

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Inzidenz von Kleinhirnblutungen bei Frühgeborenen mit sehr
niedrigem Geburtsgewicht

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Christina Graber

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Alexandra Bielfeld

Für meine Eltern

Zusammenfassung (deutsch)

Hirn- und Kleinhirnblutungen gehören bei Extremfrühgeborenen (< 1.000 Gramm Geburtsgewicht) zu den häufigen Komplikationen in den ersten Lebenstagen. Unreife des Frühgeborenen und Blutdruckschwankungen prädisponieren für die Entstehung einer Hirnläsion. Ziel dieser Studie war es Inzidenz, Risikofaktoren und Auswirkungen von Intraventrikulären Blutungen (IVH) und Kleinhirnblutungen (CBH) Frühgeborener zu ermitteln.

Die Untersuchungsgruppe unserer retrospektiven Studie bestand aus 53 Frühgeborenen, die zwischen Januar 2005 und März 2015 an der Universitätsklinik Düsseldorf mit einem Geburtsgewicht < 1.500 Gramm zur Welt kamen, und bei denen neben Ultraschalluntersuchungen in den ersten Lebensmonaten eine MRT (Magnetresonanztomographie) Aufnahme des Schädels angefertigt wurde. Mittels Chi² Test und t-Test wurden perinatale Variablen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hirnblutung untersucht. Ein Teil der ursprünglichen Kohorte wurde im korrigierten Alter von zwei Jahren standardisiert neurologisch untersucht (*Bayley Scales of Infant Development Test, Second Edition*). Mittels einfaktorieller Varianzanalyse wurde der Zusammenhang zwischen Hirnläsion und neurologischer Entwicklung untersucht.

Anhand der MRT Aufnahmen ergab sich innerhalb unserer Studie eine Inzidenz von 64% für Großhirnblutungen und 26% für Kleinhirnblutungen. Es bestand ein Zusammenhang zwischen den beiden Blutungslokalisationen. In 93% der Fälle wurde anhand der MRT Aufnahme neben einer CBH gleichzeitig eine IVH nachgewiesen. Sonographisch wurden keine Kleinhirnblutungen identifiziert. Als Risikofaktoren zur Entwicklung von Hirn- und Kleinhirnblutung identifizierten wir die Notwendigkeit der Administration von Katecholaminen, Volumenboli, Transfusionen, Natriumbikarbonat und Hydrocortison. Ausgeprägte Hirnläsionen standen zudem im Zusammenhang mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, häufigeren Intubationen, mechanischer Ventilation sowie HFO Beatmung (Hochfrequenzoszillation).

Bei sechs der 29 Neonaten lag eine höhergradige Kleinhirnblutung vor (Blutung >3 Millimeter oder beidseitig), bei elf von 29 Frühgeborenen wurde eine höhergradige Hirnblutung diagnostiziert (IVH mit Ventrikelfüllung bzw. -dilatation). Insgesamt war bei Neonaten mit nachgewiesener Hirnläsion eine nachteilige neurologische Entwicklung im Kleinkindalter zu erkennen. Das Testergebnis der mentalen Untersuchung lag bei ehemaligen Frühgeborenen mit hochgradiger Hirn- oder Kleinhirnblutung eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt, das Ergebnis der motorischen Untersuchung wich jeweils statistisch signifikant vom Durchschnitt ab.

Da diese Studie neben motorischen auch mentale Einschränkungen nach Hirnläsion aufdeckt, wird die Notwendigkeit einer gezielten multimodalen Förderung bei Betroffenen deutlich. Zudem lässt sich anhand dieser Studie die deutliche Überlegenheit der MRT gegenüber der Sonographie zur Identifikation von Kleinhirnblutungen erkennen. Es empfiehlt sich daher eine großzügige Indikationsstellung zur kraniellen MRT bei Frühgeborenen, insbesondere aber bei Nachweis einer Großhirnblutung.

Zusammenfassung (englisch)

Cerebral and cerebellar hemorrhages are among the most common complications during the first days of life in extremely premature babies (< 1,000 grams birth weight). Underdevelopment of the premature infant and fluctuations in blood pressure predispose the body to the development of a brain lesion. The aim of this study was to determine incidence, risk factors and impact of cerebral hemorrhage (IVH) and cerebellar hemorrhage (CBH) in premature neonates.

The test group of our retrospective study consisted of 53 premature babies who were born at the University Hospital Duesseldorf between January 2005 and March 2015 with a birth weight of less than 1,500 grams, and for whom - in addition to ultrasound examinations - an MRI (Magnetic Resonance Imaging) of the skull was performed during the first few months of life. Using the Chi² test and t-test, perinatal variables were examined as risk factors for the development of cerebral hemorrhage. A subgroup of the original cohort underwent standardized neurological examinations at the corrected age of two years (Bayley Scales of Infant Development Test, Second Edition). The association between brain lesion and neurological development was investigated using a one-way analysis of variance.

Based on the MRI images, our study showed an incidence of 64% for cerebral hemorrhage and 26% for cerebellar hemorrhage. There was a correlation between the two bleeding locations. In 93% of the cases, IVH was detected at the same time as CBH based on MRI scans. No cerebellar hemorrhages were identified by ultrasound. We identified the need for administration of catecholamines, volume boluses, transfusions, sodium bicarbonate and hydrocortisone as risk factors for the development of cerebral and cerebellar hemorrhage. Larger brain lesions were also associated with increased demand for oxygen, multiple intubations, mechanical ventilation and HFO ventilation (*High Frequency Oscillation*).

Six of 29 neonates had severe cerebellar hemorrhage (size > 3 millimeter or bilateral), and 11 of 29 premature infants were diagnosed with major cerebral hemorrhage (IVH with ventricular filling or dilation). Overall, a neurodevelopmental delay at toddler age was detected after having had brain lesion as a neonate. The test result of the mental examination was one standard deviation below the average in the group of affected patients (cerebral or cerebellar hemorrhages). The results of the motor examination differed statistically significantly from the average.

Since this study reveals not only motor but also cognitive developmental delays after brain lesions, the need for targeted multimodal support for those affected becomes evident. In addition, this study shows the superiority of MRI over sonography for the identification of cerebellar hemorrhage. Therefore, a substantial indication of cranial MRI in premature infants is recommended, especially in patients with confirmed cerebral hemorrhage.

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BPW	Biparietale Weite
BSID II	<i>Bayley Scales of Infant Development Test, Second Edition</i>
Bz	Blutzucker
CBH	<i>Cerebellar Hemorrhage</i> (Kleinhirnblutung)
CI	<i>Confidence Interval</i> (Konfidenzintervall)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
d	Tage
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELBW	<i>Extremely Low Birth Weight</i> (< 1.000 Gramm Geburtsgewicht)
EPT	<i>Extremely Preterm Infants</i> (< 28. Gestationswoche)
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
g	Gramm
HFO	<i>High Frequency Oscillation</i> (Hochfrequenzoszillation)
IHD	Interhemisphärendistanz
IVH	<i>Intraventricular Hemorrhage</i> (Intraventrikuläre Blutung)
KI	Konfidenzintervall
LA/Ao	Linker Vorhof/ Aorta (Durchmesser)
M-ABC	<i>Movement Assessment Battery for Children</i> (Motoriktest)
MDI	<i>Mental Developmental Index</i> (Mentaler Entwicklungsindex)
mm	Millimeter
MRI/ MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n.b.	nicht bestimmt
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
O ₂	Sauerstoff
OR	<i>Odds Ratio</i>
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PDI	<i>Psychomotor Development Index</i> (Psychomotorischer Entwicklungsindex)
PVHI	Periventrikulärer Hämorrhagischer Infarkt
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	<i>Respiratory Distress Syndrome</i> (Akutes Lungenversagen)

RI	<i>Resistance Index</i> (Resistenzindex)
ROP	Retinopathia prematurorum
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SE	Standardfehler der Differenz
SWI	<i>Susceptibility-weighted imaging</i>
TK	Thrombozytenkonzentrat
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VLBW	<i>Very Low Birth Weight</i> (< 1.500 g Geburtsgewicht)
VP-Shunt	<i>Ventriculo-peritoneal-Shunt</i>
VPT	<i>Very Preterm Infants</i> (28. -31. Gestationswoche)
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Blutungen innerhalb der Kohorte.....	19
Tabelle 2: Verteilung der Blutungen innerhalb der Kohorte mit Bayley Nachuntersuchung	19
Tabelle 3: Kreuztabelle Nachweis Hirnblutung MRT vs. Sonographie.....	20
Tabelle 4: Korrelation zwischen Hirn- und Kleinhirnblutung.....	21
Tabelle 5: Kreuztabelle Hirn- und Kleinhirnblutung	21
Tabelle 6: Maternale, perinatale und postnatale Variablen abhängig von Nachweis einer Hirnblutung bzw. Kleinhirnblutung	25
Tabelle 7: Maternale, perinatale und postnatale Variablen abhängig vom Ausmaß der Hirnblutung.....	27
Tabelle 8: Klinische Folgen Hirn-/ Kleinhirnblutung.	32
Tabelle 9: Mittelwerte Bayley Untersuchung im Alter von zwei Jahren	35
Tabelle 10: Konfidenzintervall der Differenzen der Psychomotorischen Entwicklung.	49
Tabelle 11: Konfidenzintervall der Differenzen der Mentalen Entwicklung.	49

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: MRT Bilder Kleinhirnblutung	8
Abb. 2: Patientenkollektiv unterteilt nach Ausmaß der Hirnblutung	16
Abb. 3: Patientenkollektiv unterteilt nach Ausmaß der Kleinhirnblutung	17
Abb. 4: Inzidenz der Hirnblutungen	18
Abb. 5: Inzidenz der Kleinhirnblutungen	18
Abb. 6: Detektion der Hirnblutung MRT vs. Sonographie	20
Abb. 7: Zusammenhang zwischen Ausmaß Hirnblutung und Kleinhirnblutung	21
Abb. 8: Random Forest Modell Kleinhirnblutung ja vs. nein	28
Abb. 9: Random Forest Modell Kleinhirnblutung hochgradig vs. niedriggradig	29
Abb. 10: Random Forest Modell Großhirnblutung ja vs. nein	30
Abb. 11: Random Forest Modell Großhirnblutung hochgradig vs. niedriggradig	31
Abb. 12: Zusammenhang MDI 6 und 24 Monate	33
Abb. 13: Zusammenhang PDI 6 und 24 Monate	34
Abb. 14: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley MDI Hirnblutung	36
Abb. 15: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley PDI Hirnblutung	36
Abb. 16: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley MDI Kleinhirnblutung	37
Abb. 17: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley PDI Kleinhirnblutung	37
Abb. 18: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von Hirnblutung (IVH)	38
Abb. 19: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Hirnblutung (IVH)	39
Abb. 20: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von Hirnblutung (IVH)	40
Abb. 21: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Hirnblutung (IVH)	41
Abb. 22: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von Kleinhirnblutung (CBH)	42
Abb. 23: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Kleinhirnblutung (CBH)	43
Abb. 24: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von Kleinhirnblutung (CBH)	44

Abb. 25: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Kleinhirnblutung (CBH).....	45
Abb. 26: Scatterplot MDI (Mentaler Entwicklungsindex) unterteilt nach Hirnblutung.	46
Abb. 27: Scatterplot PDI (Psychomotorischer Entwicklungsindex) unterteilt nach Hirnblutung.....	46
Abb. 28: Scatterplot MDI (Mentaler Entwicklungsindex) unterteilt nach Kleinhirnblutung.....	47
Abb. 29: Scatterplot PDI (Psychomotorischer Entwicklungsindex) unterteilt nach Kleinhirnblutung.....	47
Abb. 30: 95% Konfidenzintervall der Differenzen	48
Abb. 31: 95% Konfidenzintervall der Differenzen	48

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Der männliche Ausdruck „Patient“ bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Einführung in die Thematik</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Hirnblutung</i>	<i>1</i>
1.2.1	Definition und Begriffsbestimmung	1
1.3	<i>Kleinhirn</i>	<i>4</i>
1.3.1	Embryologie des Kleinhirns	4
1.3.2	Zerebellare Anomalie bei Unreife und Einfluss auf Kleinhirnwachstum	5
1.4	<i>Kleinhirnblutung</i>	<i>6</i>
1.4.1	Prävalenz und Risikofaktoren	6
1.4.2	Diagnostik.....	7
1.4.3	Komplikationen und neurologische Entwicklung	9
1.5	<i>Ziele der Arbeit</i>	<i>10</i>
2	Patienten, Material und Methoden.....	11
2.1	<i>Studienbeschreibung.....</i>	<i>11</i>
2.2	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>11</i>
2.3	<i>Auswertung der Krankengeschichte.....</i>	<i>12</i>
2.3.1	Perinatale Daten.....	12
2.3.2	Ultraschall und MRT	13
2.3.3	Bayley Score	14
2.4	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>14</i>
3	Ergebnisse	16
3.1	<i>Kohorten.....</i>	<i>16</i>
3.2	<i>Hirn- und Kleinhirnblutung</i>	<i>17</i>
3.2.1	Inzidenz	17
3.2.2	Diagnostik der Hirnblutung	19
3.2.3	Korrelation zwischen Hirn- und Kleinhirnblutung	20
3.3	<i>Perinatale Risikofaktoren</i>	<i>22</i>
3.3.1	Perinatale Charakteristika	22
3.3.2	Einfluss der perinatalen Charakteristika auf das Blutungsrisiko.....	27
3.3.3	Folgen der Hirn- und Kleinhirnblutungen.....	32
3.4	<i>Bayley Untersuchung</i>	<i>33</i>

3.4.1	Bayley Outcome im Alter von zwei Jahren (Mittelwerte)	35
3.4.2	Balkendiagramme Mittelwerte: MDI und PDI abhängig von Hirnblutung/ Kleinhirnblutung 36	
3.4.3	Boxplots: Mentaler und Psychomotorischer Entwicklungsindex abhängig von Hirnblutung/ Kleinhirnblutung	38
3.4.4	Grafische Darstellung der Bayley Untersuchungsergebnisse im Alter von zwei Jahren als Scatterplot, unterteilt nach Hirn-/ Kleinhirnblutung	46
3.4.5	Konfidenzintervall der Differenzen	48
4	Diskussion.....	50
4.1	<i>Inzidenz</i>	<i>50</i>
4.2	<i>Bildgebende Diagnostik.....</i>	<i>52</i>
4.3	<i>Pathomechanismus, Risikofaktoren und laborchemische Diagnostik</i>	<i>54</i>
4.4	<i>Korrelation CBH und IVH</i>	<i>60</i>
4.5	<i>Direkte Folgen der Blutungen.....</i>	<i>60</i>
4.6	<i>Neurologische Folgen</i>	<i>61</i>
4.7	<i>Prävention und Therapie</i>	<i>65</i>
4.8	<i>Schwächen der Arbeit.....</i>	<i>67</i>
4.9	<i>Schlussfolgerungen</i>	<i>69</i>
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	71
6	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Dank verbesserter vorgeburtlicher und neonatologischer Versorgung ist die Überlebensrate Frühgeborener gestiegen [1]. Dennoch gehören Hirn- und Kleinhirnblutungen bei Extremfrühgeborenen (< 1.000 Gramm Geburtsgewicht) zu den häufigen Komplikationen in den ersten Lebenstagen [2-4].

Neben der Ultraschalldiagnostik kommt vermehrt die Magnetresonanztomographie zur Detektion von supra- und infratentoriellen Blutungen zum Einsatz. Dadurch können auch kleinere Blutungen nachgewiesen werden [5-7].

Multifaktorielle Risikofaktoren sind sowohl an der Entwicklung einer Groß- als auch einer Kleinhirnblutung beteiligt, dabei spielen das Gestationsalter und perinatale Charakteristika offensichtlich eine große Rolle [8].

In den letzten Jahrzehnten wurden Studien durchgeführt, um Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen aufzudecken [9]. Zudem wurde versucht anhand standardisierter Untersuchungen einen Zusammenhang herzustellen zwischen Blutung und neurologischer Entwicklung der Kinder in den ersten Lebensjahren. Demnach sind insbesondere höhergradige Hirnblutungen, die mit einer Dilatation der Seitenventrikel oder einer begleitenden Parenchymblutung einhergehen, mit nachteiliger kognitiver und motorischer Entwicklung assoziiert [10].

1.2 Hirnblutung

1.2.1 Definition und Begriffsbestimmung

Die Hirnblutung stellt die häufigste zerebrale Komplikation bei Frühgeborenen in der Neonatalperiode dar [11]. Die Inzidenz der IVH (Intraventrikuläre Hämorrhagie) bei VLBW (*Very Low Birth Weight Infants*) lag in den frühen 80er Jahren bei 40-50%. Nach Einführung der routinemäßigen Gabe antenataler Steroide ist die Inzidenz auf 20% gesunken [12]. Seither verblieb die Inzidenz auf diesem Niveau. Trotz verbesserter neonataler Versorgungsmöglichkeiten wurde zuletzt kein weiterer Rückgang der Inzidenz beobachtet [13].

Höhergradige Hirnblutungen treten bei niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht häufiger auf [14, 15]. Anhand wiederholt durchgeführter Ultraschalluntersuchungen weiß man, dass 80% der intraventrikulären Blutungen innerhalb der ersten 72 Lebensstunden [16]

und 90% innerhalb der ersten vier Lebenstage auftreten [17]. Häufig dehnen sich die Blutungen in den Folgetagen weiter aus, teilweise bis hin zur Ventrikulomegalie oder Parenchymlutung [16].

Die IVH tritt charakteristischerweise primär im Ependymbereich der periventrikulären Keimmatrix auf. Dieser gut vaskularisierte Bereich bestehend aus Gliazellen und neuronalen Vorläuferzellen scheint bei unreifen Frühgeborenen in den ersten 48 Lebensstunden besonders vulnerabel zu sein [11]. Bei ausgeprägter Blutung in der Keimmatrix rupturiert das Ependym und die Seitenventrikel füllen sich mit Blut. Die IVH entsteht als Folge einer Keimmatrixblutung.

Die Pathogenese der Hirnblutung erscheint multifaktoriell und ist sowohl auf das fragile Gefäßsystem der Keimmatrix beim unreifen Kind als auch auf Störungen des zerebralen Blutflusses und der Koagulation zurückzuführen. Diverse Studien beschreiben unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Hirnblutung beim Frühgeborenen, gehäuft wurden dabei beobachtet: Unreife des Kindes bei Geburt, niedriges Geburtsgewicht [9, 11, 18], Chorioamnionitis [19, 20], vaginale Geburt, niedriger Apgar Score, mechanische Ventilation und RDS (*Respiratory Distress Syndrome*), Pneumothorax, Hypoxie, Hyperkapnie, PDA (Persistierender Ductus Arteriosus), Thrombozytopenie und Sepsis [9-11, 18, 20-22].

Die Thrombozytopenie kann durch hämostatisches Versagen zu ausgeprägter Blutung führen. Der Pathomechanismus der weiteren Risikofaktoren beruht weitestgehend auf Fluktuationen der Hirndurchblutung, die zu entsprechender Schädigung führen. Insbesondere bei sehr unreifen Neugeborenen ist die Autoregulation der zerebralen Durchblutung noch nicht vollends ausgereift, sodass Blutdruckschwankungen direkte Auswirkungen auf das Gehirn haben [11]. Hyperkapnie, Hypoxie und Hypoglykämie werden bei unreifen Neugeborenen häufiger beobachtet und verursachen eine zerebrale Vasodilatation, die ebenso wie ein erhöhter arterieller Blutdruck das Risiko einer IVH steigert [23].

Einige der Patienten mit Hirnblutung bleiben zunächst asymptomatisch und die Diagnose wird beim Ultraschallscreening gestellt. Die Einteilung der Hirnblutung erfolgt seit 1978 nach Papile et al. [24]: Demnach entspricht Grad I der IVH einer subependymalen Blutung, Grad II beinhaltet darüber hinaus einen Blutungsübertritt in den Seitenventrikel mit geringer Ventrikelfüllung, Grad III ist definiert als Blutung mit Dilatation des Seitenventrikels bei Füllung von über 50% des Ventrikelvolumens. Als Grad IV wurden zunächst Ventrikeleinbruchsblutungen mit zusätzlichen intraparenchymalen Blutungen definiert.

Ursprünglich ging man davon aus, dass der Druck der IVH sich auf das umliegende Parenchym ausweitete und dort zur Blutung führt. Mittlerweile wird diese Parenchymläsion auf einen periventrikulären hämorrhagischen Infarkt zurückgeführt. Ursächlich dafür ist der gestörte venöse Abfluss der Markvenen im periventrikulären weißen Mark bei erhöhtem Gewebedruck infolge der IVH [16]. Anhand dieses Erkenntnis ist die Grad IV IVH mittlerweile als Blutung mit begleitendem periventrikulärem hämorrhagischen Infarkt (PVHI) definiert [25].

Patienten mit Hirnblutung entwickeln je nach Ausmaß Symptome, die von einer Bewusstseinsstörung über abnorme Bewegungsmuster, Atmung und auffälligen Muskeltonus bis hin zum Koma reichen [11].

Die Rate der neurologischen Beeinträchtigung und die Mortalität steigen vor allem bei Patienten mit höhergradiger Hirnblutung. Eine häufige Assoziation besteht zum posthämorrhagischen Hydrozephalus, zur Zerebralparese und zur mentalen sowie motorischen Beeinträchtigung [26].

Bislang gibt es keine spezifische Therapiemöglichkeit der Hirnblutung. Einen hohen Stellenwert nimmt daher die Prävention ein. Oberstes Ziel ist es Hämodynamik, Oxygenierung, Ventilation, Flüssigkeits- und Energiezufuhr engmaschig zu kontrollieren und zu optimieren. Es herrscht in der Literatur eine kontroverse Diskussion über den präventiven Nutzen einer elektiven Sectio. Einzelne Studien beschreiben Vorteile der elektiven Sectio, wohingegen die Notsectio weiterhin als Risikofaktor für die Entwicklung einer Hirnblutung gilt [18, 27, 28]. Als protektiver Faktor einer Hirnblutung ist vor allem die antenatale Gabe von Steroiden bekannt. Sie unterstützt eine suffiziente Atmung beim Frühgeborenen, sodass weniger mechanische Ventilation notwendig ist und ein RDS seltener auftritt [9, 29]. Im Gegensatz zu diversen medikamentösen Präventionsversuchen konnte bislang lediglich die Steroidtherapie die Inzidenz einer IVH nachweislich reduzieren [30]. Im Rahmen der perinatalen Versorgung konnte nachgewiesen werden, dass sich eine verzögerte Nabelschnurklemmung („delayed cord clamping“) positiv auf die Hämodynamik auswirkt, diese gilt somit als weiterer protektiver Faktor einer Hirnblutung.

Eine gefürchtete Komplikation stellt vor allem bei höhergradigen Hirnblutungen die posthämorrhagische ventrikuläre Dilatation dar. Pathomechanisch führt ein Verlegen der ableitenden Liquorwege durch Mikrothromben zu erhöhtem Gewebedruck mit nachfolgender periventrikulärer Inflammation [31].

Häufig erfolgen bei diesen Patienten zunächst eine Überwachung einer potenziellen Zunahme des Kopfumfanges sowie wiederholte kraniale Ultraschalluntersuchungen,

interventionell werden bei Bedarf repetitive Liquorpunktionen durchgeführt. Je nach Studie benötigen etwa zehn Prozent aller ELBW (*Extremely Low Birth Weight Infants*) mit IVH eine dauerhafte Liquorableitung mittels VP-Shunt (*Ventriculo-peritoneal-Shunt*), bei Patienten mit Grad IV IVH liegt die operative Interventionsrate bei durchschnittlich 30% [32].

Ein Anteil von 45-85% der Frühgeborenen mit moderater bis schwerer zurückliegender Blutung entwickelt bis zum Schulalter auffällige kognitive Defizite im Sinne einer Zerebralparese, niedrigerem Intelligenzquotienten, eingeschränktem Hör- und Sprachverständnis oder schlechteren Lese- und Mathematikfähigkeiten [11, 33]. Etwa die Hälfte aller VLBW benötigt im Schulalter unterstützende Bildungsressourcen [34-36], der Anteil steigt bei den Kindern mit zurückliegender moderater bis hochgradiger Hirnblutung auf 75% [33].

Neueren Veröffentlichungen zufolge sind auch kleinere Blutungen (IVH Grad I-II) mit einer nachteiligen neurologischen- insbesondere motorischen- Entwicklung verknüpft [33, 37].

1.3 Kleinhirn

Studien gehen davon aus, dass erworbene zerebellare Anomalien zwar seltener auftreten als Blutungen im Großhirn, aber ebenso große Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen haben [8]. Das Kleinhirn scheint aufgrund des außerordentlich schnellen Wachstums und der komplexen Entwicklung im letzten Trimenon besonders vulnerabel zu sein.

1.3.1 Embryologie des Kleinhirns

Das Kleinhirn entwickelt sich bereits ab der vierten Schwangerschaftswoche aus Abschnitten des Mesenzephalons. Im Bereich der Kleinhirnanlage entstehen zwei proliferative Zonen: die dorsomediale ventrikuläre Zone und die dorsolaterale subventrikuläre Zone der rhombischen Lippe. Im Bereich letzterer entsteht durch tangentielle Zellmigration zunächst die äußere Körnerzellschicht, die maßgeblich an der weiteren Differenzierung des Kleinhirns beteiligt ist. Im Verlauf migrieren die Zellen der Körnerzellschicht radialwärts auf die Kleinhirnkerne zu.

Nachdem sich die grundlegenden Strukturen des Kleinhirns in den ersten 20 Schwangerschaftswochen formieren, unterliegt das Kleinhirn bis zur 30. Woche einer deutlich beschleunigten Entwicklung im Sinne einer starken Oberflächenfältelung und weiteren Zellproliferation. Diese Proliferation erreicht nach der 30. Schwangerschaftswoche

die maximale Entwicklungsgeschwindigkeit. Insgesamt nimmt das Volumen des Kleinhirns zwischen der 24. und 40. Schwangerschaftswoche auf das Fünffache zu, durch Oberflächenfältelung steigert sich die Oberfläche um das 30-fache [38]. Das entspricht einer Wachstumsgeschwindigkeit, die in diesem Ausmaß im gesamten Gehirn einmalig ist.

Die Anzahl der Körnerzellen beim ausgereiften Kleinhirn übersteigt die Zahl der Neuronen des gesamten Großhirns um das Vierfache [8]. Die rapide und komplexe Entwicklung bedeutet gleichzeitig, dass besonders das Ende des zweiten und der Anfang des dritten Trimesters einer Schwangerschaft eine kritische Periode darstellen, in der sich durch die verschiedenen Entwicklungsprozesse die gesamte Zytoarchitektur des Kleinhirns verändert. Jeder dieser Prozesse ist anfällig für äußere Umwelteinflüsse, die das Hirnwachstum stören können [10].

1.3.2 Zerebellare Anomalie bei Unreife und Einfluss auf Kleinhirnwachstum

Grundsätzlich lassen sich zwei Formen von zerebellaren Auffälligkeiten bei ehemaligen Frühgeborenen unterscheiden: eine primär destruktive Störung im Sinne einer zurückliegenden Hämorrhagie oder Ischämie und eine primär beeinträchtigte Kleinhirnentwicklung.

Zur ersten Form gehören neben den Kleinhirnblutungen (siehe unten) auch Infarkte, die vor allem bei extremer Frühgeburtslichkeit beobachtet werden. Mercuri et al. [39] beschrieben in ihrer Kohorte Frühgeborener eine Inzidenz einer nachgewiesenen Kleinhirnatrophie als Folge eines Infarktes von 10-15%.

Deutlich häufiger wird die zweite Form der zerebellaren Auffälligkeit beobachtet: eine beeinträchtigte Entwicklung des Kleinhirns, die auch unabhängig von Blutung oder Infarkt auftritt. Bereits seit den späten 60er Jahren wurden von Dobbing et. al [40] direkte Effekte beschrieben, für die das Kleinhirn mit seinem außergewöhnlich schnellen Wachstum besonders vulnerabel ist. Anhand von experimentellen Studien an Ratten konnte gezeigt werden, dass Unterernährung, postnatale Exposition gegenüber hohen Dosen Glukokortikoiden und Röntgenstrahlung zu Erbgut- und Zellschädigung führen. Letztlich resultiert die Schädigung des Gewebes in einem nachweislich verminderten Kleinhirnvolumen.

