der Kopfumfang, im Sinne eines Hydrocephalus, nimmt erst mit einer beträchtlichen Erweiterung der Ventrikel des Neugeborenen an Größe zu (98), weshalb eine regelmäßige Messung des Kopfumfanges nicht zum Aufdecken einer IVH beiträgt (99). Daher ist es interessant, dass die erkrankten Neugeborenen in unserer Studie einen geringeren Kopfumfang haben, also entweder noch keine ausgeprägte Ventrikelvergrößerung zum Zeitpunkt der Messung, oder im Vergleich zur Nicht-IVH-Gruppe ein sehr viel geringerer Kopfumfang vorlag, welcher gegebenenfalls zu dem Zeitpunkt bereits schon etwas dilatiert war. Laut Chiriboga et al. zeigten Kinder mit IVH ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine Mikrozephalie im Schulalter (100), wofür der auffällig geringere Kopfumfang unseres IVH-Kollektiv hinweisgebend sein könnte.

4.3.3 pH-Wert und Base Excess

Ein niedriger Blut-pH-Wert in den Nabelschnurarterien wird immer wieder in Studien als Risikofaktor für die IVH-Ausbildung genannt und untersucht. Die hier vorliegende Studie erbrachte ähnliche Werte in der erkrankten und der gesunden Gruppe und gab keinen Hinweis auf einen solchen Zusammenhang. Ähnlich verhielt es sich bei einer 73 Frühgeborene umfassenden und daher vergleichbaren Studie von Mazouri et al. (101), wohingegen eine 2518 Frühgeborene enthaltende, koreanische Studie eine Auswirkung des pH-Wertes erkennen konnte (102).

Der Base Excess zeigt folglich auch keinen Unterschied zwischen den Gruppen in unserer Studie und kann somit im Gegensatz zu Victory et al. (103), nicht als Risikofaktor

verifiziert werden. Dabei umfasste die Studie von Victory et. al. jedoch insgesamt 2410 Neugeborene und verglich das Ergebnis von sehr frühen Frühgeborenen (Gestationsalter: 25-32) und das von Frühgeborenen (Gestationsalter: 32-36).

4.3.4 APGAR-Score

Beim APGAR-Score wurde in der vorliegenden Arbeit ein signifikantes Ergebnis bei Minute 1, 5 und 10 dargestellt. Die Bedeutung einer niedrigen APGAR-Punktzahl für eine IVH bei einer Minute wurde in der Literatur bereits häufig erkannt (92, 93, 104). Hohmann präziserte diese Bedeutung indem sie sagte: „Für jeden APGAR-Wert der ersten Lebensminute, den ein FG [Frühgeborenes] höher eingestuft wird, sinkt das Risiko einer IVH um 20%“ (92).

Den Einfluss des 5-Minuten-APGAR-Wertes auf die IVH-Ausbildung haben unter anderem Waitz et al. (80), Poryo et al. (105) und Khodapanahandeh et al. (36) beschrieben, wobei die ersten beiden deutlich größere Stichproben (279 und 765 Frühgeborene) und daher eine größere Aussagekraft als unsere Studie oder die von Khodapanahandeh (121 Neugeborene) besitzen. Nusser hat eine Senkung des Risikos für eine IVH um 0,74 durch Anstieg des 5-Minuten-APGAR-Wertes um nur einen Punkt zum Ergebnis (106). Somit wurde in der Literatur für beide APGAR-Werte ein Zusammenhang zur Ausbildung einer IVH dargestellt, wobei ungeklärt bleibt, ob einer der beiden aussagekräftiger ist (33). Zum 10-Minuten APGAR-Wert konnte keine vergleichbare Studie gefunden werden.

