

Kinderklinik und Poliklinik München Schwabing
der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

**Einfluß pathologischer pränataler Dopplerflußmessungen in
der Arteria umbilicalis auf Morbidität und Mortalität von
Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen**

Michaela Focks

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. J. K. Peters

2. Univ.-Prof. Dr. K.-Th. M. Schneider

Die Dissertation wurde am 26.11.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 05.05.2004 angenommen.

Danksagung:

Bei Herrn Professor Dr. med. J. Peters bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des Themas. Herrn Professor Dr. med. K.T.M. Schneider danke ich für die Überlassung der Daten. Bei Frau Oberärztin Dr. med. A. Zimmermann möchte ich mich für die ständige, intensive und aufmunternde Unterstützung und Betreuung während der gesamten Arbeit bedanken. Frau R. Busch (Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München) danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

A Inhaltsverzeichnis

A	<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>1</u>
B	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>4</u>
C	<u>Abbildungsverzeichnis.....</u>	<u>6</u>
D	<u>Tabellenverzeichnis.....</u>	<u>6</u>
1	<u>Einleitung</u>	<u>8</u>
2	<u>Definition, Methodik, Material</u>	<u>9</u>
2.1	Allgemeines.....	9
2.2	Patienten	10
2.3	Farbkodierte Dopplersonographie	11
2.4	Statistik.....	13
2.4.1	Auswahl des statistischen Verfahrens.....	13
2.4.2	Beschreibung des χ^2 -Tests	14
2.4.3	Darstellung der statistischen Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit....	14
2.5	Erfaßte Patientendaten	16
2.5.1	Entbindungsdaten.....	16
2.5.1.1	Errechneter Geburtstermin	16
2.5.1.2	Schwangerschaftswoche	16
2.5.1.3	Entbindungsindikation	17
2.5.1.4	Entbindungsmodus	17
2.5.1.5	Nabelarterien-pH	17
2.5.1.6	Apgar-Werte.....	18
2.5.1.7	Geburtsgewicht.....	18
2.5.2	Lunge	19
2.5.2.1	Pränatale Steroidgabe.....	19
2.5.2.2	Atemnotsyndrom	19
2.5.2.3	Sauerstoff-Bedarf.....	21
2.5.2.4	Rachen-CPAP.....	21
2.5.2.5	Beatmung	22
2.5.2.6	Surfactant	22
2.5.2.7	Pneumothorax.....	22
2.5.2.8	Lungenblutung.....	23
2.5.3	Gastrointestinaltrakt.....	23
2.5.3.1	Ernährung.....	23
2.5.3.2	Nekrotisierende Enterokolitis.....	24
2.5.3.3	Diagnostik und Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis.....	25

2.5.4	<i>Infektion</i>	26
2.5.5	<i>Blutbild</i>	28
2.5.5.1	Leukopenie	28
2.5.5.2	Thrombozytopenie.....	29
2.5.6	<i>Herz-Kreislauf-System</i>	29
2.5.6.1	Persistierender Ductus arteriosus (PDA)	29
2.5.6.2	Kreislaufregulationsstörungen.....	30
2.5.7	<i>Augen</i>	31
2.5.7.1	Retinopathia praematurorum (ROP).....	31
2.5.8	<i>Neurologie</i>	32
2.5.8.1	Intrakranielle Blutung (ICH).....	32
2.5.8.2	Posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD).....	33
2.5.8.3	Periventrikuläre Leukomalazie (PVL).....	34
2.5.8.4	Neurologische Auffälligkeiten	34
2.5.9	<i>Entlassungsdaten</i>	35
2.5.9.1	Entlassungstermin.....	35
2.5.9.2	Perzentilwerte für Gewicht, Länge, Kopfumfang.....	36
2.5.10	<i>Mortalität</i>	36
3	<u>Auswertung</u>	37
3.1	Charakteristik der Doppleruntersuchungen	37
3.2	Entbindungsdaten	38
3.2.1	<i>Schwangerschaftswochen</i>	38
3.2.2	<i>Entbindungsindikation</i>	38
3.2.3	<i>Entbindungsmodus</i>	39
3.2.4	<i>Nabelarterien-pH</i>	40
3.2.5	<i>APGAR</i>	40
3.2.6	<i>Geburtsgewicht</i>	41
3.3	Lunge	43
3.3.1	<i>Pränatale Steroidgabe</i>	43
3.3.2	<i>Atemnotsyndrom (ANS) und ANS-Grad</i>	43
3.3.3	<i>Sauerstoffbedarf</i>	44
3.3.4	<i>Atemhilfe über Rachentubus</i>	45
3.3.5	<i>Beatmung und Beatmungsdauer in Tagen</i>	45
3.3.6	<i>Surfactant</i>	46
3.3.7	<i>Pneumothorax</i>	47
3.3.8	<i>Lungenblutung</i>	47
3.4	Gastrointestinaltrakt:	47
3.4.1	<i>Ernährung</i>	47
3.4.2	<i>Diagnostik und Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis</i>	48
3.5	Infektion	50
3.6	Blutbild	51
3.6.1	<i>Leukopenie</i>	51
3.6.2	<i>Thrombozytopenie</i>	52
3.7	Herz-Kreislauf-System	52
3.7.1	<i>Persistierender Ductus arteriosus (PDA)</i>	52
3.7.2	<i>Kreislaufregulationsstörungen</i>	54
3.8	Augen	55
3.8.1	<i>Retinopathia praematurorum (ROP)</i>	55
3.8.2	<i>Kryopexie oder Laserkoagulation</i>	56
3.9	Neurologie	57

3.9.1	<i>Intracerebrale Blutung (ICH)</i>	57
3.9.2	<i>Posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD)</i>	58
3.9.3	<i>Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)</i>	58
3.9.4	<i>Neurologische Auffälligkeiten</i>	59
3.10	Entlassungsdaten	60
3.10.1	<i>Entlassungstermin</i>	60
3.10.2	<i>Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Entlassung</i>	60
3.10.3	<i>Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang</i>	62
3.11	Tod	63
3.11.1	<i>Tod</i>	63
3.11.2	<i>Todesursache</i>	64
4	<u>Diskussion</u>	64
5	<u>Fazit</u>	78
6	<u>Zusammenfassung</u>	79
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	81

B Abkürzungsverzeichnis

AZ	Allgemeinzustand
AGA	Appropriate for gestational age
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Chi-Test	Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest
CP	Cerebralparese
CPAP	continuous positive airway pressure
CTG	Cardiotokogramm
d	dies (Tage)
ELBW	extremely low birth weight
ET	Errechneter Termin
G	Gramm
GG	Geburtsgewicht
G/l	Giga pro Liter
HK	Herz-Kreislauf
ICH	intracranial hemorrhage
IGF ₁	insulin like growth factor
IgG	Immunglobulin G
LBW	low birth weight
LGA	large for gestational age
N	Normal
NapH	Nabelarterien-pH
NEC	necrotising enterocolitis, nekrotisierende Enterokolitis
P	pathologisch
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	positive end-expiratory pressure
PHVD	posthämorrhagische Ventrikeldilatation
PVL	periventriculäre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrome

RI	resistance index
ROP	retinopathy of prematurity
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
Stabw.	Standardabweichung
Tab	Tabelle
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLBW	very low birth weight
ZNS	Zentralnervensystem

C Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung einer Doppler-Strömungskurve der Arteria umbilicalis.....	12
Abbildung 2: Übersicht über die Ergebnisse des Chi-Tests	77

D Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel einer Auswertung bei nominal-skalierten Merkmalen.....	15
Tabelle 2: Beispiel einer Auswertung bei kardinal-skalierten Merkmalen.....	15
Tabelle 3: Charakteristik der Doppleruntersuchungen der zwei Gruppen.....	37
Tabelle 4: Ergebnisse zum Parameter Schwangerschaftswoche	38
Tabelle 5: Ergebnisse zum Parameter Entbindungsindikation.....	39
Tabelle 6: Ergebnisse zum Parameter Entbindungsmodus	40
Tabelle 7: Ergebnisse zum Parameter Nabelarterien-pH.....	40
Tabelle 8: Ergebnisse zum Parameter APGAR.....	41
Tabelle 9: Ergebnisse zum Parameter Geburtsgewicht	41
Tabelle 10: Ergebnisse zum Parameter Geburtsgewichtspertzile.....	42
Tabelle 11: Ergebnisse zum Parameter Längenpertzile	42
Tabelle 12: Ergebnisse zum Parameter Kopfumfangpertzile	42
Tabelle 13: Ergebnisse zum Parameter pränatale Steroidgabe	43
Tabelle 14: Ergebnisse zum Parameter ANS und Schweregrad des ANS.....	44
Tabelle 15: Ergebnisse zum Parameter Sauerstoffbedarf und Dauer des Sauerstoffbedarfs	44
Tabelle 16: Ergebnisse zum Parameter Atemhilfe über Rachentubus.....	45
Tabelle 17: Ergebnisse zum Parameter Beatmung und Beatmungsdauer	46
Tabelle 18: Ergebnisse zum Parameter Surfactantsubstitution bei erfolgter Beatmung	46
Tabelle 19: Ergebnisse zum Parameter Pneumothorax	47
Tabelle 20: Ergebnisse zum Parameter Lungenblutung	47
Tabelle 21: Ergebnisse zum Parameter abgeschlossener oraler Nahrungsaufbau	48
Tabelle 22: Ergebnisse zum Parameter Notwendigkeit von Darmspülungen.....	49
Tabelle 23: Ergebnisse zum Parameter Magenreste.....	49
Tabelle 24: Ergebnisse zum Parameter Röntgen Abdomen.....	49
Tabelle 25 : Ergebnisse zum Parameter Nachweis von okkultem Blut im Stuhl.....	49
Tabelle 26: Ergebnisse zum Parameter Operation der NEC.....	50
Tabelle 27: Ergebnisse zum Parameter NEC als Todesursache.....	50
Tabelle 28: Ergebnisse zum Parameter Infektion.....	51
Tabelle 29: Ergebnisse zum Parameter Leukopenie.....	52
Tabelle 30: Ergebnisse zum Parameter Thrombozytopenie	52
Tabelle 31: Ergebnisse zum Parameter Persistierender Ductus arteriosus	53
Tabelle 32: Ergebnisse zum Parameter Persistierender Ductus arteriosus, hämodynamisch wirksam	53
Tabelle 33: Ergebnisse zum Parameter PDA-Therapie durch Flüssigkeitsrestriktion ...	53
Tabelle 34: Ergebnisse zum Parameter PDA-Therapie mittels Indometacin	54
Tabelle 35: Ergebnisse zum Parameter Operativer Ductusverschluß	54
Tabelle 36: Ergebnisse zum Parameter Kreislaufregulationsstörungen	54
Tabelle 37: Erfasste Kreislaufregulationsstörungen.....	55

Tabelle 38: Ergebnisse zum Parameter Therapie mit Volumen.....	55
Tabelle 39: Ergebnisse zum Parameter Therapie mit Katecholaminen.....	55
Tabelle 40: Ergebnisse zum Parameter ROP	56
Tabelle 41: Ergebnisse zum Parameter maximaler ROP-Grad.....	56
Tabelle 42: Ergebnisse zum Parameter Kryopexie oder Laserkoagulation	57
Tabelle 43: Ergebnisse zum Parameter ROP-Grad bei Entlassung	57
Tabelle 44: Ergebnisse zum Parameter Intracerebrale Blutung (ICH).....	58
Tabelle 45: Ergebnisse zum Parameter ICH-Grad	58
Tabelle 46: Ergebnisse zum Parameter PHVD	58
Tabelle 47: Ergebnisse zum Parameter PVL	59
Tabelle 48: Ergebnisse zum Parameter neurologische Auffälligkeiten.....	59
Tabelle 49: Erfassung der neurologischen Auffälligkeiten im Einzelnen	60
Tabelle 50: Ergebnisse zum Parameter Entlassungstermin	60
Tabelle 51: Ergebnisse zum Parameter Entlassungsgewicht	61
Tabelle 52: Ergebnisse zum Parameter Gewichtspersentile bei Entlassung.....	61
Tabelle 53: Ergebnisse zum Parameter Längenpersentile bei Entlassung.....	62
Tabelle 54: Ergebnisse zum Parameter Kopfumfangspersentile bei Entlassung	62
Tabelle 55: Übersicht über die Gewichtsentwicklung	63
Tabelle 56: Übersicht über die Entwicklung der Länge	63
Tabelle 57: Übersicht über die Entwicklung des Kopfumfangs	63
Tabelle 58: Ergebnisse zum Parameter Tod.....	63
Tabelle 59: Erfasste Todesursachen	64

1 Einleitung

Die Kenntnis der Risikofaktoren und möglichst zuverlässige Überwachungsmethoden während einer Risikoschwangerschaft ermöglichen eine Steigerung der Überlebenschance insbesondere für sehr kleine Frühgeborene [62].

Durch zunehmend präzisere vorgeburtliche Untersuchungen und Diagnosestellung kann erkannt werden, ob eine fetale Gefährdung zu einer vorzeitigen Entbindung führt, oder ob unter engmaschiger Kontrolle die Entbindung verzögert werden kann. Denn auch wenn dank der modernen Technik der neonatologischen Intensivmedizin immer kleinere und unreifere Kinder außerhalb des Uterus überleben können, bleibt die Verlängerung der Schwangerschaft mit dem Bestreben der Reifegewinnung für das ungeborene Kind und die damit einhergehende Reduktion der postnatalen Komplikationen oberstes Ziel.

Detaillierte Informationen über den intrauterinen Zustand des Feten zu erhalten, stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Mittels Sonographie können morphologische Auffälligkeiten wie verzögertes Wachstum oder Fehlbildungen erkannt werden. Eine Möglichkeit, differenzialdiagnostische Hinweise auf eine Beeinträchtigung im fetoplazentaren Kreislauf zu erhalten, bietet die Dopplersonographie. Die Festlegung des idealen Entbindungszeitpunktes erfolgt unter Nutzung aller zur Verfügung stehenden Überwachungsmethoden. Die Dopplersonographie ist zwar nicht zur primären Diagnose von Fehlbildungen und fetalen Erkrankungen geeignet, jedoch sehr gut zur Überwachung von Risikoschwangerschaften. Sie dient damit zur frühen und verlässlichen Beurteilung der Gefährdung des Feten in der Schwangerschaft und ermöglicht die daraus resultierenden Konsequenzen. Auf eine so erkannte fetale Gefährdung kann mit einer engmaschigen Überwachung unter ambulanten oder stationären Bedingungen und in Abhängigkeit vom Gestationsalter und fetaler sowie mütterlicher Gefährdung mit der Beendigung der Schwangerschaft reagiert werden. Zumindest in präselektionierten Risikokollektiven gelingt es, die Zahl der intrauterinen Todesfälle und neuromotorischen Störungen signifikant auf die Hälfte zu reduzieren. [50, S. 155]

Nicht auszuschließen ist jedoch, daß eine Verlängerung der Schwangerschaft bei grenzwertig oder sicher abweichender Blutversorgung des Kindes eine Erhöhung nachgeburtlicher Komplikationen zur Folge haben könnte. Denkbar wäre dies durch redu-

zierte diastolische Perfusion im Bereich des Gehirnes, des Darmes, der Nieren oder der Lungen.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit soll am Krankengut der Neugeborenenintensivstation des Klinikums rechts der Isar untersucht werden, ob Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen mit dopplersonographisch erfaßten pathologischen Blutflußmustern vor Geburt gegenüber Frühgeborenen mit normalen pränatalen Dopplersonographiebefunden eine erhöht Morbidität und Mortalität aufweisen.

2 Definition, Methodik, Material

2.1 Allgemeines

- *Zeitraum und Patientenkollektiv* In die vorliegende retrospektive Fallanalyse wurden Daten von Frühgeborenen unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen eingeschlossen, bei denen in der Perinatologischen Abteilung der Frauenklinik rechts der Isar vorgeburtlich mindestens eine Doppleruntersuchung durchgeführt wurde und die nach der Geburt im Zeitraum 1.1.1997 bis 30.6.1999 auf der Neugeborenenintensivstation des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Daten vor 1997 wurde nicht verwertet, da eine andere Art der Dopplerdatenerfassung verwendet wurde und somit ein Datenvergleich nicht möglich ist. In die Untersuchung wurden nur Neugeborene aufgenommen, deren Daten bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung in die häusliche Betreuung lückenlos zur Verfügung standen. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von n=65 untersuchten Kindern. Nach Abschluß der Akutbehandlung wurden die Patienten in der Regel auf die Frühgeborenenstation der Kinderklinik Schwabing der Technischen Universität weiterverlegt und von dort in die häusliche Pflege entlassen.

Bei den Schwangeren wurden zwischen ein bis siebzehn Doppleruntersuchungen im Zeitraum zwischen der 20. und der 32. Schwangerschaftswoche durchgeführt.

- *Datenerhebung* Ausgehend vom Ergebnis der pränatalen Doppleruntersuchung wurden die Daten der Frühgeborenen mit normalem, d.h. ausschließlich unauffälligem Dopplerbefund (N), der Gruppe der Frühgeborenen mit pathologischem Doppler (P) gegenübergestellt. Dabei wurden in die Gruppe der pathologischen Dopplerbefunde (P) diejenigen Kinder aufgenommen, deren Dopplerwerte – wie in Kapitel 2.3 ausführlich

beschrieben – mindestens einmal im pathologischen Bereich eines pathologischen Resistenzindex der Arteria umbilicalis lagen, oder die ein hochpathologisches Flußmuster wie „zero flow“, „reverse flow“ oder „brain sparing“ – Effekt aufwiesen.

2.2 Patienten

Als reife Neugeborene werden Kinder bezeichnet, die mit einem Gestationsalter von 259 bis 293 Tagen (vollendete 37 bis 41 Wochen) zur Welt kommen. Das Gestationsalter bezeichnet die Zeit vom ersten Tag der letzten normalen mütterlichen Regelblutung bis zum momentanen Stand der Schwangerschaft. Die Tragzeit beträgt normalerweise ca. 280 Tage. Frühgeborene sind definiert als Kinder mit einem Gestationsalter von weniger als 259 Tage (weniger als 37 vollendete Wochen) nach der letzten mütterlichen Regelblutung. Man unterscheidet zwischen Frühgeburten mit vorausgegangenem Symptomen einer drohenden Frühgeburt wie vorzeitiger Blasensprung oder vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburten als Folge einer auf Grund mütterlicher oder kindlicher Pathologie indizierten Schwangerschaftsbeendigung. Bei den Frühgeburten vor 32 Schwangerschaftswochen macht der Anteil der indizierten vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen mehr als 50% aus [54, S. 471]. Es kommen zahlreiche Ursachen für die Frühgeburlichkeit in Betracht, die isoliert oder kombiniert vorkommen können. Zu den häufigen Ursachen zählen Plazentopathologien und Infektionen. Durch die in den letzten Jahren immer besser werdende intensivmedizinische Betreuung von Frühgeborenen konnte die Grenze der Überlebensfähigkeit unter optimalen Bedingungen auf 23 Schwangerschaftswochen gesenkt werden [32, S. 18].

Frühgeborene werden in zwei Reifegruppen unterteilt: sehr kleine Frühgeborene mit einer Tragzeit bis 27+6 Schwangerschaftswochen und Frühgeborene mit einer Tragzeit zwischen 28+0 und 36+6 Schwangerschaftswochen [54, S. 471]. In der vorliegenden Arbeit werden Frühgeborene vor abgeschlossener 32 Schwangerschaftswoche betrachtet, da in der Gruppe <32 SSW auf Grund von Unreife und niedrigem Geburtsgewicht ein deutlich erhöhtes Risiko für postnatale Komplikationen besteht als bei den Kindern >32 SSW. Dies wird dadurch verdeutlicht, daß, obwohl die sehr unreifen Neugeborenen unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen und <1500g nur 1,3% aller Geburten stellen, diese Gruppe zu rund 80% der perinatalen Mortalität beiträgt [3, S. 60]. In dieser Phase der Schwangerschaft verbessert jeder Tag, den der Fet bei guter Versorgung intrauterin verbringen kann, die Überlebenschancen des Kindes. Nach 32 Schwangerschaftswochen steigt die Überlebenswahrscheinlichkeit des Frühgeborenen deutlich

an, da lebenswichtige Organe wie Lunge, Gehirn und Herzkreislaufsystem einen Reifegrad erreicht haben, der ein Leben außerhalb des Mutterleibes in der Regel ohne invasive intensivmedizinische Maßnahmen ermöglicht.

2.3 Farbkodierte Dopplersonographie

Die in der Geburtshilfe angewandte Dopplersonographie erlaubt als nichtinvasive Methode die Messung maternoplazentarer, fetoplazentarer und fetaler Hämodynamik und damit die Erkennung von Risikoschwangerschaften und fetalen Gefährdungen. Seit 1995 sind dopplersonographische Untersuchungen in die Mutterschaftsrichtlinien der Bundesrepublik Deutschland aufgenommen worden. Bei Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Befunde ist die Untersuchung indiziert [31, S. 233ff]:

- Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung,
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie oder Eklampsie,
- Zustand nach Mangelgeburt oder intrauterinem Fruchttod,
- Zustand nach Präeklampsie oder Eklampsie,
- Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung,
- Begründeter Verdacht auf fetale Erkrankungen oder Fehlbildungen,
- Mehrlingsschwangerschaften,
- Abklärung bei Herzfehler oder Herzerkrankung.

Die Messung der fetalen Blutströme und ihre Analyse anhand von Normkurven hat in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen, da mit dieser nichtinvasiven Methode bereits intrauterin eine Aussage über die kindliche Blutzirkulation, eine fetale Mangelversorgung und eine eventuelle Blutumverteilung bei Hypoxie gemacht werden kann. Die Beurteilung des fetalen Blutflusses umfaßt eine Untersuchung der Arteria umbilicalis, der Arteria cerebri media und der fetalen Aorta.

Die Validität des Umbilicalisdopplers ist mit einer Sensitivität von 60%, einer Spezifität von 85% und einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 64% deutlich höher ist als die anderer pränataldiagnostischer Untersuchungsverfahren wie das Cardiotokogramm (CTG) [19, S. 162]

In der vorliegenden Arbeit wurden die dopplersonographisch erfaßten Werte der Arteria umbilicalis zur Beurteilung der kindlichen Blutversorgung herangezogen, da der umbiliko-plazentaren Perfusion eine zentrale Bedeutung zukommt und insbesondere bei sehr kleinen Feten die Reproduzierbarkeit der Flußmessung hier besser ist als bei den anderen Gefäßen. Das Flußmuster der Arteria umbilicalis ermöglicht zuverlässige Rückschlüsse auf den Zustand des Feten [20].

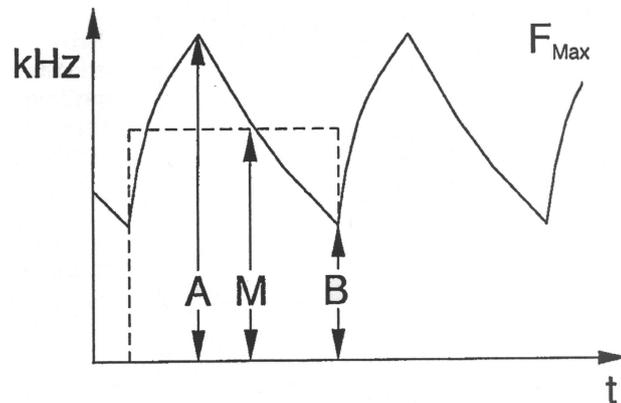


Abbildung 1: Darstellung einer Doppler-Strömungskurve der Arteria umbilicalis bestehend aus der Aufzeichnung der maximalen Dopplerfrequenzen F_{Max} (kHz) über die Zeit (t), mit den Kurvenparametern A: maximale systolische Flußgeschwindigkeit, B: enddiastolische Blutflußgeschwindigkeit und M: Kurvenmittelwert über einen Herzzyklus. [13, S. 109]

Durch manuelles Setzen der Markierungen auf dem eingefrorenen Bild an einigen aufeinanderfolgenden störungsfreien Herzaktionen kann der Resistenzindex ($RI = (A-B)/A$; vergleiche Abb.1) ermittelt werden, was eine Analyse der Dopplerflußmuster ermöglicht. Eine Verringerung der enddiastolischen Geschwindigkeit wird als Ausdruck eines erhöhten Strömungswiderstandes im nachgeschalteten Gefäßgebiet gewertet.

Der Resistenzindex der Nabelschnurarterie zeigt einen physiologischen Abfall im Verlauf der Schwangerschaft. Ursächlich kommt es mit Ausreifung der Plazenta im fetoplazentaren Gefäßbett zu einer zunehmenden Vaskularisierung der peripheren Zotten sowie zu einer Erweiterung der Gefäße in den Endzotten. Die hierdurch bedingte Verminderung des Perfusionswiderstandes zeigt sich im Flowmuster der Arteria umbilicalis durch eine zunehmende enddiastolische Blutflußgeschwindigkeit [30, S. 51].

Zur Beurteilung einer fetalen Zentralisation (reduzierter Widerstand in der Arteria cerebri media zur besseren Perfusion des Gehirns) oder einer anderen Pathologie des Blutflusses stehen mehrere Perzentilenkurven der Resistenzindizes der genannten Blutgefäße mit gestationsabhängigen Normwerten zur Verfügung. In der Perinatalmedizinischen Abteilung der Klinik rechts der Isar wird die Normwerttabelle von Schaffer [44] verwendet, alle Messungen wurden entweder mit dem farbkodierten Dopplerultraschallge-

rät Siemens Sonoline Elegra oder Akkuson 128XP im pulsed wave-Dopplerverfahren vorgenommen. Hierbei werden die von der Sonde kommenden Schallwellen gesendet und empfangen, es können auch hohe Flußgeschwindigkeiten erfaßt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von Kindern mit vorgeburtlich normalem Doppler mit denen von Kindern mit pathologischem Doppler gegenübergestellt. Der Gruppe N wurden die Kinder zugeordnet, bei denen in der pränatalen Diagnostik der Resistenzindex in der arteria umbilicalis ≥ 10 . und ≤ 90 . Perzentile lag und keine weitere Pathologie des Flußmusters auftrat.