Laut Limperopoulos hängen Perzentilen von Kopfumfang und Körpergewicht signifikant mit dem Kleinhirnvolumen zusammen [41]. Eine Arbeitsgruppe um Lucas konnte zeigen, dass eine vierwöchige postnatale Standard- bzw. hochkalorische Diät bei Frühgeborenen zu schnellerem Hirnwachstum und besserer kognitiver Entwicklung führte [42]. Ebenso

beeinflusst laut Hayakawa eine frühe enterale Ernährung das Hirnwachstum und die zerebrale Reifung positiv [43].

Murphy beschrieb bereits den negativen Effekt von Glukokortikoiden – sowohl endogen durch erhöhte Stresslevel als auch exogen zugeführt- auf das Kleinhirnwachstum, insbesondere auf die Körnerzellschicht [44].

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Hämosiderinablagerungen an der Kleinhirnoberfläche für eine nachteilige Entwicklung und ein vermindertes Wachstum des Kleinhirnvolumens sorgen. Diese wurden sowohl im Zusammenhang mit intraventrikulärer Blutung als auch ohne nachweisbare Verletzung im MRT detektiert [45].

Inflammation mit nachfolgender hypoxischer Ischämie gilt als Ursache einer Periventrikulären Leukomalazie (PVL), die in der MRT nachgewiesen werden kann. Pierson beschrieb, dass Gliose und Neuronenschwund im Kleinhirn postmortal fast ausschließlich bei Patienten mit PVL festgestellt wurden [46].

Zusätzlich zu den genannten direkten negativen Einflüssen auf das Kleinhirnwachstum konnte nachgewiesen werden, dass veränderte trophische transsynaptische Wechselwirkungen zwischen Groß- und Kleinhirn bestehen. Studien zeigen, dass eine Großhirnschädigung mit einem verminderten kontralateralen Kleinhirnvolumen assoziiert ist [47, 48]. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen Kleinhirnblutung und konsekutiver Volumenminderung des kontralateralen Großhirns. Der Begriff Diaschese beschreibt eben diesen Verlust der Hirnfunktion bei Schädigung eines anderen Hirnabschnitts und beruht auf dem Verlust von exzitatorischem Input der jeweiligen Region. Das Ausmaß der zerebellaren Volumenminderung unter genannten Einflüssen ist wiederum zurückzuführen auf die Vulnerabilität des Kleinhirns in der Phase des schnellen Wachstums.

1.4 Kleinhirnblutung

1.4.1 Prävalenz und Risikofaktoren

Die bislang am besten untersuchte Kleinhirnauffälligkeit beim Frühgeborenen ist die Kleinhirnblutung. Die Prävalenz der Kleinhirnblutung bei Frühgeborenen, die mittels MRT detektiert wurden, variiert in der Literatur zwischen 14 und 37% [49-53], abhängig von Gestationsalter und diagnostischen Methoden der verschiedenen Kohorten. Erste Berichte von Kleinhirnblutungen bei Frühgeborenen erfolgten anhand von postmortalen Autopsiestudien, beschrieben wurden ausgeprägte Blutungen, die zum Tode oder zu ernsthaften motorischen und Verhaltensauffälligkeiten geführt hatten [53]. Das Vorkommen punktförmiger Kleinhirnblutungen wird dank verbesserter Untersuchungsmöglichkeiten-

insbesondere durch Einsatz der Magnetresonanztomographie- häufiger detektiert, dennoch bleiben die Risikofaktoren bislang undefiniert [54]. Niedriges Gestationsalter, eilige Entbindung, persistierender Ductus arteriosus, arterielle Hypotension und ein niedriger pH-Wert in den ersten fünf Lebenstagen wurden des Öfteren in der Literatur als Risikofaktoren für eine Kleinhirnblutung beschrieben [27, 55, 56]. Perinatale Risikofaktoren beeinflussen dabei nach aktuellem Stand kleine und große Kleinhirnblutungen gleichermaßen [57].

1.4.2 Diagnostik

In den späten 70er Jahren wurden die ersten neonatalen Hirnaufnahmen mittels Computertomographie (CT) erstellt [24]. Wenige Jahre später kam vermehrt die Ultraschalluntersuchung zum Einsatz. Nachdem zunächst temporalseitig mit einem Linearschallkopf geschallt wurde, etablierte sich alsbald die vordere Fontanelle als Standardzugang. Der vermehrte Einsatz eines Sektorschallkopfs ermöglichte eine höhere Bildauflösung bei breiterem Beschallungsfeld [16]. Da Ultraschall ohne Röntgenstrahlen auskommt, wurden wiederholte Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde herausgefunden, dass der Großteil der Hirnblutungen innerhalb der ersten drei Lebensstage auftritt [16]. Blutungen, die bereits bei Geburt bestanden oder nach 96 Lebensstunden auftraten, waren in ca. 40% der Fälle mit einer Faktor V Leiden Mutation assoziiert [58].

25-50% der Patienten mit höhergradiger IVH entwickeln innerhalb der folgenden 7-14 Tage eine posthämorrhagische Ventrikeldilatation [59]. Repetitive Ultraschalluntersuchungen ermöglichen es einzuschätzen, wann eine Intervention am sinnvollsten ist.

Die Detektion der Kleinhirnblutungen bei sehr unreifen Frühgeborenen gelingt immer häufiger, vor allem seitdem die hintere Seitenfontanelle als Schallfenster zur Beurteilung der Fossa posterior genutzt wird [60, 61]. Die Inzidenz der Kleinhirnblutung variiert zwischen zwei und neun Prozent- abhängig vom Gestationsalter der Untersuchungsgruppe. Bei zusätzlicher MRT Diagnostik steigt die Inzidenz laut Literatur auf 15-20% [51, 52, 62]. Einzelne Veröffentlichungen wie die von Gano et al. geben eine Häufigkeit von bis zu 37% an [50]. Im Ultraschall werden meist Blutungen ab einer Größe von 4 Millimetern detektiert. Punktförmige Blutungen des Kleinhirns kommen häufig vor, sind aber grundsätzlich nur in MRT Aufnahmen auffindbar [49, 63].

Als Goldstandard gilt mittlerweile die *Susceptibility-weighted imaging* (SWI) MRT zur Detektion kleinster Blutungen [49, 64]. Diese erweiterte T2 MRT Sequenz ist geeignet um punktuelle Blutungen nachzuweisen, da sie Blutprodukte wie Desoxyhämoglobin,

intrazelluläres Methämoglobin und Hämosiderin deutlicher darstellt (siehe Abbildung 1) [64].

Fokale unilaterale Kleinhirnblutungen haben ihren Ursprung häufig in der externen Körnerzellschicht und bedecken die Oberfläche des Kleinhirns. Weniger häufig kommen Blutungen im Bereich des Vermis cerebelli vor, diese resultieren eher aus zurückliegender Ventrikelblutung am Dach des vierten Ventrikels [16].

In der MRT Diagnostik werden punktuelle und einseitige von bilateralen punktförmigen und ausgedehnten Blutungen unterschieden [10]. Ausgedehnte Blutungen führen im Gegenteil zu punktförmigen Blutungen nachweislich zu einer konsekutiven Kleinhirnatrophie mit neurologischen Folgen [57].

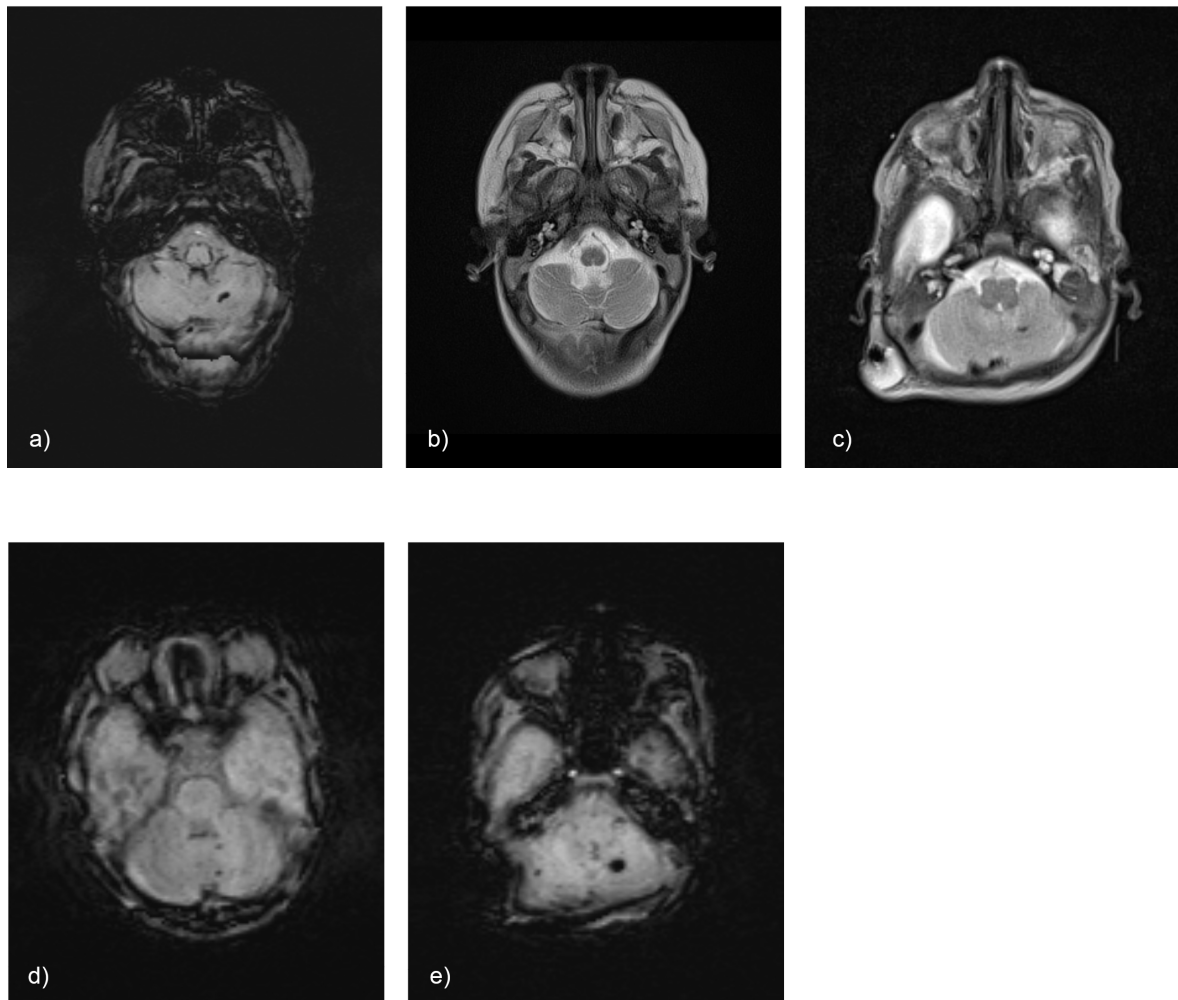


Abb. 1: MRT Bilder Kleinhirnblutung

Beispielaufnahmen von Patienten mit Kleinhirnblutung. (a) Ausgeprägte Kleinhirnblutung linksseitig in T2 Wichtung detektiert; (b und c) Patient mit punktförmiger Kleinhirnblutung links (max. 3 Millimeter Durchmesser), in SWI Wichtung (c) deutlich besser zu erkennen als in T2* Wichtung (b); (d und e) Patienten mit Kleinhirnblutungen in SWI Sequenz; (d) zwei punktförmige Kleinhirnblutungen linksseitig; (e) ausgeprägte Kleinhirnblutung bds.

1.4.3 Komplikationen und neurologische Entwicklung

Frühgeborene mit stattgehabter Kleinhirnblutung haben eine größere Wahrscheinlichkeit sich neurologisch nachteilig gegenüber Gleichaltrigen zu entwickeln [52, 56, 65, 66], zudem ist die Mortalitätsrate nach Kleinhirnblutung erhöht [66]. Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass Kleinhirnläsionen primär zu Einschränkungen der motorischen Funktionen führen. Limperopoulos et al. fanden heraus, dass Kleinhirnblutungen bei Frühgeborenen auch mit einer langfristigen Einschränkung der allgemeinen neurologischen Entwicklung einhergehen [66]. Diverse Studien zeigten, dass über die motorische Einschränkung hinaus auch kognitive, affektive und soziale Funktionen beeinflusst werden [56, 65, 67].

Patienten mit isolierten Kleinhirnblutungen ohne Nachweis einer supratentoriellen Läsion litten laut Limperopoulos häufiger unter kognitiven Defiziten. Dies implizierte eine nachteilige Ausdruckssprache (37%), ein schlechteres Sprachverständnis (42%) und Verhaltensdefizite (34%), bei Beteiligung des Vermix wurden Schwierigkeiten im sozialen Verhalten und auffälliges Autismusscreening beobachtet [66]. Kitai et al. zeigten, dass Patienten mit Kleinhirnblutung schlechtere motorische und verbale Funktionen entwickelten, ebenso stieg die Inzidenz der Epilepsie nach Kleinhirnblutung [67]. Die Magnetresonanztomographie wird standardmäßig immer häufiger bei VLBW zur Diagnostik und Beurteilung einer potenziellen Kleinhirnblutung eingesetzt. Bestandteil aktueller Studien ist es herauszufinden, inwieweit das Ausmaß der Hirnläsion Einfluss auf die neurologische Entwicklung hat. Bislang kamen die Untersucher zu kontroversen Erkenntnissen: Laut Steggerda besteht kein Zusammenhang zwischen einer kleinen Kleinhirnblutung und dem neurologischen Outcome im Alter von zwei Jahren [52]. Eine weitere Studie mit Detektion einer Kleinhirnblutung bei 13/131 Frühgeborenen zeigt, dass bei betroffenen Patienten eine fünffach höhere Wahrscheinlichkeit für eine abnorme neurologische Entwicklung in den ersten Lebensjahren besteht. Im Vorschulalter (drei bis sechs Jahre) konnte allerdings kein signifikanter Entwicklungsunterschied im Vergleich zu Patienten ohne zurückliegende Kleinhirnblutung gefunden werden [7].

Verbesserte diagnostische Techniken ermöglichen mittlerweile die frühe Detektion einer Kleinhirnblutung und lassen eine bessere Prognose insbesondere auf die kognitive Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen einschätzen, die die Neonatalperiode überleben.

Die Tatsache, dass eine zurückliegende Kleinhirnblutung die neurologische Entwicklung auf verschiedenen Ebenen nachteilig beeinflusst, suggeriert, dass frühe multimodale Interventionen notwendig sind um die Frühgeborenen bestmöglich zu fördern (siehe unten).

1.5 Ziele der Arbeit

Dank verbesserter diagnostischer Mittel wird das Auftreten von Hirn- und Kleinhirnblutungen immer häufiger detektiert. Diverse Veröffentlichungen stellen verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung von Hirnblutungen dar. Insbesondere die Inzidenz der Kleinhirnblutung wird in der Literatur als deutlich niedriger beschrieben als die der Hirnblutung (siehe oben). Die meisten Studien untersuchten bislang den Zusammenhang zwischen Großhirnblutung und deren Einfluss auf die neurologische Entwicklung ehemaliger Frühgeborener. In der Literatur wird einschlägig nach mehr Studien zur Auswirkung zurückliegender Kleinhirnblutungen auf die motorische und mentale Entwicklung ehemaliger Frühgeborener verlangt.

Ziel dieser Studie war es sowohl Inzidenzen von Hirn- und Kleinhirnblutungen bei VLBW als auch perinatale Risikofaktoren, die zu ebendiesen führen, herauszufinden. Ebenso wollten wir darstellen, wie häufig eine Kleinhirnblutung mit einer supratentoriellen Blutung einhergeht. Dabei war es von besonderem Interesse festzustellen, inwieweit die MRT Diagnostik dem Ultraschall überlegen ist und welches Ausmaß einer Hirnschädigung mit einer Einschränkung der neurologischen Entwicklung ehemaliger Frühgeborener verbunden ist.

Die Studienlage besagt, dass schwere Hirnläsionen mit größeren Behinderungen wie der Zerebralparese assoziiert sind, Kleinhirnblutungen hingegen insbesondere negative Auswirkungen auf das Verhalten und die kognitive Entwicklung betroffener Patienten haben. Die Datenlage hinsichtlich der genaueren neurologischen Entwicklung ist jedoch sehr begrenzt [16]. Absicht dieser Studie war es die langfristige neurologische Entwicklung der Patienten mit zurückliegender Hirn- bzw. Kleinhirnblutung zu untersuchen.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Bereich Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. Primäres Ziel dieser Studie war es Inzidenz, Ursachen und Risikofaktoren von Hirn- und Kleinhirnblutungen herauszufinden.

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, inwieweit bei ehemaligen Frühgeborenen ein Zusammenhang besteht zwischen einer Hirnblutung im Neugeborenenalter und der neurologischen Entwicklung im Kleinkindalter und ob Lokalisation und Ausmaß dieser Blutung Einfluss auf die kognitive bzw. motorische Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen haben.

Anhand standardisierter Nachfolgeuntersuchungen wurde ermittelt, wie sich die ehemaligen Frühgeborenen mit zurückliegender Hirnblutung psychomotorisch und mental entwickelten.

In der Zusammenschau wurde versucht eine Korrelation herzustellen zwischen dem Ausmaß einer Hirnblutung in der Bildgebung und der neurologischen Entwicklung der VLBW.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt (Studennummer: 5854R).

2.2 Patientenkollektiv

Zur untersuchten Kohorte gehören Frühgeborene, die zwischen Januar 2005 und März 2015 an der Universitätsklinik Düsseldorf mit einem Geburtsgewicht < 1.500 Gramm zur Welt kamen, und bei denen in den ersten Lebensmonaten eine MRT Aufnahme des Schädels angefertigt wurde. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde postnatal und während des stationären Aufenthalts mehrfach sonographische Diagnostik des Gehirns durchgeführt. Es wurden außerdem bei einigen eingeschlossenen Patienten standardisierte Follow-up-Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre durchgeführt.

Die Daten wurden anhand der Aufnahmebücher der Universitätskinderklinik, der Patientenakten und der Bildbefunde der Universitätskinderradiologie ermittelt.

Zu den Ausschlusskriterien der Untersuchungsgruppe gehörten eine externe Geburt, schwerwiegende Erkrankungen wie eine bakterielle Meningitis, nicht verwertbare MRT Untersuchungen und ein Versterben.

Insgesamt wurden im genannten Zeitraum von 89 VLBW eine kraniale MRT angefertigt. Von diesen waren vier Patienten extern geboren, es verstarben vier, bei acht Patienten war die MRT Aufnahme nicht zu beurteilen (da Aufnahme verwackelt, abgebrochen, nicht beurteilbar oder Patient zu alt bei der Untersuchung). 19 VLBW waren bei der MRT Untersuchung deutlich älter als 40 Schwangerschaftswochen (Ausschluss bei Aufnahme nach der vollendeten 50. Schwangerschaftswoche) und eine Patientin wurde wegen einer bakteriellen Meningitis ausgeschlossen. Als Patientenkollektiv wurden somit 53 Kinder auf Hirnblutungen untersucht.

2.3 Auswertung der Krankengeschichte

2.3.1 Perinatale Daten

Ausführlich mit einbezogen in die Auswertung der Krankengeschichte wurden folgende perinatale Daten: Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Alter der Mutter, Parität, Geschlecht, Apgar-Score im Alter von fünf und zehn Minuten, Nabelschnur-pH, Körpertemperatur bei Übernahme in die Kinderklinik, Notwendigkeit eines Notkaiserschnitts.

Zudem wurde geprüft, ob pränatal eine Tokolyse (einschließlich Fenoterol, Atosiban, Magnesiumsulfat, Nifedipin) erfolgte und ob eine Lungenreifeinduktion mittels Steroiden durchgeführt wurde. Als weitere Parameter galten ein pränataler Infekt der Mutter und ein Amnioninfektionssyndrom (jeweils erhöhte Entzündungsparameter oder antibiotische Therapie).

In Bezug auf die respiratorische Situation wurden die Surfactanttherapie, der maximale Sauerstoffbedarf innerhalb der ersten 72 Lebensstunden, die Notwendigkeit einer Intubation inklusive Intubationsdauer, die Anzahl der Reintubationen und die Notwendigkeit einer HFO-Beatmung unterschieden.

Es wurde festgehalten, inwiefern innerhalb der ersten 72 Lebensstunden Medikamente inklusive Natriumbikarbonat, Katecholamine und Volumenboli (isomolare Kochsalzlösung), Transfusionen (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrat, *Fresh Frozen Plasma*), Analgetika oder Sedativa über einen peripheren Zugang oder ZVK (Zentralen Venenkatheter) verabreicht wurden. Zudem wurden die ersten 72 Lebensstunden untersucht auf das Vorliegen einer Azidose, Hypokapnie (Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2) < 40 mmHg) oder Hypoglykämie (Blutzucker (Bz) < 50 mg/ dl).

Über den gesamten Klinikaufenthalt wurde die Gabe von Coffeincitrat, Theophyllin, Doxapram, Steroiden (Dexamethason und Hydrocortison) und Antibiotika protokolliert.

Als weitere potenzielle Risikofaktoren galten eine Schädelsonographie mit auffälligem RI (*Resistance Index*), eine erste Echokardiographie mit abnormen LA/Ao (Quotient Durchmesser linker Vorhof und Aorta, pathologisch $> 1,5$) und ein therapiebedürftiger PDA (Ibuprofentherapie oder operativer Verschluss), eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC; Diagnosestellung anhand der Bell Kriterien) und eine Sepsis mit positivem Kulturnachweis. Abschließend wurden als potenzielle Folgen einer Hirnblutung auffällige Hör- und Sehtests sowie ein Sauerstoffbedarf zum Zeitpunkt der Entlassung und die Notwendigkeit einer VP-Shunt Versorgung untersucht.

2.3.2 Ultraschall und MRT

Für die Evaluation der Hirnblutungen wurden sowohl Ultraschalluntersuchungen als auch MRT Aufnahmen ausgewertet.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden transfontanellär im sagittalen und koronaren Schnitt durchgeführt und fanden zu standardisierten Zeiten statt: mindestens innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, am dritten und siebten Lebenstag und darauffolgend wöchentlich. Sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurden von erfahrenen Ärzten mit einem Toshiba Xario200 Gerät und einem 7,5 MHz Schallkopf durchgeführt.

MRT Aufnahmen erfolgten bei den Patienten der Untersuchungsgruppe um den errechneten Geburtstermin herum unter Sedierung. Sämtliche Bilder wurden in der Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf mithilfe eines Siemens Avanto 1,5 T Geräts aufgenommen.

Die Auswertung erfolgte weitestgehend anhand von suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen, dem aktuellen Goldstandard zur Detektion von Mikroblutungen. Bei zehn der Patienten lag keine SWI Aufnahme vor, dort wurde standardmäßig die T2 Wichtung auf eine Blutung untersucht.

Ausgewertet wurden die Aufnahmen von erfahrenen Oberärzten der Radiologie. Im Rahmen der Studie wurden entsprechende Bilder erneut durch einen unabhängigen oberärztlichen Kinderradiologen ohne Kenntnis der vorigen Auswertung beurteilt. Mittels exakter Auswertung der digitalen Bilder wurden sowohl intraventrikuläre Blutungen als auch Kleinhirnblutungen anhand von Ausmaß und Lokalisation der jeweiligen Blutung kategorisiert.

Die Einteilung der intraventrikulären Blutungen erfolgte nach Papile et. al [68] nach Grad I bis IV (siehe oben).

Angelehnt an Kidokoro [10] erfolgte die folgende Einteilung der Kleinhirnblutungen: Grad I wurde definiert als einseitige punktförmige Läsion (≤ 3 mm), Grad II bestand aus

beidseitigen punktförmigen Blutungen, Grad III wurde definiert als unilaterale Läsion mit einem Ausmaß über drei Millimeter und Grad IV entsprach einer extensiven bilateralen Läsion.

Aufgrund der kleinen Fallzahl unserer Studie erfolgte die weitere Auswertung anhand von zwei Einteilungen: Grad 0 bis einschließlich I wurde als niedriggradige, Grad II bis IV als hochgradige Blutung eingestuft.

2.3.3 Bayley Score

Die ehemaligen Frühgeborenen wurden als ambulante Patienten zu Follow-up Untersuchungen in die Klinik eingeladen. Die Bewertung der mentalen und motorischen Entwicklung erfolgte von erfahrenen Psychologen im korrigierten Alter von sechs, zwölf und 18 bis 24 Monaten. Als standardisierte Untersuchung diente der *Bayley Scales of Infant Development Test, Second Edition (BSID II)*, es wurde jeweils der *Mental Developmental Index (MDI)* und der *Psychomotor Development Index (PDI)* vergeben.

Als Standardwert für BSID II gilt der Wert 100, die Standardabweichung (SD) entspricht 15. Eine Beurteilung mit einem Wert unter 70, also kleiner zwei SD, gab Hinweis auf eine signifikante Abweichung.

Als Vergleichswert und internationaler Standard dient die BSID II Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 24 Monaten. Bei unserer Studie liegen Untersuchungsergebnisse im genannten Alter bei 29 ehemaligen Frühgeborenen vor. Als Kohorte diente die Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Hirn-/ Kleinhirnblutung, verglichen wurde mit der Kontrollgruppe bestehend aus Patienten ohne nachgewiesene Blutung.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS Software Version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL) und Matlab. Die Zusammenhänge zwischen perinatalen Risiken und dem Vorliegen einer Hirn- bzw. Kleinhirnblutung wurden untersucht. Dabei wurden stetige Variablen mittels t-Test ausgewertet, die Häufigkeit der kategorialen perinatalen Charakteristika innerhalb der Gruppen wurde mittels Chi² ermittelt. Unterschieden wurde zwischen den Gruppen niedriggradige und höhergradige Hirnblutung, aufgrund der niedrigeren Inzidenz einer Kleinhirnblutung wurde lediglich unterschieden, ob eine Kleinhirnblutung vorlag oder nicht.

Die Auswertung der Zusammenhänge zwischen Hirn- bzw. Kleinhirnblutung im Neugeborenenalter und der neurologischen Entwicklung im Alter von zwei Jahren erfolgte

anhand von einfaktorieller Varianzanalyse. Grafisch veranschaulicht wurden die Ergebnisse als Random Forest Modell, Boxplots, Scatterplot und Balkendiagramm.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ und zweiseitiger Testung angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Kohorten

Abbildungen 2 und 3 zeigen die Unterteilung der Kohorten je nach Ausmaß der nachgewiesenen Hirn- bzw. Kleinhirnblutung. Für die weitere statistische Auswertung wurde eine Gruppierung in hochgradig (Grad II, III, IV) und niedriggradig (Grad 0, Grad I) der Blutungen vorgenommen.

Für die Beurteilung der neurologischen Entwicklung wurden im zweiten Schritt diejenigen Patienten eingeschlossen, die an den ambulant in der Universitätsklinik durchgeführten standardisierten Bayley Nachuntersuchungen (siehe unten) teilgenommen haben. Von 53 Patienten sind sieben zu keiner der geladenen Untersuchungen erschienen, lediglich 29 der 53 Patienten sind auch im korrigierten Alter von 24 Monaten standardisiert untersucht worden.