4.3.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie erbrachte zahlreiche signifikante Ergebnisse. Diese dürfen jedoch nicht unreflektiert verwendet werden, da die Studie bezüglich des Matchings beider Gruppen methodische Schwächen aufweist. So konnten, wie in Kapitel 2.1 ausführlicher beschrieben, aus der zeitlich von 01.01.2006 bis 31.12.2016 begrenzten Stichprobe keine Frühgeborenen in der Klinik St. Hedwig in Regensburg gefunden werden, die das identische Gestationsalter zu den an IVH erkrankten Kindern aufwiesen. Daher konnte lediglich auf die Neugeborenen mit einem annähernd ähnlichen Gestationsalter zurückgegriffen werden. Es verblieb trotz des Matchings ein statistisch signifikant niedrigeres Gestationsalter in der Gruppe der erkrankten Kinder. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde bei der Auswahl daher zusätzlich

auf ein ähnliches Geburtsgewicht geachtet. Auch hier gab es nur zwei identische Paare, sodass sich auch hier trotz des Matchings ein statistisch signifikant niedrigeres Geburtsgewicht in der Gruppe der erkrankten Kinder ergab. Der systematische Fehler (Selektions-Bias) beruht auf der zahlenmäßig und zeitlich auf elf Jahre begrenzten Stichprobe der retrospektiven Studie, aus welcher die Frühgeborenen ausgewählt werden konnten. Bei nachfolgenden Studien ist auf die Ausweitung der Daten auf mehrere Perinatalzentren oder auf einen erweiterten Zeitraum zu achten. Eine multizentrische Studie erhöht aufgrund der deutlich höheren Anzahl an betrachteten Neugeborenen die Wahrscheinlichkeit in beiden Vergleichsgruppen passgenaue Paarungen zu bilden. Der systematische Matching-Fehler kann dadurch minimiert oder verhindert werden.

Ein weiterer Punkt, dem Beachtung geschenkt werden muss, ist die Tatsache, dass das signifikant unterschiedliche Gestationsalter einen Konfundierungseffekt auf die Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung von IVHs haben kann. Das bedeutet, dass die Eigenschaft des divergierenden Gestationsalters direkten Einfluss auf die weiteren untersuchten Variablen nehmen und somit das Ergebnis verzerren kann. Somit geht beispielsweise mit einem geringeren Gestationsalter in der Regel auch ein geringeres Gewicht sowie ein geringerer Kopfumfang einher.

Diese Studie erbrachte mehrere signifikante Ergebnisse, bei denen eine Beeinflussung durch das Gestationsalter zumindest hinterfragt werden muss: Dazu zählen vorzeitige Wehen, der Tag der stationären Aufnahme, der Tag der Entbindung, Prolongation, Tokolyse und Beginn der Tokolyse, Indometacinanwendung und -dauer, der Abstand zwischen letzter RDS-Prophylaxe und Entbindung und der APGAR-Score. Auch der Einfluss von Indometacin und Ciprofloxacin auf die Entwicklung von IVHs muss aus ähnlichen Gründen hinterfragt werden. Die Gabe der genannten Medikamente erfolgte in unserer Studie meist zum Zeitpunkt einer früheren Schwangerschaftswoche, weswegen sich auch hier ein Konfundierungseffekt bzgl. des Gestationsalters diskutieren lässt. Außerdem handelt es sich bei beiden Medikamenten um sogenannte Rescue-Medikamente, deren Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen wird. Aus diesem Grund werden diese allein in riskanten, Mutter oder Kind gefährdenden Situationen verabreicht, wodurch sich zusätzlich ein weiterer Selektionsbias ergeben könnte: Es ließe sich gegebenenfalls unterscheiden ob die Medikamente oder die Erkrankung, welche die Medikamentengabe erforderlich macht, letztlich das Risiko einer IVH steigert.

Da keine stochastische Abhängigkeitsprüfung des Gestationsalters als Confounder zu den Variablen beziehungsweise zu dem zu erforschenden Merkmal stattgefunden hat, lassen sich die Signifikanzen dieser Arbeit nicht als generell gültige Aussage ansehen.