Der Gruppe P wurden in der vorliegenden Arbeit alle Kinder zugeordnet, bei denen in der pränatalen Dopplersonographie ein- oder mehrmals Resistenzindizes < 10 . oder > 90 . Perzentile der verwendeten Normkurve lagen, oder bei denen die folgenden pathologischen Flußmuster auftraten: enddiastolischer Nullfluß („zero flow“), enddiastolische Flußumkehr („reverse flow“) oder cerebraler Widerstandsverlust („brain sparing“-Effekt). Als „zero flow“ wird ein Flußmuster mit fehlender diastolischer Flußgeschwindigkeit in der Nabelarterie bezeichnet, als „reverse flow“ ein Flußmuster, welches diastolisch oder enddiastolisch eine der systolischen Flußrichtung entgegengesetzte Flußrichtung aufweist. Als „brain sparing“-Effekt oder Hirnsparschaltung wird ein Widerstandsverlust in den Cerebralgefäßen mit pathologischem Widerstand in der Nabelarterie bezeichnet.

2.4 Statistik

2.4.1 *Auswahl des statistischen Verfahrens*

In der vorliegenden Arbeit soll im Rahmen einer Querschnittsstudie untersucht werden, inwieweit eine Beziehung zwischen pathologischen pränatalen Dopplerbefunden, die einmalig oder mehrfach dokumentiert wurden, und dem Auftreten bestimmter Krankheitssymptome bzw. der Sterblichkeit nach Geburt besteht. Man spricht hierbei von einem gerichteten Zusammenhang [14, S. 20].

Dieser Zusammenhang wird in einer Hypothese formuliert: „Es besteht Unabhängigkeit (also kein gerichteter Zusammenhang) zwischen dem pränatalen Dopplerbefund und dem postnatalen Krankheitssymptom bzw. der Sterblichkeit“.

Es gilt, ein statistisches Verfahren auszuwählen, mit dem die Hypothese getestet werden kann. Dazu bietet sich der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (χ^2 -Test) an, der in der medizinischen Statistik ein Standardverfahren ist. Mit Hilfe von χ^2 -Test kann festge-

stellt werden, ob in Experimenten und Untersuchungen die Ergebnisse bestätigt werden, die aufgrund von Hypothesen erwartet wurden. Es wird hierzu unterschieden in die Gruppe P mit pathologischem Dopplerbefund und in die Vergleichsgruppe N mit normalem Dopplerbefund.

2.4.2 Beschreibung des χ^2 -Tests

Im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wird die Nullhypothese, die beiden Zufallsvariablen X und Y seien unabhängig, getestet. Beobachteten Werten werden hierbei erwartete Werte gegenübergestellt. Die Dimensionen x und y sind der Dopplerbefund und das Merkmal Krankheitssymptom/ Sterblichkeit. Es werden Gruppen gebildet und die absoluten Häufigkeiten in Kontingenztafeln dargestellt. Daraus werden Erwartungswerte für die Auftretenswahrscheinlichkeit des Merkmals errechnet und in einer Unabhängigkeitstabelle abgebildet. Anschließend wird die Wahrscheinlichkeit für eine Chi-Quadrat-Verteilung ermittelt.

Für die Entscheidung, ob die getestete Hypothese verworfen oder angenommen wird, wird ein kritischer Bereich (Ablehnbereich) definiert, der über die Irrtumswahrscheinlichkeit α , das Signifikanzniveau des Tests, beschrieben wird [41, S. 114]. Je niedriger der α -Wert, desto höher ist das Signifikanzniveau. Bis zu einem Wert $\alpha = 0,01$ spricht man von hoher Signifikanz, bis 0,05 von Signifikanz und bis 0,1 von schwacher Signifikanz. Ist das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests also 0,1 oder größer, so besteht kein Zusammenhang zwischen Dopplerbefund und Krankheitssymptom; ist der Wert kleiner als 0,01, so besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang.

2.4.3 Darstellung der statistischen Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit

Die verschiedenen betrachteten Merkmale sind unterschiedlich skaliert: Oft liegt lediglich eine Nominalskala vor, in der zwischen Auftreten des Krankheitssymptoms bzw. Mortalität (ja) und Nicht-Auftreten (nein) unterschieden wird. Hier lassen sich neben den absoluten Zahlen und daraus errechneten Erwartungswerten einerseits der Chi-Quadrat-Test berechnen, andererseits aber auch relative Häufigkeiten je Gruppe N bzw. Gruppe P. Dargestellt werden in dieser Arbeit die relativen Häufigkeiten sowie die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests.

Merkmal	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
ja	X%	Y%	N%
nein	(100-X)%	(100-Y)%	(100-N)%
Chi-Test	a		

Tabelle 1: Beispiel einer Auswertung bei nominal-skalierten Merkmalen

Bei den kardinal-skalierten Merkmalen wie z.B. dem Geburtsgewicht werden demgegenüber auch der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Der Mittelwert gibt über die durchschnittliche Merkmalsausprägung Auskunft, die Standardabweichung beschreibt die Streuung der Beobachtungen um den Mittelwert, wobei ein geringer Wert eine niedrige Streuung, ein höherer Wert eine große widerspiegelt. Bei einer großen Streuung schwanken die Einzelbeobachtungen sehr unterschiedlich zum Mittelwert, bei einer geringen Standardabweichung streuen sie relativ nah um den Mittelwert. Im Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen sowie der Gruppe N bzw. Gruppe P zum Mittelwert der gesamten Stichprobe wird ersichtlich, inwieweit hier Unterschiede in der Merkmalsausprägung auftreten.

Merkmal	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
Gruppe a	X ₁ %	Y ₁ %	N ₁ %
Gruppe b	X ₂ %	Y ₂ %	N ₂ %
Gruppe c	(100-X ₁ -X ₂)%	(100-Y ₁ -Y ₂)%	N ₃ %
Mittelwert / Stabw.	Mittelwert X / Standardabw. X	Mittelwert Y / Standardabw. Y	Gesamtmittelwert / Gesamtstandardabw.
Chi-Test	a		

Tabelle 2: Beispiel einer Auswertung bei kardinal-skalierten Merkmalen

Bei allen untersuchten Merkmalen wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um auf einen Zusammenhang zwischen pränatalem Dopplerbefund und postnatalem Krankheitssymptom zu untersuchen. Das Ergebnis des Tests wird in Kapitel 3 in den jeweiligen Tabellen dargestellt.

2.5 Erfaßte Patientendaten

2.5.1 *Entbindungsdaten*

2.5.1.1 Errechneter Geburtstermin

Es wurde der errechnete Geburtstermin (ET) aller Patienten erfaßt. Der Geburtstermin wird mit Hilfe der „erweiterten Naegele-Regel“ nach der Gleichung *1.Tag der letzten normalstarken Menstruationsblutung + 7 Tage – 3 Monate + 1 Jahr +/- X Tage = Entbindungstermin* bestimmt [26, S. 82]. Die Schwangerschaftsdauer beträgt bei einem 28-tägigen Zyklus 267 Tage bzw. 38 Wochen post conceptionem. Da häufig der genaue Zeitpunkt der Konzeption nicht bekannt ist, geht man bei der Berechnung des Entbindungstermins vom ersten Tag der letzten Periode aus, die Schwangerschaftsdauer beträgt dann 281 Tage bzw. 40 Wochen post menstruationem.

Präzisiert wird die Gestationsalterbestimmung durch den Frühultraschall in der 9.-14. Schwangerschaftswoche. Bei einem weitgehend sicheren Entbindungstermin können in der Entbindungsklinik bei einer bevorstehenden Geburt von Geburtshelfern und Neonatologen rechtzeitig Vorbereitungen für Versorgung und Behandlung eines Risikofrühgeborenen getroffen werden.

2.5.1.2 Schwangerschaftswoche

Erfaßt wurde die Schwangerschaftswoche (SSW). Das Patientengut umfaßt die Schwangerschaftswochen 24+0 bis 31+6. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Daher kann man anhand dieser die Patienten in Risikogruppen einteilen. In der ersten Gruppe sind die Patienten der besonders frühen Schwangerschaftswochen 24+0 bis 27+6 zusammengefaßt, die Frühgeborenen der SSW 28+0 bis 31+6 bilden die zweite Gruppe. Patienten mit weniger als 24 SSW wurden nicht eingeschlossen. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Frühgeborenen steigt mit sinkender Tragzeit. Wie international üblich wird das Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (SSW) und -tagen angegeben. In den Schwangerschaftswochen 0 bis 22+0 ist ein Überleben wegen zu großer Unreife in der Regel nicht möglich. Eine Schwangerschaftsdauer von weniger als 196 Tagen Tragzeit, also weniger als 27+6 Schwangerschaftswochen, bezeichnet man als extrem kurze Tragzeit, das Neugeborene als Partus immaturus oder sehr unreifes Frühgeborenes. Unter einer sehr kurzen Tragzeit versteht man eine Schwangerschaft, die im Zeitraum 28+0 bis 31+6 (<224 Tage) endet. Diese Kinder bilden die

Gruppe der unreifen Frühgeborenen oder Partus praematurus und die Gruppe 32+0 – 36+6 die Gruppe der Frühgeborenen. [54, S. 471]

2.5.1.3 Entbindungsindikation

Um die Gründe für eine vorzeitige Entbindung genauer ermitteln zu können, wurden die Hauptindikationen für die Entbindung in fünf Gruppen eingeteilt und für beide Patientenkollektive analysiert.

Gruppe 1: Amnioninfektionssyndrom (AIS) oder schwerwiegender Verdacht auf ein AIS, vorzeitiger Blasensprung, Wehen

Gruppe 2: pathologischer Doppler und/oder pathologisches CTG mit drohender fetaler Asphyxie

Gruppe 3: Präeklampsie, HELLP-Syndrom

Gruppe 4: vorzeitige Plazentalösung, uterine Blutung

Gruppe 5: Akute schwere Erkrankung der Schwangeren.

Eine der häufigsten Sectioindikationen ist das Amnioninfektionssyndrom (AIS) oder der schwerwiegende Verdacht auf ein AIS. Festgestellt wurde die Diagnose bei erhöhten Infektparametern der Mutter, unaufhaltsamen Wehen oder druckdolentem Uterus. Bei Vorliegen eines pathologischen CTGs, unzureichender Wehentätigkeit, zu langsamem Geburtsfortschritt und schlechtem kindlichem oder mütterlichem Zustand zwingt dies zur raschen Entbindung. Ebenfalls eine häufige Ursache für eine vorzeitige Entbindung stellt ein pathologisches CTG mit drohender fetaler Asphyxie als Hauptindikation oder in Verbindung mit pathologischen Dopplerwerten dar. Desweiteren können eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom, sowie eine vorzeitige Plazentalösung, eine uterine Blutung oder eine akute Erkrankung der Mutter wie zum Beispiel Pneumonie, Urosepsis oder Lungenembolie eine vorzeitige Entbindung nötig werden lassen.

2.5.1.4 Entbindungsmodus

Erfaßt wurde, ob die Entbindung der Patienten per sectionem oder vaginal erfolgte. Obwohl Frühgeborene unter bestimmten Bedingungen vaginal entbunden werden können, müssen viele Kinder auf Grund mütterlicher oder kindlicher Indikationen rasch per sectionem entbunden werden.

2.5.1.5 Nabelarterien-pH

Bei allen Patienten wurde der Nabelarterien-pH-Wert (NapH) bestimmt.

Ein pH-Wert des Nabelarterienblutes von $>7,15$ wird in der Literatur als Normalwert, ein pH-Wert von $7,15$ als Grenzwert für eine intrapartale Azidose angegeben [55, S. 395]. Ein Wert $<7,15$ deutet auf eine Hypoxie unter der Geburt hin.

2.5.1.6 Apgar-Werte

Für alle Patienten wurde der Apgar Wert nach einer, fünf und zehn Minuten erfaßt, u.a. mit der Frage, ob pränatal pathologische Dopplerflußmessungen zu einer schlechteren postnatalen Anpassung und damit zu niedrigeren Apgar-Werten führen.

Um die postnatale Adaptation reifer Neugeborener objektiv zu beurteilen, wurde von der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar 1953 der nach ihr benannte Apgar Score eingeführt. Im Alter von 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt werden die Hautfarbe, die Herzfrequenz, die Atmung, der Muskeltonus und die Reaktion auf Stimulation jeweils mit einer Punktzahl zwischen 0 (= schlecht) und 2 (= gut) bewertet [2, S. 261f]. Mit Hilfe des 1-Minuten-Apgars können die Neugeborenen erkannt werden, deren Zustand ein sofortiges Eingreifen nötig macht. Mit der späteren Morbidität und Mortalität korreliert jedoch der 5-Minuten-Apgar besser. Er sollte als Prognosekriterium jedoch nur im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand und dem Nabelarterien-pH herangezogen werden.

Die Beurteilung Frühgeborener mit dem Apgar-Score ergibt auf Grund des infolge Unreife erniedrigten Muskeltonus, der flachen und beschleunigten Atmung und der herabgesetzten Reflexerregbarkeit falsch niedrige Werte. Dennoch können ansteigende Apgar-Werte unter Rehabilitationsbedingungen einen guten Hinweis auf den Erfolg der Behandlungsmaßnahmen geben. [7, S. 160ff]

2.5.1.7 Geburtsgewicht

Bei allen Patienten wurde das Geburtsgewicht (GG) erfaßt. Als Geburtsgewicht wird das innerhalb der ersten beiden Lebensstunden erhobene Gewicht bezeichnet. Die Überlebenschance Frühgeborener mit niedrigem Geburtsgewicht hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die Grenze der Lebensfähigkeit wird heute ohne starre Untergrenze bei etwa 500g gesehen, wobei die Reife eine größere Rolle als das Gewicht spielt [32, S. 18]. Die Einteilung nach dem Geburtsgewicht erfolgt in drei Gruppen. Neugeborene mit einem Gewicht unter 1000g werden als Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, extremely low birth weight infant (ELBW) bezeichnet. Bei einem Gewicht zwischen 1000 und 1500g spricht man von Frühgeborenen mit sehr niedrigem GG (very low birth weight infant, VLBW) und zwischen 1500 und 2000g

von Frühgeborenen mit niedrigem GG (low birth weight infant, LBW) [6, S. 157]. Perzentilenkurven erlauben die Zuordnung des kindlichen Gewichtes zu seinem Gestationsalter und beantworten die Frage, ob das Geburtsgewicht passend zum Gestationsalter ist (appropriate for gestational age, AGA), ob es zu niedrig ist (small for gestational age, SGA) oder zu hoch (large for gestational age, LGA).

2.5.2 Lunge

2.5.2.1 Pränatale Steroidgabe

Es wurde in die Auswertung aufgenommen, ob der werdenden Mutter bei drohender Entbindung im Bereich der Frühgeburtlichkeit pränatal Steroide verabreicht wurden. Diese Maßnahme eignet sich bei einer drohenden Frühgeburt als Prävention des Atemnotsyndroms als sogenannte Lungenreifungsbehandlung, bei der Steroide, in der Regel Betamethason, systemisch an die Schwangere verabreicht werden. Steroide bewirken eine Enzyminduktion in der fetalen Lunge und können Inzidenz und Schweregrad sowohl des Atemnotsyndroms wie auch der pulmonalen und extrapulmonalen Komplikationen vermindern. Zu den extrapulmonalen Folgen eines Atemnotsyndroms gehört eine Hirnblutung mit drohender geistiger oder körperlicher Behinderung

2.5.2.2 Atemnotsyndrom

Ausgewertet wurde das Auftreten eines Atemnotsyndroms (ANS, syn.: RDS: „respiratory distress syndrome“; syn: „hyalines Membranen-Syndrom“). Das Atemnotsyndrom tritt nach C.P.Speer mit einer Häufigkeit von ungefähr 1% bei Frühgeborenen bis zur 36. Schwangerschaftswoche als typische Erkrankung auf und stellt die häufigste Todesursache in der Neonatalperiode dar. Mit abnehmendem Gestationsalter steigt die Inzidenz, bei Frühgeborenen unter der 30. Gestationswoche beträgt sie bis zu 60% [56, S. 179].

Da intrauterin noch kein Gasaustausch stattfindet, ist die Lunge flüssigkeitsgefüllt. Wie aufgrund pränataler Ultraschalluntersuchungen bekannt, führt der Fet bereits ab der 11. Woche Atembewegungen aus. Um die Anpassung an die Luftatmung vollziehen zu können, zeigen die Kinder gegen Ende der Schwangerschaft 30-70 mehr oder weniger regelmäßige Atembewegungen pro Minute. [59, S. 57]

Postnatal strömt die intrapulmonale Flüssigkeit durch den ansteigenden intraalveolären Druck aus der Lunge und wird über interstitielle Lymph- und Blutgefäße abtransportiert.

tiert. Der Großteil der Lunge füllt sich innerhalb weniger Atemzüge mit Luft, und kontinuierliche Atembewegungen setzen ein. Die verbleibende Flüssigkeit wird in den nächsten Stunden resorbiert.

Ab der 24. Schwangerschaftswoche wird von den Typ II Pneumozyten in zunehmendem Maße ein oberflächenaktiver Film, vorwiegend bestehend aus Phospholipiden, gebildet, der als Surfactant bezeichnet wird. Surfactant wird in den Alveolarraum sezerniert, kleidet die Alveolaroberfläche aus und verringert die Oberflächenspannung an den Grenzflächen der Luft zur Flüssigkeit. Auf diese Weise kommt es in der Expiration nicht zum Alveolarkollaps. Eine für die Surfactantsynthese ausreichende Enzymreifung besteht normalerweise ab der 35. Schwangerschaftswoche.

Dem Atemnotsyndrom des Frühgeborenen liegt ein Mangel an Surfactant zugrunde, wodurch in den Lungen der Frühgeborenen postpartal keine ausreichende funktionelle Residualkapazität etabliert werden kann und sich ein Alveolenkollaps entwickeln kann. Die dadurch entstehende alveoläre Minderbelüftung führt zu Hypoxie, zum Anstieg des CO₂-Partialdruckes und konsekutiv zu einer respiratorischen Azidose.

Dies kann zu Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße mit pulmonaler Minderperfusion führen sowie zum Bestehenbleiben intrapulmonaler Shunts und des Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene bzw. über den Ductus arteriosus. Die Neusynthese von Surfactant wird durch Hypoxie und Azidose inhibiert. Es entsteht der Circulus vitiosus des Atemnotsyndroms [56, S. 180ff]. Systemische Folge kann eine arterielle Hypotension sein.

Die Minderbelüftung der Lunge wird röntgenologisch als Lungentransparenzminderung sichtbar und in vier Schweregrade eingeteilt. Dabei besteht bei Grad I eine diskrete Lungentransparenzminderung mit positivem Luftbronchogramm, bei Grad II eine deutliche Minderbelüftung, bei Grad III ist der Herzschatten und die Zwerchfelle nur unscharf abzugrenzen und Grad IV entspricht einer weißen Lunge [37, S. 174].

Die symptomatische Behandlung eines Atemnotsyndroms ist abhängig vom Schweregrad und den klinischen Auswirkungen und besteht aus der Sicherstellung der O₂-Zufuhr durch O₂-Einleitung in den Inkubator, über eine Atemhilfe mit erhöhtem endexpiratorischen Druck oder der positiven Druckbeatmung im Anschluß an eine endotracheale Intubation. Die extrapulmonalen Folgen wie Hypotension, PDA und Hirnblutung müssen behandelt werden und die Kinder sorgfältig überwacht werden.

Als kausale Therapie steht in den letzten Jahren die Surfactant-Substitutionstherapie zur Verfügung. Damit ist es gelungen, pulmonale und extrapulmonale Folgezustände des ANS zu reduzieren und damit die Mortalität deutlich zu senken.

Apnoen stellen eine typische Atemproblematik bei Frühgeborenen dar und beruhen ursächlich auf noch mangelnder neuronaler Verschaltung im Hirnstamm. Verstärkt werden Apnoen durch pulmonale Minderbelüftung und Allgemeinerkrankungen wie Infektionen.

In die Auswertung einbezogen wurde neben dem Vorliegen auch der Schweregrad eines diagnostizierten Atemnotsyndroms.

2.5.2.3 Sauerstoff-Bedarf

Erfaßt wurde die Notwendigkeit und die Dauer einer unterstützenden Behandlung mit Sauerstoff. Es wurde in die Auswertung aufgenommen, ob zusätzlicher Sauerstoff bis zu 25d nach Geburt, 26 bis 50d, oder über 51d notwendig war. Bei unzureichender Oxygenierung kann dem Kind >21% bis hin zu 100% Sauerstoff zugeführt werden. Da eine Sauerstofftherapie potentiell gefährliche Nebenwirkungen hat und als medikamentöse Therapie anzusehen ist, bedarf es einer genauen Dosierung und einer ständigen Überwachung über Pulsoximetrie und transcutane Sauerstoffmessung sowie durch intermittierende Blutgasanalysen.

Bei anhaltendem O₂-Bedarf über 21% über 36 korrigierte SSW hinaus muß die Diagnose einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gestellt werden. Dabei handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung Frühgeborener mit Dystelektasen, eingeschränkter Lungenelastizität, entzündlichen Infiltrationen und vermehrter interstitieller Wassereinlagerung. Langfristig kann sie zu eingeschränkter Lungenfunktion führen. In einer Häufigkeit von rund 15% wird sie bei Frühgeborenen unter 1500g, die wegen ANS beatmet werden mußten, beobachtet [52, S. 527ff.].

2.5.2.4 Rachen-CPAP

In die Auswertung geht die Notwendigkeit einer Atemhilfe über einen durch die Nase in den Rachen vorgeschobenen Tubus, einen sogenannten Rachen-CPAP (CPAP: „continuous positive airway pressure“), und deren Dauer ein. Bei insuffizienter Spontanatmung wird zunächst zur Verhinderung des endexpiratorischen Alveolenkollaps über diesen Rachentubus ein endexpiratorischer kontinuierlicher Blähdruk (PEEP) angewandt. Diese Atemhilfe unterstützt die Spontanatmung und kann mit oder ohne unterstützende maschinelle Atemzüge eingesetzt werden. Auch in der Entwöhnungsphase nach schwerem Atemnotsyndrom und Langzeitbeatmung kann ein CPAP-System verwendet werden. [36, S. 124]

2.5.2.5 Beatmung

Sobald schwerwiegende Ventilations- und Oxigenierungsstörungen auftreten kann neben einer Surfactant-Substitutionstherapie eine maschinelle Beatmung über Tage oder Wochen nötig werden. Hierbei wird mit erhöhten inspiratorischem Druck und PEEP die Eigenatmung unterstützt oder ersetzt. In der Auswertung wurde erfaßt, ob eine maschinelle Beatmung des Kindes nötig war oder nicht, sowie die Dauer der Beatmung registriert.

2.5.2.6 Surfactant

Wie bereits unter 2.5.2.2 erwähnt kann das Atemnotsyndrom Frühgeborener kausal durch eine exogenen endotracheale Zufuhr von Surfactant behandelt werden. Die kumulativ verabreichte Surfactantdosis (in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht) kann als Anhaltspunkt für die Schwere des Atemnotsyndroms herangezogen werden und wurde deshalb in der Auswertung erfaßt. Durch die intratracheale Applikation von natürlichen oder synthetischen Surfactantpräparaten kann bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom eine wesentliche Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches erreicht werden. Wie in zahlreichen internationalen kontrollierten Studien belegt werden konnte, läßt sich durch die Surfactantgabe die Pneumothoraxinzidenz um 50-70% und die Sterblichkeit um ca. 40% senken [60, S. 659ff]. Eine Surfactanttherapie beeinflußt hingegen alle anderen akuten oder chronischen mit dem Atemnotsyndrom assoziierten Komplikationen nicht [58, S. 411]. Da neuere Studien bestätigt haben, daß die Surfactant-Behandlung in der frühen Phase des Atemnotsyndroms wirkungsvoller ist als die Behandlung in einer späteren Phase, wird eine frühzeitige Surfactant-Substitutionstherapie innerhalb der ersten 15 Minuten nur für die besondere Risikogruppe unter 28 abgeschlossenen Wochen empfohlen, nicht jedoch für alle Frühgeborene unterhalb der 32. Gestationswoche [60, S. 662].

2.5.2.7 Pneumothorax

Mit 15-30% war die Pneumothoraxinzidenz bei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom vor der Einführung der Surfactantsubstitutionstherapie sehr hoch. Inzwischen konnte diese Komplikation auf 3-6% aller beatmeten Frühgeborenen gesenkt werden. [58, S. 418] In der Auswertung wurde das Auftreten eines Pneumothorax unter Beatmung erfaßt. Es stellt sich die Frage, ob ein pathologischer pränataler Dopplerflowbefund zur inhomogenen Lungenbelüftung und einer erhöhten Pneumothoraxrate beiträgt. Infolge

inhomogener Lungenbelüftung kann es zur Alveolarüberblähung und in Folge zur Ruptur der Alveolarwand kommen. Die Luft entweicht entlang der perivaskulären Gefäßscheiden und der peribronchialen Lymphgefäße in das Interstitium. Die Luft kann bei Ruptur der Pleura in den Pleuraraum vordringen, oder es entleert sich eine überblähte Alveole in den Pleuraraum. Es entsteht ein Pneumothorax, der beim beatmeten Kind drainagepflichtig ist. Ein Pneumothorax ist ein akutes Geschehen und kann durch Blutdruckabfall und Hypotension eine Hirnblutung begünstigen. Selten kann extraalveolare Luft in das Mediastinum oder das Perikard gelangen.

2.5.2.8 Lungenblutung

In der Auswertung wurde das Vorkommen einer Lungenblutung erfaßt. Eine Lungenblutung ist ein multifaktorielles Geschehen. Prädisponierenden Faktoren sind eine perinatale Asphyxie, Acidose, Herzinsuffizienz, PDA, Untergewicht, Surfactantsubstitutionstherapie und Sauerstoffzufuhr. Klinisch tritt sie durch eine akute Blutung aus den Atemwegen, sowie sich rasch verschlechternde Kreislauf- und Atmungsparameter in Erscheinung.

2.5.3 *Gastrointestinaltrakt*

2.5.3.1 Ernährung

Intrauterin wird der Fet über die Plazenta mit Nährstoffen versorgt. Durch Schluckbewegungen wird Fruchtwasser aufgenommen und im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Postnatal stellt sich der Organismus auf eine intermittierende enterale Ernährung durch Resorption der Nährstoffe aus dem Gastrointestinaltrakt um. Dieses erfordert eine Anpassung der Darmstruktur, der Darmfunktion und eine Veränderung im Stoffwechsel. Saugbewegungen finden zwar schon in einem sehr frühen Stadium intrauterin statt, aber eine effektive Saug-Schluck-Koordination und eine koordinierte antegrade Peristaltik werden erst mit 32-34 Gestationswochen erlangt.