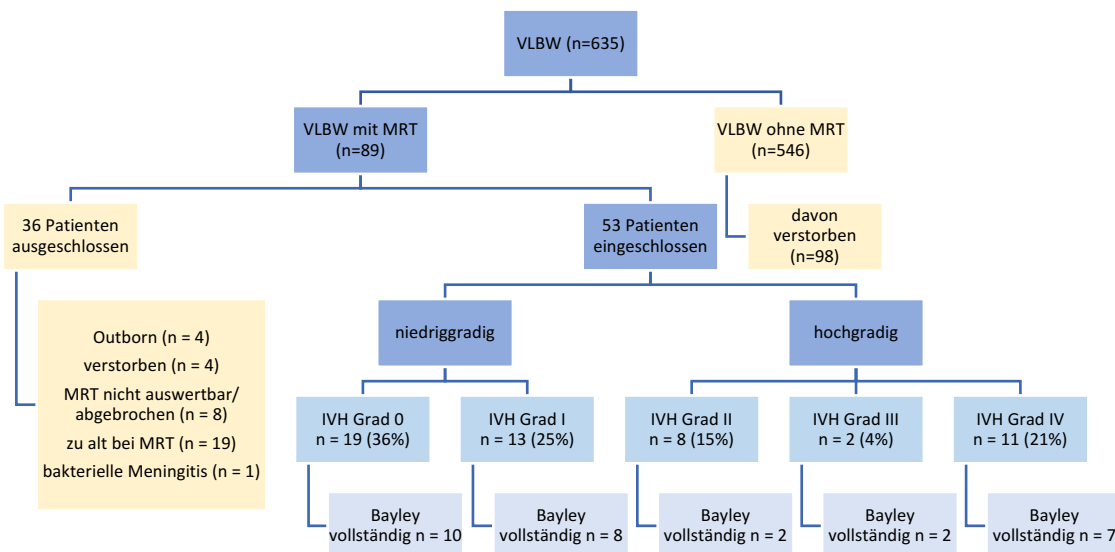


Abb. 2: Patientenkollektiv unterteilt nach Ausmaß der Hirnblutung

Unterteilung der Kohorte nach Ausmaß der Hirnblutung laut MRT, weitere Unterteilung der Kohorte je nach durchgeführter Bayley Nachuntersuchung im Alter von 24 Monaten. VLBW, Very Low Birth Weight; MRT, Magnetresonanztomographie; IVH, Intraventricular Hemorrhage; n, Anzahl.

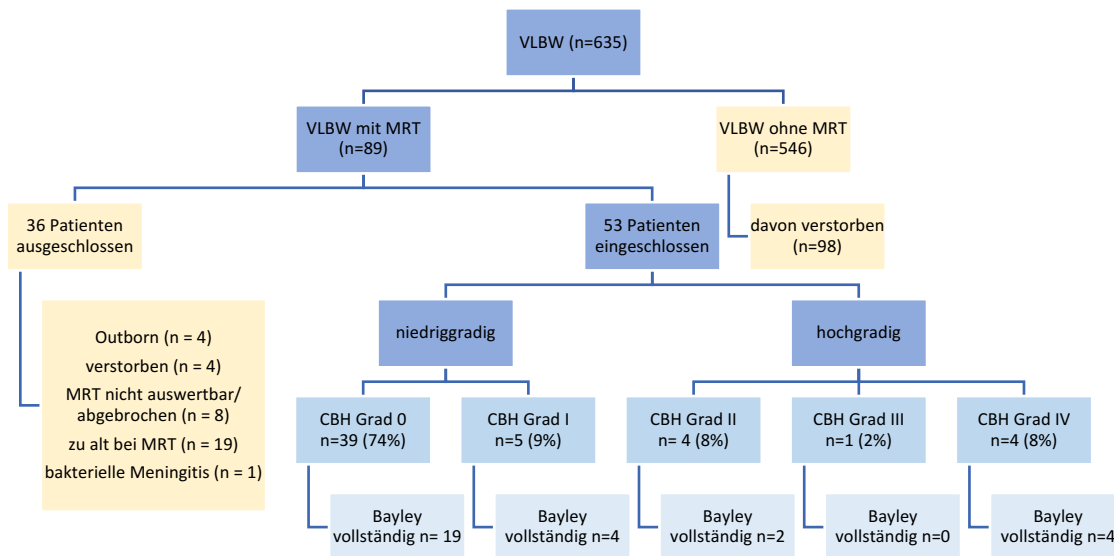


Abb. 3: Patientenkollektiv unterteilt nach Ausmaß der Kleinhirnblutung

Unterteilung der Kohorte nach Ausmaß der Kleinhirnblutung laut MRT, weitere Unterteilung der Kohorte je nach durchgeführter Bayley Nachuntersuchung im Alter von 24 Monaten. VLBW, Very Low Birth Weight; MRT, Magnetresonanztomographie; CBH, Cerebellar Hemorrhage; n, Anzahl.

3.2 Hirn- und Kleinhirnblutung

3.2.1 Inzidenz

Die primäre Kohorte dieser Studie bestand aus 53 Patienten, die hinsichtlich einer Hirn- und Kleinhirnblutung untersucht wurden. Anhand von MRT Aufnahmen erfolgte eine Einteilung der Blutungen je nach Ausmaß ebendieser. Abbildungen 4 und 5 veranschaulichen die Inzidenz der unterschiedlichen Blutungen: Eine IVH Grad I wurde bei 13 Neugeborenen nachgewiesen (25%), IVH Grad II bei acht Neugeborenen (15%), IVH Grad III bei zwei Neugeborenen (4%), IVH Grad IV bei elf Neugeborenen (21%), CBH Grad I bei fünf Neugeborenen (9%), CBH Grad II bei vier Neugeborenen (8%), CBH Grad III bei einem Neugeborenen (2%) und CBH Grad IV bei vier Neugeborenen (8%). Bei unserer ersten Kohorte lag die Inzidenz der Hirnblutung bei 64%, die der Kleinhirnblutung bei 26%.

Eine zweite Gruppe stellt die Kohorte der Patienten dar, die auch im korrigierten Alter von 20-24 Lebensmonaten neurologisch untersucht wurde. Bei etwa zwei Drittel dieser zweiten Kohorte wurde eine Hirnblutung, bei etwa einem Drittel eine Kleinhirnblutung nachgewiesen (Tabelle 2).

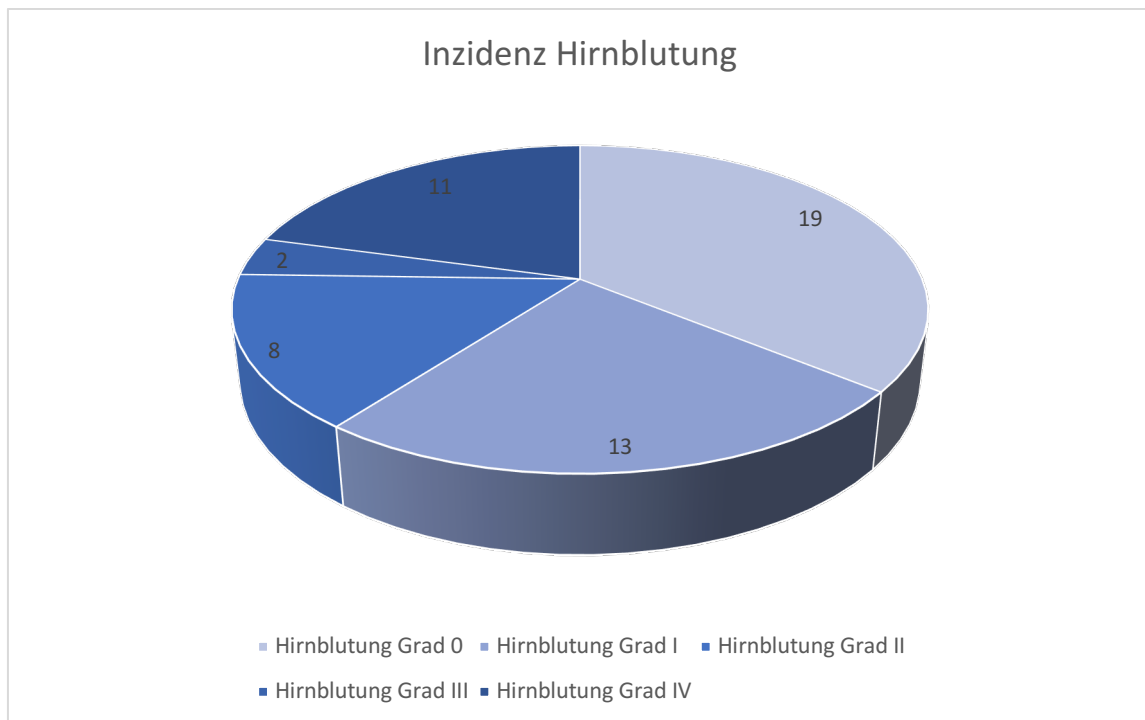


Abb. 4: Inzidenz der Hirnblutungen

Verteilung der Hirnblutungen nach Blutungsausmaß in Grad 0 bis IV. Auswertung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern. Gesamtkohorte n=53.

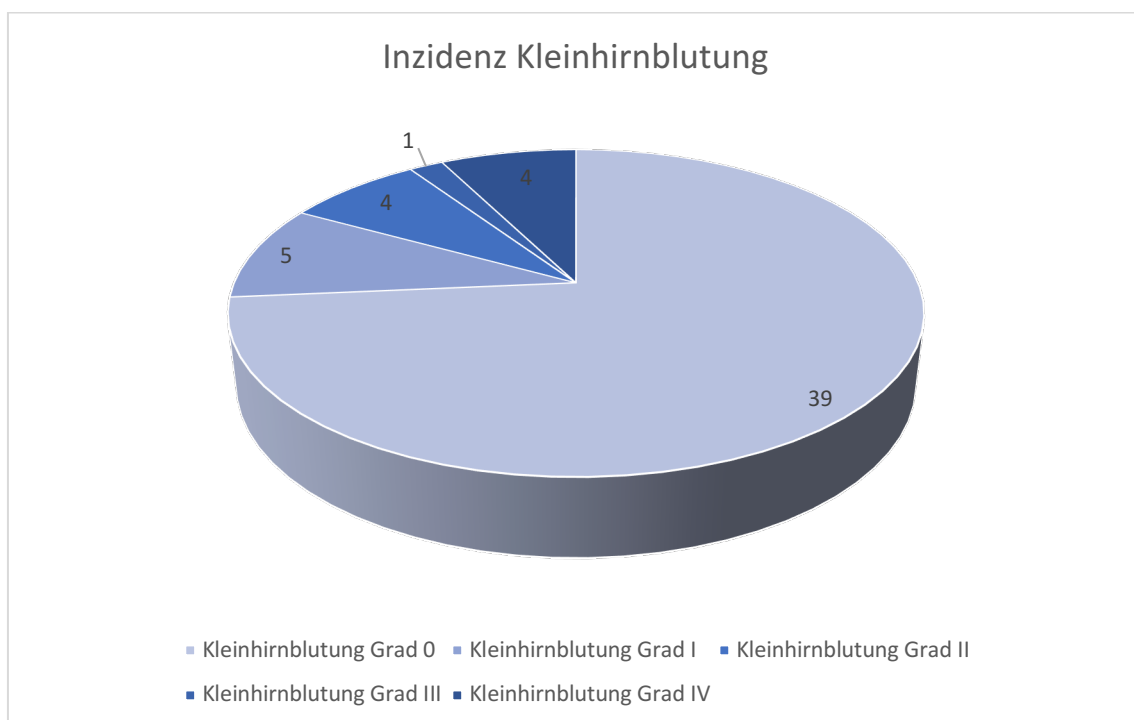


Abb. 5: Inzidenz der Kleinhirnblutungen

Verteilung der Kleinhirnblutungen nach Blutungsausmaß in Grad 0 bis IV. Auswertung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern. Gesamtkohorte n=53.

n=53	Hirnblutung	Kleinhirnblutung
Blutung ja	34 (64%)	14 (26%)
Blutung nein	19 (36%)	39 (74%)
niedriggradige Blutung (Grad 0-I)	32 (60%)	44 (83%)
hochgradige Blutung (Grad II-IV)	21 (40%)	9 (17%)

Tabelle 1: Verteilung der Blutungen innerhalb der Kohorte

Auswertung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern.

n=29	Hirnblutung	Kleinhirnblutung
Blutung ja	19 (66%)	10 (35%)
Blutung nein	10 (35%)	19 (66%)
niedriggradige Blutung (Grad 0-I)	18 (62%)	23 (79%)
hochgradige Blutung (Grad II-IV)	11 (38%)	6 (21%)

Tabelle 2: Verteilung der Blutungen innerhalb der Kohorte mit Bayley Nachuntersuchung

Auswertung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern.

3.2.2 Diagnostik der Hirnblutung

Es erfolgte die Auswertung sowohl der sonographischen Untersuchung als auch der MRT Bilder hinsichtlich einer Hirnblutung. Anhand der MRT Bilder konnte bei jedem Patienten mindestens der Grad der sonographisch beschriebenen Hirnblutung bestätigt werden.

In einem Fall lag keine Information zur Sonographie vor, daher wurden die Daten von 52 Patienten berücksichtigt. In acht Fällen wurde der Grad der Hirnblutung anhand der MRT Aufnahme eine Kategorie höher eingestuft als in der Sonographie (siehe Abbildung 6, Tabelle 3), in vier Fällen sogar zwei Kategorien.

Bei der Studienkohorte ergab sich eine niedrigere Inzidenz für Kleinhirnblutungen als für Hirnblutungen (siehe Tabelle 1). Der Nachweis der Kleinhirnblutungen erfolgte ausschließlich anhand der MRT Diagnostik, sonographisch wurde bei keinem Patienten innerhalb der Kohorte eine Kleinhirnblutung beschrieben.

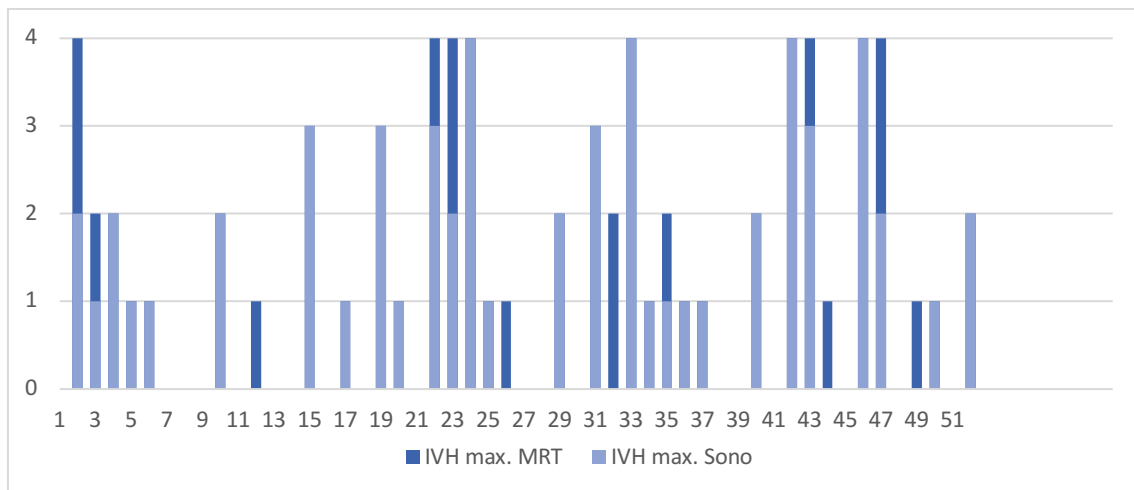


Abb. 6: Detektion der Hirnblutung MRT vs. Sonographie

Die X-Achse stellt die einzelnen Patienten der Kohorte dar, die y-Achse entspricht dem Grad der Hirnblutung. Die Balken geben die Beurteilung des Blutungsausmaßes anhand der Untersuchungstechnik wieder. Sofern der Grad der Hirnblutung bei beiden Untersuchungstechniken identisch ist, ist nur das sonographische Ergebnis ersichtlich.

		Hirnblutung Sonographie					Gesamt
		0	1	2	3	4	
Hirnblutung MRT	0	19	0	0	0	0	19
	1	4	9	0	0	0	13
	2	1	2	5	0	0	8
	3	0	0	0	2	0	2
	4	0	0	3	3	4	10
Gesamt		24	11	8	5	4	52

Tabelle 3: Kreuztabelle Nachweis Hirnblutung MRT vs. Sonographie

3.2.3 Korrelation zwischen Hirn- und Kleinhirnblutung

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hirnblutung und dem der Kleinhirnblutung anhand der MRT Befunde untersucht. Tabelle 4 und Abbildung 7 zeigen, dass bei unserer Kohorte ein signifikanter linearer Zusammenhang besteht zwischen dem Ausmaß der Hirnblutung und dem der Kleinhirnblutung. Unsere Studie konnte nachweisen, dass Kleinhirnblutungen mit höhergradigen Läsionen des Großhirns assoziiert sind.

Allen Patienten, bei denen mindestens eine Grad III Kleinhirnblutung nachgewiesen wurde, wurde eine Grad IV Hirnblutung diagnostiziert. Patienten mit einer Grad II Kleinhirnblutung hatten allesamt mindestens eine Grad II Hirnblutung. Grad I Kleinhirnblutung war eher mit einer geringgradigen Hirnblutung verbunden (siehe Tabelle 5).

			Kleinhirnblutung max.	Hirnblutung max.
Spearman- Rho	Kleinhirnblutung max.	Korrelationskoeffizient	1,000	,516**
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	53	53
	Hirnblutung max.	Korrelationskoeffizient	,516**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	53	53

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 4: Korrelation zwischen Hirn- und Kleinhirnblutung

Auswertung anhand magnetresonanztomographischer Bilder.

		Hirnblutung max.					Gesamt
		0	1	2	3	4	
Kleinhirnblutung max.	0	18	10	6	1	4	39
	1	1	3	1	0	0	5
	2	0	0	1	1	2	4
	3	0	0	0	0	1	1
	4	0	0	0	0	4	4
Gesamt		19	13	8	2	11	53

Tabelle 5: Kreuztabelle Hirn- und Kleinhirnblutung

Auswertung anhand magnetresonanztomographischer Bilder.

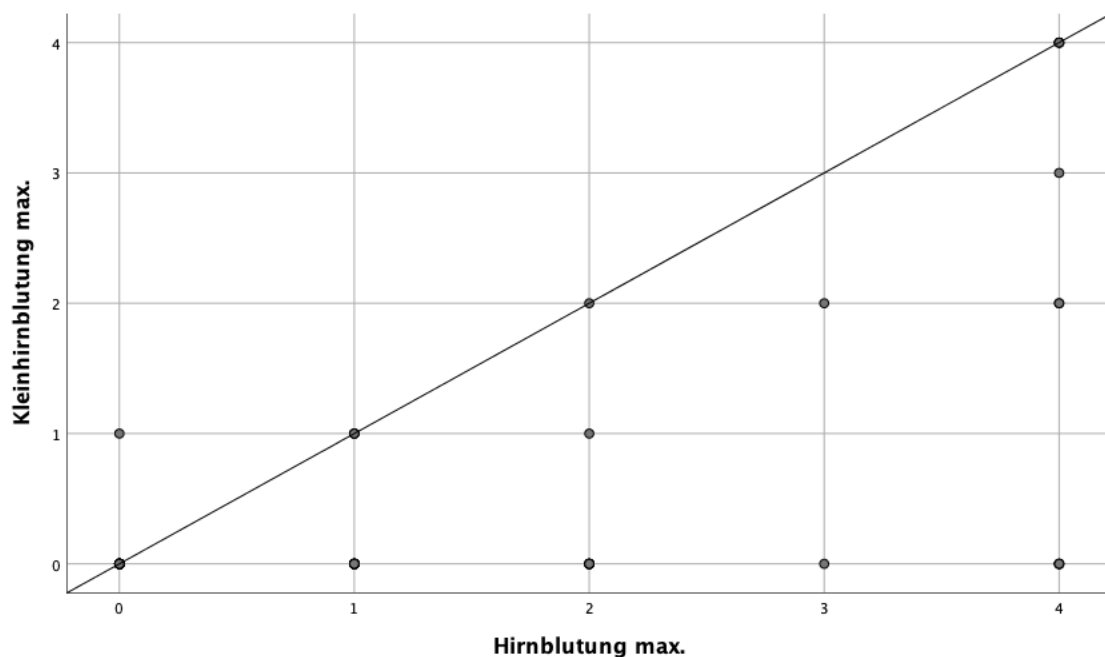


Abb. 7: Zusammenhang zwischen Ausmaß Hirnblutung und Kleinhirnblutung

x-Achse unterteilt nach Grad Hirnblutung, y-Achse nach Grad Kleinhirnblutung. Auswertung anhand magnetresonanztomographischer Bilder.

3.3 Perinatale Risikofaktoren

3.3.1 Perinatale Charakteristika

Es erfolgte für die statistische Auswertung eine Einteilung der Hirnblutungen in niedrig- und hochgradig. Um möglichst vergleichbar große Gruppen zu erhalten, definierten wir Grad 0 und I als niedriggradige Blutung, Grad II-IV wurden der Kategorie hochgradige Hirnblutung zugeordnet. Es wurde zudem auf das Vorliegen einer Kleinhirnblutung untersucht. Aufgrund der deutlich niedrigeren Inzidenz der Kleinhirnblutungen erfolgte bei der Analyse keine weitere Unterteilung der Kleinhirnblutungen.

Insgesamt umfasst unsere Kohorte eine Gruppe von 53 Patienten, 29 männlichen (55%) und 24 weiblichen (45%). Das Gestationsalter der ehemaligen Frühgeborenen bei Geburt variierte zwischen der 24. und 35. vollendeten Schwangerschaftswoche. Das Geburtsgewicht reichte von 460 bis 1490 Gramm, insgesamt zählen 41 der 53 Patienten mit unter 1.000 Gramm Geburtsgewicht zu den ELBW.

Tabellen 6 und 7 fassen die perinatalen Charakteristika zusammen. Anhand der Varianzanalyse wurden folgende Beobachtungen innerhalb unserer Kohorte gemacht: Sauerstoffbedarf, Intubationshäufigkeit und -dauer waren sowohl bei den Patienten mit Hirn- als auch mit Kleinhirnblutungen höher als in den Vergleichsgruppen. Die Surfactantgabe erfolgte bei den Patienten mit IVH mit 23% seltener als in der Kontrollgruppe (56%). Statistisch nominal wurde gezeigt, dass ein Unterschied in der Anwendung einer HFO (*High Frequency Oscillation*) Beatmung bestand: ca. 1/5 der Frühgeborenen mit IVH benötigten HFO (21%), kein Patient ohne IVH. Eine vermehrte Anwendung der HFO Beatmung war auch bei den Patienten mit Kleinhirnblutung zu beobachten (21% CBH vs. 11% Non CBH).

Insgesamt benötigten Patienten mit Hirnläsionen mehr kreislaufunterstützende Maßnahmen: Etwa ein Drittel der Neonaten mit nachgewiesener Kleinhirnblutung wurde innerhalb der ersten 72 Lebensstunden transfundiert, im Vergleich dazu waren es weniger als 1/6 der Kontrollgruppe (Tabelle 6). Patienten mit Blutungen benötigten häufiger Volumenboli (v.a. Patienten mit Kleinhirnblutung 69% vs. 46% ohne Nachweis einer Kleinhirnblutung) und Katecholamine (CBH 46% vs. Non CBH 24%, IVH 36% vs. Non IVH 17%). Dahingegen zeigte sich, dass v.a. Neonaten mit niedriggradiger IVH Transfusionen benötigten (niedriggradig 29% vs. hochgradig 5%).

Patienten mit Kleinhirn- oder Hirnblutung erhielten tendenziell postnatal häufiger Hydrocortison (CBH 23%, Non CBH 5% bzw. IVH 12%, Non IVH 6%) und wurden länger

antibiotisch behandelt: 62% der Frühgeborenen mit CBH und 53% ohne CBH erhielten über acht Tage eine antibiotische Therapie, 61% der Frühgeborenen mit IVH und 44% ohne IVH. Die postnatale Gabe von Natriumbikarbonat war bei Patienten mit CBH signifikant häufiger notwendig (71% CBH vs. 32% non CBH), auch Patienten mit IVH wurde tendenziell mehr Natriumbikarbonat verabreicht (v.a. hochgradige IVH 57% vs. 32% niedriggradige IVH). Die Inzidenz therapiebedürftiger kardialer Pathologien war bei vorliegender Blutung niedriger, die Inzidenz einer Enterokolitis hingegen häufiger: Statistisch signifikant zeigte sich, dass eine Enterokolitis nur bei Patienten mit hochgradiger IVH (24% vs. 0% non IVH) diagnostiziert wurde.

Die pränatalen Infektionsraten waren innerhalb der Gruppen vergleichbar hoch (41-43%), Amnioninfektionssyndrom und eine Sepsis wurden allerdings bei mehr Patienten mit IVH diagnostiziert (Amnioninfektionssyndrom bei 32% der IVH vs. 21% der Non IVH, Sepsis bei 56% der IVH vs. 42% der Non IVH).

Statistisch gesehen bestand der größte Zusammenhang zwischen einer Kleinhirnblutung und einer Großhirnläsion, in 93% der Fälle wurde neben einer CBH gleichzeitig eine IVH nachgewiesen.

Charakteristika	Non CBH n=39	CBH (all grades) n=14	p-Wert	Non IVH n=19	IVH (all grades) n=34	p-Wert
Alter der Mutter,						
Mittelwert (SD), a	32 (±5,4)	30 (±5,4)	0,2	33 (±4,7)	31 (±5,8)	0,332
Gestationsalter,						
Mittelwert (SD), Wochen+d	27+4 (±2,4)	27+0 (±1,5)	0,421	28+0 (±2,7)	27+0 (±1,9)	0,134
Geburtsgewicht,						
Mittelwert (SD), g	863 (±241)	865 (±302)	0,981	856 (±252)	868 (±261)	0,868
5 Minuten Apgar, Mittelwert	6	6	0,695	6	6	0,766
10 Minuten Apgar, Mittelwert	7	7	0,678	7	7	0,966
Nabelschnur pH,						
Mittelwert (SD)	7,3 (±0,1)	7,3 (±0,2)	0,791	7,29 (±0,13)	7,28 (±0,14)	0,855
Temperatur bei Geburt,						
Mittelwert (SD), °C	36,7 (±1)	36,7 (±0,6)	0,991	36,7 (±0,7)	36,7 (±1)	0,953
FiO₂max., Mittelwert (SD), %	0,5 (±0,27)	0,7 (±0,33)	0,099	0,5 (±0,31)	0,6 (±0,29)	0,799
Intubationsdauer,						
Mittelwert (SD), d	6,5 (±8)	8,8 (±8)	0,396	6,6 (±9)	7,3 (±8)	0,781
Anzahl Intubationen,						
Mittelwert (SD), d	1,4 (±1,5)	1,9 (±1,4)	0,282	1,2 (±1,3)	1,7 (±1,6)	0,227
Bz*, Mittelwert (SD), mg/dl	67 (±25)	66 (±28)	0,919	65 (±24)	68 (±26)	0,721
RI, Mittelwert (SD)	0,71 (±0,09)	0,71 (±0,09)	0,82	0,74 (±0,1)	0,7 (±0,08)	0,099
Männliches Geschlecht, n (%)	21 (54)	8 (57)	0,832	8 (42)	21 (40)	0,168
Primaparität, n (%)	22 (56)	8 (57)	0,962	11 (58)	19 (56)	0,887
Mehrlingsschwangerschaft,						
n (%)	9 (23)	3 (21)	0,899	3 (16)	9 (27)	0,373
Notsectio, n (%)	10 (26)	1 (7)	0,143	4 (21)	7 (21)	0,968
Asphyxie, n (%), n=49	1 (3)	1 (8)	0,443	0	2 (7)	0,271
Tokolyse, n (%)	15 (39)	6 (43)	0,773	9 (47)	12 (35)	0,389
Antenatale Steroidgabe						
zweimalig, n (%)	28 (72)	12 (86)	0,299	14 (74)	26 (77)	0,821
Maternale Infektion (1), n (%)	16 (41)	6 (43)	0,905	8 (42)	14 (41)	0,948
Amnioninfektionssyndrom (2),						
n (%)	11 (28)	4 (29)	0,979	4 (21)	11 (32)	0,381
Surfactantgabe						
zweimalig, n (%), n=52	24 (63)	11 (79)	0,293	10 (56)	25 (23)	0,189
Intubation*, n (%)	20 (53)	8 (57)	0,772	9 (50)	19 (56)	0,686
HFO, n (%), n=52	4 (11)	3 (21)	0,307	0	7 (21)	0,039
ZVK, n (%), n=49	16 (43)	7 (58)	0,363	9 (53)	14 (44)	0,539
Gabe von Natriumbikarbonat*,						
n (%), n=52	12 (32)	10 (71)	0,01**	5 (28)	17 (50)	0,123
Hypokapnie*, n (%)	28 (76)	7 (58)	0,248	12 (67)	22 (74)	0,574
Transfusion (3)* 72h, n=51	6 (16)	4 (31)	0,24	4 (22)	6 (18)	0,728
Volumenbolus*, n (%), n=50	17 (46)	9 (69)	0,148	8 (44)	18 (56)	0,423

Charakteristika	Non CBH n=39	CBH (all grades) n=14	p-Wert	Non IVH n=19	IVH (all grades) n=34	p-Wert
Hydrocortison postnatal, n (%), n=51	2 (5)	3 (23)	0,062	1 (6)	4 (12)	0,451
Katecholamine, n (%), n=51	9 (24)	6 (46)	0,125	3 (17)	12 (36)	0,14
Coffeincitrat, n (%), n=52	38 (97)	13 (100)	0,56	18 (95)	33 (100)	0,183
Theophyllin, n (%), n=51	17 (45)	8 (62)	0,296	6 (33)	19 (58)	0,98
Analgesedierung*, n (%), n=52	24 (63)	6 (43)	0,189	12 (67)	18 (53)	0,341
Doxapram*, n (%), n=51	3 (8)	1 (8)	0,981	1 (6)	3 (9)	0,654
Kardiale Pathologie (4), n=52	20 (51)	4 (31)	0,199	11 (58)	13 (39)	0,198
LA/Ao > 1,5, n (%), n=39	15 (54)	10 (91)	0,029**	7 (47)	18 (75)	0,073
Enterokolitis, n (%)	3 (8)	2 (14)	0,469	0	5 (15)	0,079
Sepsis, (5), n (%)	19 (49)	8 (57)	0,589	8(42)	19 (56)	0,336
Antibiotische Therapie						
> 8 Tage, n (%)	20 (53)	8 (62)	0,577	8 (44)	20 (61)	0,268
Hirnblutung, n (%)	21 (54)	13 (93)	0,009**	n.b.	n.b.	n.b.

