

ORIGINALARBEIT

Prospektive Überwachung von Risikofaktoren reduziert Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen

Manuel B. Schmid, Frank Reister, Benjamin Mayer, Reinhard J. Hopfner, Hans Fuchs, Helmut D. Hummler

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Intrakranielle Blutungen treten bei 20–25 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 30 Schwangerschaftswochen (SSW) beziehungsweise < 1 500 g Geburtsgewicht auf. Diese Blutungen erhöhen das Risiko für langfristige neurokognitive Beeinträchtigungen. Es wurden Maßnahmen evaluiert, um die Hirnblutungsinzidenz zu senken.

Methoden: Eine Arbeitsgruppe der Universität Ulm entwickelte ein prospektives Überwachungsprogramm von Risikofaktoren und ein Maßnahmenpaket mit Änderungen des klinischen Vorgehens in der Geburtshilfe, bei der Kreißsaal-Erstversorgung und im Intensivmanagement der ersten Lebenstage. Wöchentlich wurde die Einhaltung dieser Maßnahmen geprüft. Die Auswertung erfolgte als prospektive Observation (8/2010 bis 7/2012, 23 Monate) mit historischem Vergleichskollektiv (1/2008 bis 7/2010, 31 Monate).

Ergebnisse: Im Referenzzeitraum vor Einführung der Intervention wurden 263 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1 500 g und mit einem medianen (Quartile) Gestationsalter von 27,4 (25,4–29,9) Schwangerschaftswochen behandelt. Die Hirnblutungsinzidenz lag bei 22,1 %, die Inzidenz höhergradiger Blutungen bei 9,1 %. Die Mortalität betrug 6,1 %, die Überlebensrate ohne Hirnblutung 74,5 %. Nach Einführung des Maßnahmenpaketes wurden 191 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1 500 g behandelt, das Gestationsalter betrug 28,0 (26,0–30,3) Wochen. Die Hirnblutungsinzidenz sank auf 10,5 % (Odds Ratio [OR]: 0,43; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,25–0,73), höhergradige Blutungen gingen auf 3,7 % zurück (OR: 0,36; 95%-KI: 0,14–0,89). Die Mortalität veränderte sich mit 6,3 % nicht, 85,3 % der Kinder überlebten ohne Blutung (OR: 1,95; 95%-KI: 1,20–3,15). Nach statistischer Korrektur für das höhere Gestationsalter betrug die OR für intrakranielle Hirnblutung (IVH) 0,49 (0,28–0,86), die Chance auf ein Überleben ohne IVH verbesserte sich (OR: 1,68; 95%-KI: 1,01–2,81).

Schlussfolgerung: Die Hirnblutungsrate Frühgeborener kann durch eine prospektive Überwachung von Risikofaktoren erheblich reduziert werden.

► Zitierweise

Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD: Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(29–30): 489–96.
DOI: 10.3238/arztebl.2013.0489

Die Überlebenschancen sehr unreifer Frühgeborener sind in den vergangenen Dekaden gestiegen (1, 2). Gleichzeitig gewinnt die (Langzeit-)Morbidity Frühgeborener an Relevanz (3). Besonders bedeutsam ist dabei eine zerebrale Schädigung (4, 5). Deren Inzidenz ist aber nicht in gleicher Weise zurückgegangen wie die von anderen Morbiditäten (2). Blutungen in die germinale Matrix, den Ventrikel und hämorrhagische Infarzierungen des Hirnparenchyms werden unter dem Begriff „intraventrikuläre Hirnblutung“ (IVH) zusammengefasst (6). Nach gängiger Auffassung (6) entstehen sie durch Reperfusion nach Ischämie und einer Reihe anderer Faktoren. Sie sind ein spezifisches Problem bei sehr unreifen Frühgeborenen und gehen einher mit erheblichen und dauerhaften neurokognitiven Folgen (7).

Perinatalzentren mit großer Behandlungsfallzahl scheinen eine geringere IVH-Rate (8, 9) und Mortalität (10) aufzuweisen. Bei der Allokation auch der unreifsten Frühgeborenen spielt aber offensichtlich auch ein ökonomischer Druck eine Rolle (11). Das Perinatalzentrum Ulm behandelt durch außergewöhnlich viele Zuverlegungen Schwangerer mit drohender Frühgeburt innerhalb der „Arbeitsgemeinschaft Neonatologie Ulm“ eine hohe Zahl Frühgeborener aus einem Einzugsgebiet, das circa 1/5 der Fläche Baden-Württembergs entspricht (12). In der vergleichenden Auswertung der baden-württembergischen Neonatalerhebung schnitt diese Klinik zwar bei der Mortalitätsrate mit 1,44 % gegenüber einer medianen standardisierten Mortalitätsrate von 7,15 % sehr gut ab, die IVH-Rate war jedoch „nur“ durchschnittlich (13) und lag im Bereich von Angaben aus der Literatur (14, 15). Stimuliert durch Erfahrungen anderer Autoren (16, 17) wurde im Perinatalzentrum Ulm eine Initiative zur Reduktion von Hirnblutungen beschlossen.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob durch die Einführung und prospektive Überwachung eines auf lokale Verhältnisse angepassten und anhand von Risikofaktoren erarbeiteten Maßnahmenkatalogs die IVH-Inzidenz bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1 500 g reduziert werden kann (Überwachung der Prozess- und Ergebnisqualität).

Methoden

Die Autoren gründeten eine „IVH-Arbeitsgruppe“ bestehend aus den Leitern der Sektionen Neonatologie (Helmut Hummler) und Geburtshilfe (Frank Reister),

Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm: Dr. med. Schmid, Dr. med. Hopfner, Dr. med. Fuchs, Prof. Dr. med. Hummler

Sektion Geburtshilfe, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Ulm, Ulm: PD Dr. med. Reister

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Ulm: Dr. biol. hum. Mayer

TABELLE 1

Patientencharakteristika: Gestationsalter, Geburtsgewicht und weitere Basiskenngrößen der neonatalen Morbidität