Die optimale Ernährung für ein Neugeborenes ist die Muttermilch, deren Verträglichkeit, Resorption und protektive Wirkung gegen Infektionen durch Immunglobuline und Enzyme besser ist als bei jeder anderen Ernährung. Gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen aber kann die Muttermilch den hohen Nährstoff- und Mineralsalzbedarf des rasch wachsenden Organismus nicht decken und muß deshalb mit Calcium, Phosphat und Eiweiß angereichert werden. Steht Muttermilch auf Grund von Infektionen, Hypogalak-

tie oder Medikamenteneinnahme nicht zur Verfügung, werden die Kinder mit Frühgeborenenmilch auf Kuhmilchbasis ernährt.

Treten Resorptionsstörungen oder andere Probleme auf, die gegen eine orale Ernährung sprechen, wird das Kind über einen peripheren oder zentralen Zugang teil- oder vollparenteral ernährt. Der Nahrungsaufbau erfolgt bedarfsangepaßt an die kindliche Verdauungsfunktion mit langsamer Steigerung der oralen Zufuhr. In der Auswertung wurde die Dauer des Nahrungsaufbaues, eingeteilt in drei Gruppen bis 15d, 16 bis 25d und über 26d, bis zur vollständigen oralen Ernährung erfaßt.

2.5.3.2 Nekrotisierende Enterokolitis

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine akut auftretende hämorrhagisch-nekrotisierende und ulzerierende Erkrankung des Dün- und Dickdarms, in seltenen Fällen auch des Magens. Die Entstehung ist multifaktoriell und umfaßt Perfusionsstörungen, Infektionen, Minderperfusion infolge eines persistierenden Ductus arteriosus, Obstruktionen, hyperosmolare Medikamente oder Nahrung, Frühgeborene und untergewichtige Neugeborene sind besonders gefährdet. Begünstigend für eine NEC wirkt sich die herabgesetzte Infektabwehr der Frühgeborenen und das Fehlen protektiver Faktoren der Muttermilch bei Ernährung mit Frühgeborenenmilch auf Kuhmilchbasis aus. Eine nekrotisierende Enterokolitis beginnt häufig mit unspezifischen Symptomen. Diese können sich aber nach einem unterschiedlich langem Intervall dramatisch verschlechtern. Die frühe Diagnose ist oft sehr schwierig, eine schnelle Therapie jedoch verlaufsentscheidend. Jede Bauchsymptomatik mit Verdacht auf eine NEC muß unverzüglich durch geeignete Maßnahmen überprüft und eine NEC wenn möglich ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine NEC liefern gastrointestinale Symptome, die einem akuten Abdomen oft einige Zeit voraus gehen. Vermehrte Magenreste können eine erste Symptomatik sein, therapeutisch können Darmspülungen notwendig werden. Eine sensitive diagnostische Maßnahme bei fortgeschrittenen Symptomen mit Blut im Stuhl ist die Sonographie und Röntgenuntersuchung des Abdomens. In ihrem Verlauf kann es innerhalb von wenigen Stunden oder Tagen zu einem septischen Krankheitsverlauf mit Perforation, Gangrän und Peritonitis kommen.

Die Krankheitshäufigkeit liegt bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g bei 2-9%, die Letalitätsrate steigt mit abnehmendem Geburtsgewicht an bis zu einer Sterblichkeit von 50% bei Frühgeborenen unter 1000g [57, S. 422]. Während bei reifen Neugeborenen die Erkrankung in der Regel zwischen dem 3. und 10. Lebenstag

in Erscheinung tritt, muß bei sehr unreif geborenen Frühgeborenen über den Zeitraum von mehreren Wochen nach Geburt mit einer NEC gerechnet werden.

Da die Erkrankung schleichend beginnen kann, jedoch unter Umständen sehr rasch progredient ist, muß jeder NEC-Verdacht ernstgenommen und frühzeitig behandelt werden. Die Therapie hängt von der Schwere der Erkrankung ab und besteht im wesentlichen aus Nahrungskarenz, Magenablaufsonde, antibiotischer Therapie sowie Volumensubstitution. Ein operatives Vorgehen ist bei deutlichen Pneumatosiszzeichen, Peritonitissymptomen oder Perforation indiziert.

In den letzten Jahren hat die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis in vielen Ländern abgenommen, wobei auffallend ist, daß deutliche Unterschiede nicht nur zwischen einzelnen Ländern, sondern auch regional und zwischen einzelnen Kliniken bestehen. Eine Erklärung für dieses Phänomen gibt es nicht. [57, S. 422]

2.5.3.3 Diagnostik und Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis

Erste Hinweise auf eine sich entwickelnde Bauchproblematik können vermehrte Magenreste, Fehlen spontaner Darmentleerungen, schleimig-blutige Stühle, abdominelle Distension infolge zunehmender Gasansammlung im Darm, Druckdolenz, Erbrechen und Nahrungsintoleranz sein sowie extraabdominelle Symptome wie reduzierter Allgemeinzustand, vermehrte Apnoen, Bradykardien und Desaturationen.

Stets ein gravierendes Symptom ist der Nachweis von Blut im Stuhl. Vorsicht ist allerdings bei der Beurteilung von okkultem Blut nach Darmspülungen oder ähnlichen Manipulationen mit dem Risiko einer Darmwandverletzung geboten.

Sehr sensitiv ist der diagnostische Ultraschall des Abdomens zur Erfassung von intramuraler oder intrahepatischer Luft, Subileus oder Ileus, oder freier Flüssigkeit. Eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens ist ebenfalls eine wichtige diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf NEC, da Röntgenveränderungen den klinischen Zeichen oft um einige Stunden vorausgehen können.

Das Krankheitsbild der nekrotisierenden Enterokolitis kann nach Bell in drei Stadien eingeteilt werden. Im Stadium I besteht ein Verdacht auf NEC mit geblähtem Abdomen, schleimigen Stühlen und leicht reduziertem AZ. Im Stadium II liegt eine gesicherte NEC mit reduziertem AZ, blutigem Stuhl sowie Pneumatos intestinalis vor, während es sich beim Stadium III um eine fortgeschrittene NEC mit Komplikationen wie Peritonitis oder Perforation handelt [68, S. 295ff]. Aufgrund noch unzureichender peristaltischer Vorwärtsmotorik neigen unreife Frühgeborene zu Darmtransportstörungen bis hin

zum funktionellen Ileus, die auch als intestinale Pseudoobstruktion bezeichnet wird und von einer NEC oder echten Obstruktion abzugrenzen ist. Wird 24 Stunden nach der Geburt bzw. alle 24 Stunden noch kein Stuhl spontan abgesetzt, ist eine Darmspülung nötig, um den weiteren oralen Nahrungsaufbau zu ermöglichen und eine Obstruktion auszuschließen.

Zur Beschreibung einer abdominalen Problematik wurden folgende Parameter in die Auswertung aufgenommen:

- waren Darmspülungen zum Erreichen einer Stuhlentleerung nötig?
- traten Magenreste auf?
- wurde eine diagnostische Röntgenaufnahme des Abdomens durchgeführt?
- war Blut im Stuhl nachweisbar?
- war eine operative Therapie der NEC nötig?
- trat eine NEC als Todesursache auf?

2.5.4 Infektion

Die zelluläre und humorale Immunität entwickelt sich während des intrauterinen Wachstums, die Fähigkeit zur aktiven Immunabwehr ist jedoch beim Neugeborenen und in noch größerem Maße beim Frühgeborenen eingeschränkt. Das Immunsystem reift erst nach der Geburt völlig aus, insbesondere in seiner humoralen Immunabwehr ist das Neugeborene weitgehend auf die von der Mutter transplazentar übertragenen IgG-Antikörper angewiesen. Mit abnehmendem Gestationsalter sinkt die Leistungsfähigkeit des Immunsystems. Die mütterlichen IgG-Antikörper bilden den Nestschutz, der das Kind beginnend mit der 20. Gestationswoche vor zahlreichen Infektionen schützt, bis die kindliche Immunabwehr vollständig aufgebaut ist.

Neonatale Infektionen können unterschiedliche Ursprünge haben. Bei der pränatalen oder vertikalen Infektion werden die Erreger transplazentar von der Mutter oder aufsteigend aus dem Geburtskanal auf das Kind übertragen.

Das Kind infiziert sich bei der perinatalen oder primären Infektion vor oder während des Durchtritts durch den Geburtskanal, während die Übertragung bei der postnatalen oder sekundären Infektion horizontal über Kontakt mit infizierten Personen, Muttermilch oder seltener Gegenständen erfolgt.

Als nosokomial werden definitionsgemäß alle während einer stationären Behandlung ab 72 Stunden nach der Geburt auftretenden Infektionen durch Erreger aus dem klinischen

Umfeld bezeichnet [35, S. 502]. Es handelt sich dabei in über 50% der Fälle um bakterielle Infektionen des Atem- und Gastrointestinaltraktes [53, S. 334].

Etwa 3-5% aller Neugeborenen erkranken nach einem vorzeitigen Blasensprung an einer Infektion. Somit ist ungefähr die Hälfte aller neonatalen Infektionen mit einem vorzeitigen Blasensprung assoziiert [42, S. 436]. Frühgeborene haben mit sinkender Gestationswoche ein steigendes Infektionsrisiko, das besonders hoch ist, wenn vorzeitige Wehen durch ein Amnioninfektionssyndrom der Mutter ausgelöst wurden.

Als Amnioninfektionssyndrom (AIS) werden prä- und subpartial sowie postpartial in einem Zeitraum bis 72 Stunden auftretende Infektionen des Kindes bezeichnet. Die Infektion erfolgt über die Eihäute, das Fruchtwasser oder die Plazenta aszendierend, insbesondere bei vorzeitigem Blasensprung, aber auch durch intakte Eihäute hindurch [25, S. 242]. Lymphogene oder hämatogene Infektionen sind ebenfalls möglich. Bei Vorliegen eines AIS sollte die Schwangerschaft zügig unter mütterlichem Antibiotikaschutz beendet werden, um die Gefahr des Übergreifens der Infektion auf das Kind zu vermindern. Im CTG nachweisbare fetale Tachykardien sowie ansteigende Infektionsparameter der Mutter und histologisch nachweisbare herdförmige Infiltrationen der Plazenta oder der Nabelschnur weisen auf ein Amnioninfektionssyndrom hin.

Wenn eine Infektion oder ein schwerwiegender Infektionsverdacht diagnostiziert wurde und der Patient antibiotisch behandelt werden mußte, wurde dies als Infektion in die Auswertung aufgenommen. Auf Grund von mikrobiologischen, laborchemischen oder klinischen Hinweisen kann eine Infektion diagnostiziert werden. Wenn laborchemisch Leukozyten $<9,0G/l$ oder $>30,0G/l$ nachweisbar waren, eine Linksverschiebung im Differenzialblutbild festgestellt wurde, oder wenn das CRP erhöht war ($>1mg/dl$), und zusätzlich ein Erregernachweis im Rachenabstrich oder Stuhl geführt wurde oder klinische Symptome auftraten, wurde dies als Infektion gewertet. Als Linksverschiebung wird das Verhältnis von Stabkernigen zur Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten bezeichnet. Ein Wert von über 0,2 ist ein sensibler und spezifischer Hinweis auf eine Infektion [42, S. 438]. Ein Erregernachweis in normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten wurde gleichfalls als gesicherte Infektion gewertet.

Schwerwiegende klinische Symptome waren Temperatur $>37,5$ oder $<36,5^{\circ}$ Celsius, Muskelhypotonie und Lethargie, über zwei Sekunden verlängerte Rekapillarisation, Zustandsverschlechterung mit blaßgrauem Hautkolorit, Tachypnoe, gehäuften Apnoen oder Desaturationen. Im Zusammenhang mit laborchemischen Hinweisen oder Erreger-

nachweis in Rachen oder Stuhl wurden diese Symptome ebenfalls als Infektionszeichen gewertet [12, S. 776].

Nicht immer kann beim Frühgeborenen die Diagnose einer Infektion gesichert werden, sondern es muß in Einzelfällen auch bei schwerwiegendem Infektionsverdacht mit einer antibiotischen Behandlung des Kindes begonnen werden. Im Verlauf wird versucht, die Infektion laborchemisch oder mikrobiologisch zu sichern. Diese Fälle wurden ebenfalls als Infektion gewertet und in die Auswertung mit aufgenommen. Als primäre Infektion wurde eine in den ersten drei Lebenstagen anhand von bakteriologischem Erregernachweis, erhöhten Infektionsparametern und/ oder klinischen und anamnestischen Hinweisen diagnostizierte Infektion angesehen. Bestätigt sich die Infektion nicht und wurde die antibiotische Behandlung in den ersten drei Tagen nach Behandlungsbeginn wieder abgesetzt, wurde dies nicht als Infektion gewertet. Als sekundäre Infektion wurde jede Infektion bezeichnet, die nach dem dritten Lebenstag diagnostiziert wurde und eine Antibiotikatherapie von mehr als drei Tagen zur Folge hatte.

In der Auswertung wurde erfaßt, ob der Patient eine primäre Infektion oder eine im Verlauf erworbene sekundäre Infektion durchmachte.

2.5.5 Blutbild

2.5.5.1 Leukopenie

Um zu überprüfen, ob Neugeborene nach pränatal pathologischen Dopplerbefunden im Vergleich zum Kollektiv mit unauffälligem Dopplerverlauf häufiger eine Leukopenie aufweisen, wurde die Leukozytenzahl in den Patientengruppen erfaßt. Etwa 12 Stunden nach der Geburt findet man beim Neugeborenen die größte Anzahl reifer und unreifer Granulozyten im Blut, da physiologischerweise durch den Geburtsvorgang die Knochenmarkreserven freigesetzt werden. Danach fällt die Leukozytenzahl stetig, bis sie am 5. Lebenstag die untere Normgrenze erreicht hat. Der Bereich von 9.000 bis 36.000 Zellen pro mm^3 ($9-36 \times 10^9/l$) wird als Normalwert angesehen [23, S. 808]. Fällt die Zellzahl unter den Wert von $9000/\text{mm}^3$ spricht man von einer Leukopenie. Sowohl eine Leukozytose als auch eine Leukopenie können durch eine Infektion des Kindes verursacht werden. Bei vielen untergewichtigen Frühgeborenen kann gelegentlich eine Leukopenie festgestellt werden, die differentialdiagnostisch von einem AIS abgegrenzt werden muß.

2.5.5.2 Thrombozytopenie

In der Auswertung wurde überprüft, ob eine Thrombozytopenie auftrat. Ähnlich wie beim Erwachsenen wird nach der 30. Gestationswoche der Bereich von 150.000 bis 450.000 Thrombozyten pro mm^3 ($150-450 \times 10^9/l$) als Normalwert angesehen. Eine Plättchenzahl unter 150.000 gilt als Thrombozytopenie [23, S. 808].

Eine Minderung der Thrombozytenzahl kann bedingt sein durch vermehrten Thrombozytenverbrauch bei schweren Infektionen, Blutungen, Thrombosen, antikörperbedingte Thrombopenie, unzureichende Thrombozytenbildung oder medikamenteninduziert. In manchen Fällen kann die Ätiologie einer Thrombopenie nicht geklärt werden. Bei untergewichtigen Frühgeborenen kann neben der oben erwähnten Thrombopenie bekannter Ursache auch eine Thrombopenie gefunden werden, die ätiologisch nicht zu klären oder einzuordnen ist.

2.5.6 Herz-Kreislauf-System

2.5.6.1 Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Intrauterin gehören die Nabelschnurgefäße und der fetale Anteil der Plazenta mit zum kindlichen Blutkreislauf. Das offene Foramen ovale, der Ductus arteriosus Botalli und pulmonale Minderperfusion aufgrund des erhöhten Pulmonalarteriendrucks sorgen für einen Blutzirkulation unter weitgehender Aussparung der Lunge, da diese noch nicht am Gasaustausch beteiligt ist.

Postnatal schließen sich diese „Kurzschlüsse“, sobald die Lunge belüftet wird und der Widerstand im Pulmonalkreislauf sinkt. Der Verschluss von Ductus arteriosus und Foramen ovale ist zuerst funktionell und innerhalb der nächsten Tage bis Wochen auch anatomisch. Der Ductus arteriosus Frühgeborener kann bei bis zu 30% der Kinder unter 1500 g offen bleiben, bedingt durch unreife Ductusmuskulatur, hohe Flüssigkeitszufuhr, hohe vasodilatatorisch wirkende Prostaglandinkonzentrationen und häufige Hypoxien. Bleibt der Ductusverschluss aus, so kann sich ein hämodynamisch wirksamer Links-Rechts-Shunt zwischen pulmonalem und systemischem Kreislauf bilden. Der Ductusverschluss kann konservativ oder operativ erfolgen. Das konservative Vorgehen sieht eine passagere Flüssigkeitsrestriktion vor, bei deren Versagen die medikamentöse Therapie mit den Prostaglandin-Synthesehemmern Indometacin oder Ibuprofen zum Einsatz kommt. Die Erfolgsrate des medikamentösen Ductusverschlusses liegt bei etwa 70-80% und hängt vom Gestations- und Lebensalter ab. Jenseits der 4. Lebenswoche nimmt die

Erfolgsquote rapide ab. Bei sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen <1000g ist die Erfolgsaussicht eines konservativen Ductusverschlusses deutlich geringer als bei reiferen Frühgeborenen [9, S.239]. Läßt sich ein PDA nicht konservativ verschließen und bleibt er hämodynamisch wirksam, muß er operativ durch eine Ductusligatur verschlossen werden.

Bleibt ein PDA hämodynamisch wirksam, können Folgen der diastolischen Minderdurchblutung an Nieren und Darm auftreten, es droht Lungenüberdurchblutung mit der Gefahr von Herzinsuffizienz und hämorrhagischem Lungenödem. Die Kinder können nur verzögert von der Beatmung entwöhnt werden, es steigt das BPD-Risiko.

In der Auswertung wurde das Auftreten eines hämodynamisch wirksamen PDA erfaßt und untersucht, ob eine Behandlung mittels passagerer Flüssigkeitsrestriktion, Indometacintherapie oder operativem Ductusverschluß nötig war.

2.5.6.2 Kreislaufregulationsstörungen

Im Verlauf vieler Erkrankungen belasten Folgen der unreifen Kreislaufregulation wie arterielle Hypotonie, Mikrozirkulationsstörungen, Herzinsuffizienz oder rezidivierende Bradykardien den Organismus des Kindes. Blutdruckschwankungen, Herzgeräusche und verlängerte Rekapillarierungszeit sind wichtige klinische Allgemeinsymptome. Bei rezidivierenden Bradykardien, die mit sinkendem Gestationsalter häufiger auftreten, handelt es sich zwar meist um zentrale Regulationsstörungen bei noch mangelnder Verknüpfung der Nervenzellen. Begünstigt werden Bradykardien durch Allgemeinerkrankungen wie ANS, NEC oder Gehirnblutungen. Es kann sich jedoch auch um die Folge eines Vagusreizes handeln. Bradykardien kleiner 80 pro Minute führen zu Blutflußverlangsamung und begleitender Desaturation.

In der Auswertung wurde erfaßt, ob Kreislaufregulationsstörungen auftraten, sowie die relative Häufigkeit der einzelnen Parameter wie arterielle Hypotonie, Herzgeräusch, Mikrozirkulationsstörungen, Extrasystolie, oder das Auftreten von mehreren Symptomen bei einem Patienten. Erfaßt wurde auch, ob therapeutische Maßnahmen wie Volumengabe oder eine Katecholamintherapie erforderlich waren.

2.5.7 Augen

2.5.7.1 Retinopathia praematurorum (ROP)

Die Retinopathie ist eine typische Erkrankung Frühgeborener, deren Inzidenz und Schweregrad mit zunehmender Unreife zunimmt. Bei etwa 50% der Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht, aber bei 70% der Kinder unter 1000g und bei 90% der Kinder unter 750g entwickelt sich eine Form dieser Erkrankung, wobei es sich überwiegend nur um eine leichtere, nicht therapiebedürftige Ausprägung handelt. Dennoch ist die Frühgeborenen-Retinopathie die häufigste Ursache einer Erblindung bei Kindern unter 6 Jahren. Die Erkrankung ist multifaktoriell, wobei neben der Netzhautunreife die Dauer erhöhter Sauerstoffexposition, sowie der Wechsel von Hypoxie und Hyperoxie, zu den Hauptrisikofaktoren gehören. Eine frühe Exposition gegenüber toxischen O₂-Radikalen legt jedoch nach neueren Untersuchungen bereits zum Zeitpunkt der Geburt die Grundlage für die Entstehung der Erkrankung. Die Vaskularisation der Retina beginnt ab der 14. Gestationswoche und ist etwa zum Termin in der 40. Woche abgeschlossen.[61, S. 302ff]

Die treibende Kraft für die Gefäßentwicklung ist bei raschem Wachstum der Augenstrukturen eine relative Hypoxie, die zu vermehrter lokaler Bildung des Wachstumsfaktors VEGF („vascular endothelial growth factor“) in der retinalen Glia führt. VEGF fördert das Gefäßwachstum, das Sauerstoffangebot steigt. Dadurch besteht keine Hypoxie mehr und die VEGF-Produktion sinkt. Dieser Regelkreis funktioniert intrauterin. Nach Entbindung im Bereich der Frühgeburtlichkeit entsteht durch die postnatale hohe Sauerstoffexposition eine relative Hyperoxie der unreifen Retina, was die Beseitigung des physiologischen Hypoxiegradienten in der Wachstumszone und die verminderte Bildung von VEGF zur Folge hat. Durch die niedrigen VEGF-Konzentrationen kommt die Vaskularisation zunächst zum Stillstand.

Der metabolische Bedarf der wachsenden neuralen retinalen Elemente löst im Verlauf der nächsten Wochen eine relative Gewebshypoxie mit konsekutiver Überproduktion von VEGF aus. Es resultiert eine unkontrollierte Gefäßneubildung. Bei milden Verläufen ist nur die Netzhauiperipherie betroffen, bei schweren Verlaufsformen kann es zur Neovaskularisation der gesamten Netzhaut und zum Einsproßen der Gefäße in den Glaskörper kommen. Bleibt das Wachstum dieser Gefäße bestehen, kommt es zur Traktion an der Netzhaut, zur Netzhautablösung. In letzter Zeit wird ein weiterer Wach-

stumsfaktor IGF₁ („insulin like growth faktor“) beschrieben. Seine Rolle in der Pathophysiologie ist noch nicht abschließend geklärt [61, S. 302ff].

Die Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie ist noch nicht völlig gesichert [56, S.188]. Die Retinopathie wird entsprechend der internationalen Klassifikation in fünf Stadien unterteilt. Sieht man zwischen vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut eine dünne Demarkationslinie, handelt es sich um ein Stadium I. Im Stadium II ist diese verdickt, und im Stadium III werden darauf Neovaskularisationen sichtbar. Im Stadium IV ist eine teilweise Ablösung der Netzhaut durch den Zug der Blutgefäß-Myofibroblasten-Komplexe zu erkennen bis hin zur völligen Netzhautablösung bei einer ROP Stadium V. Bei den Stadien I-II ist mit einer spontanen Rückbildung ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens zu rechnen, bei den schwereren Verlaufsformen mit möglichen Spätfolgen für den Visus kann therapeutisch durch gezielte Laserkoagulation der Netzhaut auf eine drohende Netzhautablösung Einfluß genommen werden. Dabei wird angiogenes Granulationsgewebe zerstört und die Neovaskularisation reduziert. Auf Grund unerwünschter Nebenwirkungen wird die Kältekoagulation zunehmend verlassen [61, S. 307].

Bei Frühgeborenen kann es als Spätfolge einer Retinopathia praematurorum zu Visusproblemen wie Schielen und Kurzsichtigkeit oder Fehlsichtigkeit kommen.

Um zu untersuchen, ob eine pränatale Dopplerpathologie einen Risikofaktor für das Auftreten einer ROP darstellt, wurde erfaßt, ob eine ROP in den beiden untersuchten Patientengruppen mit einer unterschiedlichen Häufigkeit auftrat, welches maximale ROP-Stadium festgestellt wurde, ob ein operatives Eingreifen mittels Kryopexie oder Laserkoagulation notwendig wurde und welches ROP-Stadium bei Entlassung aus der Klinikbehandlung festgestellt wurde.

2.5.8 Neurologie

2.5.8.1 Intrakranielle Blutung (ICH)

Intra- oder periventrikuläre Einblutungen unterschiedlicher Ausdehnung stellen ein häufiges und folgenschweres Problem mit möglichen Folgeschäden für die neurologische Entwicklung Frühgeborener, insbesondere bei Geburt mit weniger als 28 Schwangerschaftswochen, dar. Anhand der Patientenunterlagen wurde erfaßt, ob es zu einer Hirnblutung gekommen war oder nicht und welcher Schweregrad diagnostiziert wurde.

Im Unterschied zu reifen Neugeborenen geht die Hirnblutung Frühgeborener von der subependymal gelegenen Marklagerschicht, der germinalen Matrix, aus, die zwischen der 24. und der 34. Gestationswoche infolge des raschen Wachstums besonders gefäßreich ist. Begünstigend für intraventrikuläre Blutungen ist die noch unzureichende Autoregulation des unreifen Gehirns, das weitgehend in Abhängigkeit vom Blutdruck perfundiert wird.

Die Blutungen entstehen im Kapillarnetz der subependymalen germinalen Matrix. Ruptur der feinen Kapillaren führt zu Blutungen unterschiedlichen Ausmaßes. Die Blutung kann bei ICH I° auf den subependymalen Bereich beschränkt bleiben, oder es dringt bei ICH II° zusätzlich Blut in die Ventrikel ein. Dringt Blut in die Seitenventrikel ein und sind diese bei ICH III° zu über 50% mit Blut ausgefüllt, kann eine Ventrikeldilatation resultieren. Zur ausgedehnten intraparenchymatösen Blutung ICH IV° nach Volpe kommt es durch Abflußbehinderung und Obstruktion der Vena terminalis mit resultierendem hämorrhagischem venösen Infarkt.

Die Diagnostik der intrakraniellen Blutung ist schnell und zuverlässig bettseitig mit der Ultraschallsonographie möglich. Die Einteilung erfolgt nach Papile und Burstein in vier Schweregrade [38, S.529].