* innerhalb von 72 h postnatal, ** Phi > 0,3 (mittlerer Effekt), *** Phi < 0,3 (schwacher Effekt), (1) Fieber bzw. steigende Entzündungsparameter, (2) wenn antibiotisch behandelt, auch bei Verdacht auf Infekt, (3) Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK) oder Fresh Frozen Plasma (FFP), (4) inter-ventionsbedürftig (Ibuprofen-Therapie/ operativ), (5) Erregernachweis Blutkultur. CBH, Cerebellar Hemorrhage; IVH, Intraventrikular Hemorrhage; n, Anzahl; a, Jahre; d, Tage; g, Gramm; SD, Standardabweichung; LA/Ao, Quotient linker Vorhof/ Aorta (Durchmesser); Bz, Blutzucker; RI, Resistance Index (A. cerebri anterior). Sofern nicht anders angegeben Kohorte n=53. Werte gerundet, t-Test/ Varianzanalyse für kontinuierliche Parameter, X²-Tets für kategoriale Parameter

Tabelle 6: Maternale, perinatale und postnatale Variablen abhängig von Nachweis einer Hirnblutung bzw. Kleinhirnblutung

Charakteristika	Low grade IVH (0-Grad I) n=32	High grade IVH (Grad II-IV) n=21	p-Wert
Alter der Mutter, Mittelwert (SD), a	31 (±5,2)	32 (±5,9)	0,609
Gestationsalter, Mittelwert (SD), Wochen+d	27+4 (±2,5)	27+1 (±1,6)	0,518
Geburtsgewicht, Mittelwert (SD), g	831 (±247)	913 (±266)	0,262
5 Minuten Apgar, Mittelwert	6	6	0,998
10 Minuten Apgar, Mittelwert	7	7	0,783
Nabelschnur pH, Mittelwert (SD)	7,28 (±0,17)	7,3 (±0,08)	0,523
Temperatur bei Geburt, Mittelwert (SD), °C	36,6 (±0,9)	36,8 (±0,8)	0,385
FiO ₂ max., Mittelwert (SD), %	0,5 (±0,28)	0,6 (0,3)	0,084
Intubationsdauer, Mittelwert (SD), d	6,4 (±8)	8 (±8)	0,495
Anzahl Intubationen, Mittelwert (SD), d	1,4 (±1,4)	1,9 (1,6)	0,265
Bz Minimum*, Mittelwert (SD), mg/dl	67 (±25)	66 (±27)	0,979
RI, Mittelwert (SD)	0,72 (±0,09)	0,68 (0,09)	0,146
Männliches Geschlecht, n (%)	16 (50)	13 (62)	0,394
Primiparität, n (%)	20 (63)	10 (48)	0,285
Mehrlingsschwangerschaft, n (%)	7 (22)	5(24)	0,869
Notsectio, n (%)	9 (28)	2 (10)	0,102
Asphyxie, n (%), n=49	2 (7)	0	0,25
Tokolyse, n (%)	14 (44)	7 (33)	0,448
Antenatale Steroidgabe zweimalig, n (%)	24 (75)	17 (76)	0,922
Maternale Infektion (1), n (%)	15 (47)	7 (33)	0,328
Amnioninfektionssyndrom (2), n (%)	9 (28)	6 (29)	0,972
Surfactantgabe zweimalig, n (%), n=52	19 (61)	16 (76)	0,261
Intubation*, n (%)	14 (45)	14 (67)	0,127
HFO, n (%), n=52	3 (10)	4 (19)	0,331
ZVK, n (%), n=49	14 (47)	9 (47)	0,962
Gabe von Natriumbikarbonat*, n (%), n=52	10 (32)	12 (57)	0,075
Hypokapnie*, n (%)	21 (68)	14 (78)	0,453
Transfusion*, n (%) (3), n=51	9 (29)	1 (5)	0,035***
Volumenbolus*, n (%), n=50	15 (48)	11 (58)	0,514
Hydrocortison postnatal, n (%), n=51	3 (10)	2 (10)	0,97
Katecholamine, n (%), n=51	7 (23)	8 (40)	0,183
Coffeincitrat, n (%), n=52	31 (97)	20 (100)	0,425
Theophyllin, n (%), n=51	14 (45)	11 (55)	0,493
Analgesedierung*, n (%), n=52	20 (65)	10 (48)	0,226
Doxapram*, n (%), n=51	4 (13)	0	0,094
Kardiale Pathologie, n (%) (4), n=52	16 (50)	8 (40)	0,482
LA/ Ao > 1,5, n (%), n=39	14 (56)	11 (79)	0,159
Enterokolitis, n (%)	0	5 (24)	0,004**

Charakteristika	Low grade IVH (0-Grad I) n=32	High grade IVH (Grad II-IV) n=21	p-Wert
Sepsis, (5), n (%)	16 (50)	11 (52)	0,865
Antibiotische Therapie			
> 8 Tage, n (%)	15 (48)	13 (65)	0,244
Hirnblutung, n (%)	n.b.	n.b.	n.b.

* innerhalb von 72 h postnatal, ** Phi > 0,3 (mittlerer Effekt), *** Phi < 0,3 (schwacher Effekt), (1) Fieber bzw. steigende Entzündungsparameter, (2) wenn antibiotisch behandelt, auch bei Verdacht auf Infekt, (3) Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK) oder Fresh Frozen Plasma (FFP), (4) interventionsbedürftig (Ibuprofen-Therapie/ operativ), (5) Erregernachweis Blutkultur. CBH, Cerebellar Hemorrhage; IVH, Intraventrikular Hemorrhage; n, Anzahl; a, Jahre; d, Tage; g, Gramm; SD, Standardabweichung; LA/Ao, Quotient linker Vorhof/ Aorta (Durchmesser); Bz, Blutzucker; RI, Resistance Index (A. cerebri anterior). Sofern nicht anders angegeben Kohorte n=53. Werte gerundet, t-Test/ Varianzanalyse für kontinuierliche Parameter, X²-Tets für kategorische Parameter

Tabelle 7: Maternale, perinatale und postnatale Variablen abhängig vom Ausmaß der Hirnblutung

3.3.2 Einfluss der perinatalen Charakteristika auf das Blutungsrisiko

Anhand eines Random Forest Modells wurde der Einfluss der unterschiedlichen perinatalen Charakteristika auf die Klassifizierung der Groß- bzw. Kleinhirnblutungen untersucht. Dabei gibt die Balkenlänge jeweils an, wie wichtig ein Parameter für den Klassifikationsprozess war.

Allen voran war der 5 Minuten Apgar Wert bei der Klassifizierung der Großhirnblutungen, aber neben weiteren Faktoren auch bei der Klassifizierung der Kleinhirnblutungen ausschlaggebend (Abbildungen 8-11). Sowohl bei der Einteilung der supra- als auch der infratentoriellen Blutungen nach Schweregrad galten die Faktoren Geburtsgewicht, Körpertemperatur bei Übernahme in die Kinderklinik und Anzahl der Intubationen als wichtige Kriterien. Bei den Großhirnblutungen galt der RI Score der ersten Ultraschalluntersuchung als zusätzlicher Einflussfaktor zur Unterscheidung, ob und in welchem Umfang eine Blutung vorlag (siehe Abbildung 10),

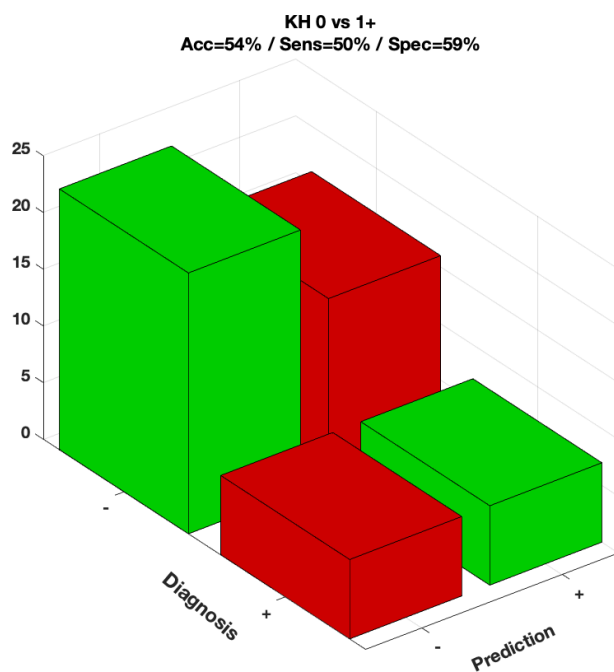
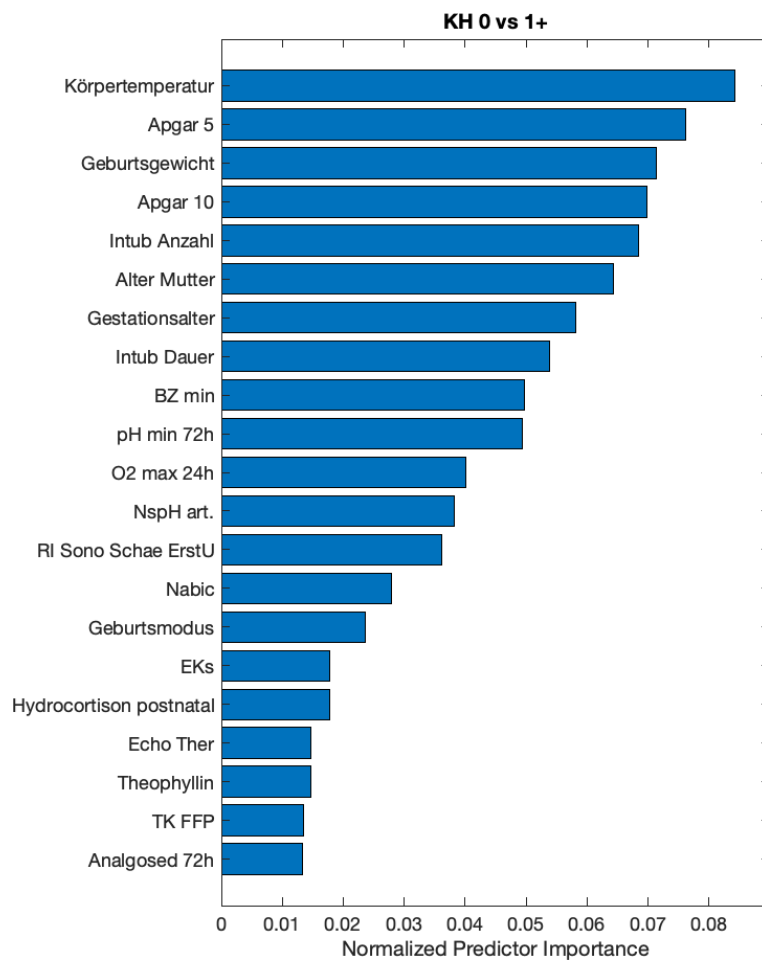


Abb. 8: Random Forest Modell Kleinhirnblutung ja vs. nein

Legende siehe Abbildung 11

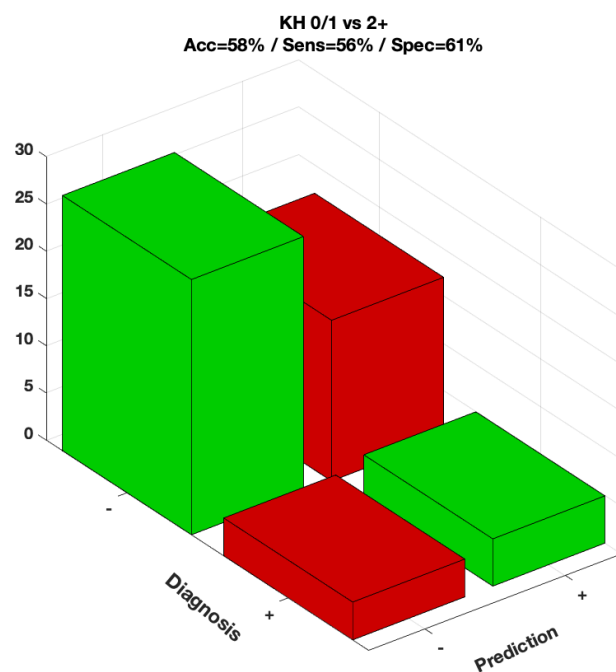
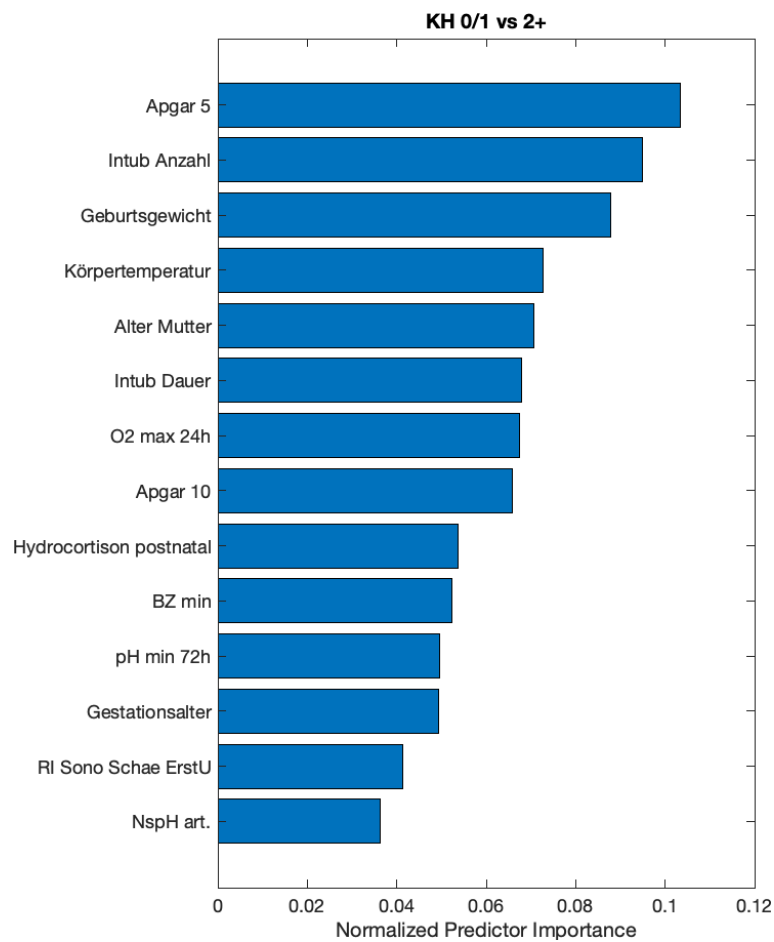


Abb. 9: Random Forest Modell Kleinhirnblutung hochgradig vs. niedriggradig

Legende siehe Abbildung 11

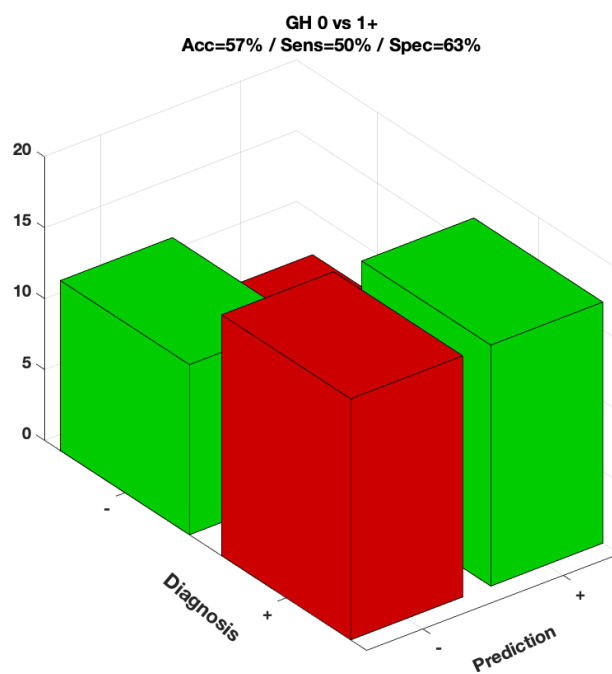
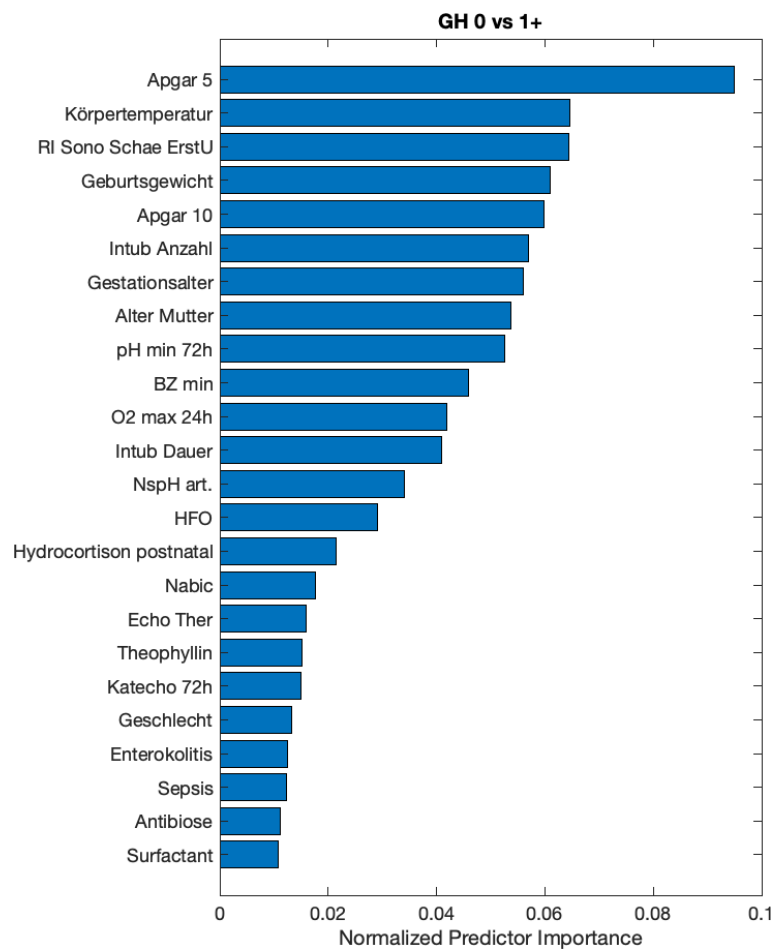


Abb. 10: Random Forest Modell Großhirnblutung ja vs. nein

Legende siehe Abbildung 11

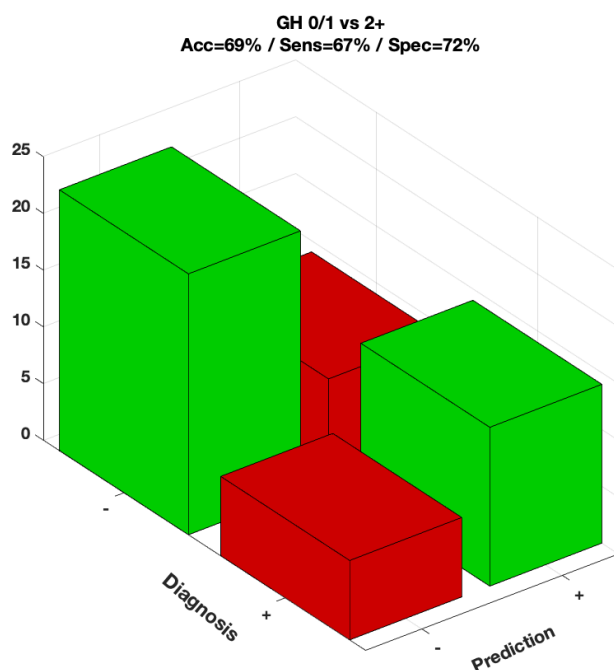
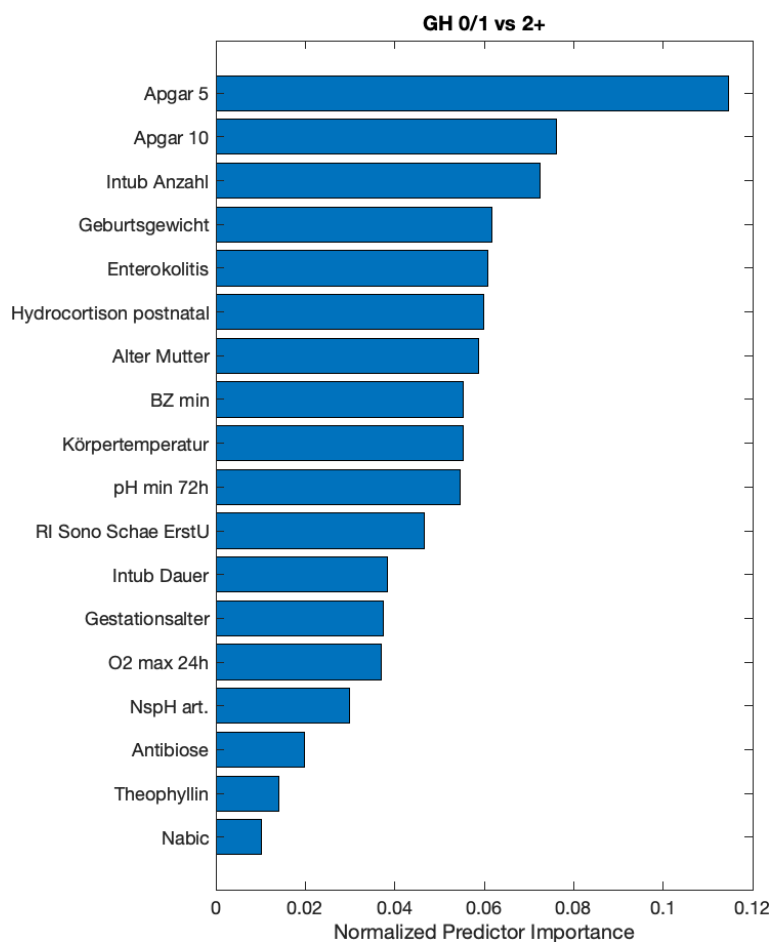


Abb. 11: Random Forest Modell Großhirnblutung hochgradig vs. niedriggradig

Zu Abbildungen 8-11: Balkenstärke entspricht Bedeutung der Variable bei Gruppierung. KH, Kleinhirnblutung; GH, Großhirnblutung; Acc, *Accuracy*; Sens, *Sensitivity*; Spec, *Specificity*; Apgar 5, Apgar Score 5. Lebensminute; Apgar 10, Apgar Score 10. Lebensminute; Intub Anzahl, Anzahl der Intubationen; Intub Dauer, Gesamtdauer der Intubationen; Bz, Blutzucker; O₂ max, maximale Sauerstoffzufuhr; NspH art., arterieller Nabelschnur-pH; RI Sono Schae ErstU, Resistance Index (A. cerebri anterior) der ersten sonographischen Schädeluntersuchung; Nabic, Natriumbikarbonatgabe;

EKs, Gabe Erythrozytenkonzentrate; Echo Ther, therapiebedürftiger echokardiographischer Befund; TK FFP, Gabe Thrombozytenkonzentrat bzw. *Fresh Frozen Plasma*; Analgosed 72 h, Analgosedierung innerhalb der ersten 72 Lebensstunden.

3.3.3 Folgen der Hirn- und Kleinhirnblutungen

Tabelle 8 fasst postnatale Charakteristika in Bezug auf eine vorliegende Kleinhirnblutung bzw. höhergradige Hirnblutung zusammen. Die Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Hörtest, Sauerstoff- oder Monitorbedarf sowie Shunt Versorgung bei den Patienten mit Hirnläsionen ist tendenziell höher. Bei vier Patienten innerhalb der Kohorte war eine dauerhafte Liquorableitung mittels VP-Shunt notwendig, bei allen wurde zuvor eine Großhirnblutung nachgewiesen. Die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer VP-Shunt Versorgung ist bei allen Patienten mit Hirnblutung im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutend größer.

Charakteristika	Grad 3 oder 4 IVH (n=13) OR (95% CI)	CBH (n= 14) OR (95% CI)
Krampfanfall	0,75 (0,115-4,898)	0,567 (0,06-5,353)
Auffälliger Hörtest vor Entlassung	2,143 (0,411-11,168)	2,381 (0,606-9,353)
Interventionsbedürftiger Augenbefund	0,586 (0,432-0,796)	0,729 (0,074-7,181)
Krankenhausaufenthalt > 40. SSW	0,722 (0,142-3,67)	1,481 (0,368-5,969)
O ₂ Bedarf bei Entlassung	1,636 (0,093-28,904)	3,167 (0,184-54,568)
Monitor bei Entlassung	1,778 (0,295-10,719)	2,857 (0,715-11,41)
VP-Shunt Versorgung	1,182 (0,937-1,49)	3,083 (0,391-24,32)

	Hirnblutung (n=34) OR (95% CI)
VP-Shunt Versorgung	1,133 (1,002-1,281)

Tabelle 8: Klinische Folgen Hirn-/ Kleinhirnblutung

OR, Odds Ratio; CI, Konfidenzintervall; n, Anzahl; IVH, Intraventricular Hemorrhage; CBH, Cerebellar Hemorrhage; O₂, Sauerstoff; VP-Shunt, Ventriculo-peritoneal-Shunt).

3.4 Bayley Untersuchung

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es einen Zusammenhang herzustellen zwischen Hirnläsionen in den ersten Lebenstagen und der langfristigen neurologischen Entwicklung. Von unserer ursprünglichen Kohorte (n=53) erschienen 43 Patienten zur Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 6 Monaten, 31 Patienten im korrigierten Alter von 12 Monaten und 29 ehemalige Frühgeborene zur Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 20-24 Monaten (siehe Abbildung 2 und 3).