	vor Intervention	nach Intervention	Differenz (95%-KI)	p-Wert
n (Zahl Frühgeborener)	263 (31 Monate)	191 (23 Monate)		
Gestationsalter Mittelwert (SD)	27,6 SSW (±3,0)	28,3 SSW (±3,0)	+0,7 SSW (0,14–1,26)	0,014
Gestationsalter Median (IQR)	27,4 SSW (25,4–29,9)	28,0 SSW (26,0–30,3)		0,015
Geburtsgewicht Mittelwert (SD)	936 g (±315)	962 g (±307)	+26 g (–32–84)	0,381
Geburtsgewicht Median (IQR)	910 g (680–1 230)	955 g (720–1 228)		0,365
Therapie mit antepartalen Steroiden begonnen	242 (92,0 %)	179 (93,7 %)	+1,7 % (–3,1–6,5)	0,612
Therapie mit antepartalen Steroiden abgeschlossen	196 (74,5 %)	143 (74,9 %)	+0,4 % (–7,8–8,5)	0,979
männliches Geschlecht	143 (54,4 %)	95 (49,7 %)	–4,6 % (–13,9–4,7)	0,378
Mehrlinge	78 (29,7 %)	64 (33,5 %)	+3,8 % (–4,8–12,5)	0,441
hypotrophe Frühgeborene (Geburtsgewicht < 10. Perzentile)	34 (12,9 %)	24 (12,6 %)	–0,4 % (–6,6–5,9)	0,977
Sectio caesarea	219 (83,3 %)	174 (91,1 %)	+7,8 % (1,5–14,2)	0,023
Dauer eines Blasensprungs Median (IQR)	87 h (7–156)	108 h (8–454)		0,210
Apgar 1' Median (IQR)	6 (4–8)	5 (4–7)		0,218
Apgar 5' Median (IQR)	9 (8–10)	8 (7–9)		< 0,001
Apgar 10' Median (IQR)	10 (9–10)	9 (9–10)		< 0,001
Nabelarterien-pH-Wert Median (IQR)	7,32 (7,27–7,36)	7,34 (7,28–7,39)		0,024
Herzdruckmassage bei Erstversorgung	10 (3,8 %)	3 (1,6 %)	–2,2 % (–5,3–0,9)	0,262
Surfactant-Gabe im Rahmen der Erstversorgung	54 (20,5 %)	50 (26,2 %)	+5,6 % (–2,2–13,5)	0,194
Surfactant-Dosen* Median (IQR)	2 (1–3)	1 (1–2)		< 0,001
konnatale Infektion	129 (49,0 %)	103 (53,9 %)	+4,8 % (–0,4–14,2)	0,352
Katecholamine	133 (50,6 %)	75 (39,3 %)	–11,3 % (–2,0–20,6)	0,022
operative PDA-Ligatur	27 (10,3 %)	5 (2,6 %)	–7,7 % (–12,4–2,9)	0,003
BPD (28 d O ₂)	107 (40,7 %)	67 (35,1 %)	–5,6 % (–14,7–3,5)	0,265
BPD (36 SSW)	28 (10,6 %)	17 (8,9 %)	–1,7 % (–7,3–3,8)	0,649
Dexamethason-Gabe postnatal	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)	+0,1 % (–10,9–13,8)	0,624
Entlassung nach Hause mit zusätzlichem O ₂	10 (3,8 %)	5 (2,6 %)	–1,2 % (–4,51–2,2)	0,666
ROP mit Laserbehandlung	14 (5,3 %)	10 (5,2 %)	–0,1 % (–0,10–0,08)	0,908
NEK ab Stadium II	9 (3,4 %)	9 (4,7 %)	1,3% (–2,3–4,9)	0,651
extraalveoläre Luft (z. B. Pneumothorax, pulmonales interstitielles Emphysem, Pneumoperikard)	34 (12,9 %)	18 (9,4 %)	–3,5 % (–9,4–2,4)	0,313
PVL	5 (1,9 %)	1 (0,5 %)	–1,4 % (–3,5–0,07)	0,392

KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung; IQR, Interquartilsabstand (25. bis 75. Perzentile); PDA, persistierender Duktus arteriosus; p-Wert, Signifikanzniveau; BPD, bronchopulmonale Dysplasie; ROP, Frühgeborenenretinopathie; NEK, nekrotisierende Enterokolitis; PVL, periventrikuläre Leukomalazie; SSW, Schwangerschaftswoche; *nur Kinder, die Surfactant erhielten

Oberärzten, Assistenzärzten und Pflegenden, die sich wöchentlich traf und sich eingehend mit der Pathophysiologie der IVH befasste. Eine Delegation der Arbeitsgruppe besuchte diejenige Klinik, die bei ähnlicher Patienten- und Versorgungsstruktur über mehrere Jahre die geringste IVH-Rate im Bundesland hatte (Universitätsklinikum Heidelberg). Dabei wurden die Behandlungsstandards der Kliniken auf der Ebene der jeweiligen Professionen vergleichend diskutiert und einer von drei Kategorien zugeordnet:

- unmittelbar zu übernehmende Maßnahmen
- anhand der Literatur zu prüfende Maßnahmen
- nicht zu übernehmende Maßnahmen.

Daraus wurde ein individuelles, auf das Perinatalzentrum Ulm zugeschnittenes Maßnahmenprotokoll zur IVH-Prävention entwickelt, das mehrfach überarbeitet wurde. In circa einstündigen wöchentlichen berufsgruppenübergreifenden IVH-Konferenzen wurde die Einhaltung dieses Protokolls und damit die Prozessqualität der Behandlung aller Frühgeborenen mit IVH besprochen. Die Rolle eines „Advocatus Diaboli“ einnehmend wurden alle Aspekte beleuchtet, die zur Genese der Blutung beigetragen haben könnten. Dabei wurde besonders beurteilt, ob die Vorgaben des Maßnahmenprotokolls eingehalten wurden und ob Risikofaktoren vorlagen.

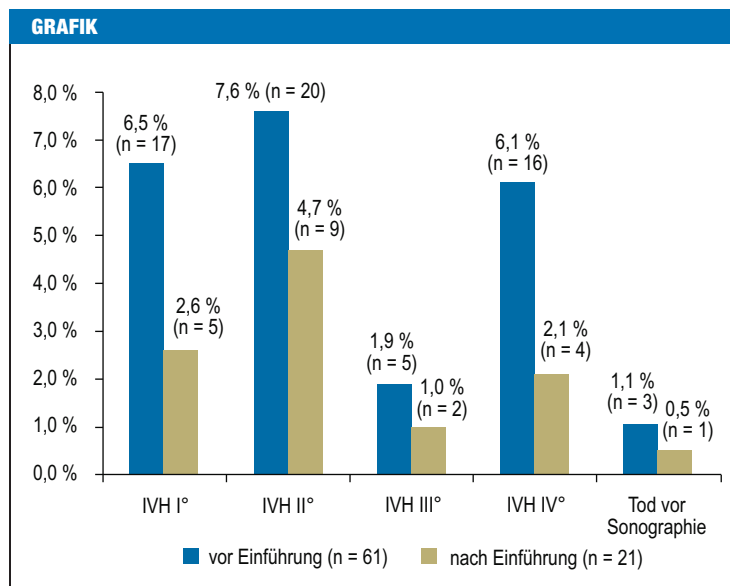
Schädelsonographien wurden regelhaft am dritten und siebten Lebenstag, danach zumindest alle vier Wochen durchgeführt und der höchste Blutungsgrad nach Papile (18) notiert. Es wurde nicht unterschieden zwischen früher und später IVH. Mortalität war definiert als Tod im Krankenhaus.

Patienten

Für die statistische Auswertung wurden die Daten aller mit kurativem Ziel versorgten Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1 500 g ausgewertet. Die Daten der Kinder (geboren 01.08.2010 bis 08.07.2012) aus der Kohorte nach der Einführung des Protokolls wurden mit denen der Kinder (geboren 01.01.2008 bis 31.07.2010) aus der Kohorte vor Protokolleinführung verglichen. Postnatal aus anderen Kinderkliniken nach Ulm verlegte Kinder wurden ausgeschlossen, weil das Vorgehen im eigenen Zentrum das Auftreten einer Hirnblutung bei diesen Kindern nicht beeinflusst. Die Erhebung entsprach dem Charakter einer Kohortenstudie mit Intervention. Der Datensatz vor beziehungsweise nach Einführung des Maßnahmenprotokolls wurde retrospektiv beziehungsweise prospektiv erhoben.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SigmaPlot 12.0 (Systat Software, San Jose, CA, 2011). Anhand des Chi-Quadrat-Tests wurden Unterschiede in qualitativen Zielgrößen und mit dem t-Test beziehungsweise Mann-Whitney-Rangsummentest Unterschiede für normal- beziehungsweise nicht normalverteilte quantitative Zielgrößen ermittelt. Eine multivariate logistische Regression wurde mit SAS 9.2 (SAS Institute,



IVH-Inzidenz nach Schweregrad vor und nach Einführung des Maßnahmenkataloges

Cary, North Carolina) durchgeführt, um Unterschiede in der Hirnblutungsrate nach Einführung des Maßnahmenpaketes zu untersuchen (Signifikanzniveau $p = 0,05$). Ein positives Votum der Ethik-Kommission Ulm (213/11) lag vor.