Nach vollendeten 32 Wochen sind intrakranielle Blutungen die Ausnahme. Unreife ist deshalb der Hauptrisikofaktor für Hirnblutungen, wobei prä- und intrapartale Ereignisse prädisponierend sind. So erhöhen ein pathologisches CTG, eine traumatische Geburt, eine Chorionamnionitis und alle Faktoren, die zu einer Endothelschädigung führen können, das Hirnblutungsrisiko. [54, S. 485]

Eine Hirnblutung läßt sich durch keine therapeutische Maßnahme rückgängig machen, die Auswirkungen lassen sich nur symptomatisch beeinflussen. Die Schwere der Blutung, das Entstehen einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation, das Vorhandensein von Parenchymläsionen und begleitende hypoxische Schädigungen bestimmen die Langzeitprognose.

2.5.8.2 Posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD)

Nach bis zu 50% aller intraventrikulären Grad III-Blutungen mit Ventrikeltamponade entwickelt sich ein posthämorrhagischer Hydrocephalus [34, S. 395]. Er entsteht durch eine gestörte Liquorzirkulation mit einem Ungleichgewicht zwischen Liquorproduktion und -resorption. Kommt es zu Hirndruckzeichen, sind druckentlastende Maßnahmen indiziert. Bei rund 15% der Kinder mit PHVD ist das Anlegen eines druckentlastenden

Ventils notwendig. Diagnostik und Verlaufskontrolle werden auch hier sonographisch durchgeführt [51, S. 408].

In der Auswertung wurde das Vorliegen einer PHVD erfaßt.

2.5.8.3 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Für die Entwicklung von bleibenden Hirnschäden spielt insbesondere die Zerstörung von weißer Substanz infolge von umschriebener zerebraler Minderversorgung eine große Rolle. Es stellt sich die Frage, ob pathologische pränatale Blutflußmuster das Risiko für eine PVL erhöhen. Deshalb wurde untersucht, ob im Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen eine PVL mit unterschiedlicher Häufigkeit auftrat. Das Gebiet lateral der Seitenventrikel erhält seine arterielle Versorgung aus der A. cerebri anterior, der A. cerebri media und der A. carotis interna und stellt ein Grenzgebiet der vaskulären Versorgung verschiedener Hirnarterien dar. Faktoren, die die Hirndurchblutung beeinträchtigen, führen beim unreifen Gehirn besonders im Gebiet lateral der Seitenventrikel zur Ischämie. Als Folge davon bilden sich umschriebene Nekrosen aus, die mehr oder weniger große Substanzdefekte hinterlassen können. Die Häufigkeit der periventrikulären Leukomalazie ist umgekehrt proportional zur Schwangerschaftsdauer. Mit zunehmender Reife nehmen die Anastomosen in dieser Hirnregion zu, so daß beim Reifgeborenen periventrikuläre ischämische Infarkte nur noch selten zu beobachten sind. Auch prognostisch bedeutsame periventrikuläre Leukomalazieherde können in der Neugeborenenperiode asymptomatisch sein, die Spätfolgen sind bedingt durch die Lokalisation und Größe der Läsion. Die Prognose steht in direktem Zusammenhang mit der Schwere und Dauer der neurologischen Auffälligkeiten in der Neugeborenenperiode, die Beteiligung anderer Organsysteme korreliert signifikant mit einer schlechten Prognose [34, S. 401]. Eine ursächliche Behandlung ist nicht möglich, der Schwerpunkt liegt auch hier in der Prävention durch Vermeidung einer Frühgeburt. Die Diagnostik erfolgt über den cerebralen Ultraschall.

2.5.8.4 Neurologische Auffälligkeiten

Neurologische Auffälligkeiten geben Hinweise auf mögliche abgelaufene zerebrale Schädigungen und können ein Risikofaktor für eine ungünstige neurologische Entwicklung des Patienten sein. Um mögliche Schädigungen und deren Prognose beurteilen zu können, werden Früh- und Neugeborene während des stationären Aufenthalts und anschließend neurologisch untersucht. Untersuchungsmethoden und Befunderhebungen sind abhängig vom Gestationsalter.

Die Vermehrung und Vernetzung der Nervenzellen und ihre Migration entlang der Glia findet größtenteils im dritten bis fünften Schwangerschaftsmonat statt und ist zum Zeitpunkt der Geburt nach 40 Gestationswochen noch nicht abgeschlossen. Die Impulsleitung ist verlangsamt, die axodendritische Verknüpfung ist noch sehr eingeschränkt, zum Teil fehlt sie noch ganz. Bei Frühgeborenen ist deshalb der neurologische Befund zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause nur unzureichend zu beurteilen, es muß eine entwicklungsneurologische Nachuntersuchung bis zum zweiten Lebensjahr an die stationäre Behandlung angeschlossen werden. Eine Cerebralparese mit Halbseitenbefunden, Muskelhyper- oder -hypotonie, Hyper- oder Hyporeflexie, zerebrale Krampfanfälle oder mentale Retardierung können sich erst im weiteren Verlauf manifestieren.

Treten Krampfanfälle beim Früh- und Neugeborenen auf, kann dies auf eine schwere Erkrankung oder Schädigung des ZNS hinweisen. Sie können wegen unterschiedlicher und häufig diskreter Manifestation nur schwer zu diagnostizieren sein.

Normabweichungen der Spontanmotorik geben beim Erreichen des korrigierten Alters von 40 Wochen wichtige Hinweise auf sich anbahnende bleibende Schädigungen wie die Entwicklung einer Cerebralparese oder einer mentalen Retardierung.

Möglicherweise sind vorgeburtliche pathologische Flußmuster für neurologische Abweichungen oder Auffälligkeiten verantwortlich, die im Laufe des stationären Aufenthaltes in Erscheinung traten. Sie können sich als motorische Auffälligkeiten mit Muskelhyper- oder Hypotonie, auffälligem Bewegungsmuster, Unruhe, mangelhafter Kontaktaufnahme oder Apathie manifestieren. In die Auswertung wurden folgende Auffälligkeiten aufgenommen: Nystagmus, Opistotonus, muskuläre Hyper- oder Hypotonie, zerebrale Krampfanfälle, Extremitätenkloni, fahrig Motorik und Bewegungsunruhe, Hyperexcitabilität und die Kombination verschiedener Symptome.

2.5.9 Entlassungsdaten

2.5.9.1 Entlassungstermin

Gelingt es, das unreif geborene Kind ohne größere Probleme nachreifen zu lassen, kann es etwa zum errechneten Geburtstermin (ET) in die häusliche Pflege entlassen werden. Daher kann das Entlassungsdatum - mit korrigierten 40 Wochen, also zum ET bzw. früher oder später - als ein wichtiges Kriterium für die Güte der Versorgung oder die Schwere der Erkrankung der Kindes herangezogen werden. Wenn der Gesundheitszustand des Neugeborenen es zuläßt, wird stets versucht, die Eltern frühzeitig in die Pflege

des Kindes mit einzubeziehen, um nach Entlassung eine optimale Versorgung zuhause zu gewährleisten.

Um zu klären, ob ein pränatal pathologischer Dopplerflowbefund mit einem längeren stationären Aufenthalt in Zusammenhang steht, wurde erfaßt, ob die Patienten vor oder nach dem errechneten Termin (ET) in die häusliche Pflege entlassen wurden.

2.5.9.2 Perzentilenwerte für Gewicht, Länge, Kopfumfang

Eine Dopplerpathologie könnte im Gegensatz zu normalen Flußmustern das somatische Wachstum des Feten ungünstig beeinflussen. Da die Dauer des stationären Aufenthaltes bei den einzelnen Kindern jedoch sehr unterschiedlich ist, müssen die Entlassungsdaten wie Gewicht, Kopfumfang und Länge in Korrelation zum korrigierten Alter bewertet werden. Um die Maße eines Neugeborenen bei Geburt sowie im Verlauf seiner Entwicklung und seines Wachstums besser beurteilen zu können, werden seine Körpermaße mit Hilfe von Perzentilenkurven zu den Körpermeßdaten aller Neugeborenen des Jahrganges 1992 des gesamten Bundesgebietes in Beziehung gesetzt. Es liegen Perzentilenkurven für das Gewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang, nach Geschlecht getrennt, für einen Geburtszeitraum zwischen 23 und 43 Schwangerschaftswochen vor. Liegt der Wert des zu beurteilenden Neugeborenen auf der 10%-Perzentilenkurve bedeutet das, daß nur 10% der in der Bundesrepublik geborenen Kinder einen noch niedrigeren Wert haben. Entsprechend liegen die Werte von nur 10% der Vergleichskinder über der höchsten, der 90%-Perzentilenkurve [66, S. 550ff]. Für alle Patienten wurde bei Entlassung aus der stationären Betreuung die altersentsprechende Gewichts-, Kopfumfangs- und Längenperzentile mit der Aufteilung in die drei Gruppen <10. Perzentile, 10. bis 90. Perzentile und >90. Perzentile ermittelt.

2.5.10 Mortalität

Die Mortalität ist seit 1977 von der Weltgesundheitsorganisation international verbindlich definiert. Die perinatale Mortalität erfaßt die in den letzten sieben Tagen vor bis 28 Tagen nach Geburt Verstorbenen in Promille. Unter der neonatalen Sterblichkeit werden die in den ersten 28 Lebenstagen Verstorbenen je 1000 Lebendgeborener verstanden. Die Säuglingssterblichkeit bezeichnet die Zahl der im ersten Lebensjahr verstorbenen Kinder je 1000 Lebendgeborener. [33, S.535]

Zu den Todesursachen Frühgeborener zählen die Folgen der Organunreife der Lunge, des Gehirns, des Immunsystems, des Gastrointestinaltraktes sowie des Herz-

Kreislaufsystems. Trotz aller Erfolge der Neonatalmedizin bleibt die Unreife das größte Problem und stellt den limitierenden Faktor für die Überlebensfähigkeit sehr kleiner Frühgeborener dar.

Um der Frage nachzugehen, ob pränatal pathologische Dopplerwerte die Mortalität erhöhen, wurde erfaßt, ob der Patient verstarb oder überlebte. Zudem wurde die Todesursache untersucht.

3 Auswertung

Im Folgenden sind jeweils die Angaben der prozentualen Verteilung und das Ergebnis der Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat-Tests der einzelnen beschriebenen Parameter in der an den Text anschließenden Tabelle dargestellt.

3.1 Charakteristik der Doppleruntersuchungen

Die Tabelle 3 gibt einen detaillierten Überblick über die Verteilung der Doppleruntersuchungen im untersuchten Patientenkollektiv. In der Gruppe N wurde zwischen der 17. und der 31. SSW mit durchschnittlich 2,1 Untersuchungen pro Patient bei maximal sechs Flußmessungen eine geringere Anzahl an Doppleruntersuchungen als in Gruppe P durchgeführt. Mit durchschnittlich 5,4 Untersuchungen pro Patient war die Anzahl der Dopplerflußmessungen in der Gruppe P deutlich höher. Die Messungen fanden zwischen der 19. und 31. SSW statt, in einem Fall ist eine Flußmessung in der 9. SSW in den Akten beschrieben. Auch die maximale Anzahl der Untersuchungen ist mit 17 Flowmessungen deutlich höher als in der Gruppe N.

Dadurch wird deutlich, daß insbesondere bei Auftreten von pathologischen Dopplerflußmessungen eine engmaschige Überwachung der Schwangerschaft durchgeführt wurde.

Patientengruppe	N	P
Anzahl Patienten	32	33
Entbindung in SSW <i>min – Median – max</i>	23,4 – 28,4 – 31,6	24,1 – 29,0 – 31,6
Anzahl an Doppleruntersuchungen bei einem Patienten <i>min – Median – max</i>	1 – 2,1 – 6	1 – 5,4 – 17
Doppleruntersuchungen in SSW	17 - 31	(9) 19 - 31
Maximaler Zeitraum der Doppleruntersuchungen bei einem Patienten	17 bis 28 SSW	9 bis 24 SSW

Tabelle 3: Charakteristik der Doppleruntersuchungen der zwei Gruppen

3.2 Entbindungsdaten

3.2.1 *Schwangerschaftswochen*

Sowohl in der Gruppe N mit normalem Dopplerfluß als auch in der Gruppe P entspricht sich ungefähr die Verteilung der Schwangerschaftswochen (SSW): Etwa ein Drittel der Kinder wurde jeweils vor 28 vollendeten SSW geboren, zwei Drittel der Kinder im Zeitraum 28+0 bis 31+6 SSW. Mit Hilfe der Mittelwertberechnung läßt sich feststellen, daß im Beobachtungszeitraum die Kinder im Studienkollektiv mit normalen Dopplerwerten im Durchschnitt nach 28+4 SSW entbunden wurden und somit eine etwas kürzere Tragzeit aufwiesen als die Kinder mit pathologischen Dopplerwerten, die mit durchschnittlich 29 SSW zur Welt kamen. Die Streuung ist in der Gruppe N größer. Diese Ergebnisse zeigen, daß im untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied im Gestationsalter besteht.

<i>Schwangerschaftswochen (SSW)</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
0-27+6	31,3	30,3	30,8
28 - 31+6	68,8	69,7	69,2
Mittelwert / Stabw.	28,4 / 19,05	29 / 14,13	28,6 / 16,8
Chi-Test	0,9341		

Tabelle 4: Ergebnisse zum Parameter Schwangerschaftswoche

3.2.2 *Entbindungsindikation*

Im Studienzeitraum wurde bei 26 Müttern auf Grund eines AIS oder schwerwiegenden Verdachts auf AIS, eines vorzeitigen Blasensprunges oder wegen nicht beherrschbarer Wehentätigkeit eine Sectio durchgeführt. Vorliegen pathologischer Dopplerflußmessungen und pathologisches CTG mit drohender fetaler Asphyxie waren die zweithäufigsten Indikatoren, die bei 24 Müttern zu einer Kaiserschnittentbindung führten. Bei zehn Müttern trat eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom auf und bei acht Müttern wurden auf Grund einer vorzeitigen Plazentalösung oder einer akuten uterinen Blutung die Schwangerschaft vorzeitig beendet. Ein Akutgeschehen der Schwangeren war bei vier Müttern die Indikation für eine Sectio. In vier Fällen konnten die Kinder (alle aus Gruppe N) vaginal entbunden werden. Bei einigen Müttern traten mehrere geburtsauslösende Probleme gleichzeitig auf und ergaben eine Summenindikation für die frühzeitige Entbindung.

Bei allen fünf Indikationsgruppen läßt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen N und P feststellen. Patienten der Gruppe N wurden überwiegend (56,1%) auf Grund eines manifesten oder drohenden AIS, Infektionszeichen der Mutter oder eines vorzeitigen Blasensprungs (Indikation 1) entbunden. In 17,1% der Fälle erfolgte die vorzeitige Entbindung wegen akuter Blutungsereignisse (Indikation 4) und in 9,7% wegen akuter schwerwiegender Erkrankungen der Schwangeren, die eine Bedrohung für das Kind darstellten. Aus den genannten Gründen wurden deutlich weniger Kinder der Gruppe P entbunden.

Patienten der Gruppe P wurde in 54,4% auf Grund ihres pathologischen Dopplerflusses und/oder eines pathologischen CTGs zur Vermeidung einer kindlichen Asphyxie entbunden, wobei nur in vier Fällen ein pathologischer Dopplerflow alleine geburtsauslösend war. Bei den 7,3% der Gruppe N war die Hauptindikation zur Geburt ein pathologisches CTG in Kombination mit einer vorzeitigen Plazentalösung, einer Präeklampsie oder einer Infektion, sowie uterinen Blutungen (Indikation 2). Auf Grund einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms wurden in der Gruppe P 13%, in der Gruppe N nur 9,8% der Kinder entbunden (Indikation 3).

Entbindungsindikation	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
1: AIS oder schwerwiegender Verdacht auf AIS, vorzeitiger Blasensprung, Wehen	56,1	26,1	40,2
2: path. Doppler und/oder path. CTG	7,3	54,4	32,2
3: Präeklampsie, HELLP-Syndrom	9,8	13,0	11,5
4: vorzeitige Plazentalösung, akute uterine Blutung	17,1	4,3	10,3
5: Akutgeschehen der Mutter	9,7	2,2	5,8

Tabelle 5: Ergebnisse zum Parameter Entbindungsindikation

3.2.3 Entbindungsmodus

Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde bei allen Kinder aus der Gruppe P sowie bei dem weit überwiegenden Teil der Neugeborenen der Gruppe N eine Sectioentbindung vorgenommen. Pathologische Dopplerflußmessungen führten in der Gruppe P in jedem Fall zu einer geplanten Beendigung der Schwangerschaft, ohne eine mögliche kindliche Belastung durch eine Spontanentbindung in Kauf zu nehmen. Demgegenüber konnten in der Gruppe N 12,5% der Kinder vaginal entbunden werden, da ein rascher Geburtsverlauf vorlag. Dies wird durch das mit 0,036 signifikante Ergebnis des Chi-Tests bestätigt.

<i>Entbindungsmodus</i>	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
Spontanentbindung	12,5	0,0	6,2
Sectionentbindung	87,5	100,0	93,8
Chi-Test	0,036		

Tabelle 6: Ergebnisse zum Parameter Entbindungsmodus

3.2.4 Nabelarterien-pH

Im Untersuchungskollektiv wurde in 59 Fällen der Nabelarterien-pH (NapH) ermittelt, in sechs Fällen konnte er nicht bestimmt werden. Nur in einem Fall in der Gruppe P wurde eine grenzwertige Nabelschnurazidose mit einem pH-Wert von 7,15 gefunden. Bei allen anderen Kindern lag der NapH-Wert im Bereich zwischen 7,20 und 7,47 und ließ somit weder im Kollektiv mit normalen Dopplerflowbefunden, noch im Kollektiv mit pathologischen Dopplerflußmessungen Rückschlüsse auf eine intrauterine oder in-trapartale Hypoxie zu.

<i>Nabelarterien-PH</i>	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
Mittelwert / Stabw.	7,35 / 0,044	7,32 / 0,608	7,33 / 0,055

Tabelle 7: Ergebnisse zum Parameter Nabelarterien-pH

3.2.5 APGAR

Der Fünf-Minuten-Apgar spiegelt die postnatale Anpassung wieder. Bei verzögerter Anpassung und erniedrigten Werten kleiner oder gleich fünf ist das Risiko einer späteren Morbidität und Mortalität erhöht. In der vorliegenden Untersuchung wurde unterschieden zwischen einer Gruppe, bei der der Fünf-Minuten-Apgar-Wert fünf oder kleiner war, und einer Gruppe, die einen Fünf-Minuten-Apgar-Wert über fünf aufwies. Es könnte unterstellt werden, daß Patienten mit pathologischer Dopplerflußmessung und geringeren Reserven eine verzögerte Anpassung und niedrigere Fünf-Minuten-Apgarwerte aufweisen. Dies ist im vorliegenden Patientenkollektiv nicht der Fall. Es zeigt ein Anteil von 25% der vorzeitig entbundenen Patienten mit unauffälligen pränatalen Dopplerflowbefunden eine verzögerte Anpassung. Mit 6,1% hatte demgegenüber nur ein kleiner Prozentsatz der Kinder mit pathologischen Dopplerwerten einen Fünf-Minuten-Apgar von fünf oder niedriger. Dies wird durch den Chi-Test mit einem signifikanten Wert von 0,0344 verdeutlicht. Die Aussagekraft eines Zusammenhangs zwischen niedrigem Apgar und normalem Dopplerflußmuster wird eingeschränkt durch das kleine Kollektiv von 59 Patienten, bei denen Apgarwerte ausgewertet werden konnten.

APGAR	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
5-Min ≤ 5	25,0	6,1	15,4
5-Min > 5	75,0	93,9	84,6
Chi-Test	0,0344		

Tabelle 8: Ergebnisse zum Parameter APGAR

3.2.6 Geburtsgewicht

Die Neugeborenen des Untersuchungskollektivs wurden ihrem Geburtsgewicht nach in sieben gleich große Gruppen eingeteilt, beginnend mit einer Gewichtsgruppe $< 500\text{g}$ und in Schritten von 250g bis zu einer Gruppe $> 1.750\text{g}$. Keines der Kinder wog zum Zeitpunkt der Geburt mehr als 2.000g . Betrachtet man die Einteilung in die zwei Gruppen N und P in der Tabelle 9, so fällt auf, daß in der Gruppe der extrem leichten Frühgeborenen unter 500g nur Kinder mit pathologischen Dopplerwerten zu finden sind. In den anderen Gewichtsklassen ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen N und P gering. Dies zeigt sich auch bei der Anwendung des Chi-Tests, der bei einem Wert von $0,1816$ nicht signifikant ist.

Um das Geburtsgewicht der einzelnen Kinder – bezogen auf das Gestationsalter – vergleichen zu können, müssen hingegen anstelle des absoluten Geburtsgewichts die Perzentilenwerte betrachtet werden (s. Tabelle 10). Hierbei fällt auf, daß in der Gruppe der Frühgeborenen mit pathologischen Dopplerflußmustern mit $51,5\%$ hochsignifikant mehr Kinder ein Geburtsgewicht unter der 10er Perzentile hatten, als in der Gruppe N mit $6,3\%$. Bei dieser Betrachtung zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einer vorgeburtlichen Dopplerpathologie und einem deutlich niedrigeren Geburtsgewicht. Dieses Ergebnis unterstreicht der mit $0,0001$ hochsignifikante Chi-Quadrat-Test.

Geburtsgewicht in g	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
< 500	0,0	15,2	7,7
501-750	21,9	18,2	20,0
751-1.000	15,6	21,2	18,5
1.001-1.250	18,8	12,1	15,4
1.251-1.500	18,8	24,2	21,5
1.501-1.750	21,9	6,1	13,8
1.751-2.000	3,1	3,0	3,1
Mittelwert / Stabw.	1.176,56 / 386	983,03 / 380	1.078,31 / 395
Chi-Test	0,1816		

Tabelle 9: Ergebnisse zum Parameter Geburtsgewicht

<i>Geburtsgewichtsperzentile</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<10.	6,3	51,5	29,2
10.-90.	93,8	48,5	70,8
>90.	0,0	0,0	0,0
Mittelwert / Stabw.	1.176,56 / 386	983,03 / 380	1.078,31 / 395
Chi-Test	0,0001		

Tabelle 10: Ergebnisse zum Parameter Geburtsgewichtsporzente

Die Körperlänge ist wie in Tabelle 11 beschrieben mit 36.4% bei deutlich mehr Kindern der Gruppe P bei Geburt unter der 10er Perzentile als bei den Frühgeborenen der Gruppe N mit 6,3%. Die Kinder der Gruppe N sind bei Geburt mit durchschnittlich 37,6 cm etwas größer als die Kinder der Gruppe P mit einer durchschnittlichen Länge von 35,9 cm. Hinsichtlich der Längenperzentile ergibt sich mit einem Chi-Wert von 0,0091 ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einer pränatal pathologischen Dopplerflowmessung und einer Körperlänge unter der 10er Perzentile.

Auch der Kopfumfang der Kinder mit pränatal pathologischen Dopplerflußmessungen ist mit 25,6 cm im Mittel deutlich kleiner als der Kopfumfang der Kinder mit unauffälligen Dopplerwerten mit durchschnittlich 26,1 cm, was in der Tabelle 12 ersichtlich wird. 30,3% der Kinder in der Gruppe N hatten bei Geburt einen Kopfumfang unter der 10er Perzentile, im Gegensatz zu 9,4% der Kinder in der Gruppe P. Dieses Ergebnis ist jedoch mit einem Wert von 0,1003 grenzwertig nicht mehr signifikant.

<i>Längenperzentile bei Geburt</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<10.	6,3	36,4	21,5
10.-90.	90,6	63,6	76,9
>90.	3,1	0,0	1,5
Mittelwert / Stabw.	37,6 / 4,04	35,9 / 4,44	36,8 / 4,33
Chi-Test	0,0091		

Tabelle 11: Ergebnisse zum Parameter Längenperzentile

<i>Kopfumfangperzentile bei Geburt</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<10.	9,4	30,3	20,0
10.-90.	84,4	66,7	75,4
>90.	6,3	3,0	4,6
Mittelwert / Stabw.	26,1 / 3,16	25,6 / 2,64	25,8 / 2,91
Chi-Test	0,1003		

Tabelle 12: Ergebnisse zum Parameter Kopfumfangperzentile

3.3 Lunge

3.3.1 *Pränatale Steroidgabe*

Eine antepartale Lungenreifungsbehandlung mit Steroiden wurde in beiden Gruppen mit ca. 40% etwa gleich oft durchgeführt. Es zeigt sich, daß bei pränatal bestehendem pathologischem Dopplerflußmuster nicht häufiger eine Lungenreifebehandlung durchgeführt werden konnte als bei Müttern der Patienten der Gruppe N.

<i>Pränatale Steroidgabe</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	40,6	42,4	41,5
nein	59,4	57,6	58,5
Chi-Test	0,8830		

Tabelle 13: Ergebnisse zum Parameter pränatale Steroidgabe

3.3.2 *Atemnotsyndrom (ANS) und ANS-Grad*

In beiden Patientengruppen wurde ein ANS mit 68,8% (Gruppe N) gegenüber 66,7% (Gruppe P) etwa gleich häufig gefunden. Das Atemnotsyndrom Frühgeborener wird in vier Schweregrade unterteilt [37, S. 174]. In der Gruppe P trat ein geringgradiges ANS I° mit 22,7% gegenüber der Gruppe N mit 9,1% deutlich häufiger auf. Das hochgradige ANS IV° wurde in der Gruppe N mit 31,8% wesentlich häufiger diagnostiziert als in der Gruppe P mit 18,2%.

Das Auftreten eines Atemnotsyndroms kann im Untersuchungskollektiv nicht mit pränataler Dopplerpathologie in Zusammenhang gebracht werden. Das hochgradige Atemnotsyndrom IV° ist jedoch in der Gruppe N um den Faktor 1,75 häufiger nachweisbar als in der Gruppe P. Trotzdem ist dieser Unterschied bei der Betrachtung von ANS-Grad I – III gegenüber ANS-Grad IV nicht signifikant (Chi-Test: 0,2963).