Bei den untersuchten Patienten zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Untersuchungen der mentalen Entwicklung nach 6 und 24 Monaten (Abbildung 12). Die motorische Entwicklung zu den Zeitpunkten 6 und 24 Monate korreliert tendenziell miteinander (Abbildung 13).

Als international vergleichbarer Standard gilt die Bayley Untersuchung im korrigierten Alter von 20-24 Lebensmonaten. Es wurde im Folgenden untersucht, inwieweit eine Hirnblutung bzw. Kleinhirnblutung zu einer langfristigen eingeschränkten psychomotorischen und mentalen Entwicklung beiträgt. Dazu wurde der Untersuchungszeitpunkt im korrigierten Alter von zwei Jahren betrachtet.

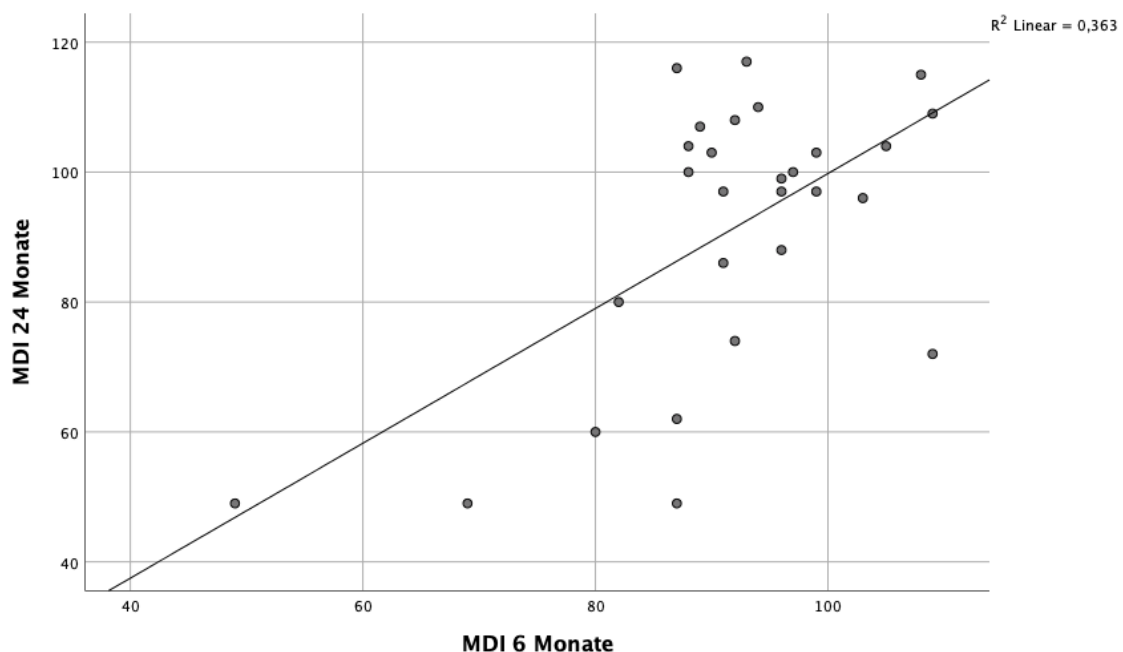


Abb. 12: Zusammenhang MDI 6 und 24 Monate

Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,01 signifikant (zweiseitige Testung, $p = 0,001$, $r > 0,5$). MDI, Mentaler Entwicklungsindex.

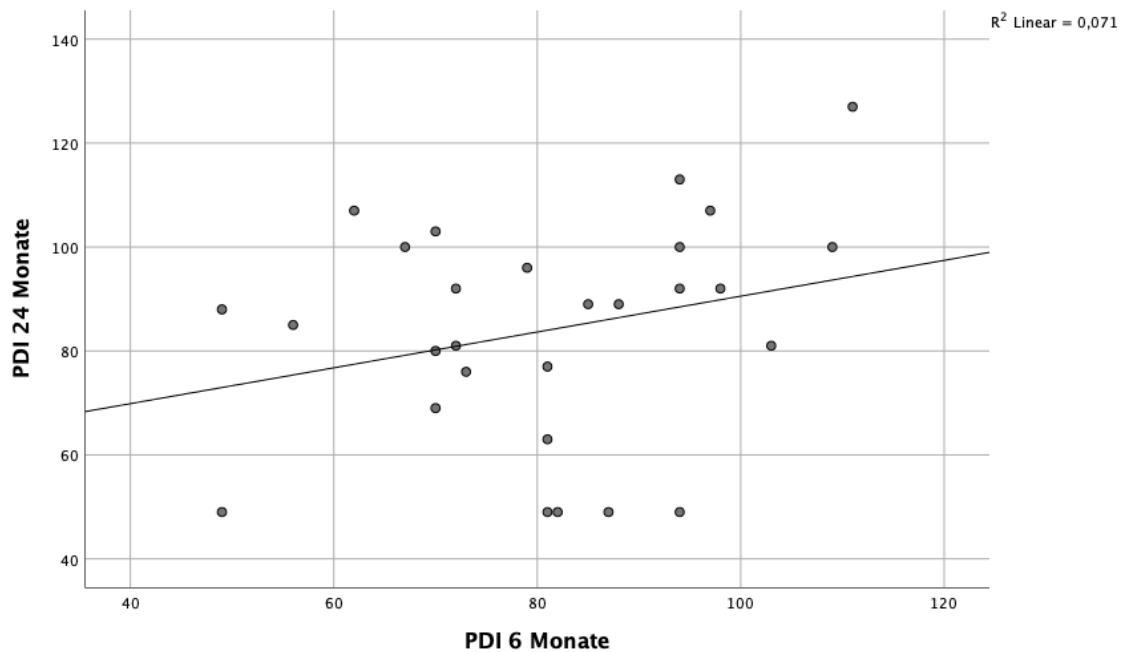


Abb. 13: Zusammenhang PDI 6 und 24 Monate

Korrelation ohne statistische Signifikanz (zweiseitige Testung, $p > 0,05$). PDI, Psychomotorischer Entwicklungsindex.

Tabelle 9 und Abbildungen 14-18 geben die Durchschnittswerte der Bayley Nachuntersuchung, unterteilt nach Ausmaß der nachgewiesenen Hirnläsionen, wieder. Dabei zeigt sich, dass eine hochgradige Hirn- und Kleinhirnblutung (Grad II-IV) durchschnittlich mit einem geringerem Bayley Index assoziiert ist. Ebenso veranschaulichen die Boxplots und Scattered Plots der Grafiken 18-29, dass Patienten mit Läsionen des Groß- oder des Kleinhirns einen schlechteren Bayley Index erzielen.

Als Minimalwert galt bei unserer Untersuchung der Wert 49. In der Literatur gilt der Wert 100 als Durchschnittswert für MDI und PDI, die Standardabweichung liegt bei 15, ein MDI bzw. PDI Wert unter 70 gilt als schwerwiegende Abweichung (> 2 SD). Eine solch schwere Abweichung ließ sich im Rahmen der psychomotorischen Beurteilung durchschnittlich sowohl bei Patienten mit hochgradiger Hirnblutung (Mittelwert 69) als auch mit hochgradiger Kleinhirnblutung (Mittelwert 67) statistisch signifikant gegenüber den Vergleichsgruppen nachweisen (Tabelle 9).

55% der Patienten mit hochgradiger supratentorieller Blutung erzielten einen $PDI < 70$, im Vergleich dazu nur ein Patient (6%) ohne Großhirnblutung. Der Mittelwert der mentalen Testung in der Gruppe IVH II-IV lag mit 80 eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt.

Ebenso wichen die Patienten mit hochgradiger Kleinhirnblutung mit einem MDI Durchschnittswert von 75 mehr als eine Standardabweichung vom allgemeinen Durchschnitt

ab, die Vergleichsgruppe mit niedriggradiger Kleinhirnläsion erzielte einen MDI Durchschnittswert von 94. Statistisch signifikant zeigte sich eine Abweichung bei der psychomotorischen Entwicklung: 50% der Patienten mit hochgradiger Kleinhirnblutung erreichten eine deutliche Abweichung vom Durchschnitt (Mittelwert < 70), im Vergleich dazu nur 17% mit niedriggradiger Kleinhirnblutung.

Betrachtet man die in den Boxplots dargestellten Quartilen, ergibt sich für die Patienten mit nachgewiesener Blutung sowohl ein niedrigerer Wert in der psychomotorischen als auch in der mentalen Testung. Es zeigt sich darüber hinaus, dass der Median des psychomotorischen Scores mit einem Wert unter 70 sowohl bei den Patienten mit höhergradiger Hirnblutung als auch bei jenen mit höhergradiger Kleinhirnblutung deutlich vom Gesamtdurchschnitt abweicht im Sinne einer stark beeinträchtigten Entwicklung (Abbildung 15, 17).

3.4.1 Bayley Outcome im Alter von zwei Jahren (Mittelwerte)

	IVH 0	IVH I	IVH II	IVH III	IVH IV	<i>p</i>	Grad 0-I	Grad II-IV	<i>p</i>	gesamt
MDI Mittelwert	95	98	70	83	82	0,373	96	80	0,05	90
SD	22	16	14	48	19		19	22		21
Anzahl < 70	2	1	1	1	1		3 (17%)	3 (27%)		6
Anzahl ≥ 70	8	7	1	1	6		15 (83%)	8 (73%)		23
PDI Mittelwert	96	90	73	75	66	0,029	93	69	0,001	84
SD	22	8	5	36	18		17	19		21
Anzahl < 70	1	0	1	1	4		1 (6%)	6 (55%)		7
Anzahl ≥ 70	9	8	1	1	3		17 (94%)	5 (45%)		22

	CBH 0	CBH I	CBH II	CBH III	CBH IV	<i>p</i>	Grad 0-I	Grad II-IV	<i>p</i>	gesamt
MDI Mittelwert	94	93	49	n.b.	88	0,033	94	75	0,054	90
SD	20	22	0	n.b.	14		20	23		21
Anzahl < 70	3	1	2	0	0		4 (17%)	2 (33%)		6
Anzahl ≥ 70	16	3	0	0	4		19 (83%)	4 (67%)		23
PDI Mittelwert	88	90	65	n.b.	68	0,156	88	67	0,021	84
SD	21	8	22	n.b.	22		19	20		21
Anzahl < 70	4	0	1	0	2		4 (17%)	3 (50%)		7
Anzahl ≥ 70	15	4	1	0	2		19 (83%)	3 (50%)		22

Tabelle 9: Mittelwerte Bayley Untersuchung im Alter von zwei Jahren

Unterteilung nach Ausmaß der Hirn- bzw. Kleinhirnblutung. Kreuztabelle für Anzahl Fälle pro Gruppe, Varianzanalyse für Mittelwerte, gerundet auf ganze Zahlen. IVH, Intraventricular Hemorrhage; CBH, Cerebellar Hemorrhage; MDI, Mentaler Entwicklungsindex; PDI, Psychomotorischer Entwicklungsindex; SD, Standardabweichung. $p < 0,05$ signifikant.

3.4.2 Balkendiagramme Mittelwerte: MDI und PDI abhängig von Hirnblutung/ Kleinhirnblutung

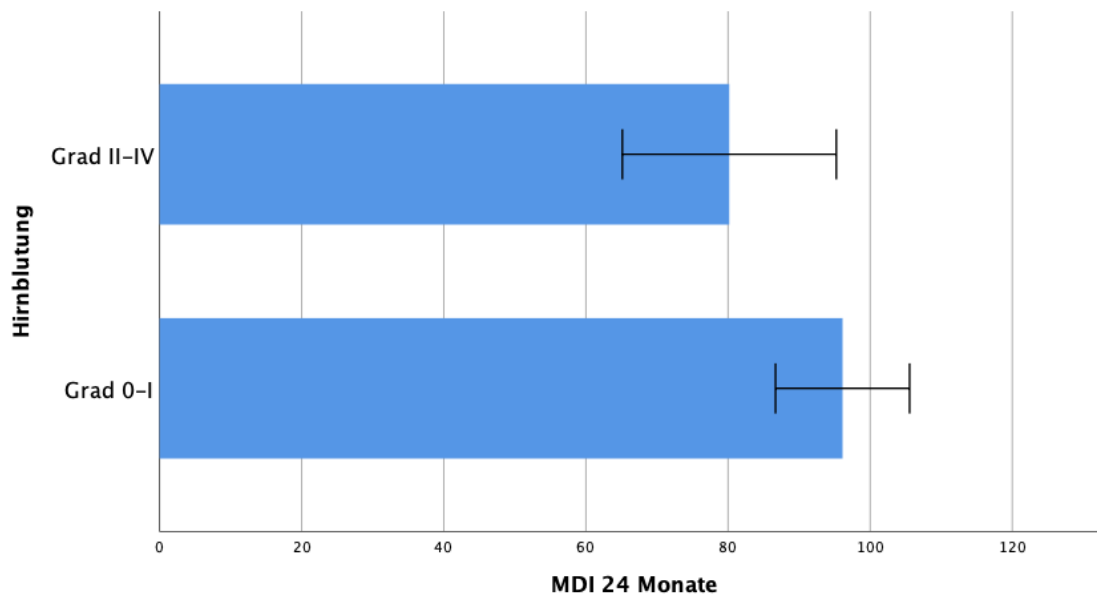


Abb. 14: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley MDI Hirnblutung

MDI, Mentaler Entwicklungsindex. Einteilung Hirnblutung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern.

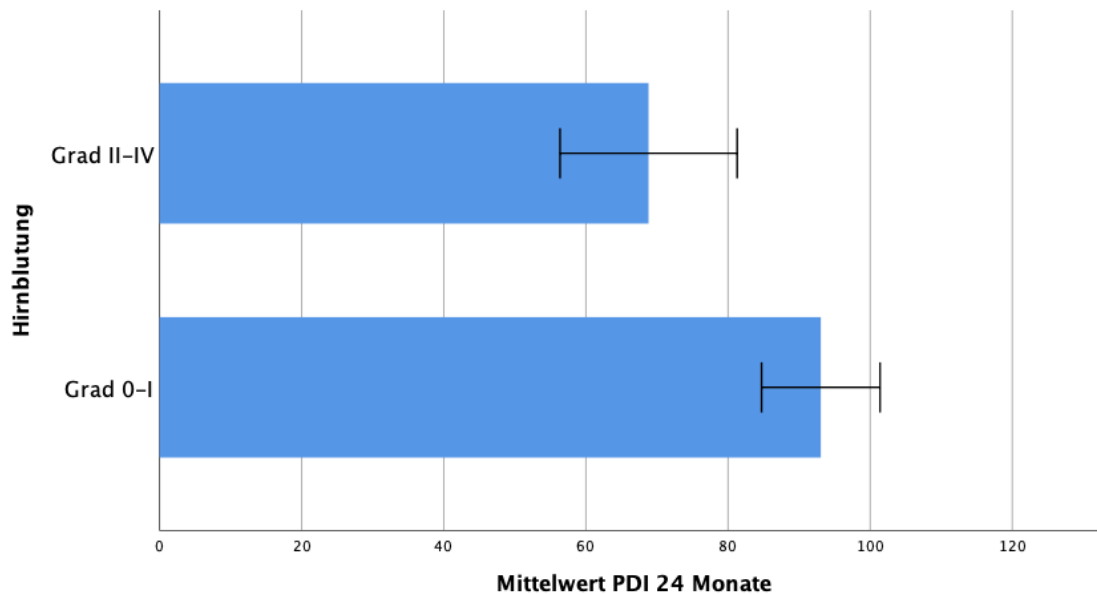


Abb. 15: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley PDI Hirnblutung

PDI, Psychomotorischer Entwicklungsindex. Einteilung Hirnblutung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern.

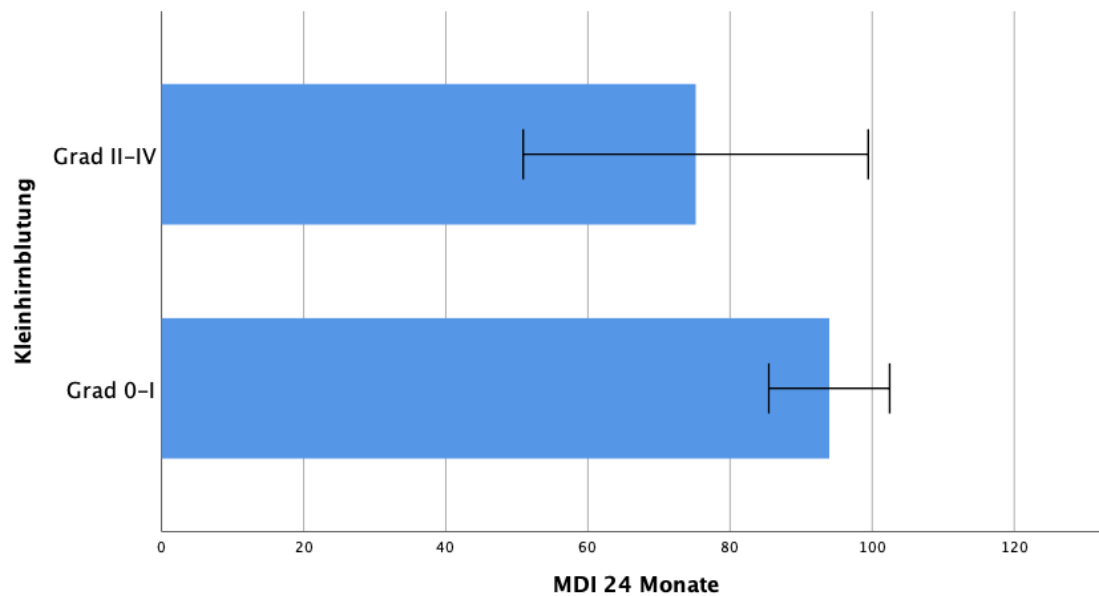


Abb. 16: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley MDI Kleinhirnblutung

MDI, Mentaler Entwicklungsindex. Einteilung Hirnblutung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern.

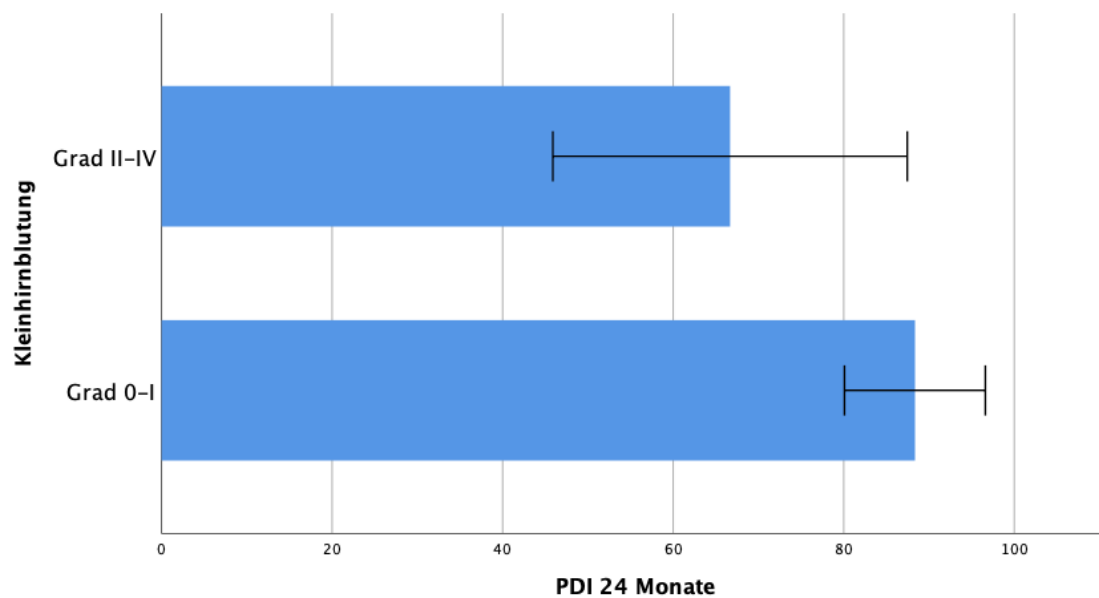


Abb. 17: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervall Bayley PDI Kleinhirnblutung

PDI, Psychomotorischer Entwicklungsindex. Einteilung Hirnblutung anhand von magnetresonanztomographischen Bildern.

3.4.3 Boxplots: Mentaler und Psychomotorischer Entwicklungsindex abhängig von Hirnblutung/ Kleinhirnblutung

	IVH	Gültig	Fehlend	Gesamt
MDI 24 Monate	nein	10 (52,6%)	9 (47,4%)	19 (100%)
	ja	19 (55,9%)	15 (44,1%)	34 (100%)

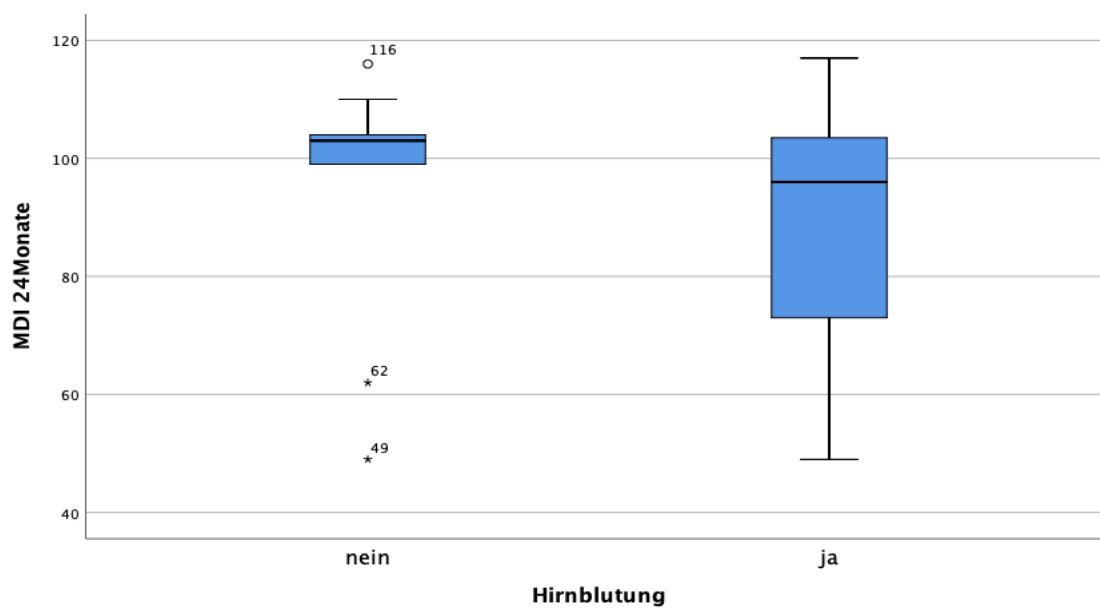


Abb. 18: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von Hirnblutung (IVH)

	IVH	Gültig	Fehlend	Gesamt
MDI 24 Monate	Grad 0-I	18 (56,3%)	14 (43,8%)	32 (100%)
	Grad II-IV	11 (52,4%)	10 (47,6%)	21 (100%)

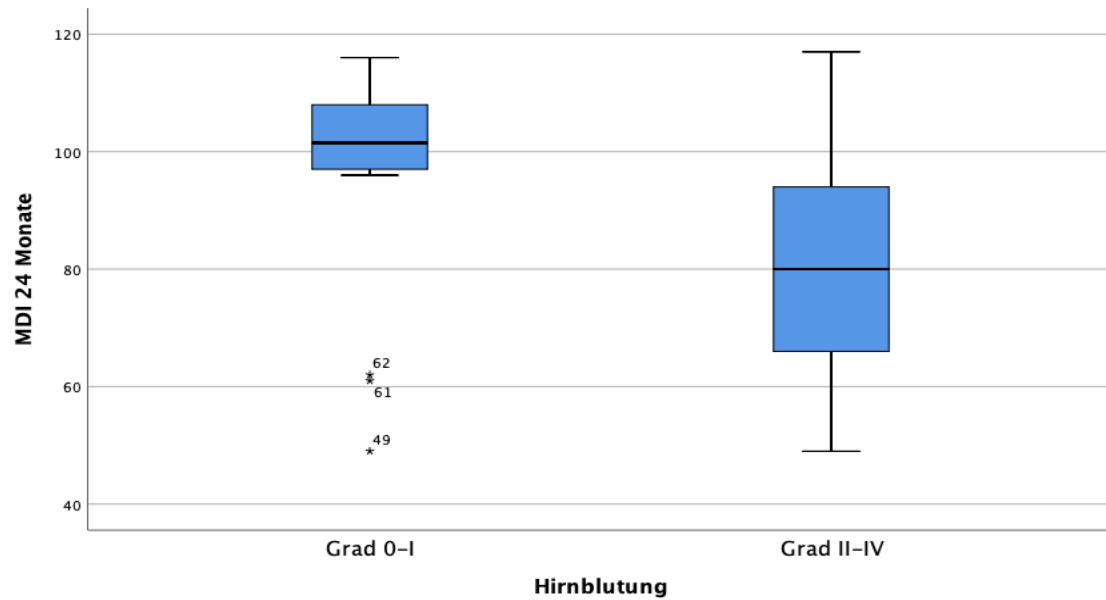


Abb. 19: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Hirnblutung (IVH)

	IVH	Gültig	Fehlend	Gesamt
PDI 24 Monate	nein	10 (52,6%)	9 (47,4%)	19 (100%)
	ja	19 (55,9%)	15 (44,1%)	34 (100%)

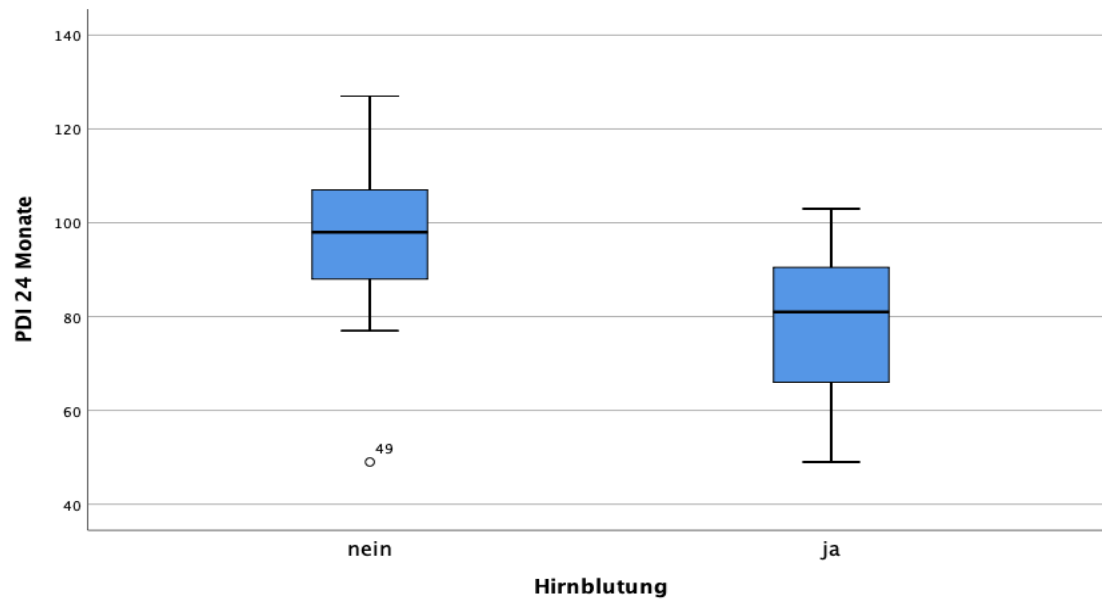


Abb. 20: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von Hirnblutung (IVH)

	IVH	Gültig	Fehlend	Gesamt
PDI 24 Monate	Grad 0-I	18 (56,3%)	14 (43,8%)	32 (100%)
	Grad II-IV	11 (52,4%)	10 (47,6%)	21 (100%)