5 Fazit

Ziel der Studie war es relevante Risiken und Eigenschaften zu detektieren, die die Ausbildung einer IVH III. und IV. Grades wahrscheinlicher machen. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Limitationen zeigten sich bei einigen Variablen Unterschiede im IVH-Kollektiv, deren Signifikanzen jedoch kritisch zu werten sind: Es traten häufiger vorzeitige Wehen auf, der Tag der stationären Aufnahme sowie der Entbindungstag, welcher dem Gestationsalter entspricht, fanden zu einem früheren Zeitpunkt statt. Außerdem sind die Mütter häufiger mit einem Antibiotikum und hierbei am öftesten und am längsten mit Ciprofloxacin behandelt worden. Des Weiteren fand häufiger eine Prolongation und eine Behandlung mit einem tokolytischen Medikament statt, wobei diese tendenziell zu einem früheren Zeitpunkt begonnen wurde. Das Reservepräparat Indometacin fand eine häufigere und längere Anwendung, eine Cerclage wurde bei einer Isthmozervikalen Insuffizienz öfter durchgeführt und der Abstand zwischen der letzten RDS-Prophylaxe und der Geburt war geringer. Zuletzt hatten die Neugeborenen ein geringeres Gewicht, einen geringeren Kopfumfang sowie eine niedrigere Punktebewertung bei der Apgarbewertung.

Die Interpretation der Ergebnisse muss mit Blick auf den systematischen Fehler und auf das Confounding des Gestationsalters mit äußerster Vorsicht vorgenommen und die analysierten Maßnahmen und Variablen dürfen nicht vorschnell als kausal für die IVH verantwortlich gemacht werden. Dies zeigt sich am Beispiel der Prolongation, bei welcher die Frühgeborenen mit IVH, die länger prolongiert worden sind (frühere und längere tokolytische Behandlung), auch früher intrauterin stationär aufgenommen und auch früher geboren worden sind. Als weiteres Beispiel dient der Kopfumfang, welcher maßgeblich vom Alter des Kindes abhängt.

Viele der untersuchten Parameter sind bereits anderweitig untersucht worden. Daher gibt es einige stützende und einige kontroverse Ergebnisse. Die nachfolgenden beiden Merkmale wurden bislang in keinen oder keinen vergleichbaren Studien mit IVHs in Verbindung gebracht und könnten in größer angelegten Erhebungen untersucht werden: Es handelt sich um die Verabreichungsdauer von Indometacin und das Antibiotikum Ciprofloxacin. Letzteres bietet zum Beispiel, vor allem im Hinblick auf die allgemeinen Nebenwirkungen, einen Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen. Letztendlich eignet sich zudem das in einer kleineren Studie unauffällige Merkmal des Abstandes zwischen letzter Kortikosteroidgabe und Entbindung als Basis zur weiteren Forschung.

6 Literatur

1. Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Martius G, Hrsg. Gynäkologie und Geburtshilfe: Sicher durch Studium und Praxis. 4., aktualisierte und korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2001.
2. Speer C, Gahr M. Pädiatrie. 3., vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10331050>.
3. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
4. Medizinische Fachredaktion Pschyrembel, Hrsg. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 267., neu bearbeitete Auflage. Berlin, Boston: Walter De Gruyter GmbH; 2017 [Stand: 09.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/>.
5. Herting E. Frühgeborene. In: Jorch G, Hübler A, Hrsg. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen : 460 Abbildungen 187 Tabellen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 70–6 [Stand: 11.11.2022].
6. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 2009; 123(3):1037–44. doi: 10.1542/peds.2008-1162.
7. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 2007; 120(4):793–804. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908767/>.
8. Robel-Tillig E. Perinatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen. In: Jorch G, Hübler A, Hrsg. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen : 460 Abbildungen 187 Tabellen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 490–2 [Stand: 11.11.2022].
9. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G. Entwicklung extrem unreifer Frühgeborener: Ergebnisse des Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekts. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(51-52):871–8 [Stand: 24.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/184885/Entwicklung-extrem-unreifer-Fruehgeborener>.