ANS	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	68,8	66,7	67,7
nein	31,3	33,3	32,3
Chi-Test	0,8575		
ANS-Grad			
ANS-Grad I	9,1	22,7	15,9
ANS-Grad II	27,3	27,3	27,3
ANS-Grad III	31,8	31,8	31,8
ANS-Grad IV	31,8	18,2	25,0
Chi-Test	0,5511		
ANS-Grad Betrachtung Grad IV			
ANS-Grad I - III	68,2	81,8	75,0
ANS-Grad IV	31,8	18,2	25,0
Chi-Test	0,2963		

Tabelle 14: Ergebnisse zum Parameter ANS und Schweregrad des ANS

3.3.3 Sauerstoffbedarf

Um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen, wurde über 90% der Neugeborenen dieser Stichprobe zusätzlicher Sauerstoff über 21% zugeführt. Dabei läßt sich weder in der Frage, ob Sauerstoff >21% zugeführt werden mußte, noch in der Frage, wie lange Sauerstoff >21% gegeben werden mußte, ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern der Gruppe N mit unauffälligem Dopplerbefund und den Kindern der Gruppe P mit pathologischen Dopplerflußmustern feststellen. Die mittlere Dauer des O₂-Bedarfes war bei der Gruppe N mit 29,65 Tagen geringfügig länger als bei der Gruppe P mit 26,16 Tagen. In diesem Patientenkollektiv ist kein Zusammenhang zwischen pränataler Dopplerpathologie und postnatal erhöhtem oder verlängertem O₂-Bedarf >21% festzustellen.

<i>O₂-Bedarf</i>	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	90,6	90,9	90,8
nein	9,4	9,1	9,2
Chi-Test	0,9684		
<i>O₂-Bedarf in d</i>			
1-25	33,3	46,9	40,3
26-50	20,0	18,8	19,4
>50	46,7	34,4	40,3
Mittelwert / Stabw.	29,65 / 33,15	26,16 / 30,63	27,71 / 31,82
Chi-Test	0,5229		

Tabelle 15: Ergebnisse zum Parameter Sauerstoffbedarf und Dauer des Sauerstoffbedarfs

3.3.4 Atemhilfe über Rachentubus

Eine weitere Möglichkeit, die Ventilations- und Oxygenierungsstörung beim ANS zu behandeln, ist das wenig invasive Anlegen einer Atemhilfe über einen in den Rachen vorgeschobenen Tubus. In der Gruppe P mußten mit 51,5% deutlich weniger Kinder mit einem Rachen-CPAP beatmet werden als in der Kontrollgruppe N, in der 65,6% der Kinder diese Atemhilfe benötigten. In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich demnach kein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerflußmuster und gehäufter Bedarf an Atemhilfe.

Bei der Anwendungsdauer der Atemhilfe über einen Rachentubus besteht jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Während die Kinder der Gruppe N nur durchschnittlich acht Tage mit einem Rachen-CPAP versorgt wurden, fällt in der Gruppe P der große Anteil der Kinder, die über 20 Tage auf die Unterstützung durch einen Rachentubus angewiesen waren, auf. Diese große Zahl der Langzeitbehandelten spiegelt sich im Mittelwert von 11,53 wider.

<i>Atemhilfe über Rachentubus</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	65,6	51,5	58,5
nein	34,4	48,5	41,5
Chi-Test	0,2485		
<i>Anwendungsdauer der Atemhilfe über Rachen-Tubus in d</i>			
1-10	66,7	47,1	57,9
11-20	23,8	23,5	23,7
>20	9,5	29,4	18,4
Mittelwert / Stabw.	8,0 / 6,32	11,53 / 8,42	9,58 / 7,55
Chi-Test	0,2669		

Tabelle 16: Ergebnisse zum Parameter Atemhilfe über Rachentubus

3.3.5 Beatmung und Beatmungsdauer in Tagen

Bei unzureichender Spontanatmung und Atemnotsyndrom kann eine maschinelle Beatmung nötig werden, um einen ausreichende Gasaustausch zu gewährleisten. In der vorliegenden Untersuchung wurden 68,8% der Kinder im Untersuchungskollektiv mit normalen Dopplerwerten beatmet, 31,2% kamen ohne maschinelle Unterstützung aus. In der Gruppe P der Neugeborenen mit pathologischen Flußmustern ist der Anteil der nicht beatmeten Kinder mit 39,4% geringfügig größer, nur 60,6% der Kinder in der Gruppe P mußten beatmet werden.

Im Untersuchungskollektiv konnte also zwischen einer pränatalen Dopplerpathologie und einer pulmonalen Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer Beatmung kein Zusammenhang hergestellt werden. Diese Annahme wird durch das Ergebnis des Chi-Tests bestätigt, der mit einem Wert von 0,492 nicht signifikant ist.

Auch auf die Beatmungsdauer hatte eine vorangegangene Dopplerpathologie offensichtlich keinen Einfluß, denn im Mittel wurden die Kinder der Gruppe N mit 15,68 Tagen länger beatmet als die Kinder der Gruppe P mit 10,65 Tagen. Mit 14,67 ist die Streubreite der Gruppe N jedoch größer als die der Gruppe P mit 9,77. Der Unterschied ist mit einem Wert im Chi-Test von 0,783 nicht signifikant.

<i>Beatmung</i>	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	68,8	60,6	64,6
nein	31,3	39,4	35,4
Chi-Test	0,4924		
<i>Beatmungsdauer in Tagen</i>			
1-10	54,5	65,0	59,5
11-20	18,2	15,0	16,7
>20	27,3	20,0	23,8
Mittelwert / Stabw.	15,68 / 14,67	10,65 / 9,77	13,29 / 12,83
Chi-Test	0,7832		

Tabelle 17: Ergebnisse zum Parameter Beatmung und Beatmungsdauer

3.3.6 Surfactant

Die Surfactantsubstitutionstherapie beim ANS des Frühgeborenen dient der Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches. Entsprechend dem mit 31,8% gehäuften Nachweis eines ANS Grad IV in der Gruppe N wurde eine Surfactantsubstitution in dieser Gruppe mit 86,4% etwas häufiger als in der Gruppe P mit 75,0% angewandt. 25,0% der Kinder mit pathologischen Dopplerwerten erhielten trotz erfolgter Beatmung kein Surfactant.

Der mit einem Wert von 0,3489 nicht signifikante Chi-Test bestätigt die Annahme, daß kein direkter Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerflußmustern und der Notwendigkeit einer Surfactantsubstitution im untersuchten Kollektiv nachgewiesen werden konnte.

<i>Endotracheale Surfactantgabe</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	86,4	75,0	81,0
nein	13,6	25,0	19,0
Chi-Test	0,3489		

Tabelle 18: Ergebnisse zum Parameter Surfactantsubstitution bei erfolgter Beatmung

3.3.7 Pneumothorax

Wie bereits in Kapitel 3.2 beschrieben ist die Pneumothoraxinzidenz in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Bei nur 3% der Kinder mit pränatal pathologischen Dopplerwerten wurde ein Pneumothorax unter Beatmung diagnostiziert. In der Gruppe der beatmeten Frühgeborenen mit pränatal unauffälligen Dopplerwerten liegt die Häufigkeit mit 12,5% deutlich jedoch nicht signifikant höher. Auf Grund dieser Zahlen kann geschlossen werden, daß pränatal pathologische Dopplerflußmuster das Risiko für das Auftreten eines postnatalen Pneumothorax unter Beatmung nicht erhöhen, sondern senken.

<i>Pneumothorax bei erfolgter Beatmung</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	18,2	5,0	11,9
nein	81,8	95,0	88,1
Chi-Test	0,1520		

Tabelle 19: Ergebnisse zum Parameter Pneumothorax

3.3.8 Lungenblutung

Eine Lungenblutung trat im vorliegenden Patientenkollektiv bei 6,1% der Kinder mit pathologischen Dopplerwerten auf, jedoch bei keinem Kind der Gruppe N. Dies legt die Vermutung nahe, daß bei Kindern mit pränatal pathologischen Flußmustern im Vergleich zu Kindern mit unauffälligen Flußmustern ein erhöhtes Risiko für eine Lungenblutung besteht. Dies konnte allerdings in einem Chi-Test nicht bestätigt werden, der Wert war mit 0,157 nicht signifikant.

<i>Lungenblutung</i>	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	0,0	6,1	3,1
nein	100,0	93,9	96,9
Chi-Test	0,1572		

Tabelle 20: Ergebnisse zum Parameter Lungenblutung

3.4 Gastrointestinaltrakt:

3.4.1 Ernährung

Auf Grund von Darmtransportstörungen, Resorptionsstörungen oder anderen enteralen Problemen kann es zu Verzögerungen des enteralen Nahrungsaufbaus kommen. Die

Nahrungszufuhr erfolgt parenteral oder teilparenteral und die enterale Zufuhr wird, angepaßt an die kindliche Verdauungsfunktion, möglichst zügig gesteigert. Im vorliegenden Patientenkollektiv fällt auf, daß bei den Kindern mit unauffälligen pränatalen Dopplerflußmustern eine große Gruppe von 43,3% mehr als 25 Tage benötigte, um voll oral ernährt werden zu können. Dies läßt auf vermehrte enterale Adaptationsstörungen der Gruppe N im Gegensatz zur Gruppe P schließen, in der die überwiegende Mehrheit im Laufe der ersten 25 Tage vollständig auf orale Nahrungszufuhr umgestellt werden konnte. Im untersuchten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, daß die Patienten mit pathologischen Dopplerflußmustern im Vergleich zur Gruppe N eine signifikant kürzere Zeit parenteral oder teilparenteral ernährt werden mußten. Dies kann der Chi-Test mit einem signifikanten Wert von 0,0132 bestätigen.

Abgeschlossener oraler Nahrungsaufbau in Tagen	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
1-15	23,3	34,5	28,8
16-25	33,3	41,4	37,3
>25	43,3	24,1	33,9
Mittelwert / Stabw.	22,97 / 10,86	20,0 / 11,36	21,51 / 11,21
Chi-Test	0,0132		

Tabelle 21: Ergebnisse zum Parameter abgeschlossener oraler Nahrungsaufbau

3.4.2 Diagnostik und Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis

Im Vergleich der beiden Gruppen N und P lassen sich keine nennenswerten Unterschiede der erfaßten gastrointestinaler Befunde oder Maßnahmen feststellen. Eine Darmspülung mußte mit 31,3% in der Gruppe N und 27,3% in der Gruppe P in beiden Kollektiven etwa vergleichbar oft durchgeführt werden (siehe Tabelle 22). Auch Magenreste traten in der Gruppe P mit 48,5% gegenüber der Gruppe N mit 50,0% nicht gehäuft auf (siehe Tabelle 23). Eine diagnostische Röntgenaufnahme des Abdomens bei dem Verdacht auf eine beginnende oder manifeste NEC wurde in der Gruppe P mit 21,2% nicht signifikant häufiger als in der Gruppe N mit 18,8% durchgeführt (siehe Tabelle 24).

Okkultes Blut im Stuhl als Ausdruck einer Enteritis, einer Schleimhautirritation, einer Analrhagade oder einer beginnenden oder manifesten Enterokolitis war in der Gruppe P mit 33,3% deutlich häufiger als in der Gruppe N mit 15,6% nachweisbar (siehe Tabelle 25). Der mit 0,097 schwach signifikante Chi-Test zeigt einen Zusammenhang zwischen vorgeburtlichem pathologischen Dopplerwerten und dem Auftreten blutiger Stühle. Ein Zusammenhang zwischen pränatal pathologischen Dopplerflußmustern und einem ver-

mehrten Auftreten einer Bauchproblematik ergibt sich in diesem Patientenkollektiv nicht.

Notwendigkeit von Darmspülungen	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
ja	31,3	27,3	29,2
nein	68,8	72,7	70,8
Chi-Test	0,7245		

Tabelle 22: Ergebnisse zum Parameter Notwendigkeit von Darmspülungen

Magenreste	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
ja	50,0	48,5	49,2
nein	50,0	51,5	50,8
Chi-Test	0,9028		

Tabelle 23: Ergebnisse zum Parameter Magenreste

Röntgen Abdomen	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
ja	18,8	21,2	20,0
nein	81,3	78,8	80,0
Chi-Test	0,8041		

Tabelle 24: Ergebnisse zum Parameter Röntgen Abdomen

Nachweis von okkul- tem Blut im Stuhl	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
ja	15,6	33,3	24,6
nein	84,4	66,7	75,4
Chi-Test	0,0975		

Tabelle 25 : Ergebnisse zum Parameter Nachweis von okkultem Blut im Stuhl

Die Diagnose NEC wird mit letzter Sicherheit operativ oder autoptisch gestellt. Im vorliegenden Patientenkollektiv war eine Operation, wie in Tabelle 26 dargestellt, in einem Fall (3,1%) in der Gruppe N nötig, der Patient überlebte. In der Gruppe P wurde bei keinem der Kinder mit einer NEC eine Operation durchgeführt. Ein Patient der Gruppe P (entspricht 3%) verstarb ohne Operation an einer nekrotisierenden Enterokolitis (siehe Tabelle 27). Der mit 0,30 nicht signifikante Chi-Test unterstreicht, daß im untersuchten Kollektiv kein Zusammenhang zwischen antepartaler Dopplerpathologie und der operativen NEC-Therapie besteht. Zwischen einem pathologischen pränatalen Blutflußmuster

und NEC als Todesursache besteht im untersuchten Kollektiv ebenfalls kein Zusammenhang, was der mit 0,32 nicht signifikante Chi-Test verdeutlicht.

<i>operative NEC-Therapie</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	3,1	0,0	1,5
nein	96,9	100,0	98,5
Chi-Test	0,3061		

Tabelle 26: Ergebnisse zum Parameter Operation der NEC

<i>NEC als Todesursache</i>	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	0,0	3,0	1,5
nein	100,0	97,0	98,5
Chi-Test	0,3210		

Tabelle 27: Ergebnisse zum Parameter NEC als Todesursache

3.5 Infektion

In der vorliegenden Arbeit wurde unterschieden in primäre und sekundäre Infektion. Als primäre Infektion wurde eine in den ersten drei Lebenstagen diagnostizierte und wie in Kapitel 2.5.4 definierte Infektion bezeichnet. Ursächlich muß in diesem Zeitraum von einer intrauterin erworbenen bzw. amniogen übertragenen Infektion ausgegangen werden.

Wie aus der Tabelle hervorgeht hatten 96,9% der Kinder mit vorgeburtlich unauffälligen Dopplerwerten eine primäre Infektion. Auffällig ist, daß nur 66,7% der Kinder der Gruppe P eine primäre Infektion zeigten. Laut statistischer Auswertung der Daten wurde in der Gruppe N hiermit eine amniogene Infektion mit 0,0017 hochsignifikant häufig gefunden.

Als sekundäre Infektion wurden nach dem dritten Lebenstag während des Krankenhausaufenthalts erworbene, der Definition in Kapitel 2.5.4 entsprechende, Infektionen bezeichnet. Eine sekundäre Infektion entwickelten Patienten der Gruppe P in 87,9% der Fälle, Patienten der Gruppe N jedoch nur in 68,8%. Mit einem Wert von 0,0607 tritt damit eine sekundäre Infektion schwach signifikant häufiger bei Kindern mit pränatal pathologischen Dopplerflußmustern auf.

Es stellt sich die Frage, wie viele der Patienten mit primärer Infektion im weiteren Verlauf ihres stationären Aufenthaltes eine sekundäre Infektion erleiden oder einen so schwerwiegenden Verdacht darauf bieten, daß sie antibiotisch behandelt werden mußten. Hier zeigt sich, daß, obwohl mit 66,7% weniger primäre Infektionen aufgetreten

waren, doch 95,5% der Kinder der Gruppe P nach Abschluß ihrer ersten antibiotischen Behandlung wegen einer primären Infektion eine sekundäre Infektion durchmachten und erneut antibiotisch behandelt wurden. Eine sekundäre Infektion nach Abschluß der Behandlung einer primären Infektion tritt dagegen nur bei 71,0% der Kinder der Gruppe N auf. Auf Grund der unterschiedlichen Stichprobengröße der beiden Parameter (primäre Infektion; sekundäre Infektion bei Vorliegen einer primären Infektion) kann keine statistische Auswertung dieses Ergebnisses mittels eines gemeinsamen Chi-Quadrat-Tests durchgeführt werden. Im vorliegenden Patientengut findet sich bei pathologischen Dopplerflußmustern und einer primären Infektion also im Vergleich zu Kindern mit normalen Dopplerwerten ein erhöhtes Risiko für eine sekundäre Infektion.

Infektion	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<i>primäre Infektion</i>			
ja	96,9	66,7	81,5
nein	3,1	33,3	18,5
Chi-Test	0,0017		
<i>sekundäre Infektion</i>			
ja	68,8	87,9	78,5
nein	31,3	12,1	21,5
Chi-Test	0,0607		
<i>Kombination primäre und sekundäre Infektion</i>			
eine primäre Infektion haben:	96,9	66,7	81,5
von denen haben eine sekundäre Infektion:	71,0	95,5	81,1

Tabelle 28: Ergebnisse zum Parameter Infektion

3.6 Blutbild

3.6.1 *Leukopenie*

In der vorliegenden Untersuchung wurde von einer in der Literatur als unterer Normwert beschriebenen Zellzahl von $9.000/\text{mm}^3$ zum Zeitpunkt der Geburt ausgegangen [23, S. 808]. Legt man diese Grenze zugrunde, so wurde bei 50% der Kinder der Gruppe N am ersten Lebenstag eine Leukopenie festgestellt, jedoch nur bei 36,4% der Kinder der Gruppe P. Ein Zusammenhang zwischen einer pränatalen Dopplerpathologie und dem gehäuften Nachweis einer Leukopenie zeigt sich also in diesem Untersu-

chungskollektiv nicht, was durch den mit 0,267 nicht signifikanten Chi-Test bestätigt wird.

Leukopenie	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	50,0	36,4	43,1
nein	50,0	63,6	56,9
Chi-Test	0,2670		
<i>Leukozyten</i>			
Mittelwert / Stabw.	10,222 / 6,20	11,220 / 6,15	10,729 / 6,19

Tabelle 29: Ergebnisse zum Parameter Leukopenie

3.6.2 Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie kann neben mütterlichen auch zahlreiche kindliche Ursachen haben. Im vorliegenden Patientenkollektiv war ein vermehrtes Auftreten der Thrombozytopenie in der Gruppe P zu beobachten. Der mit 0,0503 schwach signifikante Chi-Test bestätigt die Annahme, daß ein geringer Zusammenhang besteht zwischen präpar-taler Dopplerpathologie und dem Auftreten einer Thrombozytopenie.

Thrombozytopenie	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	3,1	18,2	10,8
nein	96,9	81,8	89,2
Chi-Test	0,0503		
<i>Thrombozyten</i>			
Mittelwert / Stabw.	258,406 / 87,95	204,909 / 83,09	231,246 / 89,60

Tabelle 30: Ergebnisse zum Parameter Thrombozytopenie

3.7 Herz-Kreislauf-System

3.7.1 *Persistierender Ductus arteriosus (PDA)*

Frühgeborene von weniger als 32 SSW haben mit absteigendem Gestationsalter ein erhöhtes Risiko, daß sich der Ductus arteriosus nach Geburt nicht verschließt und hämodynamisch wirksam wird. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde mit 28,1% bei deutlich mehr Kindern der Gruppe N ein persistierender Ductus arteriosus nachgewiesen als in der Gruppe P mit 18,2%. Es besteht also kein signifikanter Zusammenhang einer pränatalen Dopplerpathologie und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines PDA, bestätigt durch den Chi-Quadrat-Test.

PDA	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	28,1	18,2	23,1
nein	71,9	81,8	76,9
Chi-Test	0,3415		

Tabelle 31: Ergebnisse zum Parameter Persistierender Ductus arteriosus

Wenn ein persistierender Ductus arteriosus eines Frühgeborenen hämodynamisch wirksam wird, besteht die Indikation zum Ductusverschluß. Bei den hier untersuchten Kindern war das in beiden Gruppen mit 15,6% (N) und 18,2% (P) etwa gleich oft der Fall. Dies weist darauf hin, daß nicht jeder persistierende Ductus hämodynamisch wirksam und damit behandlungsbedürftig wird.

PDA hämodynamisch wirksam	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	15,6	18,2	16,9
nein	84,4	81,8	83,1
Chi-Test	0,7834		

Tabelle 32: Ergebnisse zum Parameter Persistierender Ductus arteriosus, hämodynamisch wirksam

An therapeutischen Maßnahmen wurde zunächst die Flüssigkeitsrestriktion eingesetzt. Diese unspezifische Therapie ist im vorliegenden Patientengut, wie in Tabelle 33 ersichtlich, in beiden Gruppe bei etwa 15% der Frühgeborenen angewandt worden.

Führt Flüssigkeitsrestriktion nicht zum Erfolg, kann der Ductus medikamentös durch die Gabe des Prostaglandinsynthesehemmers Indometacin oder bei Vorliegen einer Kontraindikation bzw. Mißerfolg durch eine operative Ductusligatur verschlossen werden. Indometacin kam mit 15,6% im vorliegenden Patientenkollektiv in der Gruppe N häufiger zum Einsatz als in der Gruppe P mit 9,1% (Tabelle 34) und führte zum Ductusverschluß. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Ein operativer Verschluß muß durchgeführt werden, wenn es nicht gelingt, einen hämodynamisch wirksamen PDA konservativ zu verschließen. Dies war im vorliegenden Patientenkollektiv, wie in Tabelle 35 dargestellt, in keinem Fall notwendig.

Flüssigkeitsrestriktion	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	15,6	15,2	15,4
nein	84,4	84,8	84,6
Chi-Test	0,9578		

Tabelle 33: Ergebnisse zum Parameter PDA-Therapie durch Flüssigkeitsrestriktion

Indometacin	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	15,6	9,1	12,3
nein	84,4	90,9	87,7
Chi-Test	0,4227		

Tabelle 34: Ergebnisse zum Parameter PDA-Therapie mittels Indometacin

Operativer Ductus- verschluß	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	0,0	0,0	0,0
nein	100,0	100,0	100,0

Tabelle 35: Ergebnisse zum Parameter Operativer Ductusverschluß

3.7.2 Kreislaufregulationsstörungen

Eine unreife Kreislaufregulation mit arterieller Hypotension kann eine vitale Bedrohung für das Frühgeborene darstellen. Auch sonstige Herz-Kreislaufprobleme traten bei vielen der hier untersuchten Frühgeborenen auf. In der Gruppe P der Kinder mit pathologischen Dopplerflußmustern waren die arterielle Hypotension und sonstige auffällige Kreislaufregulationsstörungen mit 78,1% häufiger nachweisbar als bei den Kindern mit unauffälligen Dopplerwerten mit 62,5%. Das Ergebnis des Chi-Tests ist mit einem Wert von 0,1713 jedoch nicht signifikant und zeigt somit keinen Zusammenhang zwischen pränatalen pathologischen Dopplerwerten und dem Auftreten von Kreislaufregulationsstörungen. In der unten dargestellten Tabelle 37 sind die im vorliegenden Patientengut aufgetretenen Kreislaufregulationsstörungen, wie in den Patientenakten angegeben, aufgeführt. Eine arterielle Hypotonie wurde in der Gruppe P mit 37,9% deutlich häufiger diagnostiziert als in der Gruppe N mit 28,1%. Ein Systolikum trat dagegen in der Gruppe N mit 25,0% deutlich häufiger auf als in der Gruppe P mit 13,8%. In Bezug auf arterielle Hypotonie, Mikrozirkulationsstörungen und Extrasystolie war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen des Kollektives festzustellen. In 18,8% (Gruppe N) bzw. 17,2% (Gruppe P) der Fälle traten zwei oder mehr der aufgeführten Symptome in Kombination auf. Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Kreislaufregulations- störungen	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	62,5	78,1	70,3
nein	37,5	21,9	29,7
Chi-Test	0,1713		

Tabelle 36: Ergebnisse zum Parameter Kreislaufregulationsstörungen

erfaßte Kreislaufregulationsstörungen	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
Arterielle Hypotonie	28,1	37,9	32,8
Arterielle Hypertonie	6,3	6,9	6,6
Systolikum	25,0	13,8	19,7
Mikrozirkulationsstörungen	21,9	17,2	19,7
Extrasystolen	0,0	6,9	3,3
Kombination mehrerer Störungen (≥ 2)	18,8	17,2	18,0

Tabelle 37: Erfasste Kreislaufregulationsstörungen

Die Mehrzahl der Kreislaufregulationsstörungen sind überwachungs-, aber nicht therapiebedürftig, insbesondere wenn keine kardialen Grunderkrankungen diagnostiziert wurden. Als therapeutische Maßnahme steht bei arterieller Hypotonie eine Volumengabe (Tabelle 38) und Therapie mit Katecholaminen (Tabelle 39) zur Verfügung. Beide Behandlungsmethoden wurden in beiden Gruppen etwa gleich oft angewendet.

Volumengabe	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	28,1	27,3	27,7
nein	71,9	72,7	72,3
Chi-Test	0,9388		

Tabelle 38: Ergebnisse zum Parameter Therapie mit Volumen

Katecholamine	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	28,1	24,2	26,2
nein	71,9	75,8	73,8
Chi-Test	0,7218		

Tabelle 39: Ergebnisse zum Parameter Therapie mit Katecholaminen

3.8 Augen

3.8.1 *Retinopathia praematurorum (ROP)*

Die Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie, bei deren Entstehen neben der Unreife die Sauerstofftoxizität eine zentrale Rolle spielt, hängt insbesondere vom Grad der Unreife ab. Bei den hier untersuchten Kindern wurde mit 57,6% etwas häufiger in der Gruppe P von den Augenärzten eine Retinopathie diagnostiziert, ohne daß der Unterschied zur Gruppe N mit 43,8% signifikant war, wie der Chi-Test mit einem Wert von 0,265 bestätigt.