Ergebnisse

Das IVH-Präventionsprotokoll umfasste Maßnahmen, die den geburtshilflichen Bereich, die Kreißsaalerstversorgung und die ersten Tage des Kindes auf der Intensivstation betrafen (eKasten 1). Ein wesentliches Element ist das „Minimal Handling“ (eKasten 2), also die Reduktion aller pflegerischen und ärztlichen Maßnahmen auf das für unabdingbar betrachtete Minimum. Das Protokoll bezieht sich nur auf Änderungen des Vorgehens und kann nicht isoliert von dem vorbestehenden Standardvorgehen betrachtet werden, auf dem es aufbaut (eKasten 3). Die wichtigsten Unterschiede sind

- die zurückhaltendere Indikation zur Entbindung
- die großzügigere Indikation zur Sectio als Entbindungsmodus
- das Ausstreichen der Nabelschnur
- eine zusätzliche Einzeldosis Betamethason
- Zeitvorgaben für die Behandlung von Atemnotsyndrom und arterieller Hypotension.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Kinder, die in die Kohorten vor und nach Protokolleinführung eingeschlossen wurden, hatten ein medianes Gestationsalter von 27,4 beziehungsweise 28,0 Schwangerschaftswochen (SSW) und ein medianes Geburtsgewicht von 910 beziehungsweise 962 g. Der Unterschied beim Gestationsalter ist statistisch signifikant. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei folgenden Parametern:

- Rate abgeschlossener antepartaler Steroidzyklen
- Geschlecht

TABELLE 2a

Rate an IVH und schwerer IVH, Überlebensrate und Überleben ohne IVH abhängig vom Geburtsgewicht

	N		IVH			IVH III–IV° oder Tod ohne Sonogra- phie			Überleben			Überleben ohne IVH		
	vor	nach	vor	nach	p-Wert	vor	nach	p-Wert	vor	nach	p-Wert	vor	nach	p-Wert
< 500 g	21	15	28,6 %	20,0 %	0,845	9,5 %	6,7 %	0,760	81,0 %	86,7 %	1,0	57,1 %	80,0 %	0,282
500–749 g	67	39	37,3 %	17,9 %	0,061	14,9 %	10,3 %	0,669	89,6 %	89,7 %	0,765	58,2 %	76,9 %	0,082
750–999 g	68	48	20,6 %	10,4 %	0,229	11,8 %	2,1 %	0,117	95,6 %	93,8 %	0,988	76,5 %	83,3 %	0,505
1 000–1 249 g	46	48	13,0 %	6,3 %	0,442	8,7 %	2,1 %	0,333	95,7 %	95,8 %	0,640	84,8 %	89,6 %	0,698
1 250–1 499 g	61	41	11,5 %	4,9 %	0,426	0,0 %	0,0 %		100,0 %	97,6 %	0,841	88,5 %	92,7 %	0,724
< 1 000 g	156	102	28,8 %	14,7 %	0,013	12,8 %	5,9 %	0,11	91,0 %	91,2 %	0,856	66,0 %	80,4 %	0,018
< 1 500 g	263	191	22,1 %	10,5 %	0,002	9,1 %	3,7 %	0,037	93,9 %	93,7 %	0,912	74,5 %	85,3 %	0,007

IVH, intraventrikuläre Hämorrhagie; p-Wert, Signifikanzniveau

- Anteil dystropher Kinder
- Häufigkeit von bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)
- Entlassung nach Hause mit Sauerstoffversorgung
- nekrotisierende Enterokolitis (NEK)
- Frühgeborenenretinopathie (ROP).

Trotz niedrigerem Nabelarterien-pH-Wert hatte die Kohorte vor Protokolleinführung höhere Apgar-Werte, im Verlauf erhielten diese Kinder aber häufiger Katecholamine und Surfactant-Gaben.

Sieben Kinder wurden in auswärtigen Geburtskliniken geboren und nach der Erstversorgung nach Ulm transportiert, zwei dieser Kinder hatten Hirnblutungen, je eines vor und nach Protokolleinführung. Wegen der geringen Fallzahl wurden die Daten dieser Kinder nicht separat ausgewertet.

Die IVH-Inzidenz ging von 22,1 % auf 10,5 % zurück (p = 0,002). Die Reduktion fand sich für jeden IVH-Schweregrad (*Grafik 1*), in allen Geburtsge-

wichts- (*Tabelle 2a*) und nahezu allen Gestationsaltersklassen (*Tabelle 2b*). Der Rückgang der IVH-Inzidenz war nicht durch einen Mortalitätsanstieg bedingt, die Überlebensrate lag stabil bei 94 %. Das kombinierte Zielkriterium Überleben ohne IVH wurde signifikant häufiger erreicht. 26 Kinder starben, davon 13 in der ersten Lebenswoche, 10 am ersten Lebenstag. Vier der 13 Kinder hatten keine Schädelsonographie erhalten, bei drei Kindern wurde eine IVH III° oder IV° diagnostiziert. Von den sechs verbleibenden Kindern ist eines am fünften Lebenstag gestorben, fünf starben am ersten Lebenstag. Fünf dieser Todesfälle fielen in den Zeitraum vor Protokolleinführung, einer in den Zeitraum danach.

Das Risikoprofil der betreuten Kinder veränderte sich im Untersuchungszeitraum: Das durchschnittliche Gestationsalter nach Protokolleinführung war signifikant höher und die Zahl der im Kreißsaal palliativ versorgten Lebendgeborenen ab 22 + 0 SSW erhöhte sich.

TABELLE 2b

Rate an IVH und schwerer IVH, Überlebensrate und Überleben ohne IVH abhängig vom Gestationsalter

Gestationsaltersklassen	N		IVH			IVH III–IV° oder Tod ohne Sonogra- phie			Überleben			Überleben ohne IVH		
	vor	nach	vor	nach	p-Wert	vor	nach	p-Wert	vor	nach	p-Wert	vor	nach	p-Wert
< 24 SSW	26	13	61,5 %	30,8 %	0,141	26,9 %	15,4 %	0,687	76,9 %	92,3 %	0,461	30,8 %	69,2 %	0,052
24–25 SSW	71	32	31,0 %	25,0 %	0,701	18,3 %	6,3 %	0,192	90,1 %	87,5 %	0,955	62,0 %	65,6 %	0,893
26–27 SSW	48	48	20,8 %	6,3 %	0,074	8,3 %	4,2 %	0,673	95,8 %	91,7 %	0,673	77,1 %	87,5 %	0,285
28–29 SSW	56	45	8,9 %	8,9 %	0,731	0,0 %	0,0 %		98,2 %	100,0 %	0,912	89,3 %	91,1 %	0,976
≥ 30 SSW	62	53	8,1 %	1,9 %	0,287	0,0 %	1,9 %	0,937	100,0 %	94,3 %	0,190	91,9 %	94,3 %	0,891
< 28 SSW	145	93	33,1 %	16,1 %	0,006	16,6 %	6,5 %	0,037	89,7 %	90,3 %	0,944	61,4 %	77,4 %	0,015
insgesamt	263	191	22,1 %	10,5 %	0,002	9,1 %	3,7 %	0,037	93,9 %	93,7 %	0,912	74,5 %	85,3 %	0,007

IVH, intraventrikuläre Hämorrhagie; p-Wert, Signifikanzniveau

Vor Protokolleinführung wurden zwei Kinder (0,8 %) mit vollendeten 22 SSW palliativ versorgt und starben ohne Aufnahme in die Neonatologie, nach Protokolleinführung waren es 11 (5,4 %) Kinder, der Unterschied ist signifikant (+4,7 % [95%-KI: 1,7–7,7 %], $p = 0,006$). Schließt man Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 24 SSW aus, verkleinern sich die Kohorten auf 237 beziehungsweise 178 Kinder und es bleibt ein Rückgang der IVH-Inzidenz von 18,6 % auf 10,1 % (–8,5 % [95%-KI: –15,4 bis –1,5 %], $p = 0,024$) und von schwerer IVH (IVH III°, IV° oder Tod ohne vorherige Sonographie) von 7,2 % auf 3,4 % (–3,6 % [95%-KI: –8,3 bis +0,6 %], $p = 0,145$). Das kombinierte Zielkriterium Überleben ohne IVH erreichten 79,7 % vor und 86,5 % der Kinder nach Intervention (+6,8 % [95%-KI: –0,6 bis +14,1 %], $p = 0,095$).