10. Ehlen M. Klinikstandards für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. 1. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
11. Moser M. Lokalisation und Ausdehnung von intrakraniellen Blutungen bei Frühgeborenen als Einflussfaktoren auf den Verlauf der posthaemorrhagischen Ventrikeldilatation [Dissertation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 1998.
12. Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1976; 51(9):651–9. doi: 10.1136/adc.51.9.651.
13. Sotrel A, Lorenzo AV. Ultrastructure of blood vessels in the ganglionic eminence of premature rabbits with spontaneous germinal matrix hemorrhages. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989; 48(4):462–82. doi: 10.1097/00005072-198907000-00007.
14. Szymonowicz W, Schafler K, Cussen LJ, Yu VY. Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 1984; 59(7):637–42. doi: 10.1136/adc.59.7.637.
15. Muntau Ac. Intensivkurs Pädiatrie. 6. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2011.
16. Roll C. Neurologie: Hirnblutungen. In: Genzel-Boroviczény O, Roos R, Hrsg. Checkliste Neonatologie. 5., Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015. S. 383–8 (Checklisten der aktuellen Medizin Begründet von F. Largiader, A. Sturm, O. Wick) [Stand: 08.11.2022].
17. Deeg K-H, Hofmann V, Hoyer PF. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
18. Deeg K-H, Staudt F, Rohden Lv. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall Med* 1999; 20(4):165–70. doi: 10.1055/s-1999-8898.
19. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67(1):1–8. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
20. Reeder JD, Sanders RC. Ventriculitis in the neonate: recognition by sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4(1):37–41.
21. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1):e590-5. doi: 10.1542/peds.111.5.e590.

22. Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 176(2):275–81. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70485-X.
23. Hatzinger R, Nagel H. *Statistik mit SPSS: Fallbeispiele und Methoden*. 2., aktualisierte Aufl. München: Pearson, Higher Education; 2013. (Always learning).
24. Krickhahn T. *Statistik Für Naturwissenschaftler Für Dummies*. Newark: John Wiley & Sons Incorporated; 2017. (Für Dummies Ser). Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=4790659>.
25. Budrich B, Keller D, Schmidt L. *Wie schreibe ich eine Doktorarbeit?* 2. Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
26. Zeitverlag Gerd Bucerius GmbH & Co. KG. Statistisches Bundesamt: Immer mehr Frauen sind beim ersten Kind über 30 Jahre alt | ZEIT ONLINE; 2019 [Stand: 21.02.2020]. Verfügbar unter: <https://www.zeit.de/gesellschaft/familie/2019-12/statistisches-bundesamt-geburten-mutterschaft-familie-mikozensus?print>.
27. Übersicht Kleinwuchsformen / VKM Selbsthilfe / Kleinwuchs.de; 2022 [Stand: 13.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.kleinwuchs.de/kleinwuchs/kleinwuchsformen/uebersicht/>.
28. Statista GmbH. Blutgruppen - Verteilung in Deutschland 2012 | Statista; 2020 [Stand: 28.02.2020]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/251308/umfrage/verteilung-der-blutgruppen-in-deutschland/>.
29. Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH. Verteilung der Blutgruppen - Blutspendedienst des BRK; 2020 [Stand: 28.02.2020]. Verfügbar unter: <https://www.blutspendedienst.com/blutspende/blut-blutgruppen/verteilung-der-blutgruppen>.
30. Berger R, Blauert C. Lungenreifeinduktion- eine Erfolgsstory. *Frauenarzt* 2010; 51:48–55.
31. Eppinger M, Müller M. *Pädiatrie für Studium und Praxis: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*. 2. Aufl., [Jahrgang] 2015. Breisach am Rhein: Med. Verl.- und Informationsdienste; 2014.