ROP	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	43,8	57,6	50,8
nein	56,3	42,4	49,2
Chi-Test	0,2650		

Tabelle 40: Ergebnisse zum Parameter ROP

Die internationale Klassifikation sieht eine Einteilung der ROP in fünf Stadien vor. Während des Studienzeitraums wurden seitens der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar Stadien der ROP beschrieben und in drei klinische Schweregrade eingeteilt: Grad 1 = geringgradig (entspricht nach der internationalen Klassifikation dem Stadium 1 und 2), Grad 2 = mittel (entspricht dem Stadium 3) und Grad 3 = schwer (entspricht dem Stadium 4). Eine Netzhautablösung, die nach der internationalen Klassifikation einer ROP Grad 5 entspricht, mußte im vorliegenden Patientenkollektiv in keinem Fall diagnostiziert werden. Die in Tabelle 41 angegebenen Werte beziehen sich auf die maximale Ausprägung einer Frühgeborenenretinopathie, die im Verlauf bei den einzelnen Kindern diagnostiziert wurde. Auffallend ist, daß die Retinopathien höherer Grade, insbesondere Grad 3, häufiger in der Gruppe der Kinder mit unauffälligen Dopplerbefunden diagnostiziert wurden. Der Chi-Test zeigt mit einem schwach signifikanten Wert von 0,0728 in diesem Kollektiv einen Zusammenhang zwischen einer höhergradigen Frühgeborenenretinopathie (bei diagnostizierter ROP) und der Gruppe N mit unauffälligen Dopplerflußmustern bzw. zwischen geringgradiger ROP und pathologischen Dopplerflußmustern.

ROP-Grad Maximal	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
1	21,4	57,9	42,4
2	50,0	36,8	42,4
3	28,6	5,3	15,2
Chi-Test	0,0728		

Tabelle 41: Ergebnisse zum Parameter maximaler ROP-Grad

3.8.2 Kryopexie oder Laserkoagulation

Während der stationären Behandlung der Kinder werden in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchgeführt, um eine ROP gegebenenfalls möglichst frühzeitig mit Hilfe einer Kryopexie oder Laserkoagulation therapieren zu können. Wird diese Behandlung rechtzeitig durchgeführt, lassen sich gute Ergebnisse erzielen. Im vorlie-

genden Patientenkollektiv mußte nur bei einem Kind der Gruppe N (= 3,1%) entsprechend therapiert werden (siehe Tabelle 42).

Bei allen anderen Kindern bildeten sich die Veränderungen spontan und ohne Therapie soweit zurück, daß zum Zeitpunkt der Entlassung über 60% der Kinder in beiden Gruppen nur noch eine geringgradige ROP (Grad I) aufwiesen oder symptomfrei waren (Grad 0). Bei etwa 36% der Kinder beider Gruppen wurde eine ROP Grad II diagnostiziert, die nicht behandlungsbedürftig war. Eine schwere ROP Grad III trat zum Zeitpunkt der Entlassung bei keinem Kind mehr auf. Der Chi-Test mit einem Wert von 0,1557 bestätigt die Annahme, daß im Kollektiv kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer ROP und einer pränatalen Dopplerpathologie gefunden werden konnte, wie in Tabelle 43 dargestellt.

Krypexie oder Laserkoagulation	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	3,1	0,0	1,5
nein	96,9	100,0	98,5
Chi-Test	0,3061		

Tabelle 42: Ergebnisse zum Parameter Krypexie oder Laserkoagulation

ROP-Grad bei Entlassung	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
0	0,0	21,1	12,1
1	64,3	42,1	51,5
2	35,7	36,8	36,4
3	0,0	0,0	0,0
Chi-Test	0,1557		

Tabelle 43: Ergebnisse zum Parameter ROP-Grad bei Entlassung

3.9 Neurologie

3.9.1 *Intracerebrale Blutung (ICH)*

Unreife Hirnstrukturen stellen einen Risikofaktor für das Auftreten einer intracerebralen Blutung dar. In der Gruppe N wurden mit 28,1% deutlich mehr Hirnblutungen aller Schweregrade diagnostiziert als in der Gruppe P mit 12,1%. Der Chi-Test ist jedoch mit einem Wert von 0,106 nicht signifikant. Ein Zusammenhang zwischen vorgeburtlichem pathologischen Dopplerflußmustern und einem vermehrten Auftreten einer ICH konnte in der vorliegenden Stichprobe nicht festgestellt werden, wie in Tabelle 44 dargestellt.

Für die spätere neurologische Entwicklung des Kindes ist besonders der Schweregrad der Blutung ausschlaggebend. Es fällt auf, daß in diesem Patientenkollektiv in der Gruppe P 75% der Kinder eine geringgradige Hirnblutung Grad I und II hatten, während in der Gruppe N mit 44% ein großer Anteil der betroffenen Kinder eine schwere Grad-III-Blutung aufwies. Im vorliegenden Patientenkollektiv trat keine Grad-IV-Blutung auf (siehe Tabelle 45). Auch beim Schweregrad ist demzufolge kein Zusammenhang mit einer pränatalen Dopplerpathologie zu erkennen, was der Chi-Test mit einem Wert von 0,786 bestätigt.

ICH	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	28,1	12,1	20,0
nein	71,9	87,9	80,0
Chi-Test	0,1068		

Tabelle 44: Ergebnisse zum Parameter Intracerebrale Blutung (ICH)

ICH-Grad	relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
1	33,3	50,0	38,5
2	22,2	25,0	23,1
3	44,4	25,0	38,5
Chi-Test	0,7860		

Tabelle 45: Ergebnisse zum Parameter ICH-Grad

3.9.2 Posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD)

Als Folge einer höhergradigen intraventrikulären Blutung kann sich eine posthämorrhagische Ventrikeldilatation entwickeln.

Da in der Gruppe N der überwiegende Teil der Hirnblutungen Grad III gefunden wurde, entwickelte sich bei diesen Patienten häufiger eine PHVD, ohne daß dies statistisch signifikant ist.

PHVD	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	6,3	0,0	3,1
nein	93,8	100,0	96,9
Chi-Test	0,1446		

Tabelle 46: Ergebnisse zum Parameter PHVD

3.9.3 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Eine PVL geht auf eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung zurück. Sie stellt einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung einer bleibenden Hirnschädigung dar,

insbesondere bei extrem unreifen Frühgeborenen. Pathologischer pränataler Doppler könnte möglicherweise fetale intracerebrale Durchblutungsstörungen begünstigen. Es konnte in der Gruppe P keine periventrikuläre Leukomalazie gefunden werden, jedoch bei einem von 32 Kindern der Gruppe N (3,1%). Der Chi-Test ist mit einem Wert von 0,306 nicht signifikant.

PVL	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	3,1	0,0	1,5
nein	96,9	100,0	98,5
Chi-Test	0,3061		

Tabelle 47: Ergebnisse zum Parameter PVL

3.9.4 Neurologische Auffälligkeiten

In beiden Gruppen dieser Untersuchung konnten neurologische Auffälligkeiten mit 28,1% und 24,2% etwa gleich häufig gefunden werden. Der Chi-Test ergibt mit 0,721 kein signifikantes Ergebnis. In der Tabelle 49 sind alle erfaßten Symptome gestörter neurologischer Entwicklung wie Nystagmus, Ophistotonus, muskulärer Hypotonus, zerebrale Krampfanfälle, Extremitätenkloni, fahrige Motorik und Bewegungsunruhe, Hyperexzitabilität oder der gleichzeitige Nachweis von zwei und mehr dieser Symptome aufgeführt. Einige Symptome wie Nystagmus, Ophistotonus und Hypotonus traten nur in Einzelfällen auf. Zerebrale Krampfanfälle, Extremitätenkloni, fahrige Motorik und Bewegungsunruhe sowie Hyperexzitabilität konnten häufiger beobachtet werden, wobei Extremitätenklonie mit 17,4% insbesondere in der Gruppe N festgestellt wurden, fahrige Motorik und Bewegungsunruhe dagegen mit 41,7% deutlich häufiger in der Gruppe P. Bei acht Kindern wurden mehrere auffällige Befunde erhoben. Insgesamt läßt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen N und P erkennen.

Neurologische Auffälligkeiten	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja	28,1	24,2	26,2
nein	71,9	75,8	73,8
Chi-Test	0,7218		

Tabelle 48: Ergebnisse zum Parameter neurologische Auffälligkeiten

einzelne Neurologische Symptome	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
Nystagmus	4,3	0,0	2,6
Ophisthotonus	4,3	8,3	5,3
Hypotonus	4,3	0,0	2,6
zerebrale Krampfanfälle	17,4	16,7	15,8
Extremitätenkloni	17,4	8,3	13,2
fahrig Motorik, Unruhe	13,0	41,7	21,1
Hyperexzitabilität	17,4	25,0	18,4
Kombination mehrerer Störungen (≥ 2)	21,7	25,0	21,1

Tabelle 49: Erfassung der neurologischen Auffälligkeiten im Einzelnen

3.10 Entlassungsdaten

3.10.1 Entlassungstermin

Bis zum errechneten Termin (ET) werden zu früh geborene Kinder auf ihren Gesundheitszustand untersucht und können bei gutem Gedeihen und unauffälligen Befunden zu diesem Zeitpunkt oder davor in die häusliche Pflege entlassen werden. Die Entlassung aus der stationären Behandlung bis zum ET ist bei 64,3% der Kinder mit unauffälligen Dopplerwerten und bei 53,6% der Kinder mit pathologischen Dopplerwerten gelungen. Bei 35,7% (Gruppe N) beziehungsweise 46,4% (Gruppe P) der Kinder waren die Erkrankungen so schwerwiegend, daß eine stationäre Betreuung über das Alter von 40 korrigierten Wochen hinaus nötig war. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen des Kollektivs zeigte sich nicht.

Entlassungstermin vor ET	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
ja (\leq ET)	64,3	53,6	58,9
nein ($>$ ET)	35,7	46,4	41,1
Chi-Test	0,4151		

Tabelle 50: Ergebnisse zum Parameter Entlassungstermin

3.10.2 Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Entlassung

Betrachtet man die Angaben des Entlassungsgewichtes unabhängig von der Perzentilenkurve, so zeigt sich in der Gruppe N ein deutlicher Schwerpunkt in der Gewichtsklasse 2.501g-3.000g mit 59,3%, während in der Gruppe P eine annähernde Gleichverteilung über alle Gewichtsklassen von <2.000 g bis >3.500 g zu verzeichnen ist. Im Mittel wurden die Kinder der Gruppe N mit einem Gewicht von 2.651,6g entlassen, die

Kinder der Gruppe P waren bei ihrer Entlassung durchschnittlich 210g leichter. Der Chi-Test liefert mit einem Wert von 0,0413 einen signifikanten Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerwerten und einem niedrigeren absoluten Entlassungsgewicht (siehe Tabelle 51). Die Perzentilenwerte liefern eine gute Möglichkeit die Daten der Kinder trotz erheblich voneinander abweichender Dauer des stationären Aufenthaltes zu vergleichen. Mit 67,9% liegt der überwiegende Anteil der Kinder der Gruppe P bei Entlassung unter der 10. Gewichtsperzentile. In der Gruppe N liegt zwar mit 55,2% auch ein großer Anteil der Kinder unter der 10. Gewichtsperzentile, aber 44,8% der Frühgeborenen konnten mit einem Gewicht zwischen der 10. und der 90. Perzentile in die häusliche Pflege entlassen werden. Wie der Chi-Test mit einem Wert von 0,3254 in Tabelle 52 zeigt, ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Entlassungsgewicht	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
≤2.000	11,1	17,2	14,3
2.001-2.500	3,7	20,7	12,5
2.501-3.000	59,3	24,1	41,1
3.001-3.500	14,8	10,3	12,5
>3.500	11,1	27,6	19,6
Mittelwert / Stabw.	2.651,6 / 607	2.441,7 / 884,8	2.545 / 768
Chi-Test	0,0413		

Tabelle 51: Ergebnisse zum Parameter Entlassungsgewicht

Gewichtsperzentile bei Entlassung	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<10.	55,2	67,9	61,4
10.-90.	44,8	32,1	38,6
>90.	0,0	0,0	0,0
Chi-Test	0,3254		
<i>aus exakter Messung:</i>			
Mittelwert / Stabw.	2.651,6 / 607	2.441,7 / 884,8	2.545 / 768

Tabelle 52: Ergebnisse zum Parameter Gewichtsperzentile bei Entlassung

Bei Entlassung liegen 88,5% der Kinder mit pränatal pathologischen Dopplerflußmessungen und 75,0% der Kinder mit unauffälligen Dopplerwerten unter der 10er Perzentile des altersentsprechenden Längenwachstums. In der Gruppe N sind die Kinder somit 1,02cm größer als die Frühgeborenen in der Gruppe P. Analog zur Gewichtsentwicklung ist bei der Mehrheit der Kinder beider Dopplergruppen im Vergleich zu reif geborenen Kindern somit das Längenwachstum etwas verzögert.

Zum Zeitpunkt der Entlassung liegen 32,1% der Kinder mit vorgeburtlich pathologischem Doppler und 25% der Patienten mit normalen Dopplerwerten unter der 10er Perzentile des altersentsprechenden Kopfumfanges. Der Kopfumfang ist damit bei den Kindern der Gruppe N mit 6mm geringfügig größer als bei den Kindern der Gruppe P. Die Mehrheit der Kinder beider Dopplergruppen liegt mit ihrem Kopfumfang im altersentsprechenden Normbereich zwischen der 10-90er Perzentile.

Der nicht signifikante Chi-Test in Tabelle 53 und Tabelle 54 und zeigt sowohl beim Kopfumfang als auch beim Längenwachstum, daß zwischen den beiden Gruppen des Kollektivs kein Unterschied feststellbar ist.

Längenperzentile bei Entlassung	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<10.	75,0	88,5	81,5
10.-90.	25,0	11,5	18,5
>90.	0,0	0,0	0,0
Chi-Test	0,2032		
<i>aus exakter Messung:</i>			
Mittelwert / Stabw.	43,86 / 9,03	42,84 / 9,81	43,33 / 9,45

Tabelle 53: Ergebnisse zum Parameter Längenperzentile bei Entlassung

Kopfumfangsperzentile bei Entlassung	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
<10.	25,0	32,1	28,6
10.-90.	75,0	67,9	71,4
>90.	0,0	0,0	0,0
Chi-Test	0,5541		
<i>aus exakter Messung:</i>			
Mittelwert / Stabw.	31,9 / 6,52	32,5 / 4,33	32,23 / 5,53

Tabelle 54: Ergebnisse zum Parameter Kopfumfangsperzentile bei Entlassung

3.10.3 Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang

Vergleicht man die Perzentilen des Gewichtes (Tabelle 55), der Länge (Tabelle 56) und des Kopfumfanges (Tabelle 57) bei Geburt mit denen bei Entlassung, so fällt auf, daß bei Entlassung sowohl in der Gruppe N wie auch in der Gruppe P jeweils deutlich mehr Kinder unter der 10er Perzentile lagen als bei Geburt.

Gewicht: Perzentile	Relative Häufigkeit je Gruppe in %			
	N		P	
	Geburt	Entlassung	Geburt	Entlassung
<10.	6,3	55,2	51,5	67,9
10.-90.	93,8	44,8	48,5	32,1
>90.	0	0	0	0

Tabelle 55: Übersicht über die Gewichtsentwicklung

Länge: Perzentile	Relative Häufigkeit je Gruppe in %			
	N		P	
	Geburt	Entlassung	Geburt	Entlassung
<10.	6,3	75,0	36,4	88,5
10.-90.	90,6	25,0	63,6	11,5
>90.	3,1	0	0,0	0

Tabelle 56: Übersicht über die Entwicklung der Länge

Kopfum- fang: Perzentile	Relative Häufigkeit je Gruppe in %			
	N		P	
	Geburt	Entlassung	Geburt	Entlassung
<10.	9,4	25,0	30,3	32,1
10.-90.	84,4	75,0	66,7	67,9
>90.	6,3	0,0	3,0	0,0

Tabelle 57: Übersicht über die Entwicklung des Kopfumfanges

3.11 Tod

3.11.1 *Tod*

In der nachfolgenden Tabelle wird verdeutlicht, daß in der gesamten Gruppe der Kinder mit unauffälligen vorgeburtlichen Dopplerbefunden nur bei 6,3% der Frühgeborenen die Schwere der Erkrankung nicht mit dem Leben vereinbar war. In der Gruppe der Kinder mit pathologischen Dopplerwerten starben zwar mit 12,1% mehr Kinder als in der Gruppe N, wie der Chi-Test mit 0,4136 zeigt, war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Tod	Relative Häufigkeit je Gruppe in %		
	N	P	Gesamt
ja	6,3	12,1	9,2
nein	93,8	87,9	90,8
Chi-Test	0,4136		

Tabelle 58: Ergebnisse zum Parameter Tod

3.11.2 Todesursache

In der nachfolgenden Tabelle sind die häufigsten Todesursachen aufgelistet. Eine Infektion war bei einem Kind der Gruppe N und bei zwei Kindern der Gruppe P die Todesursache. Unreife Organfunktion, NEC und Ileus führten bei jeweils einem Kind der Gruppe P zum Tode. In der Gruppe N verstarb jeweils ein Kind an Herz-Kreislaufversagen und an den Folgen eines Niemann Pick Syndroms. In beiden Gruppen führten eine schwere ICH und pulmonale Komplikationen bei jeweils einem Kind zum Tode.

Mit signifikanter Häufigkeit tritt keine der angeführten Todesursachen auf.

<i>Todesursache</i>	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Gesamt</i>
Infektion, Sepsis, AIS	1	2	3
Extreme Unreife	0	1	1
ANS, pulmonale Insuffizienz, hypoplastische Lunge, Pneumothorax	1	1	2
NEC	0	1	1
HK-Versagen	1	0	1
ICH	1	1	2
Ileus	0	1	1
Niemann Pick Syndrom Typ C	1	0	1

Tabelle 59: Erfasste Todesursachen

4 Diskussion

In der Literatur wird von vielen Autoren auf den ungünstigen fetalen Outcome bei gestörter uteriner, plazentarer oder fetaler Hämodynamik hingewiesen. Große Übereinstimmung besteht darüber, daß die Überwachung mittels Dopplersonographie bei Indikation in präselektionierten Risikokollektiven die perinatale Morbidität und Mortalität signifikant senken kann. [45, S. 249]; [16, S. 629]; [50, S. 153]; [1, S. 1383ff.]; [27, S. 250]; [43, S. 134]; [22, S. 211]; [75, S. 24]

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit ist es, zu überprüfen, ob ein Einfluß pränataler pathologischer Dopplerflowuntersuchungen in der Arteria umbilicalis auf Morbidität und Mortalität unreifer Frühgeborener unter 32 SSW besteht. Es wurden Daten von 65 Frühgeborenen ausgewertet, wobei bei Mehrlingen in Übereinstimmung mit der Literatur Einlings-Referenzwerte der Resistentindizes angewandt wurden. [50, S. 158] Beträgt man die Dauer der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der vorzeitigen Entbindung, so fällt im vorliegenden Patientenkollektiv auf, daß die Frühgeborenen mit pathologischen Dopplerflowbefunden eine im Mittel um sechs Tage längere Tragzeit

aufwiesen, als die Kinder mit unauffälligen Flowmustern. Eine mögliche Erklärung für die längere Tragzeit ist das Bestreben der Geburtshelfer, durch engmaschige pränatale Überwachung mittels Dopplerflowuntersuchungen und Cardiotokogramm (CTG) eine Tragzeitverlängerung zu erreichen oder zumindest Zeit für die Durchführung einer antepartalen Lungenreifeinduktion zu gewinnen.

Zu den häufigsten Indikationen für eine vorzeitige Entbindung gehörten in der vorliegenden Untersuchung insbesondere bei den Kindern mit unauffälligen Dopplerflowbefunden ein manifestes oder drohendes AIS mit erhöhten Entzündungswerten der Mutter, ein vorzeitiger Blasensprung oder nicht zu unterbrechende Wehen. Bei der Gruppe P stellte die Dopplerpathologie alleine oder in Verbindung mit einem pathologischen CTG die häufigste Indikation zur Entbindung dar, gefolgt von AIS und HELLP.

Die Überwachung der Schwangerschaft mittels Dopplerflußmessung ermöglicht die Ermittlung des optimalen Geburtszeitpunktes. Bei einer zunehmenden oder schwerwiegenden Dopplerpathologie mit oder ohne pathologischem CTG wird analog zu Beobachtungen von E. Weiss et al. [69, S. 38] immer die Indikation zur raschen, das Kind keinem protrahierten Geburtsverlauf aussetzenden Entbindung per sectionem gestellt. Insbesondere den Kindern mit pathologischen pränatalen Dopplerflußmustern und intrauteriner Wachstumsretardierung kann wegen fehlender Belastbarkeit keine vaginale Entbindung zugemutet werden.

Differenziert man im vorliegenden Patientengut nach Entbindungsmodus wird deutlich, daß alle Kinder der Gruppe P per sectio caesarea entbunden wurden. In der Literatur wird die Beobachtung, daß pathologische Dopplerflußbefunde häufig mit ausschlaggebend für eine Beendigung der Schwangerschaft durch eine Sectioentbindung sind, übereinstimmend bestätigt [73, S. 39]; [72, S. 468]; [49, S. 321]; [70, S. 92f]; [67, S. 129].

Die Parameter erniedrigter Nabelschnur-pH oder niedrige APGAR-Werte ließen keinen Zusammenhang zur Dopplerpathologie erkennen. In der untersuchten Stichprobe wurde nur in einem Fall bei einem Kind der Gruppe N eine grenzwertige Azidose diagnostiziert, weshalb eine Verallgemeinerung auf Grund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll ist. S. Tyrrell et al. [64, S. 335] beschreiben einen engen Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerflowbefunden und dem Auftreten einer Azidose.

Bei der Überprüfung der postnatalen Umstellung mit Hilfe des APGAR-Scores könnte ein Zusammenhang zwischen pränatal pathologischen Dopplerflußmustern und niedrigen APGAR-Werten erwartet werden. Durch eine bereits intrauterine Mitbeteiligung des Feten am Krankheitsgeschehen, das zur vorzeitigen Entbindung führte, wäre eine

schlechtere Anpassung erklärbar. Es besteht jedoch im Gegenteil ein gering signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe N mit unauffälligen Dopplerwerten und niedrigen APGAR-Werten. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses wird durch das kleine Patientenkollektiv eingeschränkt und würde sich bei einer größeren Stichprobe möglicherweise nicht in dieser Weise darstellen. Es finden sich jedoch in der Literatur bei S. A. Scherjon et al. [46, S. 172] und J. Wisser et al. [75, S. 24] auch gleichlautende Aussagen, die bei der Bestimmung des APGAR-Scores keinen signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit vorbestehenden pathologischen Dopplerflowbefunden und Neugeborenen mit unauffälligen pränatalen Dopplerflußmustern beschreiben.

Im Gegensatz dazu und zur vorliegenden Untersuchung wird bei E. Weiss et al. in einigen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen APGAR-Werten, frühem Entbindungszeitpunkt und erniedrigtem Nabelschnur-pH mit pathologischen Dopplerflußmustern beschrieben [72, S. 468]; [73, S. 39]; [70, S. 92f]. Vergleichbare Aussagen finden sich bei R. Chaoui et al. [11, S. 532].

Im untersuchten Kollektiv hat eine pathologisch veränderte Perfusion, sichtbar durch eine pränatale Dopplerpathologie, einen entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung. Deutlich wird dieser Zusammenhang zwischen pathologischem Dopplerflow und erniedrigtem Geburtsgewicht bei Betrachtung der Gewichtspersentile, die mit 0,0001 ein hochsignifikantes Ergebnis liefert. Insbesondere bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10er Persentile ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen. 6,3% der untergewichtigen Frühgeborenen mit normalem Doppler stehen 51,5% untergewichtige Frühgeborene gegenüber, bei denen pathologische Dopplerwerte gemessen wurden. Mit einem Wert von 0,0091 sind die Kinder der Gruppe P auch hochsignifikant kleiner als die Kinder der Gruppe N. Der Kopfumfang ist in der Gruppe P gegenüber der Gruppe N geringer, jedoch grenzwertig nicht signifikant. Die Beobachtung, daß eine intrauterine Wachstumsretardierung mit pathologischen Dopplerflußmessungen einhergeht, wird von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt [67, S. 130]; [48, S. 526]; [11, S. 537]; [46, S. 172].

Pränatale Steroide zur Lungenreifebehandlung wurden in beiden untersuchten Patientenkollektiven mit 40% gleich häufig angewandt. Dieser Prozentsatz erscheint relativ niedrig im Vergleich zum Qualitätsbericht 1999 [3, S. 30]. Hier wird angegeben, daß eine Lungenreifebehandlung in 56% bei Entbindungen unter 34 SSW in Universitätskliniken verabreicht wurde. Der niedrige Prozentsatz im untersuchten Krankengut kann

durch eine notwendige rasche Entbindung, etwa bei vaginaler Blutung, AIS, hochpathologischem CTG oder pathologischem Doppler bedingt sein.

Übereinstimmend mit A. Valcamonico et al. [65, S. 799f.] und S. A. Scherjon et al. [46, S. 172] können sowohl das Auftreten als auch der Schweregrad des Atemnotsyndroms nicht als Folge einer Dopplerpathologie gedeutet werden. Beim Schweregrad überwiegt im hier untersuchten Kollektiv jedoch das ANS Grad IV in der Gruppe N, während das leichte ANS Grad I gehäuft in der Gruppe P auftrat, wenn auch eine Lungenreifeinduktion nicht signifikant häufiger verabreicht wurde. Dieses Ergebnis sollte anhand eines größeren Patientengutes überprüft werden.

Die in beiden Gruppen des Kollektives vergleichbare Häufigkeit des Sauerstoffbedarfs $>21\%$ und deren Dauer ließen keinen Zusammenhang mit einer pränataler Dopplerpathologie erkennen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv ist die Notwendigkeit einer Atemhilfe über ein Rachen-CPAP-System in der Gruppe N geringfügig, jedoch nicht signifikant vermehrt. Wenn Kinder der Gruppe P jedoch diese Atemunterstützung benötigten, war dies über einen längeren Zeitraum nötig, als in der Gruppe N. Dies weist darauf hin, daß die Frühgeborenen der Gruppe P einen längeren Zeitraum benötigen, um ein regelmäßiges Atemmuster mit Aufrechterhaltung eines ausreichenden Gasaustausches zu entwickeln und die enddiastolische Blähung ihrer Lunge selbstständig aufrechterhalten zu können. Ob bei der niedrigen Fallzahl im untersuchten Patientenkollektiv ein Rückschluß auf einen Zusammenhang mit einer pränatalen Dopplerpathologie gezogen werden kann, erscheint fraglich.

Ebenso läßt sich bei der Notwendigkeit einer Beatmung, der Erfordernis einer Surfactantgabe zur Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches, sowie dem Auftreten eines Pneumothorax oder einer Lungenblutung im vorliegenden Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang mit pathologischen Dopplerflußmustern feststellen.