Um für das höhere mittlere Reifealter nach der Intervention zu korrigieren, wurde eine multivariate logistische Regression durchgeführt. Dadurch verringerte sich der Unterschied in der IVH-Inzidenz zwischen den beiden Kohorten (Tabelle 3), blieb aber für die IVH-Rate und für die Überlebensrate ohne IVH (< 1 500 g) signifikant.

Diskussion

In einer Observationsstudie haben die Autoren die IVH-Inzidenz bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1 500 g einer prospektiv erfassten Kohorte nach Einführung eines Maßnahmenpaketes zur IVH-Prävention mit einer retrospektiv erfassten Kohorte verglichen. Im zeitlichen Zusammenhang mit Einführung des Maßnahmenpaketes beobachteten die Autoren in allen Geburtsgewichts- und Gestationsaltersgruppen eine Halbierung der Hirnblutungsrate, auch für die verschiedenen Schweregrade. Unklarheiten bei der Einstufung traten nicht auf. Dieser Erfolg kam nicht durch Inkaufnahme einer erhöhten Mortalität, etwa durch Limitierung der Maßnahmen bei den am schwersten erkrankten Kinder, zustande.

Gleichwohl waren die Kinder nach Einführung des Maßnahmenpaketes 0,7 Wochen reifer, was als Störgröße einen Effekt auf die IVH-Inzidenz haben könnte. Daher korrigierten die Autoren in einer logistischen Regression für den Reifeunterschied. Die Unterschiede wurden dadurch erwartungsgemäß geringer (Tabelle 3). Derzeit ist unklar, weshalb das mittlere Reifealter nach Protokolleinführung höher war. Der Schwerpunkt im Vorgehen bei der Geburt lag stärker auf dem Verlängern der Schwangerschaft, während zuvor das Verhindern der konnatalen Infektion bei Amnioninfektion im Vordergrund stand. Eine Zunahme konnataler Infektion wurde aber nicht beobachtet. Eine Interpretation der vorliegenden Daten ist, dass die Abwägung zwischen fetaler Gefährdung und dem Verlängern der Schwangerschaftsdauer erfolgreicher durchgeführt wurde, und die Schwangeren identifiziert wurden, bei denen ein Verlängern der Schwangerschaft ohne Risikoerhöhung möglich war.

Die Gründe für die Zunahme palliativer Versorgungen vor 24 SSW sind unklar. Die eigene pränatale Beratung Schwangerer mit drohender Frühgeburt im Gesta-

TABELLE 3

Risikoreduktion nach Einführung des Präventionsprogrammes ohne und mit Korrektur für das Gestationsalter durch logistische Regression (Odds Ratio < 1 bedeutet Risikoreduktion)

	ohne Korrektur		nach Korrektur für Gestationsalter	
	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
IVH (< 1 500 g)	0,43 (0,25–0,73)	0,0018	0,49 (0,28–0,86)	0,013
Überleben ohne IVH (< 1 500 g)	1,95 (1,20–3,15)	0,0067	1,68 (1,01–2,81)	0,047
IVH III° oder IV° (< 1 500 g)	0,36 (0,14–0,89)	0,028	0,45 (0,17–1,17)	0,102
IVH (< 1 000 g)	0,39 (0,20–0,74)	0,004	0,47 (0,23–0,93)	0,030
Überleben ohne IVH (< 1 000 g)	2,17 (1,20–3,92)	0,01	1,78 (0,94–3,37)	0,077
IVH III° oder IV° (< 1 000 g)	0,48 (0,18–1,25)	0,1331	0,61 (0,23–1,64)	0,329

IVH, intraventrikuläre Hämorrhagie; KI, Konfidenzintervall; p-Wert, Signifikanzniveau

tionsalterbereich < 24 SSW hat sich nicht verändert und orientiert sich an der AWMF-Leitlinie 024–019 (19). Nach einem nichtdirektiven Aufklärungsgespräch unter Verwendung der zentrumsspezifischen Behandlungsergebnisse entscheiden die Eltern über eine palliative oder kurative Behandlungsausrichtung. Unterschiede im Behandlungsziel bei Frühgeborenen im Gestationsalter < 24 SSW und in der gewählten Bezugszahl können zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen bei der Überlebensrate Frühgeborener führen (20). In dieser Kohorte wie auch in den meisten Literaturangaben wurde die Bezugszahl mit 22 SSW intrauterin lebender Feten als „größter gemeinsamer Nenner“ nicht systematisch erfasst. Daher haben die Autoren, wie andernorts empfohlen (20), eine separate Auswertung mit dem „kleinsten gemeinsamen Nenner“ als Bezugszahl, der

KASTEN

Schlüsselemente für eine erfolgreiche Intervention zur Reduktion der Hirnblutungsrate

- Bereitschaft zu Veränderungen
- Einbeziehung aller beteiligten Disziplinen und Berufsgruppen
- Auseinandersetzung mit den aktuell verfügbaren Erkenntnissen zur Genese der IVH
- Identifizierung der Klinik mit der geringsten IVH-Inzidenz im Netzwerk und kritische(r) Evaluation/Vergleich der Behandlungsstandards im Rahmen eines gegenseitigen Besuchs
- Erstellung eines zentrumsspezifischen Maßnahmenkataloges
- regelmäßige Falldiskussionen
- Überwachungsprogramm zur Überprüfung der Umsetzung der besprochenen Maßnahmen

Anzahl der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1 500 g ab 24 + 0 SSW durchgeführt. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv reduzierten sich dadurch Mortalität und IVH-Inzidenz. Der Effekt der Intervention wurde kleiner, behielt aber für die Reduktion der IVH-Inzidenz statistische Signifikanz.

Im Interventionszeitraum waren die Sectorate signifikant höher und eine Therapie mit Surfactant und Katecholaminen seltener notwendig. Es gibt Hinweise für ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Spontangeburt (21), insbesondere bei regelwidriger Lage (22). Obwohl nicht alle Arbeitsgruppen diesen Zusammenhang fanden (23), haben die Autoren der vorliegenden Arbeit sich zur Sectio als Geburtsmodus bei regelwidriger Lage entschieden. Der geringere Surfactantbedarf war eher dem höheren Gestationsalter zuzuschreiben als der Wiederholung einer Betamethason-Einzeldosis (24); die Art der Surfactant-Applikation und die Indikationen zur Beatmung wurden im Auswertungszeitraum nicht verändert. Ein geringes Herzzeitvolumen (25), aber auch die Therapie arterieller Hypotension (26, 27) sind mit einer erhöhten IVH-Rate verbunden. Die Autoren vermuten, dass der reduzierte Katecholaminbedarf mit dem Ausstreichen der Nabelschnur zusammenhängt (28).

Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat methodische Schwächen. Frühgeborene wurden eingeschlossen, die so früh gestorben sind, dass das Auftreten einer IVH im Verlauf noch möglich gewesen wäre. Dem wurde durch die Auswertung des kombinierten Zielkriteriums „Überleben ohne IVH“ begegnet. Zudem fielen 5 der 6 Todesfälle ohne IVH in der ersten Lebenswoche in den Zeitraum vor Einführung des Maßnahmenprotokolls. Unter der Annahme, dass alle verstorbenen Kinder eine Hirnblutung entwickelt hätten, würde die Inzidenz im Zeitraum vor Protokolleinführung stärker zunehmen als im Zeitraum danach, der Effekt der Intervention würde dadurch größer werden. Die Autoren legten den Zeitpunkt der ersten Veröffentlichung des Maßnahmenprotokolls zur Grenzziehung zwischen Kontroll- und Interventionszeitraum fest, obwohl im Rahmen des Besuchs in Heidelberg und der Diskussionen der Arbeitsgruppe einzelne Maßnahmen bereits zuvor bekannt wurden. Dies drückte sich auch in einer tendenziell niedrigeren IVH-Inzidenz aus. Der Rückgang der IVH-Inzidenz wurde dadurch eher unterschätzt.