32. Das neugeborene Kind - Wissen für Mediziner; 2020 [Stand: 20.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Das_neugeborene_Kind.
33. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst* 2012; 28(12):2077–84. doi: 10.1007/s00381-012-1875-9.
34. Amboss GmbH. Schwangerschaft - Wissen für Mediziner: Risikoschwangerschaft; 2020 [Stand: 04.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/Schwangerschaft>.
35. Döring GK, Hoßfeld CG, Kruis W. Das Risiko für Mutter und Kind bei „alten Erstgebärenden“: Deutscher Ärzteverlag GmbH; 1975 [Stand: 04.03.2020].
36. Khodapanahandeh F, Khosravi N, Larijani T. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran. *Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50(3).
37. Chen B, Basil JB, Schefft GL, Cole FS, Sadovsky Y. Antenatal steroids and intraventricular hemorrhage after premature rupture of membranes at 24-28 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1997; 14(3):171–6. doi: 10.1055/s-2007-994121.
38. Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee SK et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? *Obstetrics & Gynecology* 2011; 118(4):872–7.
39. Pai VV, Carmichael SL, Kan P, Leonard SA, Lee HC. Maternal body mass index and risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Res* 2018; 83(6):1146–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624572/>.
40. Statista. Übergewicht - Anteil Erwachsene nach Ländern 2019 | Statista: Statista GmbH; 2022 [Stand: 05.11.2022]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1078445/umfrage/anteil-uebergewichtiger-erwachsene-in-ausgewaehlten-oecd-laendern/>.
41. Müller D. Komplexe Fehlbildungen. In: Jorch G, Hübler A, Hrsg. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen : 460 Abbildungen 187 Tabellen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 626.
42. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB, Hay AWM, White KLM et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth

- outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68(6):542–9. doi: 10.1136/jech-2013-202934.
43. Aliyu MH, Lynch O'N, Belogolovkin V, Zoorob R, Salihu HM. Maternal alcohol use and medically indicated vs. spontaneous preterm birth outcomes: a population-based study. *Eur J Public Health* 2010; 20(5):582–7. doi: 10.1093/eurpub/ckq036.
 44. Weile LKK, Hegaard HK, Wu C, Tabor A, Wolf HT, Kesmodel US et al. Alcohol Intake in Early Pregnancy and Spontaneous Preterm Birth: A Cohort Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2020; 44(2):511–21. doi: 10.1111/acer.14257.
 45. Wagura P, Wasunna A, Laving A, Wamalwa D, Ng'ang'a P. Prevalence and factors associated with preterm birth at kenyatta national hospital. *BMC Pregnancy Child-birth* 2018; 18(1):107. doi: 10.1186/s12884-018-1740-2.
 46. Holzman C, Paneth N, Little R, Pinto-Martin J. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. Neonatal Brain Hemorrhage Study Team. *Pediatrics* 1995; 95(1):66–73.
 47. Smith LK, Draper ES, Evans TA, Field DJ, Johnson SJ, Manktelow BN et al. Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(6):F486-91. doi: 10.1136/archdischild-2014-307265.
 48. Crane JMG, Keough M, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG* 2011; 118(7):865–71. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02941.x.
 49. Tully HM, Capote RT, Saltzman BS. Maternal and infant factors associated with infancy-onset hydrocephalus in Washington State. *Pediatr Neurol* 2015; 52(3):320–5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.030.
 50. Krispin E, Danieli-Gruber S, Hadar E, Gingold A, Wiznitzer A, Tenenbaum-Gavish K. Primary, secondary, and tertiary preventions of preterm birth with cervical cerclage. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(2):305–12. doi: 10.1007/s00404-019-05184-y.
 51. Arad I, Baras M, Gofin R, Bar-Oz B, Peleg O. Does parity affect the neonatal outcome of very-low-birth-weight infants ? *European journal of obstetrics, gynecology,*