S. Voßbeck et al. [67, S. 129ff] beschreibt bei Kindern mit pränatal pathologischen Dopplerflußmustern einen signifikant höheren Surfactantbedarf, sowie signifikant höhere Beatmungsdrücke, sofern eine Beatmung erforderlich war. Dies kann im untersuchten Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Ob eine Surfactantsubstitution notwendig ist hängt vom Schweregrad des ANS ab, der sich im Sauerstoffbedarf und der Höhe der Beatmungsdrücke widerspiegelt.

Auch bei der Arbeitsgruppe von S. Voßbeck et al. war bei der Häufigkeit und Notwendigkeit von endotrachealer Intubation oder Sauerstoffgabe kein Unterschied zwischen

Kindern mit pathologischen und normalen Dopplerflußmustern festzustellen. J. Wisser et al. [75, S. 24] und E. Weiss et al. bestätigen diese Angaben [73, S. 39]. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werden auch in einer Studie von S. A. Scherjon et al. [46, S. 172] unterstützt, die ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der der Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung oder Sauerstoffgabe oder Häufigkeit eines Pneumothorax und einer Dopplerpathologie finden konnten. Die Pneumothoraxrate ist in der Patientengruppe mit normalen Dopplerbefunden im Vergleich zur Gruppe mit pathologischen Dopplerwerten deutlich, jedoch nicht signifikant erhöht. Dies könnte dem gehäuften Auftreten von höhergradigem ANS Grad IV in der Gruppe N zugeordnet werden. Eine Lungenblutung trat bei keinem Kind der Gruppe N auf, jedoch bei 6% der Patienten aus der Gruppe P. In der Literatur wird dieses Krankheitsbild nicht verstärkt mit einer Dopplerpathologie in Verbindung gebracht. Ob sich für die Kinder mit pathologischen pränatalen Dopplerflußmessungen ein erhöhtes Risiko ergibt, eine Lungenblutung zu erleiden, sollte in einer groß angelegten Untersuchung geklärt werden.

Nach A. Valcamonico et al. [65, S. 799f.] besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Komplikationen beim Nahrungsaufbau und pränatal pathologischen Flowmessungen. Im vorliegenden Patientengut ergibt sich ein gegenüber der Gruppe P signifikant verlängerter oraler Nahrungsaufbau in der Gruppe N mit unauffälligen pränatalen Dopplerwerten. Die an anderer Stelle in der Literatur [67, S. 130] beschriebene signifikant verlangsamte Mekoniumpassage, sowie die verzögerte Toleranz enteraler Ernährung bei vorausgegangenen hochpathologischen Dopplerflowmessungen kann demzufolge in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) tritt bei ca. 10% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g auf und ist in den letzten 10 Jahren trotz entscheidender therapeutischer Fortschritte nicht seltener geworden [29, S. 724]. Verdachtsmomente für eine Störung oder eine beginnende Entzündung im Gastrointestinaltrakt können unverdaute Magenreste sein, die vor der nächsten Mahlzeit bei der Überprüfung über die Magensonde gefunden werden, ebenso wie fehlende spontane Stuhlentleerungen mit der Notwendigkeit von Darmspülungen, sowie Blutauflagerungen auf dem Stuhl oder okkultes Blut im Stuhl. Im untersuchten Patientenkollektiv ist das Vorkommen blutiger Stühle in der Gruppe der Kinder mit pathologischen Nabelarterienflowmessungen signifikant erhöht. Im Vergleich zur Gruppe N ist es um den Faktor 2,1 gesteigert. Der Nachweis von okkultem Blut kann zum Einen ein Hinweis auf eine beginnende oder

manifeste NEC sein, es kann aber auch durch Fiebermessen, Darmspülungen, Analrhagaden oder Reizungen der Darmschleimhaut hervorgerufen werden.

Es wurden alle übrigen Verdachtsparameter für eine nekrotisierende Enterokolitis in beiden Gruppen dieser Untersuchung vergleichbar oft gefunden: wiederholte Magenreste, Notwendigkeit von Darmspülungen bei Darmtransportstörungen und die Erfordernis von Röntgenaufnahmen des Abdomens. Die Diagnose bei Verdacht auf eine nekrotisierende Enterokolitis wird radiologisch gesichert. Bei einem Patienten der Gruppe N mit intrauterin unauffälligen Flußmustern wurde die Diagnose „NEC“ operativ gesichert. Der mit 0,30 nicht signifikante Chi-Test belegt den fehlenden Zusammenhang zwischen Dopplerpathologie und operativer NEC-Therapie. Ein Kind der Gruppe P verstarb an den nicht beherrschbaren Folgen einer nekrotisierenden Enterokolitis, es ließ sich aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischem Doppler und foudroyanter, zum Tode führender NEC feststellen. Im Hinblick auf die Größe der Stichprobe kann in beiden Fällen (Tod durch NEC und Notwendigkeit einer Operation) ein Zufallsbefund möglich sein. In Übereinstimmung mit der Literatur [67, S. 130]; [65, S. 799f.] ist im vorliegenden Patientengut kein Zusammenhang zwischen antepartalen pathologischen Dopplerflußmustern und dem Auftreten einer nekrotisierende Enterokolitis festzustellen.

Im untersuchten Patientengut läßt sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von A. Valcamonico et al. [65, S. 799f] kein Bezug zwischen pathologischen pränatalen Dopplerflowbefunden und dem Nachweis einer primären Infektion herstellen. Da ein Amnioninfektionssyndrom mit 56,1% zu den häufigsten Entbindungsindikationen der Gruppe N (Tabelle 5) gehört, ist dies eine mögliche Erklärung für das mit 0,0017 hochsignifikante häufigere Auftreten zwischen einer primären Infektion und der Gruppe N mit unauffälligen Dopplerwerten.

Bei Betrachtung des schwach signifikanten Zusammenhanges zwischen pathologischen Dopplerflußmustern und einer sekundären Infektion fällt auf, daß nur bei 66,7% der Kinder mit pathologischem Dopplerbefund eine primäre Infektion diagnostiziert wurde, von diesen Neugeborenen jedoch 95,5% im Verlauf auch an einer sekundären Infektion erkrankten, bzw. unter dem schwerwiegenden Verdacht auf eine sekundäre Infektion antibiotisch behandelt wurden. Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß im vorliegenden Patientengut Kindern mit pathologischen pränatalem Dopplerflußmustern und nachgewiesener primärer Infektion im Vergleich zu Kindern mit normalen Dopplerwerten, die ebenfalls an einer primären Infektion erkrankt waren, ein um den Faktor 1,35 erhöhtes

Risiko haben, eine sekundären Infektion zu erleiden. Zu dem in der Gruppe P gehäuftem Nachweis einer sekundären Infektion oder dem schwerwiegenden Verdacht darauf könnte das häufigere Auftreten von Blut im Stuhl und die niedrigen Thrombozytenzahlen, wie sie in Kapitel 3.2.6 beschrieben werden, beitragen, die im Zusammenhang mit klinischen Allgemeinsymptomen als Infektionsverdacht gewertet werden können.

In einer Studie, die sich jedoch nur auf den Vergleich hochpathologischer Flowbefunde wie „zero flow“ oder „reverse flow“ und unauffälliger intrauteriner Dopplerflußmuster beschränkt, wurden nach der Geburt bei den Neugeborenen mit hochpathologischen Dopplerwerten signifikant niedrigere Leukozyten- und Thrombozytenzahlen beschrieben [67, S. 130]. In der vorliegenden Arbeit mit heterogeneren Gruppen (unterschiedlich schwere Pathologien wie pathologische Resistenzindizes, „reverse flow“ und „zero flow“ in der Gruppe P) konnte kein Zusammenhang zwischen einer Leukopenie und pathologischen intrauterinen Dopplerflowbefunden gefunden werden. Eine Thrombopenie konnte bei Kindern mit pathologischen pränatalen Dopplerwerten um den Faktor 5,87 häufiger als in der Gruppe N gefunden werden, der Zusammenhang war nur schwach signifikant. Dem Zusammenhang zwischen Thrombopenie und pränataler Dopplerpathologie müßte in einem größeren Untersuchungskollektiv nachgegangen werden.

Zu den häufigen Problemen Frühgeborener gehört der hämodynamisch wirksame persistierende Ductus arteriosus. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde in der Gruppe der Frühgeborenen mit unauffälligen Dopplerflußmustern deutlich öfter ein hämodynamisch wirksamer persistierender Ductus arteriosus diagnostiziert, als bei den Kindern mit pathologischem intrauterinen Dopplerflow. Ein Zusammenhang zwischen Dopplerpathologie und dem Nachweis eines hämodynamisch wirksamen persistierenden Ductus arteriosus besteht demzufolge im Untersuchungskollektiv nicht. Diese Aussage wird in der Literatur bestätigt [46, S. 172]; [65, S. 799f.]. Auch bei der Art und Häufigkeit einer Therapie durch Flüssigkeitsrestriktion, Indometacingabe oder einer Operation besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen dieser Stichprobe.

Kreislaufregulationsstörungen wie arterielle Hypotonie, arterielle Hypertonie, Mikrozirkulationsstörungen und Extrasystolen traten zwar in der Gruppe der pathologischen Dopplerflowmessungen häufiger auf als in der Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die arterielle Hypertonie wurde in der Gruppe der Kinder mit pathologischen pränatalen Flowmessungen häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger diagnostiziert. Es läßt sich kein Zusammenhang zwischen pathologischen intrauterinen

Dopplerwerten und dem Auftreten der genannten Kreislaufregulationsstörungen feststellen.

Bei der Retinopathia praematurorum (ROP) fällt auf, daß der größere Anteil der Kinder, bei denen eine Retinopathie diagnostiziert wurde, der Gruppe mit pathologischen antepartalen Dopplerflußmustern angehört, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist allerdings nicht signifikant. Schwach signifikant häufiger wurden höhergradige ROP-Stadien jedoch in der Gruppe N mit unauffälligen Dopplerbefunden diagnostiziert, die Patienten mit pathologischen Dopplerflußmessungen zeigen schwach signifikant häufiger geringgradige ROP-Stadien. Zwischen pathologischem pränatalem Dopplerfluß und dem Nachweis einer ROP ist im vorliegenden Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang festzustellen. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs besteht die Möglichkeit, daß dieser schwach signifikante Zusammenhang zwischen der Gruppe P und einer geringgradigen ROP als Zufallsbefund gewertet werden könnte.

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen höhergradiger Retinopathie und pathologischen antepartalen Dopplerflußmustern unterschiedlich diskutiert. S. Voßberg et al. [67, S. 131] beschreibt einen signifikanten Zusammenhang, A. Valcamonico et al. [65, S. 799f] konnte im Gegensatz dazu einen solchen Zusammenhang nicht feststellen. Analog zu der Häufung der hochgradigen Retinopathiefälle in der Kontrollgruppe war nur in dieser Gruppe bei einem Patienten eine Therapie mittels Kryopexie erforderlich. Auch hier kann unterstellt werden, daß wegen der mit nur einer Kryopexie sehr kleinen Fallzahl ein Zufallsbefund möglich ist, dieser sollte anhand eines größeren Patientenkollektivs überprüft werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen pränataler Dopplerpathologie und einer intrakranielle Hämorrhagie, einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation oder einer periventrikulären Leukomalazie gefunden werden [67, S. 131]; [46, S. 172]; [73, S. 40]. In der Gruppe mit unauffälligen Dopplerbefunden wurde dagegen deutlich häufiger eine ICH diagnostiziert als in der Gruppe mit pathologischen intrauterinen Flowmessungen, ohne daß der Unterschied signifikant ist. Eine Ventrikeldilatation (PHVD) und eine Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wurden ausschließlich in der Gruppe N diagnostiziert. Auch erlitten 44% der betroffenen Kinder in der Kontrollgruppe N eine hochgradige Grad-III-Blutung, im Gegensatz zu den 50% geringgradiger Grad-I-Blutungen in der Gruppe mit antepartalen Dopplerpathologien. Ein mit 56% großer Prozentsatz mit normalem Dopplerflußmuster mußte wegen AIS oder schwerwiegendem Verdacht darauf

entbunden werden. Ein AIS wird als prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer ICH oder PVL angesehen [51, S. 406].

Bei S. A. Scherjon et al. [47, S. 81] wird beschrieben, daß bei pathologischen Dopplerflußmustern, insbesondere beim „brain-sparing“-Effekt eine erhöhte Neigung zu ischämischen Phasen im Gehirn zu beobachten ist. Diese Beobachtung kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da die Diagnose PVL nur bei einem Kind der Gruppe N gestellt wurde. Auch hier ergibt sich auf Grund der geringen Größe der Stichprobe keine statistisch auswertbare Aussage.

Neurologische Auffälligkeiten haben ihren Ausgangspunkt nach E. Weiss et al. [73, S. 40] in einer fetalen Asphyxie und stehen in signifikantem Zusammenhang mit höhergradigen fetalen Dopplerpathologien. Auch diese Aussage kann im vorliegenden Patientengut, möglicherweise bedingt durch die Stichprobengröße, nicht bestätigt werden. In beiden Gruppen traten bis zur Entlassung in die häusliche Pflege etwa gleich oft neurologische Auffälligkeiten auf. Um eine endgültige Aussage treffen zu können, wären jedoch gezielte Nachuntersuchungen der Kinder im späteren Lebensalter nötig, da sich neurologische Spätschäden häufig erst im Vorschul- oder Schulalter manifestieren.

Die Korrelation zwischen pathologischen intrauterinen Dopplerflowmustern und neurologischem Outcome wird in der Literatur widersprüchlich dargestellt. Einige Arbeitsgruppen wie A. Valcamonico et al. [65, S. 801], E. Weiss et al. [73, S. 37ff] und S. Voßbeck et al. [67, S. 132] fanden bei Kindern mit höhergradigen Dopplerpathologien vermehrt neurologische Spätschäden. Wilson et al. [74, S. 575ff] und S.A. Scherjon et al. [46, S. 173f]) konnten bei Nachuntersuchungen im Vorschul- und Grundschulalter keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit pathologischen Dopplerwerten und solchen mit unauffälligen Werten feststellen. Der Grund für die unterschiedlichen Aussagen der Autoren könnte im Studiendesign liegen. Die Autoren, die keine Korrelation beschrieben, untersuchten heterogene Studiengruppen mit unterschiedlich schweren Dopplerpathologien, ähnlich dem Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit. Die Arbeitsgruppen, die einen Zusammenhang zwischen Dopplerpathologie und neurologischem Outcome feststellten, beschränkten sich auf Kinder mit hochgradigen fetalen Pathologien.

Frühgeborene können bei gutem Gedeihen etwa mit dem Alter von 40 korrigierten Wochen, d.h. zur Zeit des errechneten Termins (ET) in die häusliche Betreuung entlassen werden. Dieses Ziel konnte im untersuchten Patientenkollektiv in beiden Gruppen in der überwiegenden Zahl der Fälle erreicht werden. Der Anteil der Kinder, bei denen über

den errechneten Termin hinaus ein Klinikaufenthalt nötig war, ist in der Gruppe mit pathologischen fetalen Dopplermessungen geringfügig, jedoch nicht signifikant erhöht. Ein Zusammenhang zwischen Entlassungszeitpunkt und intrauteriner Dopplerpathologie ist nicht zu erkennen.

Das Gewicht, die Länge und der Kopfumfang wurde anhand der Perzentilenkurven von M. Voigt, K.T.M. Schneider und K. Jährig [66, S. 550ff] beurteilt. Im Ergebnis ist zwar eine Tendenz der Kinder mit pathologischen Flowbefunden zu geringerem Entlassungsgewicht auf niedrigen Perzentilenwerten festzustellen, ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mit unauffälligen Dopplerbefunden besteht aber nicht. Auch die Körperlänge und der Kopfumfang der Kinder mit vorgeburtlichen Dopplerpathologien sind zwar tendenziell bei Entlassung geringer als in der Gruppe N, der Unterschied zur Kontrollgruppe ist jedoch nicht signifikant.

Betrachtet man die Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang im Verlauf des Klinikaufenthalts, so fällt auf, daß in beiden Dopplergruppen jeweils eine größere Anzahl von Kindern bei Entlassung unter der 10er Perzentile lag als bei Geburt. Dies spiegelt die Tatsache wieder, daß sich die Kinder in der Regel im Mutterleib besser entwickeln als nach der Geburt während ihres Klinikaufenthalts, unabhängig davon, ob eine pränatale Dopplerpathologie vorlag oder nicht. Im Vergleich von Geburts- und Entlassungsdaten kann der bei Geburt signifikante Unterschied hinsichtlich Gewicht und Länge bei Entlassung nicht mehr nachgewiesen werden. Daraus läßt sich ein Aufholwachstum der Kinder mit pränataler Dopplerpathologie gegenüber den Frühgeborenen mit unauffälligen vorgeburtlichen Dopplerwerten ableiten. Ein Zusammenhang zwischen fetaler Dopplerpathologie und dem kindlichen Wachstum in den ersten Wochen nach der Geburt ist daher im Untersuchungskollektiv nicht erkennbar.

Die durch Unreife bedingte unzureichende Funktion lebenswichtiger Organe und die dadurch auftretenden Komplikationen sind die wichtigsten limitierenden Faktoren für das Überleben Frühgeborener. Durch gute Versorgung und medizinischen Fortschritt wurden und werden die Überlebenschancen sehr unreifer und untergewichtiger Frühgeborener verbessert. Obwohl die Anzahl der verstorbenen Kinder in der Gruppe mit pathologischen Flowbefunden mit 12,1% größer war als in der Vergleichsgruppe mit 6,3%, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen fetaler Dopplerpathologie und postnataler Mortalität. In der Literatur variiert die Angabe zur Mortalität bei den unterschiedlichen Autoren in hohem Maße. E. Weiss et al. [73, S. 40] konnten keine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei Kindern mit pathologischen pränatalen Doppler-

flußmustern feststellen. Z. Alfirevic et al. [1, S. 1384f.] geben in ihrer Metaanalyse für die Mortalität Werte von 0,7% bis 6,6% je nach Studie an. Gegenteilige Angaben finden sich bei R. Chaoui et al. [11, S. 532], S. Tyrell et al. [64, S. 332] und S. Voßbeck et al. [67, S. 130]. Diese Autoren beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen postnataler Mortalität und hochgradiger fetaler Dopplerpathologie. A.Valcamonico et al. [65, S. 798] beschreiben keinen signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe bei der neonatalen Mortalität, jedoch eine signifikant erhöhte perinatale Mortalität der Studiengruppe. Ob eine pathologische Dopplerflußmessung wie in der vorliegenden Arbeit ein erhöhtes Risiko für das Versterben eines Frühgeborenen nach Geburt darstellt, muß in weiteren Untersuchungen an einem größeren Kollektiv über einen größeren Zeitraum geklärt werden.

M. Gonser [17, S. 137] gibt am Beispiel der perinatalen Mortalität an, daß für eine statistische Aussagefähigkeit neben dem entsprechenden Signifikanzniveau und einer definierten Nachweiswahrscheinlichkeit als kleinster klinisch noch relevanter Effekt eine Veränderung etwa um den Faktor zwei gegeben sein muß, was einer Halbierung oder einer Verdoppelung der perinatalen Mortalität entspricht. Um mit einer Studie in einem präselektionierten Risikokollektiv diesbezüglich eine statistisch signifikante Aussage erhalten zu können, ist nach M. Gonser eine Mindestfallzahl von 1.458 Patienten in der Doppler- und auch in der Kontrollgruppe erforderlich. In einem unselektionierten Screeningkollektiv benötigt man jeweils mindestens 10.170 Schwangere in der Untersuchungs- und in der Kontrollgruppe, um eine statistisch signifikante Aussage darüber treffen zu können, ob durch ein Screening mittels Dopplersonographie die perinatale Mortalität um die Hälfte gesenkt werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden, wie beschrieben, an zahlreichen Stellen in der Literatur bestätigt. Im Literaturvergleich fallen jedoch zum Teil gegensätzliche Aussagen zu den jeweiligen Themen auf. Ein Grund dafür könnte das unterschiedliche Studiendesign der einzelnen Arbeitsgruppen sein. Für die Aussage einer Untersuchung ist es von entscheidender Bedeutung, ob unauffällige Dopplerflußmuster mit pathologischen RI-Indizes *und* hochgradigen Pathologien wie „zero flow“, „reverse flow“ und „brain sparing“- Effekt verglichen werden, oder, wie von einzelnen Arbeitsgruppen beschrieben, nur unauffällige Dopplerwerte und hochgradige Pathologien wie „zero flow“ und „reverse flow“. Für die Vergleichbarkeit der Arbeiten ist dies zu berücksichtigen.

Außerhalb des Referenzbereiches liegende Meßwerte des RI beim pränatalen Doppler erfordern engmaschige Kontrollen. Da bei Wiederholungsmessungen in Einzelfällen

nachweisbare Abweichungen der Blutströmungsprofile in der Nabelvene festzustellen sind, sind nach J.A. Barth [5, S. 177] mindestens zwei Wiederholungsmessungen pro Patientin notwendig. Bei der Datenerhebung zur vorliegenden Arbeit fiel auf, daß bei einigen Kindern trotz pathologischer Flußmuster nur eine einzige dopplersonographische Messung dokumentiert ist. Der Grund hierfür könnte mangelnde Compliance der Schwangeren sein, die angebotene Kontrolltermine nicht in Anspruch nehmen. Auch eine rasche Entbindung kann ein Grund für fehlende Kontrollmessung sein, da in einigen Fällen aus den Unterlagen lediglich ein einzelner im Kreissaal bestimmter Dopplerwert entnommen werden konnte. Als Ursache für pathologische Dopplerflowmessungen ohne Wiederholungsmessung kommen demzufolge auch im Kreissaal erstmals auftretende Gefährdungszeichen in Betracht, die eine einmalige Dopplerflußmessung zur antepartalen Überwachung oder zur Abklärung pathologischer CTG-Muster notwendig machen. Eine Nabelschnurkompression oder ähnliche Komplikationen während der Geburt können jedoch nach E. Weiss et al. [71, S. 694] nicht grundsätzlich als Ursache variabler Dezelerationen der fetalen Herzfrequenz sub partu angenommen werden. Bei einigen Kindern dieser Untersuchung könnte demzufolge die im Kreissaal erstmals diagnostizierte Dopplerpathologie unbemerkt schon länger bestanden haben, ohne vom betreuenden Gynäkologen festgestellt worden zu sein. Bei Risikoschwangerschaften mit entsprechender Indikation erscheint deshalb ein dopplersonographisches Screening sinnvoll, zumal in der Literatur ein nachgewiesener Benefit im präselektionierten Patientenkollektiv beschrieben ist [45, S. 249 u. S. 256]; [45, S. 277)].

Es muß noch einmal betont werden, daß die Diagnose eines pathologischen Dopplerbefundes zur engmaschigen Überwachung der Schwangerschaft und des fetalen Zustandes Anlaß geben sollte, jedoch per se keine Indikation zur vorzeitigen Entbindung darstellt. Der größte Vorteil der Dopplerflowmessung gegenüber anderen Screeningmethoden ist die nichtinvasive frühzeitige Erkennung fetaler Gefährdungen. Die Messung der Blutflußgeschwindigkeit kann Hinweise auf eine Mangelversorgung geben, bevor sich eine Abflachung der fetalen Wachstumskurven zeigt, oder die fetale Gefährdung durch eine pathologischen Veränderung des Kardiotokogramms deutlich wird. Das Flußmuster der Nabelarterie weist je nach Autor einige Tage bis Wochen vor den anderen etablierten Vorsorgeuntersuchungen eine hohe Validität auf. Die Dopplerflußmessung stellt somit ein relativ verlässliches und frühes Prognostikum für die Gefährdung einer Schwangerschaft dar. [49, S. 323]; [72, S. 470]; [48, S. 529]; [11, S. 535]

Je früher eine schwerwiegende Dopplerpathologie erstmals diagnostiziert wird, desto schlechter ist nach H. J. Prömpeler et al [39, S. 140] die Prognose. Die in dieser Arbeit verwendeten Normkurven von Schaffer [44] lassen eine Messung ab der 20. Schwangerschaftswoche zu.

Die Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung fetaler Gefährdungszustände und der im vorliegenden Patientengut wie auch in der genannten Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplerflowmessungen und dem perinatalen Komplikationsrisiko des Kindes sollte bei auffälligen Flowmessungen zu einer engmaschigen unter Umständen auch stationären Überwachung mit wiederholten Doppleruntersuchungen führen.

Trotz erhöhter perinataler Komplikationsrate ist bei einer Überwachung unter stationären Bedingungen mit engmaschiger Doppler- und CTG-Kontrolle eine sofortige Entbindung nach E. Weiss [69, S. 41] und H. J. Prömpeler et al. [39, S. 143] nicht grundsätzlich erforderlich. Auch R. Chaoui et al. [11, S. 536] vertreten die Meinung, daß die Geburt erst bei fetalen Distress-Zeichen eingeleitet werden sollte und nicht auf Grund der Feststellung einer isolierten Dopplerpathologie. Im einzelnen Fall muß jedoch individuell entschieden werden. Der Optimierung der intrauterinen Bedingungen und der damit verbundenen Tragzeitverlängerung sollte nach C. M. Zelop [77, S. 438] insbesondere vor der 28. Schwangerschaftswoche so lange wie möglich der Vorzug vor einer vorzeitigen Entbindung gegeben werden, da der Reifezustand des Kindes den größten Einfluß auf den fetalen Outcome hat. Im vorliegenden Patientengut wurde aber in keinem Fall, wenn die pathologische Dopplersonographie des Kindes in Zusammenschau mit dem CTG und den registrierten kindlichen Bewegungen als lebensbedrohlich angesehen wurde, die Entbindung verzögert.

Durch die frühzeitige Erfassung einer fetalen Gefährdung und die Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung des fetalen Gesamtzustandes kann so wertvolle Zeit für die Reifung der fetalen Organe oder zur Induktion der Lungenreife gewonnen werden.