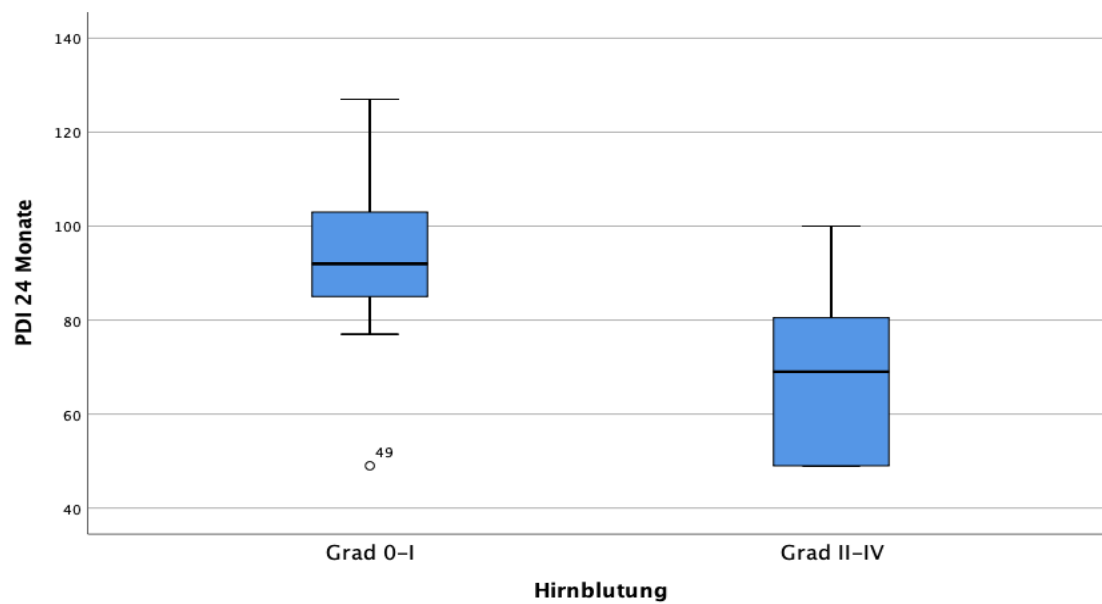


Abb. 21: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Hirnblutung (IVH)

	CBH	Gültig	Fehlend	Gesamt
MDI 24 Monate	nein	19 (48,7%)	20 (51,3%)	39 (100%)
	ja	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)

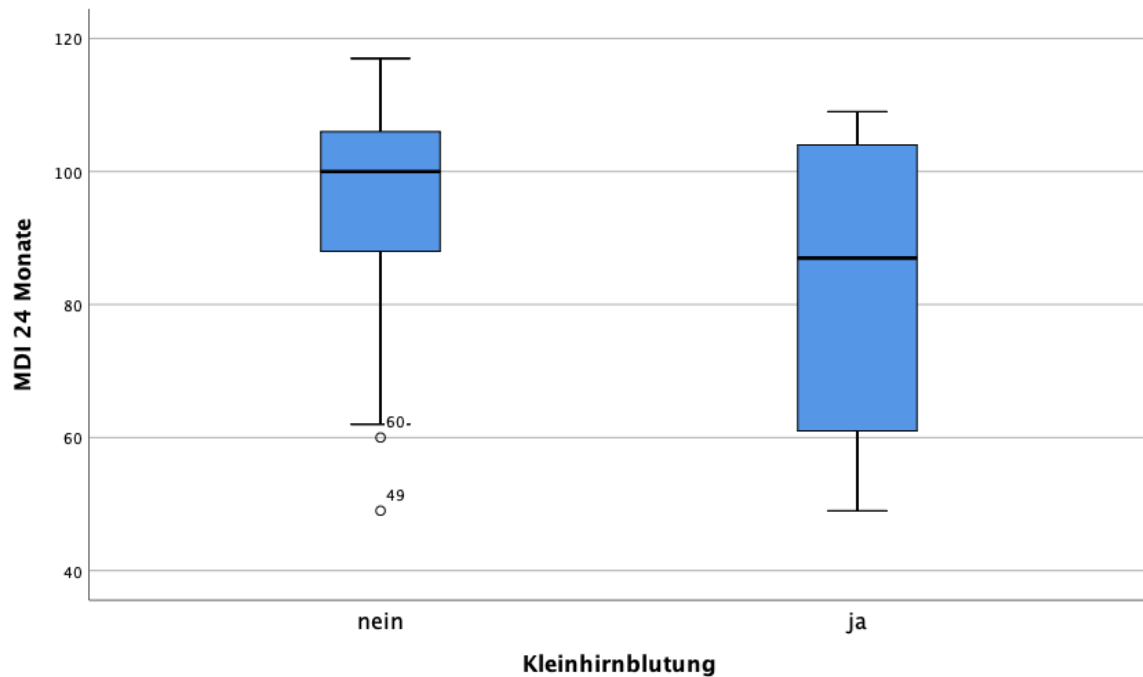


Abb. 22: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von Kleinhirnblutung (CBH)

	IVH	Gültig	Fehlend	Gesamt
MDI 24 Monate	Grad 0-I	23 (52,3%)	21 (47,7%)	44 (100%)
	Grad II-IV	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)

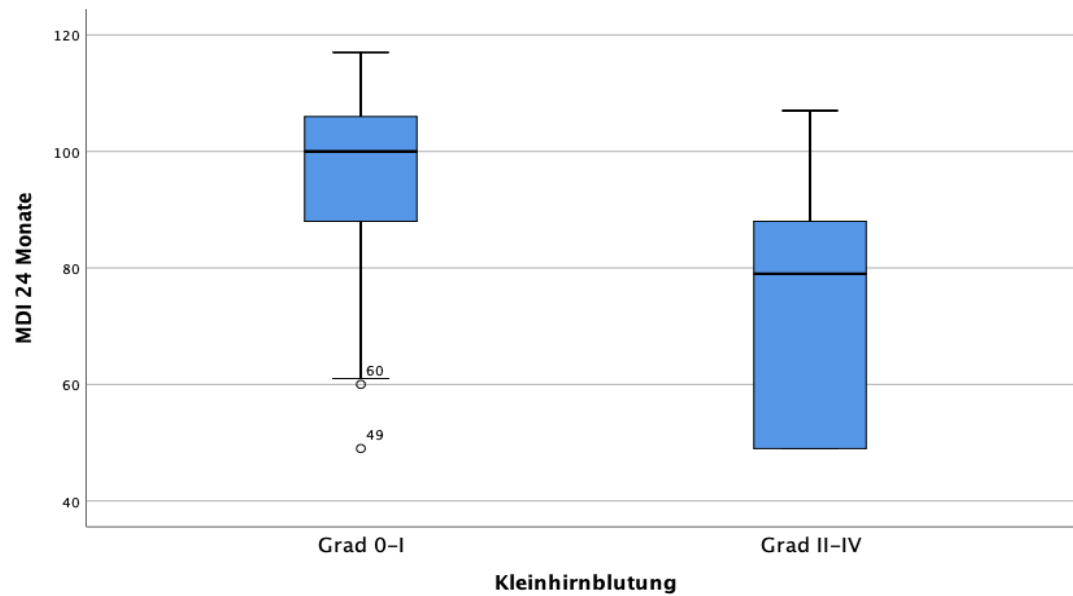


Abb. 23: Boxplot Mentaler Entwicklungsindex (MDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Kleinhirnblutung (CBH)

	CBH	Gültig	Fehlend	Gesamt
PDI 24 Monate	nein	19 (48,7%)	20 (51,3%)	39 (100%)
	ja	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)

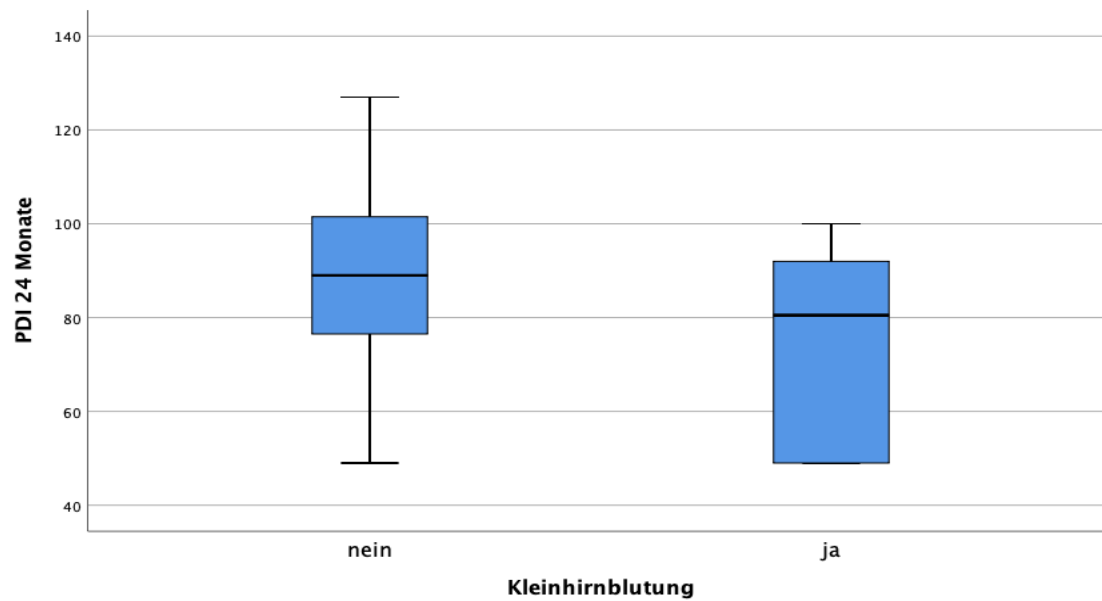


Abb. 24: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von Kirnhirnblutung (CBH)

	ICH	Gültig	Fehlend	Gesamt
PDI 24 Monate	Grad 0-I	23 (52,3%)	21 (47,7%)	44 (100%)
	Grad II-IV	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)

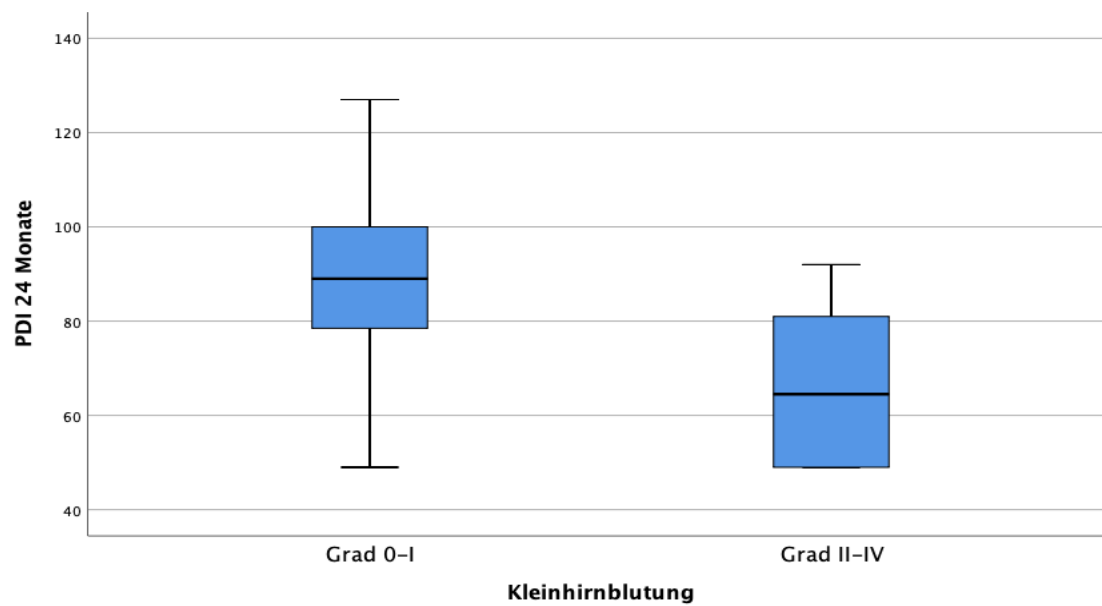


Abb. 25: Boxplot Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) abhängig von niedriggradiger oder hochgradiger Kleinhirnblutung (CBH)

3.4.4 Grafische Darstellung der Bayley Untersuchungsergebnisse im Alter von zwei Jahren als Scatterplot, unterteilt nach Hirn-/ Kleinhirnblutung

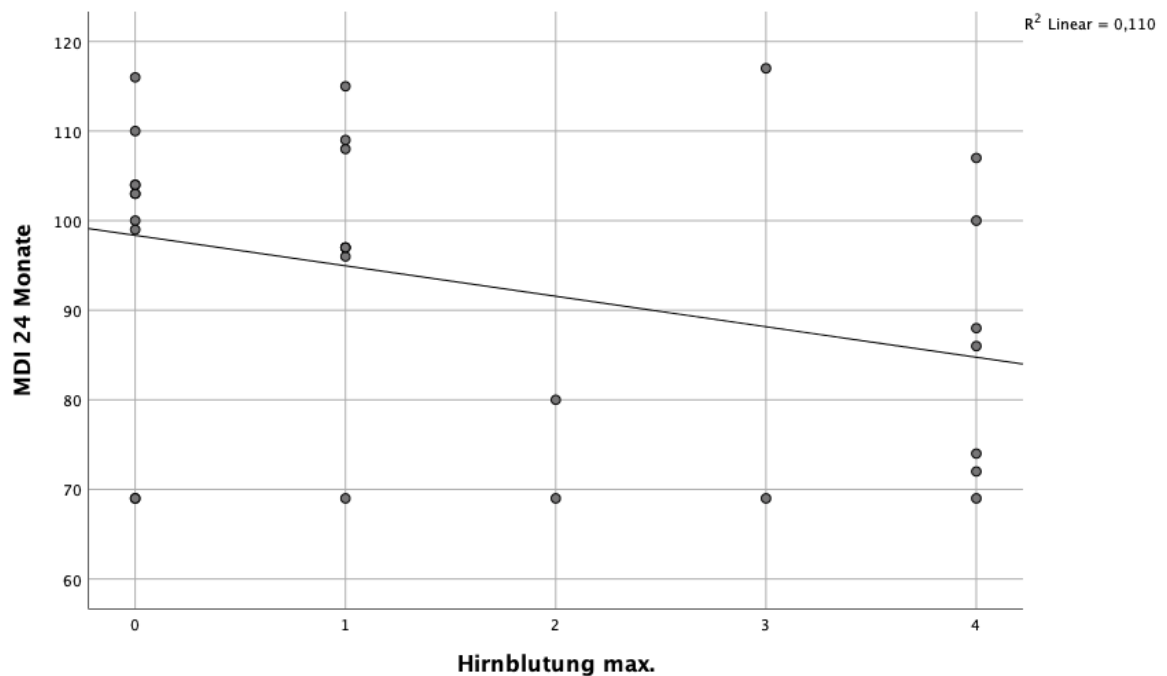


Abb. 26: Scatterplot MDI (Mentaler Entwicklungsindex) unterteilt nach Hirnblutung

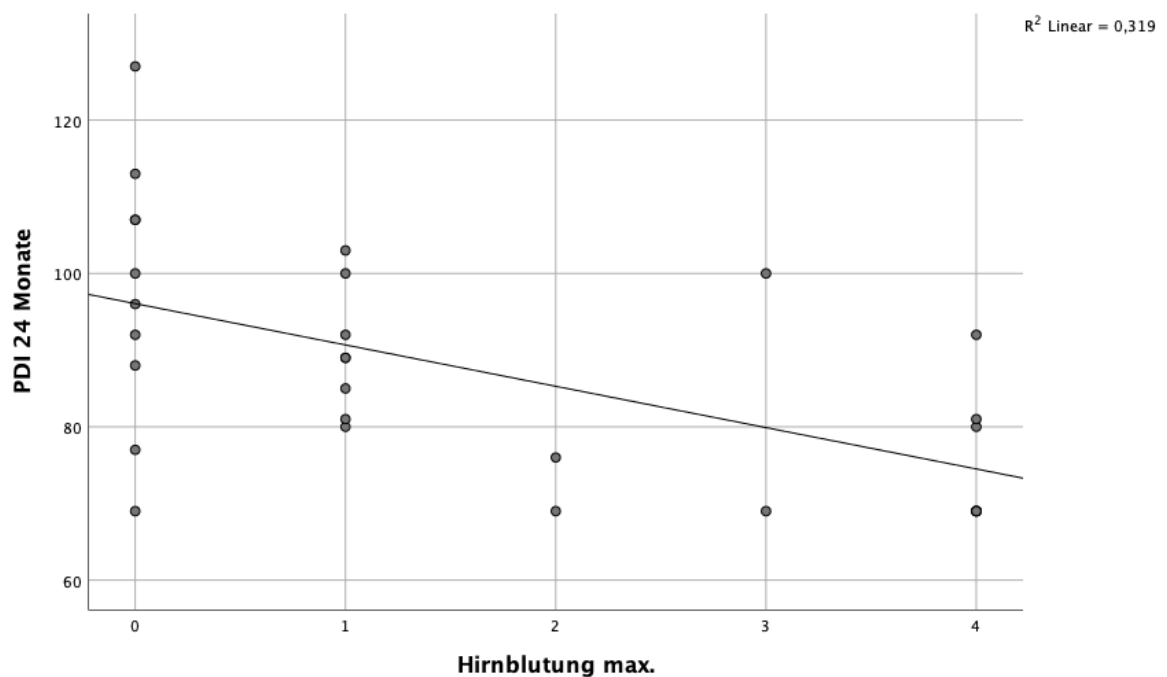


Abb. 27: Scatterplot PDI (Psychomotorischer Entwicklungsindex) unterteilt nach Hirnblutung

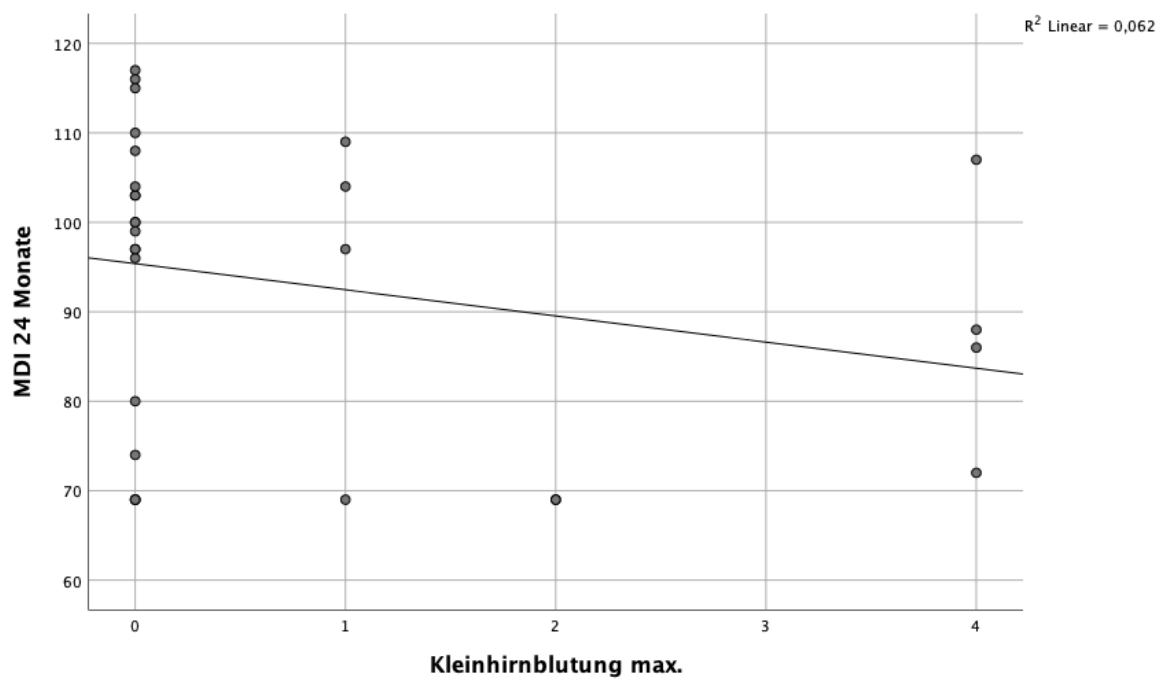


Abb. 28: Scatterplot MDI (Mentaler Entwicklungsindex) unterteilt nach Kleinhirnblutung

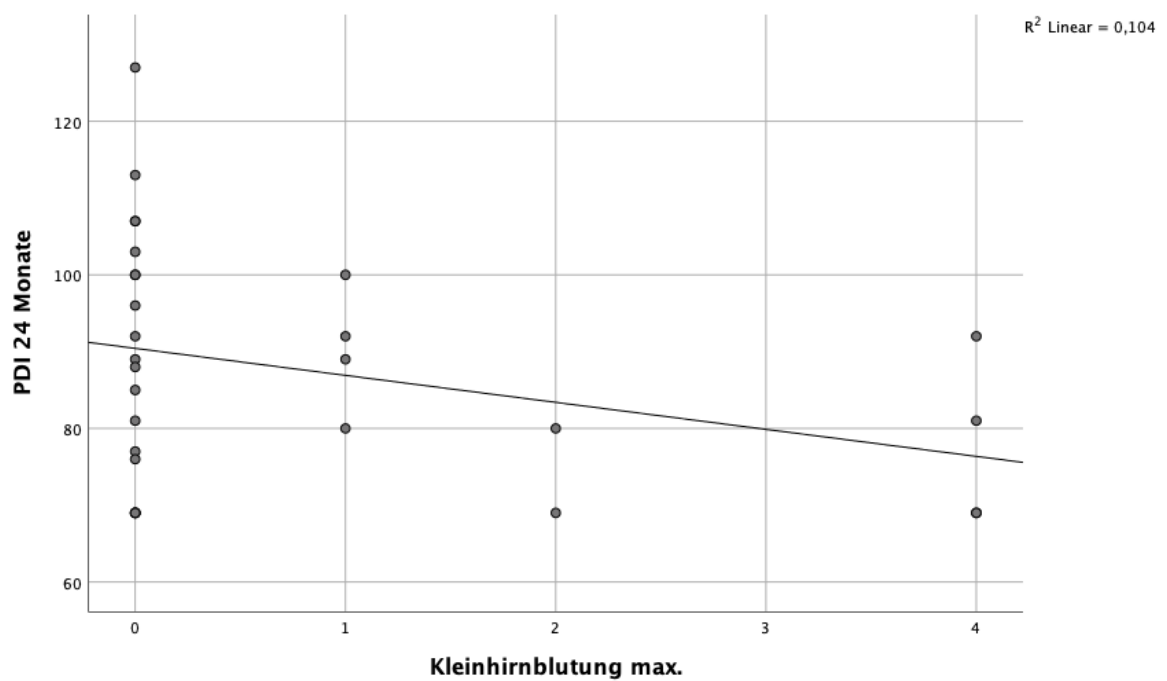


Abb. 29: Scatterplot PDI (Psychomotorischer Entwicklungsindex) unterteilt nach Kleinhirnblutung

3.4.5 Konfidenzintervall der Differenzen

Um die Mittelwertdifferenz der Grundgesamtheit besser schätzen zu können, wurde weiterhin das Konfidenzintervall der Differenzen analysiert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich insbesondere bei der psychomotorischen Testung im Vergleich hochgradige vs. niedriggradige Hirn-/ Kleinhirnblutung (Abbildung 30-31, Tabelle 10-11).

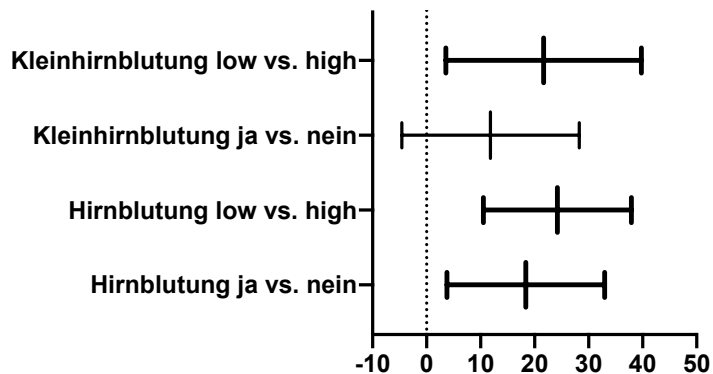


Abb. 30: 95% Konfidenzintervall der Differenzen

Mittelwertvergleich Psychomotorisches Outcome; low, Grad 0/ I Blutung; high, Grad II-IV Blutung.

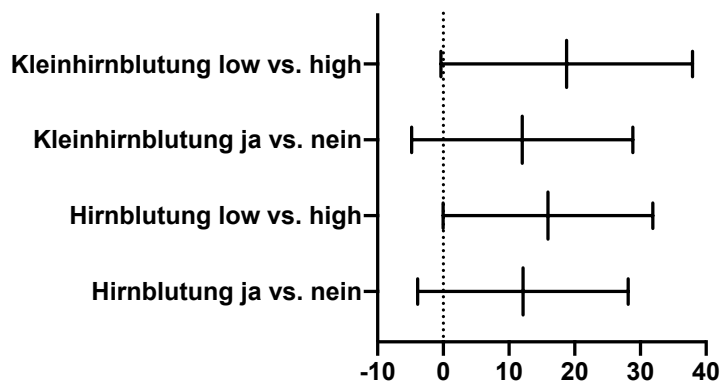


Abb. 31: 95% Konfidenzintervall der Differenzen

Mittelwertvergleich Mentales Outcome; low, Grad 0/ I Blutung; high, Grad II-IV Blutung.

Differenz der Stufen	Differenz der Mittelwerte	SE der Differenz	95%-KI	t-Wert	p-Wert (zweiseitig)
Hirnblutung ja vs. nein	18,375	7,118	(3,77; 32,98)	2,581	0,016
Hirnblutung low vs. high	24,237	6,679	(10,534; 37,941)	3,629	0,001
Kleinhirnblutung ja vs. nein	11,847	7,997	(-4,562; 28,257)	1,481	0,15
Kleinhirnblutung low vs. high	21,681	8,821	(3,583; 39,78)	2,458	0,021

Tabelle 10: Konfidenzintervall der Differenzen der Psychomotorischen Entwicklung

Psychomotorischer Entwicklungsindex (PDI) im korrigierten Alter von zwei Jahren; low, Grad 0-I Blutung; high, Grad II-IV Blutung; SE, Standardfehler der Differenz; 95%-KI, 95% Konfidenzintervall.

Differenz der Stufen	Differenz der Mittelwerte	SE der Differenz	95%-KI	t-Wert	p-Wert (zweiseitig)
Hirnblutung ja vs. nein	12,144	7,809	(-3,878; 28,166)	1,555	0,132
Hirnblutung low vs. high	15,929	7,771	(-0,016; 31,875)	2,05	0,05
Kleinhirnblutung ja vs. nein	12,011	8,209	(-4,833; 28,854)	1,463	0,155
Kleinhirnblutung low vs. high	18,79	9,331	(-0,355; 37,935)	2,014	0,054

Tabelle 11: Konfidenzintervall der Differenzen der Mentalen Entwicklung

Mentaler Entwicklungsindex (MDI) im korrigierten Alter von zwei Jahren; low, Grad 0-I Blutung; high, Grad II-IV Blutung; SE, Standardfehler der Differenz; 95%-KI, 95% Konfidenzintervall.

4 Diskussion

Betrachtet man alle Geburten weltweit, so kommen schätzungsweise 11% der Neugeborenen als Frühgeborene zur Welt, etwa 5% davon sogar als extrem Frühgeborene (EPT) [69]. Dank verbesserter neonataler Versorgungsmöglichkeiten, dem Einsatz von antenatalen Steroiden und Surfactant sowie der daraus resultierenden stabileren Atem- und Kreislautsituation ist die Überlebensrate der Frühgeborenen, insbesondere aber auch der extrem Frühgeborenen, in den letzten zwei Jahrzehnten gestiegen [1]. Die Morbidität der Frühgeborenen ist zeitgleich gesunken [70].