- and reproductive biology 2001; 94(2):283–8. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00308-0.
52. Khalessi N, Farahani Z, Shariat M, Rezaeizadeh G. Risk factors of intracranial hemorrhage in premature neonates. *Acta medica Iranica* 2014; 52(9):687–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421841/>.
 53. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 216(5):518.e1-518.e12.
 54. Winckel U. Schwangerschaftsverlängerung vor 32+0 Schwangerschaftswochen: Nutzen und Risiken [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2010.
 55. Ancel P-Y, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193(1):178–84. doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.057.
 56. Adams DM, Sholl JS, Haney EI, Russell TL, Silver RK. Perinatal outcome associated with outpatient management of triplet pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 178(4):843–7.
 57. Duan R, Xu X, Wang X, Yu H. Perinatal outcome in women with bacterial sepsis: A cross-sectional study from West China. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(44):e17751. doi: 10.1097/MD.00000000000017751.
 58. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(31):e16665. doi: 10.1097/MD.00000000000016665.
 59. Rittenschober-Böhm J, Habermüller T, Waldhoer T, Fuiko R, Schulz SM, Pimpel B et al. Maternal Vaginal *Ureaplasma* spp. Colonization in Early Pregnancy Is Associated with Adverse Short- and Long-Term Outcome of Very Preterm Infants. *Children (Basel)* 2021; 8(4). doi: 10.3390/children8040276.

60. Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczény O, Wolff C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. *Infection* 1997; 25(5):286–91. doi: 10.1007/BF01720398.
61. Kasper DC, Mechtler TP, Böhm J, Petricevic L, Gleiss A, Spargser J et al. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med* 2011; 39(3):331–6. doi: 10.1515/jpm.2011.022.
62. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun C-CJ, Rodriguez A, Fairchild KD. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol* 2008; 28(11):759–65. doi: 10.1038/jp.2008.98.
63. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 183(4):810–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035318/>.
64. Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(8):926–33. doi: 10.1111/aogs.12905.
65. Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2010; 27(8):631–40. doi: 10.1055/s-0030-1249366.
66. Serdar Kutuk M, Bastug O, Ozdemir A, Adnan Ozturk M, Tuncay Ozgun M, Basbug M et al. Relationship between maternal c-reactive protein level and neonatal outcome in patients with preterm premature rupture of membranes treated with Ampicillin and Azithromycin. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36(6):772–7. doi: 10.3109/01443615.2016.1162772.
67. Peeples ES, Strandjord TP, Juul SE. Evaluating an Association between Ampicillin and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Neuropediatrics* 2016; 47(4):221–5. doi: 10.1055/s-0036-1583182.

68. Aktories, Klaus: Förstermann, Ulrich, Hofmann F, Starke K, Hrsg. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 10. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag in Elsevier GmbH; 2009.
69. Jung B. BfArM: Neue Zulassungsbeschränkungen für Ciprofloxacin und Co. – was ändert sich?: DAZ.online; 2019 [Stand: 17.11.2021].
70. Borsch J. Rote-Hand-Brief: Aortenaneurysmen unter Fluorchinolonen: DAZ.online; 2018 [Stand: 17.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apothecker-zeitung.de/news/artikel/2018/10/26/aortenaneurysmen-unter-fluorchinolonen>.
71. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; 212(4):505.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1091.
72. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 197(5):486.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.019.
73. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6):CD008991. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586127/>.
74. Roman A, Rochelson B, Martinelli P, Saccone G, Harris K, Zork N et al. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 215(1):98.e1-98.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.172.
75. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J* 2006; 47(3):393–8. doi: 10.3349/ymj.2006.47.3.393.
76. Osmanağaoğlu MA, Erdoğan I, Zengin U, Bozkaya H. Comparison between HELLP syndrome, chronic hypertension, and superimposed preeclampsia on chronic hypertension without HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2004; 32(6):481–5. doi: 10.1515/JPM.2004.132.