Aufgrund des retrospektiven Designs ist nicht sicher aufzuklären, wodurch der Rückgang der IVH-Inzidenz erreicht wurde. Derzeit laufende Sekundäranalysen zielen darauf ab, die entscheidenden Veränderungen für den Erfolg zu identifizieren. Auch in den vergleichbaren Untersuchungen (16, 17, 29) war es nicht möglich, die Reduktion der IVH-Inzidenz monokausal zu erklären. Die Autoren neigen dazu, den neu eingeführten Maßnahmen, vor allem dem Ausstreichen der Nabelschnur (30) und der zusätzlichen Einzeldosis von Betamethason (31), eine größere Bedeutung beizumessen als den vorbestehenden Behandlungszielen. Dies ist

aber an dieser Stelle spekulativ und muss in Detailanalysen geprüft werden.

Möglich ist aber auch, dass keinem der genannten Faktoren eine dominierende Rolle zukommt, sondern der Effekt der einzelnen Maßnahmen klein ist und nur in der Summe zum Erfolg geführt hat. Offenkundig dürften die Aktivitäten zur IVH-Prävention (Literaturstudium, Besuch einer anderen Klinik, die Diskussionen um und die Einführung des Maßnahmenpaketes, die wöchentlichen Konferenzen) das Bewusstsein aller Teammitglieder für die Problematik der zerebralen Schädigung geschärft haben. Das Auftreten einer IVH wird nicht mehr als unvermeidbares Desaster hingenommen (16), sondern verlangt eine kritische Analyse mit der Frage: „Was würden wir beim nächsten Mal anders machen?“. Es ist denkbar, dass dem erhöhten Problembewusstsein die entscheidende Bedeutung in der Reduktion der IVH-Inzidenz zukommt.

Andere Programme zur Implementierung von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen (32), Programme zur Prävention (33) oder für chronisch Kranke (34) zeigten, dass das Erreichen und Bewahren eines Erfolges zwei unterschiedliche Ziele sind. Wenn man Maßnahmen bündelt, ist deren Nachhaltigkeit schwerer zu erreichen, besonders wenn die Aktivitäten zur Erhaltung des Effektes nachlassen oder konkurrierende Aktivitäten hinzukommen (35). Schon aus diesem Grund, aber auch wegen des veränderten Risikoprofils der Patienten, finden fortlaufend Optimierungen des Protokolls mit dem Ziel der weiteren Qualitätsverbesserung statt.

Für die Übertragbarkeit des beobachteten Erfolges ist die Unterscheidung allgemeiner, übertragbarer Elemente von zentrumsspezifischen, eingeschränkt übertragbaren Elementen essenziell. Zentrumsspezifisch und nur eingeschränkt übertragbar sind die konkreten Punkte des Maßnahmenkataloges. Sie sind wie eine Wegbeschreibung, die die Autoren von Standort A (mittelhohe IVH-Inzidenz) zu Standort B (geringere IVH-Inzidenz) geführt haben. Dieselbe Wegbeschreibung

KERNAUSSAGEN

- Intrakranielle Blutungen bei extrem unreifen Frühgeborenen sind nicht notwendigerweise unvermeidbare, schicksalhafte Ereignisse.
- Eine Reduktion der Hirnblutungsinzidenz konnte durch ein Präventionsprogramm erreicht werden, das folgende Elemente beinhaltet:
 - interdisziplinäre und berufsgruppenübergreifende Teamarbeit
 - Überprüfung der Literatur auf spezifische IVH-Risikofaktoren
 - Visite in einer Klinik mit niedrigerer IVH-Inzidenz mit der Fragestellung: Was wird dort anders gemacht?
 - Entwicklung und Umsetzung eines zentrumsspezifischen Maßnahmenkataloges
 - Überprüfung der Einhaltung der Maßnahmen in wöchentlichen strukturierten Fallbesprechungen

könnte völlig nutzlos sein, wenn der Ausgangsstandort A ein anderer ist. Übertragbar sind die abstrakten Schritte (*Kernaussagen*).

Die Implikationen, die eine zerebrale Läsion für das Leben der betroffenen Kinder und ihrer Familien hat, sind erheblich. Die Autoren glauben, dass diese Implikationen große Anstrengungen zur IVH-Prävention rechtfertigen.

Die regionale Versorgungsstruktur im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Neonatologie Ulm (12) führt zu einer für das Bundesland Baden-Württemberg ungewöhnlich hohen Behandlungsfallzahl an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 SSW. Die damit verbundene Konzentration fachlicher Expertise, die mit der interdisziplinären und berufsgruppenübergreifenden Kommunikation mit der Universitätsfrauen- und Kinderklinik Heidelberg einhergeht, hat vermutlich zu diesem Erfolg entscheidend beigetragen. Betrachtet man die frühere (im Bundeslandvergleich mittlere) Inzidenz am Klinikum Ulm, so konnte die beschriebene Qualitätsverbesserung rechnerisch pro Jahr 12 Hirnblutungen beziehungsweise 5,6 schwere Hirnblutungen verhindern. Jährlich überleben in dieser Klinik 9,2 Frühgeborene mehr ohne Hirnblutung. Ein quantitativ gleich großer Erfolg in ganz Deutschland würde sehr vielen Frühgeborenen beziehungsweise deren Eltern viel Leid ersparen. Die lebenslang hohen Folgekosten geistiger (36) oder körperlicher (37) Behinderung in Millionenhöhe würden erst gar nicht anfallen.

Eine prospektive Intervention in mehreren großen Perinatalzentren, zum Beispiel im Rahmen einer Cluster-randomisierten Studie in einem Netzwerk, wäre sinnvoll, um die Wirksamkeit der beschriebenen Maßnahmen an einem größeren Kollektiv zu prüfen und die Bedeutung einzelner Faktoren zu ermitteln. Dadurch könnte gleichzeitig die Behandlungsqualität für viele Frühgeborene verbessert werden.

Danksagung

Von den vielen Personen, die zu diesem beachtlichen Erfolg für das Wohl der Frühgeborenen beigetragen haben, möchten sich die Autoren ganz besonders bedanken bei Prof. Michael Obladen, der die Inspiration für dieses Projekt gegeben hat, bei Prof. Johannes Pöschl und dem Team des Perinatalzentrums Heidelberg für die intensive und offene Diskussion sowie ganz besonders bei den Pflegenden der Universitätsklinik Ulm unter der Leitung von Herrn Jens Albrecht.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 2. 1. 2013, revidierte Fassung angenommen: 22. 3. 2013

LITERATUR

1. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, F, et al.: Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991–1999. *Pediatrics* 2002; 110: 143–51.
2. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al.: Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012; 129: 1019–26.
3. Allen MC, Cristofalo EA, Kim C: Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol* 2011; 38: 441–54.

4. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group: Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev* 2005; 81: 909–16.
5. Volpe JJ: Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110–24.
6. Volpe JJ: Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders 2008; 517–88.
7. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF, Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group: Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998–2003. *Neonatology* 2010; 97: 329–38.
8. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK, Canadian NICU Network: Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001; 138: 525–31.
9. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, et al.: Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Med Care* 2006; 44: 754–9.
10. Kutschmann M, Bungard S, Kotting J, Trummer A, Fusch C, Veit C: The care of preterm infants with birth weight below 1250 g: risk-adjusted quality benchmarking as part of validating a caseload-based management system. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(31–32): 519–26.
11. Zimmer K-P: Neonatology departments under economic pressure. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(31–32): 517–8.
12. Pohlandt F, Artlich A, Freiherst A, et al.: Regionalisation of preterm births in county districts? Yes we can! *Z Geburtshilfe Neonatol* 2009; 213: 135–7.
13. Arbeitskreis der Neonatalerhebungen der Bundesländer: Neonatalerhebung Baden-Württemberg 2009. Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen 2010; 1–11.
14. Vogtmann C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A: Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (31–32): 527–33.
15. Sheth RD: Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998; 13: 261–4.
16. Obladen M, Metzke B, Henrich W, Aktas A, Czernik C, Schulz-Baldes A: Interdisciplinary surveillance of intraventricular haemorrhage associated conditions in infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 731–7.
17. Carteaux P, Cohen H, Check J, et al.: Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111: e489–96.
18. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529–34.
19. Roll C: Zur Neuauflage der Leitlinie Nr. 024–019 „Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes“. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 114–5.
20. Smith L, Draper ES, Manktelow BN, Pritchard C, Field DJ: Comparing regional infant death rates: the influence of preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: 103–7.
21. Leviton A, Fenton T, Kuban KCK, Pagano M: Labor and deliver characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. *J Child Neurol* 1991; 6: 35–40.
22. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J: Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 491–7.