Durch die Messung des Dopplerflusses steht dem Gynäkologen eine Überwachungsmethode zur Verfügung, mit deren Hilfe der geeignete Zeitpunkt für eine Sectioentbindung ermittelt werden kann. Wie das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigt, wird durch die Wahl des optimalen Zeitpunkts der Sectionentbindung ein Angleichen der Morbidität und Mortalität der Kinder mit pathologischen Flußmustern an die Kinder mit unauffälligen Dopplerflowbefunden erreicht. In diesem Sinne kann durch den Einsatz der Dopplersonographie in der Schwangerenvorsorge *indirekt* der fetale Outcome verbessert

werden. Eine *direkte* Verbesserung des fetalen Zustandes durch den Einsatz der Dopplersonographie zur Beurteilung der materno-fetalen Hämodynamik scheint nicht möglich, da postpartale Komplikationen wie die Notwendigkeit einer Beatmungstherapie etc. von einer Vielzahl anderer Faktoren mit beeinflusst werden, die nicht mehr im Zusammenhang mit der Dopplersonographie gesehen werden können.

Die nachfolgende Übersicht faßt noch einmal diese Ergebnisse zusammen. Die Parameter, die durch pathologische Doppler beeinflusst werden, sind farbig hinterlegt.

=hochsignifikant häufigerer / schlechterer Befund mit pathologischem Doppler	= signifikant häufigerer / schlechterer Befund mit pathologischem Doppler	= schwachsignifikant häufigerer / schlechterer Befund mit pathologischem Doppler	= signifikant weniger häufigerer / besserer Befund mit pathologischem Doppler
--	---	--	---

Parameter-Gruppen	Erfaßte Parameter					
Entbindungsdaten	Schwangerschaftswoche	Entbindungsmodus	Entbindungsindikation	Nabelarterien-pH	Geburtsgewicht	Länge
	Kopfumfang	APGAR				
Lunge	Pränatale Steroidgabe	ANS	ANS-Grad	O ₂ -Bedarf	Dauer O ₂ -Gabe	Rachentubus
	Rachentubus-Dauer	Beatmung	Beatmungsdauer	Surfactantsubstitution	Pneumothorax	Lungenblutung
Gastrointestinaltrakt	Abgeschlossener oraler Nahrungsaufbau	Spontane Stuhlentleerung	Notwendigkeit von Darmspülungen	Magenreste	Röntgen Abdomen	Blut im Stuhl
	Operative NEC-Therapie	Todesursache NEC				
Infektion	Primäre Infektion	Sekundäre Infektion				
Blutbild	Leukopenie	Thrombozytopenie				
Herz-Kreislauf-System	Persistierender Ductus arteriosus	PDA hämodynamisch wirksam	Flüssigkeitsrestriktion	Ductusverschluß nach Anw. von Indometacin	Operativer Ductusverschluß	
	Kardiale Störungen	Kreislaufregulationsstörungen	Volumengabe	Katecholamine		
Augen	ROP	ROP-Grad	Kryopexie	Laserkoagulation		
Neurologie	Intracerebrale Blutung	Posthämorrhagische Ventrikeldilatation	Periventriculäre Leukomalazie	Neuroloische Auffälligkeiten		
Entlassungsdaten	Entlassungstermin	Entlassungsgewicht	Kopfumfang	Länge		
Tod	Tod	Todesursache				

Abbildung 2: Übersicht über die Ergebnisse des Chi-Tests

5 **Fazit**

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung läßt sich sagen, daß bei Frühgeborenen nach intrauterin pathologischen Dopplerflußmustern im Vergleich zur Gruppe der Frühgeborenen mit unauffälligen Flowmessungen häufiger die Entbindung auf Grund von pathologischem CTG, Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder unmittelbar bedingt durch die Dopplerpathologie indiziert war und immer per sectionem erfolgte. Das Geburtsgewicht und die Körperlänge der Kinder mit pränataler Dopplerpathologie ist geringer. Die Anpassung der kleinen Patienten war besser als die der Kinder mit normalen Dopplerflußmustern. Im weiteren Verlauf treten blutige Stühle, sekundäre Infektionen bei vorangegangener primärer Infektion und Thrombopenien in der Gruppe der Kinder mit pathologischen pränatalen Dopplerflowbefunden signifikant häufiger auf als bei den Kindern mit unauffälligen Dopplerwerten. Die Mortalität in der Gruppe P war zwar etwas höher, statistisch jedoch nicht signifikant.

Insgesamt ließ sich im vorliegenden Patientenkollektiv kein sicherer Zusammenhang zwischen antepartal pathologischen Dopplerflowbefunden und schlechterem kindlichem Outcome feststellen. Pathologische Dopplerflußmuster vor Geburt, wie sie im vorliegenden Krankengut beschrieben wurden, haben demzufolge keinen sicheren Vorhersagewert für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten häufig auftretenden Erkrankungen in den ersten Lebenswochen bis zur stationären Entlassung.

Um die erforderliche Mindestfallzahl für eine statistische Aussage, die auf andere Patientenkollektive übertragen werden kann, zu erreichen müßte eine prospektive, multizentrische Studie mit großem Patientenkollektiv und standardisierter Datenerhebung durchgeführt werden. Der Beobachtungszeitraum sollte sich bei den Patienten über mindestens zwei Jahre erstrecken. Die wichtige Fragestellung, ob eine Verzögerung der Entbindung bei pathologischen Dopplerflußmessungen sinnvoll ist und den kindlichen Verlauf sogar günstig beeinflußt, könnte damit beantwortet werden.

Der Gynäkologe erhält durch die Dopplerflowmessung die Möglichkeit den bestmöglichen Termin für eine Sectioentbindung zu ermitteln. Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung bestätigt, daß durch die Wahl des optimalen Zeitpunktes für eine Sectioentbindung eine Angleichung der perinatalen Morbidität und Mortalität der Kinder mit pathologischen Dopplerflowbefunden an den Outcome der Kinder mit unauffälligen Flußmustern möglich ist. Bei einer größtmöglichen Sicherheit für das Kind kann so durch die nichtinvasive Methode der Dopplerflußmessung eine ökonomischere und so-

wohl für die Schwangere wie auch für das medizinische Personal weniger belastende Schwangerschaftsüberwachung erreicht werden [50, S. 153ff].

Diese Ergebnisse haben Bedeutung für die Beratung der werdenden Eltern vor der Geburt, für das Vorgehen der Geburtshelfer in Bezug auf Prolongierung der Schwangerschaft bei akzeptablen Dopplerwerten und für das Vorgehen der Neonatologen nach der Geburt eines Frühgeborenen.

Bei einem Frühgeborenen mit pränatal pathologischen Dopplerflußmessungen muß nicht mit mehr oder mit außergewöhnlichen Komplikationen im Vergleich zu Frühgeborenen mit unauffälligen Dopplerwerten gerechnet werden.

6 Zusammenfassung

In die vorliegende retrospektive Fallanalyse wurden 65 Frühgeborene unter 32 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen eingeschlossen, deren Mütter vorgeburtlich zwischen ein und siebzehn Dopplersonographiebefunde in der perinatalmedizinischen Abteilung der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar erhalten haben. Die Patienten wurden nach der Geburt auf der Neugeborenenintensivstation des Klinikums rechts der Isar betreut und nach Abschluß der Intensivtherapie zur weiteren Betreuung auf die Frühgeborenenstation der Kinder- und Poliklinik der TU im Krankenhaus München Schwabing verlegt, von wo sie in die häusliche Pflege entlassen wurden. In die Untersuchung wurden alle Frühgeborenen im Zeitraum 1.1.1997 bis 30.6.1999 aufgenommen, deren Daten bis zur Entlassung nach Hause lückenlos zur Verfügung standen.

Zur pränatalen Beurteilung der fetalen Blutzirkulation wurden die Werte der Arteria umbilicalis herangezogen, da insbesondere bei sehr kleinen Feten die Reproduzierbarkeit der Flußmessung hier am zuverlässigsten möglich ist. Der Gruppe P wurden alle Kinder zugeordnet, deren Resistenzindex <10 . oder >90 . Perzentile der verwendeten Doppler-Normkurve lagen, oder die die als „reverse flow“, „zero flow“ oder „brain sparing“- Effect bezeichneten Flußmuster aufwiesen. Den Kindern mit pathologischen Dopplerwerten wurde eine Vergleichsgruppe N mit unauffälligen antepartalen Dopplerflußmustern gegenübergestellt.

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde die relative Häufigkeit in Prozent sowie das statistische Verfahren des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests verwendet. Die erfaßten Patientendaten wurden zunächst detailliert beschrieben und im Anschluß nach Themenbereichen geordnet im Vergleich der beiden Gruppen N und P ausgewertet. Ein

signifikantes Ergebnis konnte bei den Parametern Entbindungsmodus, Entbindungsin-
dikation, Geburtsgewicht, Länge bei Geburt, blutiger Stuhl, sekundäre Infektion und
Thrombozytopenie festgestellt werden, was auf einen Zusammenhang zwischen patho-
logischen pränatalen Dopplerflowbefunden und einem vermehrten Auftreten dieser
Merkmale im untersuchten Patientenkollektiv schließen läßt. Die anderen untersuchten
Patientendaten zeigten kein signifikantes Ergebnis und somit kein gehäuftes Auftreten
dieser Parameter bei Frühgeborenen mit pathologischen vorgeburtlichen Dopplerflußmu-
stern im untersuchten Patientenkollektiv. Die Aussagekraft des Ergebnisses wird mögli-
cherweise durch das kleine Patientenkollektiv eingeschränkt. Auch die teilweise geringe
Anzahl der Wiederholungsmessungen bei pathologischen Dopplerbefunden könnte Ein-
fluß auf die Aussagefähigkeit des Ergebnisses haben. Im Literaturvergleich wird jedoch
die überwiegende Anzahl der Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt. Um auf andere Patien-
tenkollektive übertragbare Ergebnisse zu erhalten, müßte eine multizentrische prospek-
tive Studie mit großer Patientenzahl und standardisierter Datenerhebung mit Nachver-
folgung der Kinder bis mindestens zum zweiten Lebensjahr durchgeführt werden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse wie auch in Übereinstimmung mit der Literatur
kann kein Zusammenhang zwischen pränataler Dopplerpathologie und gehäuften peri-
natalen Komplikationen festgestellt werden. Durch die Überwachung mittels Doppler-
flowuntersuchungen ist es möglich den bestmöglichen Zeitpunkt für eine sectio caesarea
zu ermitteln. Trotz der in der Gruppe P signifikanten Befunde, die zeigen, daß ein nied-
rigeres Geburtsgewicht und eine geringere Länge bei Geburt gemessen wurde, Blut im
Stuhl um den Faktor 2,1 häufiger nachweisbar war, eine Thrombopenie um den Faktor
5,87 häufiger auftrat und eine sekundäre Infektion um den Faktor 1,35 häufiger diagno-
stiziert wurde, ergab sich durch die optimale Wahl des Geburtszeitpunktes weder eine
erhöhte Morbidität noch eine erhöhte Mortalität gegenüber den Kindern mit unauffälli-
gen vorgeburtlichen Flowmessungen.

Es müssen bei der Erstversorgung, Behandlung und Überwachung von Frühgeborenen
nach einer festgestellten intrauterinen Dopplerpathologie keine anderen Vorkehrungen
getroffen werden, als bei Frühgeborenen nach einer Schwangerschaft mit unauffälligen
Dopplerbefunden. Auch bei der Beratung der werdenden Eltern kann man sich auf diese
Ergebnisse stützen.

7 Literaturverzeichnis

- 1 *Alfirevic, Z., Neilson, J.P.:* Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 172 (1995) 1379 – 1387
- 2 *Apgar, V.:* A proposal for a new method of evaluation of the newborn infants. *Durr Res Anesth* 32 (1953) 260 – 267
- 3 *Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern, Bayerische Krankenhausgesellschaft e.V. und Bayerische Landesärztekammer:* „Qualitätsbericht Perinatalogie und Neonatologie“. Zauner Druck Verlags GmbH, Dachau, 1999
- 4 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft,* „Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes“. *AWMF online*, <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/pneon-19.htm>
- 5 *Barth, J.A.:* Reproduzierbarkeit dopplersonographischer Blutströmungsprofile der A. umbilicalis unter besonderer Berücksichtigung der drohenden Frühgeburt. *Zent.bl. Gynäkol* 113 (1991) 177-182
- 6 *Bauer, K.:* Postnatale Adaption. In: „Pädiatrie“, Speer, C.P., Gahr, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 156 – 160
- 7 *Bauer, K.:* Untersuchung des Neugeborenen. In: „Pädiatrie“, Speer, C.P., Gahr, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 160 – 165
- 8 *Behrman, R.E., Kliegman, R.M., Jenson, Hal B.:* „Nelson Textbook of Pediatrics“. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 2000, 16th Edition S.463 - 474
- 9 *Bein, G.:* Kardiale Erkrankungen. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 205-245
- 10 *Bosch, K.:* „Großes Lehrbuch der Statistik“ R.Oldenbourg Verlag, München, 1996, 445-448
- 11 *Chaoui, R., Hoffmann, H., Zienert, A., Bollmann, R., Halle, H., Grauel, E.L.:* Klinische Bedeutung und fetal outcome beim enddiastolischen Flowverlust in der A. umbilicalis und/oder fetalen Aorta: Analyse von 51 Fällen. *Geburtsh u Frauenheilk* 51 (1991) 532-539

- 12 *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Hrsg.)*, 4. Auflage, Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Futuramed Verlag, München, (2003) 774-778
- 13 *Erz, W., Franz, H.B.G., Gonser, M.*: Dopplersonographie des utero- und fetoplazentaren Kreislaufs: Plazentalateralität, Normalwerte und Referenzkurven. *Ultraschall in Med.* 19 (1998) 108 – 113
- 14 *Fahrmeir, L., Künstler, R., Pigeot, I., Tutz, G.*: „Statistik: Der Weg zur Datenanalyse“, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Auflage, 1999
- 15 *Fanaroff, A.A., Martin, R.J.*: „Neonatal- Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, The field of neonatal-perinatal medicine and neonatal risk.“ The C.V.Mosby Company, St. Louis, Washington, D.C., Toronto, 1987, 4th Edition, 1-7
- 16 *Gnirs, J.*: Intrapartale Überwachung, In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1. Auflage, 601 – 649
- 17 *Gonser, M.*: Effekt der Dopplersonographie auf die perinatale Mortalität von Risikoschwangerschaften: erforderliche Patientenzahl? *Z Geburtsh Neonatol* 201 (1997) 136-140
- 18 *Groneck, P., Speer, C.P.*: Chronische Lungenkrankheit oder bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd*, 150 (2002) 344 – 353
- 19 *Harlow, F.H.D., Spencer, J.A.D.*: Obstetrics for the neonatologist. In „Textbook of Neonatology“, Rennie, J.M., Robertson, N.R.C. (Ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York, 1999, third edition, 157 - 177
- 20 *Hollis, H.*: Doppler of the Umbilical Cord, <http://www.coosa.tec.ga.us/~lpenrose/Hollis/UmbCrd.htm>
- 21 *Johnstone, F.D., Haddad, N.G., Hoskins, P., McDickens, W., Chambers, S.*: Umbilical artery Doppler flow velocity waveform: the outcome of pregnancies with absent end diastolic flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 28(3) (1988) 171-178

- 22 *Kyle, P.M, Fisk, N.M., Rodeck, C.H.:* Antenatal diagnosis and fetal medicine. In „Textbook of Neonatology“, Rennie, J.M., Robertson, N.R.C. (Ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York, 1999, third edition, 199 – 233
- 23 *Letsky, E.A.:* Anaemia in the newborn. In „Textbook of Neonatology“, Rennie, J.M., Robertson, N.R.C. (Ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York, 1999, third edition, 806 - 833
- 24 *Mari, G., Abuhamad, A.Z., Keller, M., Verpairojkitt, B., Ment, L., Copel, J.:* Is the fetal brain-sparing effect a risk factor for the develop of intraventricular hemorrhage in the preterm infant? *Ultrasound Obstet Gynecol* 8(5) (1996) 329-332 7
- 25 *Martius, G.:* Pathologie der Geburt und der Nachgeburtsperiode. In: „Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe“, Martius, G., Breckwoldt, M., Pfleiderer, A. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996, 225 – 276
- 26 *Martius, G.:* Schwangerenvorsorge. In: „Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe“, Martius, G., Breckwoldt, M., Pfleiderer, A. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996, 79 – 105
- 27 *McCowan, L.M.E., Duggan, P.M.:* Abnormal internal carotid an umblical artery Doppler in the small for gestational age fetus predicts an adverse outcome. *Early Human Development*, 30 (1992) 249 – 269
- 28 *Menzel, K.:* Untergewichtige Neugeborene, In: „Erkrankungen des Neugeborenen“, Menzel, K., Frenzel, J., Ueberreuter Wissenschaftsverlag, Wien Berlin, 1988, 2.Aufl., 49-56
- 29 *Mihatsch, W.A., Franz, A.R., Pohlandt, F.:* Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert. *Monatschr Kinderheilkd*, 150 (2002) 724 – 733
- 30 *Molendijk, L.W., Kesdogan, J., Kopecky, P.:* Farbkodierte Dopplersonographie – Normwerte des Widerstandsindex in Abhängigkeit vom Gestationsalter. *PerinatalMedizin* 9 (1997) 49 – 53
- 31 *Mutterschaftsrichtlinien der KVB:* Erweiterung des Ultraschall-Screening in der Schwangerenvorsorge. *Deutsch Ärzteblatt* 92 (1995), S. 233-235

- 32 *Obladen, M.:* Das untergewichtige Neugeborene. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 1-21
- 33 *Obladen, M.:* Ergebnisse der Neugeborenenintensivpflege. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 535-548
- 34 *Obladen, M.:* Fehlbildungen und Erkrankungen des Nervensystems. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 371-409
- 35 *Obladen, M.:* Infektionen. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 487-509
- 36 *Obladen, M.:* Künstliche Beatmung. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 119-168
- 37 *Obladen, M.:* Pulmonale Erkrankungen. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 169-204
- 38 *Papile, L., Burstein, J., Burstein, R., et al:* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500 grams, *J Pediatr*, 92, 1978, S.529-534
- 39 *Prömpeler, H.J., Madjar, H., Wilhelm, C., Klosa, W., Schillinger, H.:* Die Bedeutung des enddiastolischen Flußverlustes. In: „Pränatale Dopplerdiagnostik: Doppelsonographie und Morphologie der uterofetoplazentaren Gefäßversorgung bei Risikoschwangerschaften“ Fendel, H., Funk, A., Jung, H.(Hrsg.), Dr Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1992, 137-145
- 40 *Ragosch, V.:* Drohende/ geplante Frühgeburt: Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen, In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1. Auflage, 2000, 501–509
- 41 *Rinne, H.:* „Statistische Formelsammlung“, Verlag Harri Deutsch, Thun – Frankfurt, 3. Auflage, 1988

- 42 *Roos, R.*: Vorwiegend perinatal und postnatal erworbene Infektionen. In: „Pädiatrie: Grundlagen und Praxis“, Lentze, M.J., Schaub, J., Schulte, F.J., Spranger, J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 436 – 448 3
- 43 *Rühle, W., Ertan, A.K., Gnirs, J., Schmidt, W.*: Dopplersonographie in der Geburtshilfe - Beitrag zum Verständnis des „Reverse Flow“ in der Arteria umbilicalis. *Ultraschall in Med.* 12 (1991) 134-138
- 44 *Schaffer, H.*: Dopplernormkurven, Frauenklinik Landeskrankenanstalten Salzburg 1997, Personal Communication
- 45 *Schelling, M.*: Ultraschall in der Geburtshilfe. In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 1. Auflage, 249 - 284
- 46 *Scherjon, S.A., Smolders-DeHaas, H., Kok, J.H., Zondervan, H.A.*: The „brain-sparing“ effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 169(1) (1993) 169-175
- 47 *Scherjon, S.A., Kok, J.H., Oosting, H., Wolf, H., Zondervan, H.A.*: Fetal and neonatal cerebral circulation: a pulsed Doppler study. *J Perinat Med* 20 (1992) 79-82
- 48 *Schmidt, W., Graf von Ballestrem, C.L., Ertan, A.K., Rühle, W., Gnirs, J., Boos, R.*: Pathologische Dopplerflowbefunde und kardioto-kographische Ergebnisse. *Geburtsh u Frauenheilk* 51 (1991) 523-531
- 49 *Schmidt, W., Ertan, A.K.*: Dopplersonographie in der Geburtsmedizin. Geburtshilfliches Management bei hochpathologischen Dopplerflowbefunden. In: „Geburtshilfe-Geburtsmedizin: eine umfassende Bilanz zukunftsweisender Entwicklungen am Ende des 20. Jahrhunderts; mit Tabellen“, Hillemanns, H.G. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995, 1. Auflage, 317-324
- 50 *Schneider, K.T.M.*: Indikation zur Dopplersonographie während der Schwangerschaft (Seminar der AG Dopplersonographie und maternofetale Medizin, Moderation: K.T.M. Schneider). *Arch Gynecol Obstet* 260 (1997) 153 – 162
- 51 *Schulte, F.J.*, „Neurologie des Neugeborenen“. In: „Pädiatrie: Grundlagen und Praxis“, Lentze, M.J., Schaub, J., Schulte, F.J., Spranger, J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, S. 369 – 409

- 52 *Shennan, A.T., Dunn M.S., Ohlson A., Lennox, K., Hoskins, E.M.:* Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 82 (1988) 527 - 532
- 53 *Siegel, J.D., Duer, P.:* Nosocomial Infection. In: „Essentials of pediatric intensive care“, Levin, D.I., Morriss, F.C. (Ed.), Quality medical Publishing, Inc., St. Louis, 1990, 334 – 341
- 54 *Spätling, L., Schneider, H.:* Frühgeburtlichkeit, In: „Geburtshilfe“, Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1. Auflage, 469 – 488
- 55 *Speer, C.P.:* Asphyxie und Geburtstrauma. In: „Pädiatrie: Grundlagen und Praxis“, Lentze, M.J., Schaub, J., Schulte, F.J., Spranger, J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 394 – 395
- 56 *Speer, C.P.:* Das Frühgeborene. In: „Pädiatrie“, Speer, C.P., Gahr, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 177 – 199
- 57 *Speer, C.P.:* Intestinale Krankheiten. In: „Pädiatrie: Grundlagen und Praxis“, Lentze, M.J., Schaub, J., Schulte, F.J., Spranger, J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 422 – 423
- 58 *Speer, C.P.:* Lungenkrankheiten Früh- und Neugeborener. In: „Pädiatrie: Grundlagen und Praxis“, Lentze, M.J., Schaub, J., Schulte, F.J., Spranger, J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 409 – 421
- 59 *Speer, C.P.:* Neonatologie. In: „Kinderheilkunde“, von Harnack, G., Koletzko, B. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, 10. Auflage, 53 – 125
- 60 *Speer, C.P.:* Surfactantsubstitutionstherapie. Ein entscheidender Durchbruch in der Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener. *Monatschr Kinderheilkd*, 150 (2002) 659 – 668
- 61 *Staubach, F., Lagrèze, W.A.:* Frühgeborenenretinopathie. *Monatsschr Kinderheilkd*, 150 (2002) 302 – 308
- 62 *Süddeutsche Zeitung:* Nicht nur überleben, sondern gesund überleben – SZ Gesundheitsforum, in: *Süddeutsche Zeitung*, 168 (24./25.Juli 1999) 14

- 63 *Trudinger, B.J., Cook, C.M., Giles, W.B., Ng, S., Fong, E., Conelly, A., Wild, W.:* Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 98 (1991) 378-384
- 64 *Tyrrell, S., Obaid, Al Harbi, Lilford, R.J.:* Umbilical Artery Doppler Velocimetry as a Predictor of Fetal Hypoxia and Acidosis. *Obstet Gynecol* 74 No 3(1989) 332-336
- 65 *Valcamonico, A., Danti, L., Frusca, T., Soregaroli, M., Zucca, S., Abrami, F., Tiberti, A.:* Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstetrics and Gynecology* 170, No 3 (1994) 796-801
- 66 *Voigt, M., Schneider, K.T.M., Jährig, K.:* Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilenwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh u Frauenheilk* 56 (1996) 550-558
- 67 *Voßbeck, S., Kraus de Camargo, O., Grab, D., Bode, H., Pohland, F.:* Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. *Eur J Pediatr* 160 (2001) 128-134
- 68 *Waldschmidt, J.:* Fehlbildungen und Erkrankungen des Digestionstrakts. In: „Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien“ Obladen, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 6. Auflage, 2002, S. 267-311
- 69 *Weiss, E., Berle, P.:* Klinisches Management bei Feten mit diastolischem Null- oder Negativflow der Nabelarterie: Dauer der klinischen Beobachtung und Fetal Outcome. *Z Geburtsh u Perinat* 195 (1991) 37-42
- 70 *Weiss, E., Hirschold, T., Berle, P., Müntefering, H.:* Dopplersonographische Blutflußmessung der A. umbilicalis: Ist ein Screening sinnvoll? *Archives of Gynecology and Obstetrics* Vol.245, No.1-4 (1989) 92-96
- 71 *Weiss, E., Hirschold, T., Berle, P.:* Akute und chronische Reduktion diastolischer Blutflußgeschwindigkeiten der fetalen Nabelarterien: Eine dopplersonographische Untersuchung. *Geburtsh u Frauenheilk* 50 (1990) 694-700
- 72 *Weiss, E., Hirschold, T., Müntefering, H., Berle, P.:* Dopplersonographie der Art. umbilicalis: Differenzierte Diagnostik bei der intrauterinen Mangelentwicklung. *Geburtsh u Frauenheilk* 49 (1989) 466-471

- 73 *Weiss, E., Ulrich, S., Berle, P.:* Condition at birth of infants with previously absent or reverse umbilical artery end-diastolic flow velocities. *Arch Gynecol Obstet* 252 (1992) 37-43
- 74 *Wilson, D. C., Harper, A., McClure, G., Halliday, H. L., Ride, M.:* Longterm predictive value of Doppler studies in high risk fetuses. *Br J Obstet Gynaecol*, 99 (1992), S.575-578
- 75 *Wisser, J., Kurmanavicius, J., Huch, R., Huch, A.:* Sinn und Unsinn eines Dopp- lerscreenings. *PerinatalMedizin* 9 (1997), 22 –25
- 76 *Yoon, B.H., Lee, C.M., Kim, S.W.:* An abnormal umbilical artery waveform: a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeklampsia. *Am J Obstet Gynecol* 171 (1994) 713-721
- 77 *Zelop, C.M., Richardson, D.K., Heffner, L.J.:* Outcomes of Severely Abnormal Umbilical Artery Doppler Velocimetry in Structurally Normal Singelton Fetuses. *Obstet Gynecol* 87 (1996) 434-438