77. Sloane AJ, Flannery DD, Lafferty M, Jensen EA, Dysart K, Cook A et al. Hypertensive disorders during pregnancy are associated with reduced severe intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2019; 39(8):1125–30. doi: 10.1038/s41372-019-0413-y.
78. Spiegler J, Stichtenoth G, Weichert J, König IR, Schlaud M, V D Wense A et al. Pregnancy risk factors for very premature delivery: what role do hypertension, obesity and diabetes play? *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(1):57–64. doi: 10.1007/s00404-013-2739-6.
79. Persson M, Shah PS, Rusconi F, Reichman B, Modi N, Kusuda S et al. Association of Maternal Diabetes With Neonatal Outcomes of Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants: An International Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2018; 172(9):867–75. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1811.
80. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risikofaktoren assoziiert mit intraventrikulärer Hirnblutung bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 28 Schwangerschaftswochen. *Klin Padiatr* 2016; 228(5):245–50. doi: 10.1055/s-0042-111689.
81. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000065. doi: 10.1002/14651858.CD000065.
82. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, Blondel B, Künzel W, Cuttini M et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod* 2010; 25(4):1035–43. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/humrep/article/25/4/1035/696834>.
83. Ziadeh SM. The outcome of triplet versus twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50(2):96–9. doi: 10.1159/000010290.
84. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 2012; 120(3):560–4. doi: 10.1097/AOG.0b013e318265b16c.
85. Zhu J-J, Bao Y-Y, Zhang G-L, Ma L-X, Wu M-Y. No relationship between mode of delivery and neonatal mortality and neurodevelopment in very low birth weight infants aged two years. *World J Pediatr* 2014; 10(3):227–31. doi: 10.1007/s12519-014-0497-6.

86. Ljustina S, Berisavac II, Berisavac M, Kovacević-Vukolić L, Velicković-Aleksić V, Marković N. Analysis of intracranial hemorrhage grade in preterm singleton pregnancies delivered vaginally or by cesarean section. *Vojnosanitetski pregled* 2013; 70(3):255–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23607235/>.
87. Vakrilova L, Emilova Z, Slüncheva B, Dimitrov A, Nikolov A, Iarūkova N. Vliianie na nachina na rodorazreshenie vŭrkhu izkhoda i prognozata pri novorodeni s ekstremno nisko teglo [Problems and outcome in extremely low birth weight newborns, depending on the mode of delivery]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2002; 41(2):24–7.
88. Deulofeut R, Sola A, Lee B, Buchter S, Rahman M, Rogido M. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3):525–31. doi: 10.1097/01.AOG.0000154156.51578.50.
89. Locatelli A, Vergani P, Ghidini A, Assi F, Bonardi C, Pezzullo JC et al. Duration of labor and risk of cerebral white-matter damage in very preterm infants who are delivered with intrauterine infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193(3 Pt 2):928–32. doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.063.
90. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A. Risikoadjustierte Hirnblutungsraten bei sehr kleinen Frühgeborenen: Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(31-32):527–33 [Stand: 03.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/128044/Risikoadjustierte-Hirnblutungsraaten-bei-sehr-kleinen-Fruehgeborenen>.
91. Konrad D, Amato M. Neurosonographische Befunde von Frühgeborenen und Frühmangelgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. *Klin Padiatr* 1992; 204(5):362–7. Verfügbar unter: <https://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2015/7162/pdf/Dissertation.pdf>.
92. Hohmann MM. Haben die Einführung von strenger Rückenlagerung über 72 Stunden und die pränatale Steroidverabreichung Einfluss auf die Inzidenz von intraventriculärer Hirnblutung bei Frühgeborenen unter 1500 g? Kiel: Christian-Albrechts-Universität Kiel; 2017.
93. Zakaraia I, Vogtmann C, Knüpfer M, Stepan H, Thome U. Zur Bedeutung geburtsassoziierter Faktoren für die Entstehung intraventriculärer Blutungen bei