23. Malloy MH, Onstad L, Wright E: The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 498–503.

24. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, et al.: Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007; 119: 290–8.

25. Kluckow M, Evans N: Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 188–94.

26. Dempsey EM, Hazzani AI, Barrington KJ: Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 241–4.

27. Dempsey EM, Barrington KJ: Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol* 2007; 27: 469–78.

28. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, et al.: Blood pressure and urine output during the first 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 328–31.

29. McLendon D, Check J, Carteaux P, et al.: Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111: e497–503.

30. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W: Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: 1235–42.

31. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE: Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1086–9.

32. Oretveit J, Staines A: Sustained improvement? Findings from an independent case study of the Jönköping quality program. *Quality management in health care* 2007; 16: 68–83.

33. Scheirer MA: The life cycle of an innovation: adoption versus discontinuation of the fluoride mouth rinse program in schools. *Journal of health and social behavior* 1990; 31: 203–15.

34. Reinehr T, Widhalm K, L'Allemand D, et al.: Two-year follow-up in 21,784 overweight children and adolescents with lifestyle intervention. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1196–9.

35. Wiltsey Stirman S, Kimberly J, Cook N, Calloway A, Castro F, Charns M: The sustainability of new programs and innovations: a review of the empirical literature and recommendations for future research. *Implementation science: IS BioMed Central Ltd* 2012; 7: 17.

36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment – United States, 2003. *MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report* 2004; 53: 57–9.

37. Kruse M, Michelsen SI, Flachs EM, Brønnum-Hansen H, Madsen M, Uldall P: Lifetime costs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 622–8.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Manuel B. Schmid
 Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Ulm
 Eythstraße 24
 89075 Ulm
 manuel.schmid@uni-ulm.de

Zitierweise

Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD: Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(29–30): 489–96. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0489

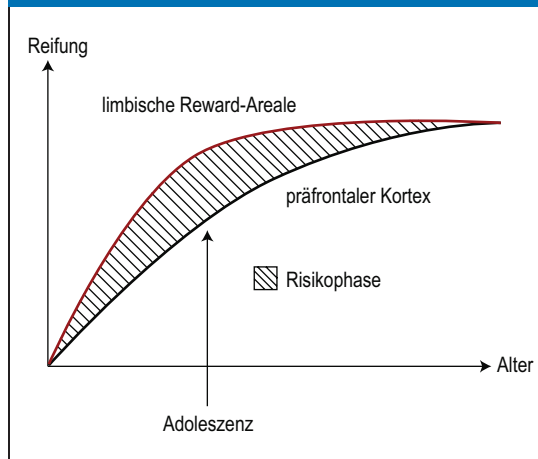
@ eKästen:
www.aerzteblatt.de/13m0489

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Berichtigung

In dem Beitrag „Hirnentwicklung in der Adoleszenz – Neurowissenschaftliche Befunde zum Verständnis dieser Entwicklungsphase“ von Konrad et al. im Deutschen Ärzteblatt vom 21. Juni 2013 (Heft 25) sind in der Grafik 3 die Beschriftungen der Kurven „präfrontaler Kortex“ und „limbische Reward-Areale“ vertauscht. Die korrekte Darstellung sieht folgendermaßen aus: MWR

GRAFIK 3



Nichtlineare Reifungsprozesse von subkortikalen und präfrontalen Hirnarealen führen zu einer Imbalance in neuronalen Netzwerken während der Adoleszenz. Modifiziert nach (12) Casey BJ, Jones RM, Hare TA: The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008; 1124: 111–26. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.

eKASTEN 1

Arbeitsgruppe IVH Maßnahmenliste**I. Pränatal- und Geburtsmedizin:**

1. Pränatale Steroide:
 - a. Angestrebt werden soll ein kompletter Zyklus mit Betamethason, auch bei geplantem prospektivem Vorgehen bei Schwangeren < 24 SSW.
 - b. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 SSW wird mit Entscheidung zur Sectio oder bei bevorstehender Spontangeburt eine 12-mg-Betamethason-(Booster)-Dosis verabreicht, wenn der Abschluss der letzten Lungenreifung > 72 Stunden zurückliegt (d. h. letzte Gabe liegt > 96 Stunden zurück).
2. Geburtsmodus:
 - a. keine vaginale Geburt bei regelwidriger Lage, derzeit keine prinzipielle Festlegung pro Sectio bei Schädellage
3. Verzögertes Abklemmen beziehungsweise mehrmaliges Ausstreichen der Nabelschnur zum Kind hin bei allen Frühgeborenen
4. Bei Entbindung von Schwangeren mit (Verdacht auf) Chorioamnionitis wird vom Operateur ein Abstrich der Plazenta/Eihäute bzw. eine Fruchtwasser-Probe und von den Neonatologen abgesaugtes Rachensekret in die Mikrobiologie zur Untersuchung auf Erreger/Resistenz geschickt.

II. Erstversorgung:

1. kombiniertes Wärmebett/Inkubator für alle Frühgeborenen (FG) < 30 SSW (es werden 5 Geräte beschafft)
2. Intubation von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 30 SSW in der ersten Lebenswoche nur durch 1. Dienst oder Oberarzt
3. Vermeidung postnataler Hypothermie (< 36 °C) und von Hyperthermie (> 38 °C) durch engmaschige Kontrollen und Dokumentation oder durch servo-kontrollierten Modus
4. Vermeidung Hypokapnie ($p\text{CO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$)

III. Intensivstation:

1. Vermeidung Hypokapnie ($p\text{CO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$)
2. Surfactantapplikation: Ist die Indikation zur Surfactantapplikation gestellt, soll diese grundsätzlich innerhalb von 30 Minuten nach Indikationsstellung (derzeit bei FiO_2 -Bedarf > 0,40) erfolgen. Gegebenenfalls muss zusätzliches ärztliches Personal rekrutiert werden. Eine prophylaktische Surfactant-Gabe (derzeit Regel bei Frühgeborenen < 25 SSW) hat innerhalb der ersten 30 Lebensminuten zu erfolgen.
3. Pneumothorax: Ist beim beatmeten Kind ein Pneumothorax diagnostiziert, soll dieser umgehend drainiert werden, um den venösen Rückfluss nicht unnötig zu beeinträchtigen. Gegebenenfalls muss zusätzliches ärztliches Personal rekrutiert werden.
4. Arterielle Hypotension: mittlerer arterieller Blutdruck (in mm Hg) < Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen) für > 1 h soll vermieden werden.
5. Reduktion von Stress: Es wird in Zukunft das „Minimal Handling Protokoll“ angewendet.
6. Volumengaben: 15 ml/kg über 30 Minuten; bei Hinweis auf Hypovolämie/Hämorrhagie (vermuteter oder offensichtlicher Blutverlust) raschere Verabreichung unter engmaschiger Kontrolle der Hämodynamik
7. Na-HCO_3 : so wenig wie möglich ($\text{pH} > 7,20$ in der Regel akzeptabel)
8. Physiotherapie: in der ersten Lebenswoche nicht indiziert

IV. Interdisziplinäre Falldiskussionen:

- Wer:
 - Neonatologie: beteiligte Ärzte/Ärztinnen, alle Oberärzte/Oberärztinnen, Pflegepersonal falls möglich
 - Geburtshilfe: Sektionsleiter
 - Sonstige interessierte Ärzte und Pflegepersonal
- Termin: Mittwoch 14:00–15:00 Uhr
- Format: Fallvorstellung mit Krankenakte unter Zuhilfenahme von Bildmaterial
- Was: alle FG < 28 SSW mit und ohne IVH, zusätzlich alle FG ≥ 28 SSW mit IVH
- Ziele:
 - Würde der Maßnahmenkatalog (s. o.) eingehalten?
 - Sinnvolle Verbesserungsmaßnahmen?