Die zwei häufigsten Formen von Verletzungen des Gehirns Frühgeborener stellen die Hirn- und Kleinhirnblutungen dar. Der Fokus vieler bislang veröffentlichter Studien beruht auf Untersuchungen von Risikofaktoren und Auswirkungen supratentorieller Blutungen bei Frühgeborenen. Studien von Kleinhirnblutungen sind Bestandteil aktueller Forschungen bei jedoch relativ geringer Fallzahl. In der Literatur sind bislang keine einheitlichen Definitionen zu Risikofaktoren und Konsequenzen von Kleinhirnblutungen bei ehemaligen Frühgeborenen beschrieben.

Ziel unserer Studie war die Auswertung und Interpretation von Inzidenz, Risikofaktoren und neurologischen Folgen sowohl von Hirn- als auch von Kleinhirnblutungen bei ehemaligen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm, die in der Geburtsklinik der Heinrich-Heine-Universität zur Welt kamen.

4.1 Inzidenz

Hirn- und Kleinhirnblutungen bleiben weiterhin Komorbiditäten unreifer Kinder, die zusammengefasst ca. ein Drittel aller Frühgeborener betrifft [70].

Je nach Studie liegt die Inzidenz der supratentoriellen Hirnblutung Frühgeborener derzeit bei 20-25% [2, 3, 9, 30]. Die Inzidenz der Kleinhirnblutung variiert abhängig von Gestationsalter und diagnostischen Methoden zwischen 14 und 37% [49-53]. Anhand von sonographischen Untersuchungen wurde zunächst von einer deutlich geringeren Inzidenz von 2-9% ausgegangen. Durch vermehrten Einsatz kranialer MRT Untersuchungen wurden deutlich mehr Kleinhirnblutungen detektiert, sodass die Inzidenz mittlerweile mit durchschnittlich 20% beschrieben wird [7, 16, 27, 62].

Trotz verbesserter postnataler Versorgung ließ sich die Inzidenz im Gegensatz zu den vorausgehenden Jahrzehnten zuletzt nicht mehr senken. Dieses erreichte Plateau hat mutmaßlich folgende Gründe: Zum einen werden durch verbesserte diagnostische Mittel

mehr Blutungen identifiziert, die zuvor nur in Autopsiestudien detektiert wurden oder unerkannt blieben, zum anderen ist die Überlebensrate vor allem extrem Frühgeborener deutlich gestiegen. Die aktuelle Studienlage zeigt deutlich, dass ein direkter Zusammenhang zwischen einem geringen Gestationsalter bei Geburt und dem Entstehen einer Hirnblutung besteht [71].

Im Vergleich zu anderen Studien ergab sich bei unserer Arbeit eine deutlich höhere Inzidenzzahl für Hirnblutungen. Innerhalb unserer Gesamtkohorte Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm wurde bei 64% eine Großhirnblutung und bei 26% eine Kleinhirnblutung nachgewiesen. Dabei lag in 40% dieser Fälle eine höhergradige supratentorielle Blutung (Grad II-IV) und in 17% der Fälle eine höhergradige infratentorielle Blutung vor.

Gründe für die Differenzen der verschiedenen Studien liegen womöglich bei den unterschiedlichen Studiengruppen und Einschlusskriterien. In unserer Klinik wurde standardmäßig ein kraniales MRT bei ELBW durchgeführt, je nach Risikokonstellation auch bei VLBW. Daraus ergab sich innerhalb unserer Kohorte der hohe Anteil an Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 Gramm (41 von insgesamt 53 Patienten waren ELBW). Die Inzidenz von Hirnläsionen liegt bei ELBW grundsätzlich höher. Ein Anteil von 35-45% Frühgeborener mit einer nachgewiesenen Grad III oder IV IVH sind laut Bassan und Adams-Chapman et al. mit einem Geburtsgewicht unter 750 g zur Welt gekommen [32, 72].

Die von uns beschriebenen Inzidenzzahlen entsprechen nicht dem Durchschnitt aller Frühgeborener. Es gilt zu bedenken, dass die Mortalität bei Frühgeborenen grundsätzlich erhöht ist [73]. Ein vorzeitiges Versterben vor Anfertigung einer MRT Aufnahme führte zum Ausschluss aus unserer Studie, daher bleiben Aussagen über Hirnblutungen dieser Patienten unbekannt. Zudem sind unreife Neugeborene vulnerabel gegenüber Komorbiditäten (z.B. Meningitis) oder sind für eine MRT Aufnahme in Sedierung klinisch nicht stabil genug, sodass sie ebenfalls aus unserer Studie ausgeschlossen wurden. Diese unreifen und besonders kranken Frühgeborenen sind gleichzeitig prädestiniert für höhergradige Hirnblutungen [27, 52]. Insofern spielen viele Confounder eine Rolle bei der Selektion der Untersuchungsgruppen, die einen Einfluss auf die Inzidenz haben.

4.2 Bildgebende Diagnostik

Die Inzidenz der Kleinhirnblutung variiert abhängig von der Untersuchungsmethode sehr stark zwischen 5% und 37% [49, 50, 52]. Ursprünglich wurden bei nur etwa zwei Prozent der Frühgeborenen sonographisch Kleinhirnblutungen diagnostiziert. Die Nutzung der hinteren Seitenfontanelle als Schallfenster zur Beurteilung der Fossa posterior verbesserte die Beurteilungsmöglichkeit des Kleinhirns bereits [60, 61].

Durch den zusätzlichen Einsatz von MRT Diagnostik können vermehrt Pathologien detektiert werden. Hieraus ergeben sich deutlich höhere Inzidenzen der Kleinhirnblutungen von 15-20% je nach Kohorte [52, 62], einzelne Studien wie die von Parodi et al. geben deutlich höhere Inzidenzen von 37% an [49].

Größere intraventrikuläre Blutungen und Kleinhirnblutungen können sonographisch gut dargestellt werden, insbesondere bei Anwendung eines geeigneten Schallfensters [27]. Daher hat die Sonographie als sensitive, wiederholbare, ständig verfügbare und günstige Methode weiterhin einen hohen Stellenwert bei der Diagnostik von Hirnblutungen und wird standardmäßig bei allen Frühgeborenen durchgeführt. Die Darstellung punktförmiger zerebeller Blutungen gestaltet sich sonographisch hingegen schwierig. Zudem gilt es zu bedenken, dass eine Ultraschalluntersuchung immer untersucherabhängig ist, ausreichende Erfahrung verlangt und je nach angewandtem Schallfenster nur die Beurteilung bestimmter Areale des Gehirns zulässt.

In der Literatur ist beschrieben, dass Blutungen unter vier Millimeter Durchmesser eher nicht im Ultraschall, sondern nur in der MRT auffindbar sind [49, 52, 63, 74]. Dadurch hat sich die kraniale MRT Untersuchung in den letzten Jahren als Goldstandard zur Hirn- und Kleinhirnbeurteilung bei Risikopatienten etabliert. Parodi et al. verglichen die verschiedenen Untersuchungsmethoden: Bei 5% der Frühgeborenen wurde eine Kleinhirnblutung anhand der Sonographie detektiert, bei 20% anhand einer SWI MRT Untersuchung [18].

Eine MRT Aufnahme in SWI Wichtung liefert insgesamt die genauesten Ergebnisse, weil sie die Detektion besonders kleiner Blutungen zulässt [49, 64]. Sie ermöglicht im Vergleich zur T2 und T2* Wichtung das Auffinden auch kleinster Blutungen und Blutungsresiduen, die sich bereits zurückbilden [57]. Insbesondere, da von punktförmigen Blutungen in der weißen Substanz des Großhirns bekannt ist, dass sie mit der Zeit rückläufig sind, wird vermutet, dass selbiges für das Kleinhirn gilt [75].

Tam et al. wiesen anhand von MRT Bildern in T2 Wichtung bei rund 10% der Frühgeborenen eine Kleinhirnblutung nach [7], Steggerda et al. gaben anhand von T2* Bildern eine Inzidenz von gut 18% an [52], Parodi et al. werteten unter anderem Bilder in

SWI Wichtung aus, erhielten insgesamt eine Inzidenz von 37% Kleinhirnblutungen innerhalb der Kohorte der Frühgeborenen [49].

Trotz der deutlichen Vorteile der MRT Untersuchung zur Detektion von Kleinhirnblutungen wird die MRT auch bei Frühgeborenen nur nach Abwägen der Vor- und Nachteile angewandt. Es handelt sich um eine kostenintensive Untersuchungsmethode zur Darstellung einer Momentaufnahme, für die der Patient sediert werden muss. Vor allem klinisch instabile Patienten sind ungeeignet für diese Untersuchungsmethode, daher sind MRT Aufnahmen in den ersten Lebenstagen und -wochen je nach Unreife des Patienten nicht durchführbar.

In unserer regionalen retrospektiven Studie konnten insbesondere die Vorteile der MRT gegenüber der Sonographie deutlich hervorgehoben werden. Bei unserer Untersuchungsgruppe konnte keine Kleinhirnblutung sonographisch identifiziert werden, dabei wurde anhand der MRT Bilder bei 26% (n=14) der Patienten eine Kleinhirnblutung gefunden. Auch bei der Beurteilung der Großhirnblutung ergab sich eine deutliche Diskrepanz: In zwölf der 53 Fälle wurde der Grad der Hirnblutung mindestens eine Stufe niedriger eingeschätzt als in der MRT, in vier Fällen sogar zwei Gradstufen (siehe Abbildung 6).

Bei zehn der in dieser Studie untersuchten Patienten lag keine SWI Wichtung vor, sodass die Aufnahmen anhand der T2 Wichtungen beurteilt wurden. Da kleinere Blutungen bei dieser Wichtung unbemerkt bleiben können, ist unklar, ob die Inzidenz der Kleinhirnblutungen in unserer Kohorte real höher liegt als diagnostiziert. Insgesamt wurde von den genannten zehn Patienten mit T2 gewichtetem MRT bei nur Einem eine Kleinhirnblutung beschrieben.

Neben weiteren Studien mit größeren Fallzahlen verlangt es nach zusätzlicher Beschreibung und Beurteilung der MRT Bilder mit auf das Kleinhirn gerichtetem Fokus.

Über die standardmäßige Beschreibung der kranialen MRT hinaus werden in der Literatur mittlerweile weitere Parameter bestimmt, die helfen die Hirnentwicklung zu beurteilen. Kidokoro et al. [10] führten ausführliche Diagnostik anhand von zerebralen MRT Bildern durch und erweiterten die Standardbeurteilung um die Untersuchung der Interhemisphärendistanz (IHD) und der biparietalen Weite (BPW). Sie fanden heraus, dass eine kleine BPW Hinweis auf ein unzureichendes Hirnwachstum war, das zu einem kleineren Hirnvolumen zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins führte. Die IHD war in diesem Zusammenhang bei den betroffenen Patienten gleichzeitig erhöht. Durch diese erweiterte Untersuchung konnten zusätzlich zum Nachweis von Blutungen wertvolle Aussagen zu Hirnentwicklung und -wachstum getroffen werden.

4.3 Pathomechanismus, Risikofaktoren und laborchemische Diagnostik

Komplexe Interaktionen aus Umweltfaktoren und genetischer Disposition führen zur Entstehung von Blutungen im Hirnparenchym bei Frühgeborenen [76]. Den Ursprung nahezu 90% aller Hirnblutungen unreifer Neugeborener stellt eine reich vaskularisierte Region neuroepithelialer Zellen dar: die Germinalmatrix. Bis zur 32. Schwangerschaftswoche ist die Germinalmatrix sehr prominent und metabolisch aktiv im Rahmen der Hirnentwicklung, anschließend bilden sich die Gefäße im Zusammenhang mit der Involution der periventrikulären Keimlager zunehmend zurück. Die Arteriolen der Keimmatrix gehen direkt in Venolen über und sind von nur einer einzigen Endothelschicht ausgekleidet. Diese anatomische Besonderheit macht die Gefäße besonders vulnerabel für Blutdruck- und Volumenschwankungen.

Die zentrale Durchblutung versorgt das Gehirn mit Energie und Sauerstoff für den neuronalen Metabolismus und wird fein reguliert durch die Länge der Gefäße, den Gefäßwiderstand und den intravasalen Druck [77]. Ein ausgereifter Organismus ist aufgrund der Autoregulation in der Lage bei Blutdruckschwankungen eine physiologische Hirndurchblutung aufrechtzuerhalten. Beim unreifen Frühgeborenen ist diese Autoregulation hingegen nur eingeschränkt funktionsfähig [78]. Somit führt ein Ausfall dieses Mechanismus zu einer rein druckpassiven Perfusion des zentralen Nervensystems, die vom gegenwärtigen arteriellen Mitteldruck bestimmt wird. Blutdruckschwankungen werden beim unreifen Frühgeborenen ohne ausreichende Kompensation an das unausgereifte Gehirn weitergeleitet. Als Folge kann sowohl eine Hypoperfusion mit konsekutiver Hypoxie bzw. Ischämie als auch eine Hyperperfusion mit erhöhtem Gewebedruck und potenzieller Gefäßruptur entstehen. Beide Mechanismen sind an der Entstehung einer Hirnschädigung beteiligt. Daraus wird ersichtlich, weshalb eine stabile Kreislauftsituation als wichtigste Prävention einer sekundären Hirnläsion gilt.

Wie in der Literatur beschrieben scheinen Kreislauf- und Atemkomplikationen kurz nach der Geburt Einfluss auf die Entwicklung einer Hirnblutung zu haben [49]. Wir fanden in unserer Studie einige Risikofaktoren, die sowohl für supra- als auch für infratentorielle Blutungen prädisponieren.

Als Hinweis auf eine interventionsbedürftige Kreislauftsituation benötigten die untersuchten Patienten mit nachgewiesener Blutung insgesamt mehr Katecholamine. Insbesondere Neonaten mit CBH erhielten mehr Volumenboli und Transfusionen. Bei beiden Formen der Hirnläsion wurden häufiger Natriumbicarbonat und Hydrocortison verabreicht. Laut Gilard

et al. führt eine schwere metabolische Azidose in den ersten 72 Lebensstunden bei Frühgeborenen zu einem erhöhten Blutungsrisiko [79].

Darüber hinaus konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass ein erhöhter Sauerstoffbedarf sowie häufigere Intubationen und längere Intubationszeiträume und vermehrte HFO Beatmung zu einer erhöhten Inzidenz von Hirn- und Kleinhirnblutungen führte.

Auch in der Literatur ist beschrieben, dass eine Hypotension, die inotrope Unterstützung bzw. die Administration von Katecholaminen notwendig macht, mit IVH und CBH assoziiert wird [18, 22, 80].

Eine hämodynamische Instabilität entsteht unter anderem bei Vorliegen eines persistierenden Ductus arteriosus, der in der Literatur gehäuft als Risikofaktor für Hirnblutungen genannt wird [9, 10, 18, 22]. Durch den Shunt zwischen kleinem und großem Kreislauf entsteht bei Vorliegen eines PDA eine Volumenbelastung des linken Herzens mit nachfolgend verringerter Durchblutung des großen Kreislaufs, die somit auch zur Hypoperfusion im Gehirn führt [81]. Jegliche hämodynamische Fluktuation in den ersten Lebenstagen hat aufgrund der eingeschränkten Autoregulation großen Einfluss auf die vulnerable Keimatrix. Bei unserer Studie ergab sich hingegen kein direkter Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer kardialen Pathologie im Sinne eines interventionsbedürftigen PDA und dem Vorliegen einer Hirnblutung.

Hyperkapnie, Hypoxie und Hypoglykämie werden beim Frühgeborenen häufiger beobachtet und führen zu einer zerebralen Vasodilatation, die wie ein erhöhter arterieller Blutdruck das Risiko einer IVH steigert [23]. Häufig wird bei der Beatmung Frühgeborener eine permissive Hyperkapnie zugelassen, um beatmungsinduzierte Lungenschädigungen und die darauffolgenden Komplikationen einer bronchopulmonalen Dysplasie zu reduzieren. Ein CO₂-Anstieg geht mit einer Vasodilatation einher. Bei postnataler Hirnischämie reagiert der Organismus mit einer reaktiven Hyperperfusion. Der Anstieg der zentralen Durchblutung wird bei erhöhtem pCO₂-Wert zusätzlich gefördert. Es konnte gezeigt werden, dass eine zentrale Hyperperfusion an der Pathogenese einer Hirnblutung in den ersten Lebenstagen beteiligt ist [82, 83]. Hoffman et al. fanden heraus, dass ein pCO₂-Wert über 55 mmHg in den ersten vier Lebenstagen zu einer zerebralen Hyperperfusion führt. [84]

Fabres et al. konnten zeigen, dass höhere pCO₂-Level beim extrem Frühgeborenen mit der Entwicklung einer höhergradigen Hirnblutung (Grad III und IV) assoziiert sind [83]. Sie konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen Hyperkapnie und Grad I oder II Hirnblutung feststellen, was nahelegt, dass CO₂-Schwankungen Einfluss auf die Blutungsgröße haben, aber eher kein Auslöser für primäre Blutungen darstellen. Niedrige

pCO₂-Level gehen hingegen eher mit einer Verringerung des zerebralen Blutflusses, potenzieller Ischämie und infolgedessen mit der Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie einher. In unserer Studie wurde das Vorkommen einer Hypokapnie untersucht, ein Zusammenhang zu dem Vorkommen einer Blutung bestand nicht.

Erhöhter Sauerstoffbedarf, häufigere Intubationen und mechanische Ventilation sowie die Notwendigkeit einer HFO-Beatmung erscheinen sowohl in der Literatur als auch in unserer Studie als Risikofaktoren für höhergradige Hirnläsionen [3, 9, 22, 85]. Bei der mechanischen Ventilation und insbesondere bei der HFO-Beatmung entstehen höhere Atemwegsdrücke. Diese Drücke führen zu erhöhtem zerebralem venösem Druck, was sich wiederum auf die Hirndurchblutung auswirkt und eine Rolle bei der Ätiologie der Hirn- und Kleinhirnblutung haben kann [27, 72]. Es ist außerdem naheliegend, dass Patienten mit notwendiger HFO-Beatmung schwerwiegendere Herz-Kreislauf-Probleme mit begleitender Azidose und Hyperkapnie entwickeln, die wiederum die zerebrale Autoregulation und den zerebralen Kreislauf beeinflussen.

Liegt beim Frühgeborenen ein RDS oder Pneumothorax vor, führt dies zu intrathorakalen und venösen Druckveränderungen, was wiederum zu einer fluktuierenden zerebralen Perfusion und potenziellen Hirnblutung führt [22, 86]. Entwickelt das Frühgeborene eine chronische Lungenerkrankung oder besteht eine prolongierte Beatmungsnotwendigkeit, kommt häufiger Hydrocortison als Therapeutikum zum Einsatz. Innerhalb unserer Kohorte konnte wie bei Vesoulis et al. gezeigt werden, dass Patienten mit Hirn- bzw. Kleinhirnblutung postnatal mehr Hydrocortison erhielten [22].

Interessanterweise bekamen unsere Patienten mit IVH im Durchschnitt weniger Surfactant, was anderen Veröffentlichungen widerspricht [18]. Surfactant gilt seit den 1990er Jahren als Reservemedikament bei Frühgeborenen mit unzureichender Sauerstoffsättigung bzw. notwendiger Atemunterstützung [3]. Somit kann die Notwendigkeit der Surfactantgabe als Hinweis auf eine instabile Atemsituation gedeutet werden.

Insgesamt zeigt sich eine schwierige Anpassung an extrauterines Leben anhand eines Fünf Minuten Apgar Wertes unter fünf [10, 18]. Bei unserer Studie wurde der Fünf Minuten Apgar Score anhand des Random Forest Modells ebenfalls als Risikofaktor für Hirnblutungen identifiziert.

Als bedeutendste Risikofaktoren für die Entwicklung einer supra- und infratentoriellen Blutung gelten in der Literatur ein niedriges Gestationsalter oder ein niedriges Geburtsgewicht [9, 10, 23, 27]. Damit einhergehend handelt es sich bei betroffenen Patienten

um unreife Neugeborene mit unreifer Vaskularisation insbesondere der Keimatrix, die vulnerabel für die oben genannten Kreislaufbesonderheiten ist [2]. In unserer Studie konnte lediglich das Geburtsgewicht als Risikofaktor für Hirn- und Kleinhirnblutungen detektiert werden.

Zu den weiteren Risikofaktoren, die bei Frühgeborenen allgemein vermehrt vorkommen, insbesondere aber auch bei jenen mit nachgewiesener Hirnblutung, gehört die Thrombozytopenie. Diese ist häufig assoziiert mit einer Alloimmunisierung [87] oder Hypoxie bei Präeklampsie [88]. Eine späte Thrombozytopenie, die über 72 Stunden nach der Geburt auftritt, wird vor allem in Zusammenhang mit einem entzündlichen Geschehen wie der Chorioamnionitis oder Sepsis gesehen [87]. Im Rahmen einer Sepsis kommt es zu einem erhöhten Zellumsatz und Plättchenverbrauch. Das unreife Frühgeborene kann nur unzureichend Thrombozyten nachproduzieren, infolgedessen entsteht eine Thrombozytopenie, die schwerwiegende Folgen auf das Ausmaß einer Hirnblutung haben kann [87]. Anhand unserer Studie können keine Aussagen zur Thrombozytopenie getroffen werden. Ein Zusammenhang zwischen IVH und Chorioamnionitis wurde ebenfalls nicht gefunden, allerdings erhielten sowohl Patienten mit IVH als auch mit CBH im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe eine längere antibiotische Therapie. In der Literatur sind unterschiedliche Ergebnisse zu finden: Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen einer Chorioamnionitis und der Entwicklung einer Hirnblutung fanden [9, 20, 89], beschreiben Seliga-Siwecka et al. die Zytokinfreisetzung in der Entzündungssituation als beteiligten Faktor bei der Entwicklung einer Hirnblutung [19]. Die verschiedenen Ergebnisse sind vermeintlich den unterschiedlichen Definitionen der perinatalen Parameter zwischen den Studien geschuldet.

Weitere bekannte Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind die NEC, ROP (Retinopathia prematurorum) und BPD (Bronchopulmonale Dysplasie) [9]. Diese werden in der Literatur mit höhergradigen intraventrikulären Blutungen assoziiert [22]. Auch in unserer Studie lag die Inzidenz der NEC bei Patienten mit nachgewiesener Hirnblutung höher. Da die genannten Komplikationen jedoch erst zeitlich versetzt auftreten, kann kein direkter temporaler Zusammenhang hergestellt werden. Es bleibt bislang ungeklärt, ob es sich bei betroffenen Patienten um die besonders kranken Frühgeborenen handelt, die diese relativ häufig auftretenden Komplikationen entwickeln, ob sich eine instabile Kreislagsituation gleichermaßen auf Hirnblutung und NEC auswirkt oder ob sich die Komplikationen gegenseitig bedingen.

Neben den genannten Umwelteinflüssen hat auch die Genetik Auswirkungen auf das Auftreten von Parenchymblutungen, wobei die genauen Mechanismen noch nicht final geklärt sind [90]. Ein bekanntes Gen ist dabei das COL4A1, das für Prokollagen Typ IV kodiert und eine Rolle bei der Gefäßstabilisierung spielt. Veränderungen in diesem Gen werden mit supratentoriellen Blutungen assoziiert [91]. Bei Mutation des Gens kommt es zur Perforation der Basalmembran innerhalb der Gefäßwand, was wiederum zur Blutung führt. Darüber hinaus wird vermutet, dass Mutationen des NOS3 Gens, welches für die endotheliale Stickstoffmonoxid Synthetase kodiert, mit einem bis zu vierfach erhöhtem Blutungsrisiko verbunden sind [90]. Endothelin1 ist ein bekannter Vasokonstriktor. Es wird derzeit untersucht, inwieweit dieses Peptidhormon Einfluss auf die Autoregulation und somit auf eine Großhirnblutung hat [90, 92].

Es finden darüber hinaus Forschungen statt, welche Biomarker prognostische Aussagen für drohende Hirnblutungen zulassen. Proinflammatorische Zytokine werden grundsätzlich mit Hirnblutungen assoziiert [93]. Insbesondere Gene, die für Koagulationsfaktoren kodieren, scheinen bei Frühgeburtlichkeit verändert zu sein und haben damit pathomechanisch einen Einfluss auf die Entstehung einer Blutung. Die genauen Mechanismen sind noch nicht erforscht, das Vorliegen eines Faktor V Leiden und eine Veränderung des Prothrombin G20210A scheinen jedoch prädiktive Faktoren für eine IVH zu sein [94].

Laut Yang et al. könnte ein überexprimiertes Level des VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) im Nabelschnurblut ein Indikator für ein erhöhtes Blutungsrisiko sein [95]. Das von den Gliazellen exprimierte Protein S100B wird als früher Neurobiomarker einer zerebralen Blutung angesehen. Der Nachweis erfolgt in Liquor, Speichel und mit besonders hoher Spezifität in Nabelschnurblut [96, 97]. Vasodilatatorische Peptide wie Adrenomedullin sind nachweislich bei Frühgeborenen mit Parenchymblutungen erhöht, weshalb sie in der Literatur als mögliche prognostische Biomarker beschrieben werden [98]. Weitere Studien finden derzeit statt mit der Absicht die Zusammenhänge zwischen Hirnblutung und den Biomarkern neuronenspezifischen Enolase, Activin A und saures Glia-Fibrillen-Protein zu eruieren [96, 99, 100].

Innerhalb des letzten Jahrzehnts sind für präzisionsmedizinische Forschungen vermehrt robotergestützte Techniken zum Einsatz gekommen (“Omnic based approaches“) [101].

Roboter untersuchen verschiedene Biosample wie Urin, Liquor, Blut und Gewebe mit dem Ziel Biomarker zu identifizieren und innovative Therapien zu entwickeln, um das molekulare Verständnis der Frühgeburtlichkeit besser zu verstehen [102, 103]. So konnten

in einer Studie von Sarafidis et al. mittels chromatographischer Massenspektrometrie 20 Metaboliten entschlüsselt werden, die im Urin Frühgeborener je nach Vorliegen einer Hirnblutung unterschiedlich exprimiert waren. Diese Metaboliten scheinen vor allem am ersten Lebenstag bzw. bei Blutungsbeginn einen starken Vorhersagewert für Parenchymblutungen zu haben [104]. Computer- und robotergesteuerte Untersuchungen sind noch nicht flächendeckend verbreitet, aber vielversprechend als Ergänzung zu klassischen Ansätzen zu sehen.

In unserer Studie konnten nicht alle denkbaren Risikofaktoren analysiert werden, was der retrospektiven Art der Studie geschuldet ist. Bei einigen Patienten fehlten einzelne Angaben postnataler Untersuchungsergebnisse.

Die Vergleichbarkeit mit veröffentlichten Studien ist eingeschränkt, da die Definition der analysierten Klassen variieren. So wurde durch uns beispielsweise ein absoluter Wert als Cutoff für eine Hypoglykämie definiert (kleiner 50 mg/dl). Eine Sepsis wurde erst bei positivem Kulturbefund und folgender antibiotischer Behandlung als nachgewiesen gewertet. Im Vergleich dazu genügte bei anderen Studien der Verdacht auf eine Sepsis für eine positive Wertung, was zu unterschiedlichen Auswertungen führt.

Darüber hinaus gilt zu bedenken, dass beim Erheben der perinatalen Parameter vorwiegend die ersten 72 Lebensstunden der Frühgeborenen untersucht wurden. Allgemein wird angenommen, dass 80% aller Großhirnblutungen innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftreten [16]. Dahingegen werden viele Kleinhirnblutungen erst im Alter von vier oder fünf Tagen diagnostiziert [22, 27], sodass ein erweiterter Untersuchungszeitraum weitere potenzielle Parameter als Risikofaktoren identifizieren könnte.

Bei Betrachtung aller Risikofaktoren der Hirnblutungen gilt zu bedenken, dass die Frühgeburtlichkeit selbst einige Komplikationen mit sich bringt und die einzelnen genannten Pathomechanismen bis zuletzt nicht eingehend genug erforscht sind, um definitive Aussagen über die Kausalität der Zusammenhänge zu tätigen. Frühgeborene unterliegen einem erhöhten Risiko für die Entwicklung instabiler Kreislaufverhältnisse und benötigen in dem Zusammenhang eher kreislaufregulierende Medikamente wie Katecholamine oder Atemunterstützung. Diese Parameter gelten laut unserer Studie als Risikofaktoren für die Entstehung von Hirnblutungen. Genauso ist aber möglich, dass sie lediglich Indikatoren der Frühgeburtlichkeit selbst präsentieren, welche nachgewiesenermaßen das größte Risiko für Parenchymblutungen darstellt.