- Frühgeborenen. *Klin Padiatr* 2010; 222(S 01). Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1261585>.
94. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(2):F192-F198. doi: 10.1136/archdischild-2017-314171.
95. Ahn SY, Shim S-Y, Sung IK. Intraventricular Hemorrhage and Post Hemorrhagic Hydrocephalus among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci* 2015; 30 Suppl 1:S52-8. doi: 10.3346/jkms.2015.30.S1.S52.
96. Ondang G. Die Entwicklung ehemaliger Frühgeborener ohne infantile Cerebralparese im Jugend- und Erwachsenenalter. Hamburg: Universität Hamburg-Eppendorf; 2014.
97. Müller WD, Urlesberger B. Correlation of ventricular size and head circumference after severe intra-periventricular haemorrhage in preterm infants. *Childs Nerv Syst* 1992; 8(1):33–5.
98. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center. Intraventricular Hemorrhage (IVH): Intensive Care Nursery House Staff Manual; 2004 [Stand: 19.11.2021]. Verfügbar unter: file:///C:/Users/meier/AppData/Local/Temp/49_IntraventricularHem.pdf.
99. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics* 1978; 92(4):529–34.
100. Chiriboga CA, Kuban KCK, Durkin M, Hinton V, Kuhn L, Sanocka U et al. Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(12):796–801.
101. Mazouri A, Massahi M, Khalesi N, Asl LY, Kashaki M. Investigation of the relationship between umbilical cord pH and intraventricular hemorrhage of infants delivered preterm. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2019; 65(5):647–56. doi: 10.1590/1806-9282.65.5.647.

102. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst* 2018; 34(11):2215–22. doi: 10.1007/s00381-018-3868-9.
103. Victory R, Penava D, Silva Od, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 189(3):803–7. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00974-8.
104. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Deutsches Ärzteblatt: Archiv "Risikoadjustierte Hirnblutungsraten bei sehr kleinen Frühgeborenen" (06.08.2012); 2020 [Stand: 03.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=128044>.
105. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018; 116:1–8.
106. Nusser S. Retrospektive Analyse peri- und postpartaler Risikofaktoren für Hirnblutungen in einem Ulmer Kollektiv von Frühgeborenen kleiner gleich 28 Schwangerschaftswochen [Dissertation]. Ulm: Universität Ulm; 2015.

7 Danksagung

Von Herzen danke ich Frau Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel für die großartige fachliche Betreuung und Unterstützung sowie die grenzenlose Geduld während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit - auch während ihres wohlverdienten Ruhestands. Ohne ihrem wertvollen persönlichen Rat und ihren Impulsen wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Sebastian Kerzel für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt dem Biometriker Herrn Florian Zeman, für die fachliche Betreuung und Unterstützung im statistischen Bereich sowie die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Herzlich danke ich außerdem Frau Mann und den Mitarbeitern an der Ambulanzanmeldung für die Überlassung ihrer Arbeitsplätze, die mütterliche Umsorgung während der Datensammlung, für die Hilfe bei Problemen mit den Computerprogrammen und das Lächeln, das sie mir zwischendurch immer wieder auf die Lippen gezaubert haben.

Ich danke allen meinen Freunden, v.a. Denise und Judith, die mich seit Beginn des Medizinstudiums unterstützen, immer ein offenes Ohr haben und die mir u.a. mit dem kritischen Lesen des Manuskripts wesentlich geholfen haben. Außerdem danke ich Christina, Marina und meinen treuen Freunden aus dem BWL-Studium, Darja, Daria und Alexandra, für die Begleitung in Höhen und Tiefen und den Antrieb zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Familie, die immer für mich da ist, die mir so viel ermöglicht und immer an mich geglaubt hat, danke ich von ganzem Herzen für ihre Unterstützung, Geduld und für alle lieben, aufmunternden Worte. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir beigebracht haben durchzuhalten und, dass man alles schaffen kann, wenn man es nur möchte. Papa, ich trage dich stets in meinem Herzen!

Für Gregor, der mir ein Fels in der Brandung ist.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 28.10.2023

Nadine Martina Meier