V. Sonstiges:

- nichtinvasive Messung Blutdruck im Kreißsaal: Daten sollen im Kreißsaal generiert werden (Dokumentation über standardisiertes Überwachungsprotokoll)
- detaillierter Bogen für Anamnese und Erstversorgungsdokumentation
- Anwenderprotokoll Blähmanöver

eKASTEN 2

Minimal Handling (Pflegestandard)**Definition:**

Minimal Handling bedeutet die Beschränkung pflegerischer und ärztlicher Maßnahmen, insbesondere schmerzhafter und belastender Eingriffe, auf das für eine sichere Behandlung des Kindes unerlässliche Maß.

Pflegemaßnahmen:Allgemeine „sanfte Pflege“

1. Versorgungsrunden sollten dem Schlaf-Wach-Rhythmus des Kindes angepasst werden, individuelle Pflege, Pflegemaßnahmen immer hinterfragen
2. Vermeidung von ständigem Lichteinfluss → kein direktes Licht in die Augen des Kindes, Kinder immer mit dunklen Kopftüchern bedecken oder Teilabdeckung des Inkubators (visuelle Überwachung muss gegeben sein)
3. geschlossene Absaugsysteme bei allen Kindern
4. Vermeidung von Lärm → Alarmtöne so laut wie nötig, so leise wie möglich einstellen, zügig Alarmer quittieren, keine Gegenstände auf dem Inkubator abstellen
5. Telefone der Pflegekräfte und Ärzte auf Vibrationsalarm stellen
6. konsequentes Reagieren auf Lärmampeln, Pflegekräfte wie Ärzte
7. am Bett leise sprechen, keine Diskussionen am Bett
8. keine Radios auf Station
9. konsequentes Berühren der Kinder bei der Pflegerunde, eine Hand am Körper des Kindes lassen
10. Stress und Schmerzen vermeiden bzw. lindern → einen Tropfen Glukose 40 % sowie Schnuller anbieten
11. Einläufe in den ersten 3 Lebenstagen nur, wenn innerhalb von 12 h kein Stuhlgang
12. Kopfumfang und Körperlänge am 2. Lebenstag messen
13. Kombinieren von ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen

Spezielle Pflege bei Frühgeborenen (FG) mit einem Gestationsalter < 30 SSW in der ersten Lebenswoche

1. 20°-Oberkörperhochlage in der 1. Lebenswoche
2. FG < 30 SSW in den ersten 3 Lebenstagen Rückenlage sowie in der 1. Lebenswoche achsengerechte Lagerung, keine Bauchlage
3. FG < 30 SSW → Bettwäschewechsel und Wiegen des Kindes mit 2 Pflegekräften
4. FG < 30 SSW sollten in der 1. Lebenswoche von Personal versorgt werden, die ohne Neonatologie-Vorerfahrung mindestens ein Jahr, mit Neonatologieerfahrung mindestens ein halbes Jahr auf der Intensivstation arbeiten
5. FG < 30 SSW keine Körperpflege in den ersten 7 Lebenstagen
6. FG < 30 SSW täglich Unterlage wechseln, am 4. Lebenstag Bettlakenwechsel und am 7. Lebenstag Inkubatorwechsel
7. FG < 30 SSW werden am 4. und am 7. Lebenstag gewogen

Ärztliche Aufgaben

1. FG < 30 SSW sollten in der 1. Lebenswoche nur von Fachärzten (bzw. 1. Dienst mit Erfahrung) oder einem Oberarzt intubiert werden
2. bei FG < 30 SSW sollte die 1. Schädelsonographie erst am 3. Lebenstag erfolgen
3. die Schädelsonographie sollte in der 1. Lebenswoche nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, keine routinemäßigen Doppleruntersuchungen
4. ärztliche und pflegerische Maßnahmen kombinieren sowie auf Ruhezeiten der Kinder achten

eKASTEN 3

Behandlungskonzept für Frühgeborene < 1 500 g

2008–2010 vor Einführung der Maßnahmen zur Prophylaxe von intraventrikulärer Hirnblutung (IVH)

Generell gilt: Zielwerte sind Richtwerte, die je nach klinischem Problem variiert werden müssen.

Pränatal● **Transport in utero**

Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen aus dem Einzugsbereich der neonatologischen Arbeitsgemeinschaft (ARGE Ulm) werden entsprechend der in der ARGE Ulm festgelegten Kriterien in das geeignete Krankenhaus überwiesen. Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen vor 26–30 Schwangerschaftswochen (SSW) oder mit schwerwiegenden zusätzlichen Risikofaktoren werden antepartal nach Ulm verlegt. Bei Fortbestehen der Schwangerschaft aber anhaltenden Frühgeburtsbestrebungen werden sie bei Erreichen der vereinbarten Gestationsaltersgrenze wieder in die heimatnahe Klinik zurückverlegt. Durch dieses Vorgehen wird eine Konzentration der unreifsten Kinder in einer Klinik mit hoher Erfahrungsdichte aufgrund der hohen Fallzahl erreicht. Erfüllen die Kinder nach Geburt in Ulm vereinbarte Verlegungskriterien, werden sie in Absprache mit den Eltern bis zur Entlassung nach Hause in die heimatnahe Kinderklinik verlegt.

● **Geburtshilffiches Vorgehen****Spontan drohende Frühgeburtlichkeit (vorzeitige Wehentätigkeit mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung):**

- nach Evaluation bezüglich akuter Entbindungsnotwendigkeit (zum Beispiel aufgrund Amnioninfektionssyndrom) Beginn der Lungenreifeinduktion (keine Wiederholungszyklen) und Tokolyse mit Nifedipin oral
- Beendigung der Tokolyse nach Abschluss der Lungenreife
- körperliche Schonung, aber keine Bettruhe
- bei vorzeitigem Blasensprung antibiotische Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure für 48 h i. v., für weitere 5 d oral
- bei stehender Fruchtblase Antibiotika nur bei Keimnachweis
- bei erhöhten Infektionsparametern sorgfältige Evaluation, u. a. auch durch Amniozentese, zum Ausschluss Amnioninfektion
- bei Verdacht auf Amnioninfektion großzügige Entbindungsindikation. Geburtsmodus: bei Schädellage und gutem Geburtsfortschritt sowie fetalem Wohlbefinden normale vaginale Geburt

Plazentainsuffizienz:

- Lungenreifeinduktion, engmaschige Überwachung mittels Kardiotokographie (CTG), Ultraschall und Doppler
- körperliche Schonung
- Entbindungsindikation CTG- und dopplergesteuert (zum Beispiel hoch-abnormaler Ductus venosus, enddiastolischer Nullfluss bei Erreichen von 30 SSW)
- Geburtsmodus: üblicherweise Sectio

● **Ärztliches Personal**

- **Oberärzte** sind Neonatologen mit langjähriger Erfahrung in der Versorgung sehr unreifer Frühgeborener und haben zwischen 200 und > 1 000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1 500 g versorgt.
- **Assistenzärzte** im 1. Dienst sind in der fortgeschrittenen neonatologischen Weiterbildung oder haben diese bereits abgeschlossen. Zur Teilnahme am 1. Dienst beherrschen sie selbstständig die endotracheale Intubation, die Anlage von Nabelvenen- und -arterienkathetern, von zentralen Venenzugängen, peripheren Arterienkanülen, Pleuradrainagen und die Durchführung einer Reanimation.

Kreißsaal● **Personal**

- ein Oberarzt und mindestens ein Assistenzarzt (1. Dienst) pro Kind mit einem Gestationsalter < 30 SSW
- Assistenzarzt führt Erstversorgung durch, Oberarzt supervidiert und assistiert
- vollständige Vorbereitung des Equipments: Wärmehalt, nichtinvasive und invasive respiratorische Unterstützung, peripherer Zugang und Nabelgefäßzugang, Notfallequipment

● **Wärmehalt**

- Vorgewärmte offene Einheit in separatem Erstversorgungsraum
- keine Zugluft, kein Personenverkehr von Unbeteiligten
- ohne vorheriges Abtrocknen in durchsichtige, seitlich aufgeschnittene Plastikfolie
- Folie unter Aussparung des Gesichtes mit Klebestreifen vollständig schließen
- Nabelschnur durch eine kleine Öffnung nach außen bringen

● **Monitoring**

- Pulsoxymetersensor am rechten Handgelenk gleichzeitig beim Einpacken in Folie anbringen

● **Atmung**

- Beatmungsgerät zur Erstversorgung verwenden
- Nasopharyngealer Tubus als Gerät-Patienten-Interface; ID 2,5 mm in Seldingertechnik auf 4-Charrière-Absaugkatheter, 4 cm tief einführen
- kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) 5 cm H₂O
- FiO₂ initial 0,4
- Bis zu 3 pulmonale Blähmanöver (lange Atemhübe) wie folgt durchführen:
 - anderes Nasenloch und Mund vorsichtig zuhalten
 - Inspirationszeit für jedes Blähmanöver 15 Sekunden
 - initialer Inspirationsdruck 20 cm H₂O, 2. und 3. Blähmanöver mit 25 cm H₂O bzw. 30 cm H₂O
 - vor jedem Blähmanöver Beurteilung der Vitalzeichen, 2. und 3. Blähmanöver nur bei Apnoe und anhaltender Bradykardie oder fehlendem Sättigungsanstieg
 - zwischen den Blähmanövern Rachenbeatmung, f = 60/min
- Beatmung mit Beutel wegen insuffizienter Kontrolle von Spitzendruck, Inspirationszeit und positivem endexpiratorischem Druck (Peep) nur bei Geräteausfall oder beabsichtigtem Spitzendruck jenseits der Gerätekapazität

● **Surfactant**

- prophylaktische Intubation und Surfactant < 25 + 0 SSW (Ausnahme: exzellente Lungenfunktion: FiO₂ 0,21, keine Dyspnoe)
- Intubationskriterien ansonsten:
 - FiO₂ > 0,4 für SpO₂ 80–92 % für > 1 h
 - FiO₂ > 0,6 für SpO₂ 80–92 % und fehlender Trend zur Besserung
 - unregelmäßige Atmung und deutliche Dyspnoe ohne Trend zur Besserung
 - in der Regel keine Intubation wegen Hyperkapnie
- bei Intubation wegen Oxygenierungs- oder Ventilationsstörung stets Surfactant (auch wenn FiO₂ oder Beatmungsdruck bereits durch Intubation und Beatmung verbessert)
- bei Anwendung von bovinem natürlichem Surfactant initial 100 mg/kg, bei porcinem natürlichem Surfactant 200 mg/kg
- Gabe in mindestens zwei Fraktionen als Bolus

● **Zugänge**

- Peripherer Venenzugang bei allen Frühgeborenen < 1 500 g
- Abnahme Blutzucker und Blutgasanalyse
- vorgefertigtes Gemisch aus Aminosäuren und Glukose
- Geburtsgewicht < 1 000 g oder Anamnese für Amnioninfektion: antibiotische Behandlung nach Abnahme der Blutkultur
- Nabelvenen- und -arterienkatheter bei allen Frühgeborenen (FG) < 26 SSW und bei FG < 28 SSW, sofern Notwendigkeit zur Intubation oder Kreislauftherapie erwartet wird
- Benutzung erst nach radiologischer Bestätigung der korrekten Lage (Nabelvenenkatheter am Übergang zum rechten Vorhof, Nabelarterienkatheter in hoher [angestrebt] oder tiefer Position)
- in der Regel keine Blutdruckmessung, bei Blässe und verlängerter Kapillarfüllzeit Volumenbolus (restriktiv)

● **Transport**

- 5 Minuten Wegstrecke im Gebäude: im Transportinkubator
- kurzer Besuch bei den Eltern falls möglich

Intensivstation

● **Beatmung**

- Ziele
 - paCO₂-Zielbereich in den ersten drei Tagen 45–55 mm Hg
 - pH > 7,20; metabolische Additionsazidosen kausal behandeln, Substraktionsazidosen mit einem BE < –8 mmol/L substituieren
- Intubationskriterien in den ersten 72 h auf der Intensivstation
 - FiO₂ > 0,4 über 1 h aufgrund eines Atemnotsyndroms
 - pCO₂ > 65 mm Hg oder > 60 mm Hg mit deutlicher Dyspnoe
 - wiederholte Apnoen und Bradykardien nach Ausschöpfen der Methylxanthintherapie und nichtinvasiver Beatmung sowie supportiver Maßnahmen
- Surfactant
 - initial: alle Kinder mit Atemnotsyndrom (RDS), die intubiert werden; bei bovinem natürlichem Surfactant 100 mg/kg, bei porcinem natürlichem Surfactant 200 mg/kg

- Wiederholung: Wiederanstieg des $\text{FiO}_2 > 0,4$ oder $> 0,3$ mit Dyspnoe; bei bovinem natürlichem Surfactant 50 mg/kg, bei porcinem natürlichem Surfactant 100 mg/kg
- Arzt/Ärztin bleibt am Inkubator, kontinuierliche CO_2 -Überwachung obligat
- Beatmungssteuerung
 - Frequenz 60–80/min
 - I:E-Verhältnis max. 1:2
 - positiver endexpiratorischer Druck (Peep) nach Oxygenierung, Zwerchfellstand expiratorisch 8.–9. Rippe
 - inspiratorischer Spitzendruck (PIP) so niedrig wie möglich für CO_2 -Zielbereich
 - Gasfluss automatisch bedarfsgesteuert („demand flow“)
 - bei inspiratorischem Spitzendruck (PIP) > 24 cm H_2O HFO-Beatmung erwägen
 - Steuerung in vom Arzt vorgegebenen Grenzen durch Pflegekraft

● Indometacin als Hirnblutungsprophylaxe

- Beatmung in den ersten 12 Lebensstunden
- Geburtsgewicht $< 1\,000$ g oder Gestationsalter < 28 SSW
- Dosis 0,1 mg/kg alle 24 h
- nicht geben bei: Donoren eines fetofetalen Transfusionssyndroms
- Thrombozytentransfusion falls Thrombopenie $< 70\,000/\mu\text{L}$

● Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

- bei hämodynamisch relevantem (i. e. Geräusch, springende Pulse, großer PDA mit echokardiographischen Belastungszeichen, respiratorische Beeinträchtigung) PDA
 1. Indometacin 3 Gaben à 0,2 mg/kg alle 12 h (ab 8. Lebenstag alle 8 h)
 2. Indometacin-Gabe wiederholen bis zu 3 Zyklen (IVH-Prophylaxe zählt mit)
 3. operative Ligatur falls Extubation aufgrund PDA nicht erfolgreich
 4. Ligatur findet auf der Intensivstation statt

● Arterielle Hypotension

- MAD-Untergrenze: Gestationsalter
- Bei Unterschreiten:
 1. Ringer-Lösung 15 ml/kg in 15 min, Dopamininfusion vorbereiten
 2. Dopamin bis max. 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Beginn ggf. über peripheren Zugang
 3. Epinephrin
 4. Hydrocortison als Einzelfallentscheidung (falls kein Indometacin verabreicht wurde)