4.4 Korrelation CBH und IVH

Kleinhirnblutungen können isoliert oder auch sekundär als Folge einer extensiven intraventrikulären Hirnblutung auftreten [105, 106]. Hortensius et al. führten eine Vergleichsstudie durch, dabei ergab sich lediglich eine kumulative Inzidenz von 2,3% für isolierte Kleinhirnblutungen, die ohne Nachweis einer Großhirnläsion auftraten [107].

Wie zuletzt auch Steggerda et al. in ihrer Studie veröffentlichten, gibt es einen starken Zusammenhang zwischen CBH und IVH [52]. In ihrer Kohorte wurden Patienten mit punktförmigen Kleinhirnblutungen unter vier Millimetern untersucht. Unter den betroffenen Patienten lag in 56% der Fälle gleichzeitig eine Großhirnblutung vor. Die Autoren führen dies auf die ähnliche Ätiologie der beiden Blutungsformen zurück. Beide Formen haben ihren topographischen Ursprung in den Regionen, wo Neuronen proliferieren, bevor sie zur finalen Lokalisation migrieren: die Region der Keimmatrix als Ursprung für supratentorielle und die Körnerzellschicht als Ursprung für infratentorielle Blutungen [8, 72].

Auch laut Vesoulis et al. besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen beider Läsionen: Innerhalb ihrer Studie hatten 61% aller Frühgeborenen mit Kleinhirnblutungen gleichzeitig eine Großhirnblutung, über die Hälfte dieser Patienten sogar eine Grad III oder IV Blutung [22].

Bei unserer Untersuchung bestand ein noch stärkerer Zusammenhang zwischen den beiden Blutungsausprägungen als in der erwähnten Literatur. In 93% der Fälle (18/19 Patienten) lag neben der Kleinhirn- auch eine Großhirnblutung vor. Fünf unserer Patienten (rund 10%) haben eine Grad III oder IV Kleinhirnblutung diagnostiziert bekommen, was auch in der Literatur einer hochgradigen Kleinhirnblutung entspricht [10]. Bei diesen fünf Patienten lag ohne Ausnahme eine Grad IV IVH vor.

4.5 Direkte Folgen der Blutungen

Eine gefürchtete Komplikation der Hirnblutung stellt die eingangs erwähnte posthämorrhagische Ventrikeldilatation dar, die 25-50% aller Patienten mit Grad III oder IV IVH im Verlauf entwickeln [59]. Der Pathomechanismus des posthämorrhagischen Hydrozephalus ist noch nicht abschließend geklärt. Eine weit verbreitete Theorie beschreibt, dass sich Blut einer ausgeprägten intraventrikulären Blutung entlang der liquorableitenden Wege ausbreitet und in den Subarachnoidalraum der hinteren Schädelgrube gelangt. Durch feinste Blutkoagel wird lokal zum einen die Kapazität der Liquorresorption herabgesetzt, zum anderen wird die Liquorzirkulation behindert. Es entsteht ein obstruktiver Hydrozephalus [31].

Durch die fibrinolytische Aktivität im Liquor lösen sich Blutkoagel im Verlauf auf, sonographisch lassen sich beim ausgeprägten posthämorrhagischen Hydrozephalus alle vier Ventrikel erweitert darstellen. Als Komplikation der Ventrikeldilatation gelten Hypoxie, Ischämie, verringerte Zerebralperfusion und letztendlich die Destruktion weißer Matrix [31]. Während leichte bis mittelschwere Hirnblutungen tendenziell zu einer spontan regredienten Ventrikelerweiterung führen, bedarf es im Fall sonographisch nachgewiesener hochgradiger Hirnblutungen mit Erweiterung aller Anteile der Seitenventrikel einer Intervention: Therapeutisch werden zunächst serielle Liquorpunktionen durchgeführt. Je nach Verlauf erfolgt daraufhin eine passagere subkutane Anlage eines Rickham- oder Ommaya-Reservoirs oder bei fortbestehender Ventrikulomegalie eine definitive ventrikuloperitoneale Ableitung (VP-Shunt). Je nach Literatur liegt die operative Interventionsrate bei ELBW mit zurückliegender Hirnblutung bei ca. 10%, bei Grad IV Hirnblutung sogar bei durchschnittlich 30% [32]. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer VP-Shunt Versorgung bei allen Patienten mit Hirnblutung im Vergleich zu denjenigen ohne Hirnblutung bedeutend größer war. Innerhalb unserer Kohorte gab es vier Neonaten mit Anlage eines VP-Shunts, bei allen lag ursprünglich eine Hirnblutung vor (siehe Tabelle 8).

Innerhalb unserer Studie wurde als weitere Folgen der Hirnblutung beobachtet, dass Patienten mit Hirnläsionen tendenziell eine höhere Wahrscheinlichkeit eines kontrollbedürftigen Hörtests und einen erhöhten Sauerstoff- oder Monitorbedarf bei Entlassung hatten. Während in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer behandlungsbedürftigen ROP und einer Kleinhirn- oder höhergradigen Hirnblutung gesehen wurde, wiesen Vesoulis et al. eine signifikant höhere Inzidenz von operationsbedürftigen Retinopathien bei Patienten mit Kleinhirnblutungen nach [22]. Auch bei dieser Feststellung bleibt ungeklärt, ob ein direkter Kausalzusammenhang besteht oder ob Blutung und Retinopathie lediglich als Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit zu erachten sind.

4.6 Neurologische Folgen

Anhand der Untersuchungen dieser Studie ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer zurückliegenden Hirnläsion und einer neurologisch eingeschränkten Entwicklung darstellen. Die ehemaligen Frühgeborenen erzielten sowohl nach hochgradiger Kleinhirnblutung als auch nach hochgradiger Hirnblutung durchschnittlich deutlich schlechtere Bayley Testergebnisse bei der neurologischen Testung im korrigierten Alter von zwei Jahren. Dies

gilt für die mentale Entwicklung, noch deutlichere Abweichungen vom Durchschnitt ergaben sich bei der jeweiligen motorischen Testung.

Bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse derselben Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten sechs und 24 Monate fiel ein statistisch signifikanter Zusammenhang bei der mentalen Testung auf, nicht jedoch bei der motorischen Testung. Eine erste Tendenz zur neurologischen Entwicklung eines Frühgeborenen nach Hirnläsion lässt sich demnach schon im Alter von sechs Monaten ablesen, konkrete Vorhersagen für ein Individuum lassen sich in dem Alter jedoch noch nicht ableiten.

Als Goldstandard zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung ehemaliger Frühgeborener gilt in der Literatur die Bayley Untersuchung im korrigierten Alter von 20-24 Monaten. Maßgeblich ausschlaggebend für eine Einschränkung der neurologischen Entwicklung sind die Einflussfaktoren Frühgeburtslichkeit, Parenchymblutung und Hydrozephalus [108, 109]. Ungeachtet der Komorbiditäten entwickelt über die Hälfte aller Frühgeborener, die vor der vollendeten 25. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, bis zum Alter von zwei Jahren eine neurologische Auffälligkeit [110, 111]. Laut veröffentlichter Metaanalyse entwickeln 52% der EPT und 24% der VPT (Very Preterm Infants) einen gewissen Grad einer neurologischen Entwicklungseinschränkung [112]. Pascal et al. führten eine Vergleichsstudie durch, demnach entwickeln rund 21% der VPT und 17% der VLBW eine Art kognitiver oder motorischer Leistungseinbuße im Alter von zwei Jahren. Besonders häufig werden dabei aber milde Formen der Einschränkung beobachtet [113].

Durchschnittlich entwickeln sich die ehemaligen Frühgeborenen nach zurückliegender Hirnblutung neurologisch schlechter als diejenigen ohne Hirnläsion. Laut aktueller Studienlage gehen auch leichte Hirnblutungen mit neurologisch nachteiliger Entwicklung einher [33, 37]. Es wird die Theorie aufrechterhalten, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Blutungsausmaß und den langfristigen Folgen besteht. Vor allem nach Hirnblutung mit Parenchymbeteiligung erleiden Frühgeborene eine nachteilige Entwicklung: Neugeborene mit bilateraler hämorrhagischer Infarzierung hatten laut Maitre et al. ein sehr schlechtes kognitives und motorisches Outcome [114]. Kinder mit progressiver posthämorrhagischer Ventrikeldilatation nach hochgradiger Hirnblutung hatten ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für eine neurologische Entwicklungsverzögerung [115].

Eine Kleinhirnblutung geht einher mit parenchymaler Destruktion und Wachstumsunterbrechung, die langfristige Folgen haben kann. Lange Zeit ging man davon aus, dass das Kleinhirn fast ausschließlich an motorischen Abläufen beteiligt ist. Einschränkungen nach Kleinhirnblutung betreffen nach neuester Erkenntnis aber sowohl

Fähigkeiten motorischer als auch kognitiver bzw. verbaler Art [56, 65, 67]. Je nach Studie variiert die Prävalenz neurologischer Auffälligkeiten stark: Im Kleinkindalter liegt sie laut Boswinkel et al. bei 38%, laut Hortensius et al., abhängig von dem jeweiligen Blutungsausmaß, bei 43-73% [57, 107]. Dabei beschrieben Hortensius et al. eine Einschränkung der Kognition (38%), der Motorik (39%), der Sprache (41%) und des Verhaltens (38%). Bei den untersuchten Patienten war zuvor eine isolierte Kleinhirnblutung nachgewiesen worden. Limperopoulos et al. beobachteten darüber hinaus bei gut einem Drittel Frühgeborener mit nachgewiesener Kleinhirnblutung kognitive Defizite im Sinne einer nachteiligen Ausdruckssprache, einem schlechterem Sprachverständnis und Verhaltensdefizite [66].

Derzeit finden viele Untersuchungen mit dem Ziel statt, einen Zusammenhang zwischen Größe einer Kleinhirnblutung und deren Folge herzustellen. Steggerda et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen punktförmigen Kleinhirnblutungen und neurologischen Folgen im Alter von zwei Jahren beobachten [52]. Tam et al. untersuchten ebenfalls eine kleine Kohorte an Patienten mit punktförmigen Kleinhirnblutungen. Das Risiko einer abnormen neurologischen Untersuchung war innerhalb der Untersuchungsgruppe erhöht, die Kognition war jedoch bei betroffenen Patienten uneingeschränkt [7]. Nach punktförmiger Kleinhirnblutung entwickeln Hortensius et al. zufolge ehemalige Frühgeborene in 13-20% der Fälle eine neurologische Auffälligkeit im Vergleich zu Frühgeborenen ohne Blutung [107]. Laut Boswinkel besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit einer abnormen neurologischen Entwicklung nach massiver Blutung [57]. Auch in unserer Studie ergaben sich für Patienten mit höhergradigen Kleinhirnblutungen deutlichere Entwicklungsauffälligkeiten als in der Kontrollgruppe.

Die Lokalisation der Kleinhirnblutung spielt ebenso eine Rolle bei der neurologischen Entwicklung, da verschiedene exekutive, affektive, limbische und sensomotorische Funktionen des Kleinhirns betroffen sein können [116]. Topographisch sind die Kleinhirnhemisphären in einen vorderen und einen hinteren Lappen aufgeteilt, wobei jeder Lappen eigene wichtige Funktionen übernimmt. Es ist bekannt, dass eine Schädigung des vorderen Lappens beim erwachsenen Kleinhirn mit klassischer zerebellarer motorischer Symptomatik wie Dysmetrie, Dysarthrie und Ataxie einhergeht, während eine Schädigung des hinteren Lappens mit kognitiv affektiven Beeinträchtigungen (exekutiv, visuell, räumlich und sprachlich) assoziiert wird [117, 118]. Bislang ist weitestgehend unbekannt, ob der gleiche Zusammenhang für das Kleinhirn des Frühgeborenen gilt [119]. Ergebnisse einer Untersuchung von Garfinkle et al. sprechen gegen diese Theorie: Innerhalb ihrer

Kohorte führten ausgerechnet die Kleinhirnläsionen im hinteren Lappen zu einer erhöhten Inzidenz sowohl motorischer als auch visuomotorischer Dysfunktion und zu vermehrten Verhaltensauffälligkeiten [53]. Es ist bekannt, dass gewisse Anteile motorischer Koordination ebenfalls im inferioren hinteren Kleinhirnlappen verankert sind [117].

Aus mehreren Veröffentlichungen geht hervor, dass die globale Entwicklung besonders gestört ist, wenn die zurückliegende Kleinhirnblutung die Vermisregion involviert. In betroffenen Fällen wurden zudem ein auffälliges Sozialverhalten und ein pathologisches Autismusscreening im Alter von zwei Jahren vermehrt beobachtet [56, 66]. Grundsätzlich ist zu beachten, dass sich das Kleinhirn auch postnatal bis zum Ende des zweiten Lebensjahres rasant verändert und weiterentwickelt [120]. Inwieweit das Kleinhirn eines Neugeborenen topographisch dem eines Erwachsenen gleicht, ist noch nicht ausreichend erforscht. Aufgrund der relativ kleinen Kohorte unserer Studie wurde keine weitere Unterscheidung der Lokalisation der Kleinhirnblutungen vorgenommen.

Die meisten Studien basieren auf Untersuchungen anhand von Bayley Protokollen. Als etablierte Untersuchungsmethode ermöglicht diese eine internationale Vergleichbarkeit. Gleichzeitig ist diese Methode einerseits untersucherabhängig, andererseits wird diskutiert, ob der Bayley Index sensitiv genug ist, um kleinhirnbezogene Defizite auf höherem kognitivem Level zu detektieren [47].

Laut Pascal et al. ist die Prävalenz auffälliger Untersuchungen stark abhängig von der jeweiligen Testmethode: Während ca. 21% der Frühgeborenen anhand des Bayley II oder III Tests Auffälligkeiten boten, lag die Inzidenz anhand eines speziellen Motoriktests (M-ABC; *Movement Assessment Battery for Children*) bei 34-40%. Auch Spittle et al. behaupten, dass dieser M-ABC die Motorik des Individuums spezifischer testet, indem Fähigkeiten wie Zielen, Fangen, Geschicklichkeit und Gleichgewicht ausgewertet werden. Ebenso scheinen Einschränkungen der Kognition anhand des Bayley Tests eher unterschätzt zu werden: Eine auffällige Testung ehemaliger Frühgeborener im Schulalter ergab sich anhand des Tests *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* in 15% der Fälle, anhand des Bayley Scores in 8% der Fälle [121].

Insgesamt untersuchten bislang nur wenige Studien die neurologische Entwicklung ehemaliger Frühgeborener über das Kleinkindalter hinaus. Bekannt ist, dass ein Anteil von 45-85% der Frühgeborenen mit höhergradiger Großhirnblutung bis zum Schulalter kognitive Defizite entwickelt. Dazu zählen eine Zerebralparese, ein niedriger Intelligenzquotient, ein eingeschränktes Hör- und Sprachverständnis und schlechtere Lese- und Mathematikfähigkeiten [11, 33]. Bis zu 75% dieser betroffenen VLBW benötigen im

Schulalter unterstützende Bildungsressourcen [33]. Neurologische Auffälligkeiten werden bei älteren Kindern insgesamt häufiger detektiert als bei Zweijährigen. Dies mag daran liegen, dass einige neurologische Auffälligkeiten im jungen Untersuchungsalter noch zu subtil sind, um sie adäquat zu diagnostizieren [113]. Zuverlässige Aussagen zu ehemaligen Frühgeborenen mit zurückliegender Kleinhirnblutung und deren Entwicklung bis zum Schulalter, werden in der Literatur noch nicht gemacht.

4.7 Prävention und Therapie

Eine kausale Therapie der Hirn- und Kleinhirnblutung gibt es bislang nicht, weshalb die Prävention oberste Priorität hat. Dabei ist naheliegend, dass ein möglichst reifes Gestationsalter bei Geburt angestrebt werden sollte. Bei drohender Frühgeburtslichkeit sollte eine gute Überwachung und eine Entbindung in einer Geburtsklinik mit angeschlossener Neonatologie angestrebt werden.

Diverse medikamentöse Präventionsansätze existieren bereits, bislang hat sich als wichtigste Möglichkeit zur signifikanten Senkung der Blutungsinzidenz die pränatale Gabe von Steroiden etabliert [30, 122, 123]. Diese Art der Prävention erscheint vor allem bei drohender Geburt vor der vollendeten 33. Schwangerschaftswoche wirkungsvoll zu sein, da das Gehirn zu diesem Zeitpunkt eine maximale Entwicklung durchmacht (siehe Einleitung) [79]. Eine pränatale Gabe von Beta- oder Dexamethason unterstützt die Hirn- und Lungenreife, stabilisiert den Blutdruck und die zentrale Durchblutung und hat einen antiinflammatorischen Effekt [124]. Darüber hinaus ist bekannt, dass Kortikosteroide einen Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke haben, indem sie die VEGF-induzierte Protease induzieren und damit das Risiko einer Parenchymlutung minimieren [95]. Aufgrund der selteneren Entwicklung eines RDS inklusive Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung nach Steroidgabe konnte sekundär auch die Inzidenz der Parenchymlutung gesenkt werden [9].

In unserer Studie konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen Geburtsmodi und einer nachfolgenden Hirnblutung festgestellt werden. In der Literatur ist beschrieben, dass eine elektive Sectio gegenüber der vaginalen Entbindung bzw. der Notsectio als protektiver Faktor Frühgeborener gilt [9, 18, 125]. Dies ist zurückzuführen auf die mögliche Vorbereitung einer elektiven Sectio inklusive Monitoring der fetalen Vitalparameter und therapeutischen Interventionsmöglichkeiten inklusive Verabreichung antenataler Steroide und antibiotischer Prophylaxe. Ein Notkaiserschnitt ist hingegen mit einer erhöhten Inzidenz von Kleinhirnblutungen assoziiert [27, 28].

Der Einsatz von Tokolytika wird in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert. Magnesiumsulfat scheint im Gegensatz zu anderen Tokolytika neuroprotektive Effekte zu haben. Die Inzidenz der Zerebralparese konnte durch Gabe von Magnesiumsulfat effektiv gesenkt werden [122, 124]. Laut Garfinkle und Gano et al. führte die Administration von antenatalem Magnesiumsulfat zu einer niedrigeren Inzidenz der Kleinhirnblutung, nicht aber der Hirnblutung [50, 53]. Unter Einsatz von β_2 -Sympathomimetika wurde dahingegen eine erhöhte IVH Rate beobachtet [126]. Andere Studien sahen keinen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Therapieansätzen und der Inzidenz von Parenchymblutungen [9, 127]. Bislang zählt der Einsatz von Tokolytika aufgrund unzureichender Studienlage noch nicht zu den Standardmaßnahmen in der neuroprotektiven Prävention.

Die Gabe von Ibuprofen bzw. Indomethacin hat einen bedeutenden Stellenwert bei der Prophylaxe eines PDA, ein positiver Einfluss auf die neurologische Entwicklung konnte bislang allerdings nicht belegt werden [128].

Zu den weiteren medikamentösen Therapieansätzen gehören Vitamin E und die Verabreichung von Erythropoetin, bislang konnte aber kein signifikanter Benefit für die neurologische Entwicklung beobachtet werden [129]. Auch der Versuch eine Hypotension mittels Volumenexpansion und vasoaktiven Agenten um die Geburt herum zu kompensieren, erbrachte laut Cochrane Studie bislang keinen erkennbaren Vorteil [130].

Bei der Prävention sämtlicher Komplikationen einer Frühgeburt nehmen auch die Geburtshilfe und das postnatale Handling einen hohen Stellenwert ein: Es hat sich gezeigt, dass eine höhere Rate an Parenchymblutungen mit dem Ausstreichen der Nabelschnur von der Plazenta in Richtung Kind („umbilical cord milking“) einhergeht, da diese direkte Auswirkung auf die zentrale Durchblutung hat [131]. Eine verzögerte Nabelschnurklemmung scheint sich hingegen positiv auf die Hämodynamik auszuwirken. Der perfekte Zeitpunkt für eine Nabelschnurklemmung konnte laut Cochrane Studie bislang nicht eruiert werden [132].

Es gilt als erstrebenswert dauerhaft eine hämodynamisch stabile Kreislauf- und Atemsituation zu erreichen. Jegliche Umstände, die zu Blutdruckschwankungen führen, sollten vermieden werden. Blutungsrisiken wie eine ausgeprägte Thrombozytopenie sollten therapiert werden. Eine prophylaktische Thrombozytentransplantation zur Minimierung einer Blutungswahrscheinlichkeit ist in der Literatur hingegen umstritten. Curley et al. konnten erhöhte Blutungs- und Mortalitätsraten nach prophylaktischer

Thrombozytentransplantation beobachten [133]. Vermutet wird ein proinflammatorischer Effekt der gespeicherten Thrombozyten, die wiederum die Hämostase beeinträchtigen [134]. Bei ELBW hat sich als vorteilhaft erwiesen den Kopf des Neugeborenen leicht erhöht und in Mittelposition zu lagern, um somit den zerebralen venösen Blutfluss zu erleichtern. Es sollte bei extrem unreifen Kindern zudem vermieden werden die Beine z.B. beim Wickeln zu stark zu heben. Bei Volumengabe empfiehlt sich eine langsame Infusionszufuhr. All diese Faktoren haben laut Vorher-Nachher-Studie zur Minimierung eines Blutungsrisikos beigetragen [135, 136].

Wird die Diagnose einer Hirnblutung sonographisch gestellt, erfolgen zunächst weitere repetitive Ultraschalluntersuchungen sowie die Überwachung des Kopfumfangs. Eine geringgradige Hirnblutung bildet sich häufig spontan zurück, wohingegen ein Hydrozephalus nach ausgeprägter Blutung häufig eine Liquorableitung notwendig macht. In der Literatur wird weiterhin diskutiert, wann der richtige Zeitpunkt für eine Shuntimplantation ist. Morbidität und Mortalität sind nach Shuntimplantation wegen einer möglichen Dysfunktion, Infektion und der Risiken der Operation erhöht [14, 71]. Laut Gilard et al. stellen sowohl Hydrozephalus als auch eine Shuntimplantation unabhängige Risikofaktoren für eine eingeschränkte Entwicklung des Kindes dar [109]. Dennoch gilt die Liquorableitung als einzige kausale Therapie in diesem Zusammenhang.

Zur Minimierung von Langzeitfolgen empfehlen sich koordinierte und interdisziplinäre Therapiepläne, die beispielsweise Physiotherapie bei muskulärer Hypotonie inkludieren. Zudem sollten Frühgeborene mit entsprechender Klinik möglichst an eine Frühfördereinrichtung angebunden sowie in eine heilpädagogische/ integrative Kindertageseinrichtung verwiesen werden. Es verlangt außerdem nach optimalen Settings im Schulalltag. Je nach Komplikation sollten darüber hinaus optische Schulungen, Logopädie und Epilepsiebehandlung koordiniert angeboten werden.

4.8 Schwächen der Arbeit

Die Limitation dieser Arbeit besteht primär aus der relativ kleinen Anzahl an Patienten innerhalb der Kohorte unserer Studie. Die Anzahl der Patienten, die zur Untersuchung im korrigierten Alter von zwei Jahren erschien, ist nochmals geringer. Die Dropoutrate erscheint vor allem bei den Patienten mit nachgewiesener geringgradiger Hirn- bzw. Kleinhirnblutung hoch (siehe Abbildungen 2 und 3). Insgesamt sind sieben Kinder zu keiner der Untersuchungen erschienen, also weder im Alter von sechs noch zwölf oder 24 Monaten. Innerhalb dieser Gruppe lag eine erstgradige Hirnblutung vor, bei den anderen wurde keine

Hirnblutung nachgewiesen. Dies lässt vermuten, dass Eltern eine neurologische Folgeuntersuchung als weniger notwendig betrachtet haben, wenn die Kinder eingangs nicht von einer ausgeprägten Blutung betroffen waren. Es lassen sich anhand unserer Studie somit vor allem Aussagen über Kinder mit höhergradigen Blutungen anstellen.

Unklar bleibt bei unserer Studie, warum die Varianz des Bayley Outcomes innerhalb der Patientenkohorte ohne nachweisliche Blutung so groß ist (siehe Boxplots Abbildungen 20, 22, 24). Bei den Analysen konnte kein entscheidendes Merkmal gefunden werden, das diese Ausprägung erklärte. Dabei gilt es zu bedenken, dass das neurologische Outcome nur in Bezug auf zurückliegende Blutungen betrachtet wurde. Ein Kausalzusammenhang zwischen perinatalen Parametern und dem neurologischen Outcome wurde nicht einzeln untersucht. Es bedarf weiterer Analysen, um definitive Aussagen über Risikofaktoren und die neurologische Entwicklung tätigen zu können.

Dem retrospektiven Design der Studie ist geschuldet, dass nicht nachvollziehbar ist, warum ein Großteil der ehemaligen Frühgeborenen gar nicht oder im Verlauf nicht mehr zu neurologischen Nachuntersuchungen erschienen ist. Zudem muss beachtet werden, dass unsere Inzidenzzahlen durch eine starke Selektionsbias von der tatsächlichen Inzidenz abweichen können: Es wurden nur Patienten untersucht, die auswertbare MRT Bilder vorliegen hatten. Bislang wird nicht bei allen Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm standardmäßig eine MRT durchgeführt, sondern häufig bei denjenigen mit besonders niedrigem Geburtsgewicht (< 1.000 Gramm) bzw. Gestationsalter oder denjenigen, die besonders dem Risiko für eine Hirnblutung unterliegen. Die Wichtung der MRT Aufnahmen spielt ebenfalls eine große Rolle bei der Detektion kleiner Blutungen. Bei einigen Patienten unserer Kohorte lag keine SWI Wichtung vor, weshalb eventuell kleinste Kleinhirnblutungen übersehen wurden.

Darüber hinaus sind einige Daten der Patienten unvollständig, was ebenfalls dem retrospektiven Design geschuldet ist und die statistische Auswertung eingeschränkt hat.

Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde die Kleinhirnblutung als solche betrachtet, inhaltlich wäre es zielführend weitere Studien durchzuführen, die ebenso die Lokalisation berücksichtigen.

Einschränkend gilt zu beachten, dass es mittlerweile ergänzende Untersuchungsmethoden zur Analyse der neurologischen Entwicklung gibt, während wir einzig die Bayley Protokolle analysierten. Es sollte das Ziel zukünftiger Studien sein den Umfang der Untersuchungen auszuweiten und Risikopatienten auch im Vorschul- oder Schulalter weiter zu untersuchen, betreuen und zu fördern.

Trotz der Einschränkungen ist festzuhalten, dass diese aktuelle Studie wichtige Informationen zur bislang bekannten Literatur beiträgt. Insbesondere konnten wir Erkenntnisse zur neurologischen Entwicklung ehemaliger Frühgeborener nach Kleinhirnblutungen darstellen, die laut Literatur bislang unerforscht blieben.

4.9 Schlussfolgerungen

Zusammengefasst lassen sich einige Übereinstimmungen, aber auch Unterschiede zwischen unserer retrospektiven Studie und der Literatur feststellen.

Insgesamt wurde herausgefunden, dass die Inzidenz der Hirnblutung, insbesondere aber der Kleinhirnblutung deutlich höher ist als erwartet.

Innerhalb unserer Kohorte wurden sonographisch keine Kleinhirnblutungen detektiert. Entgegen unserer Studie konnten in der Literatur häufig größere Kleinhirnblutungen sonographisch nachgewiesen werden, vor allem ab einem Durchmesser von vier Millimetern. Daher gilt die Sonographie weiterhin als wichtiges Untersuchungsmedium und sollte standardmäßig bei Risikopatienten zur Detektion von Hirnblutungen eingesetzt werden. Dabei sollten die Standardschnitte unbedingt eine Beurteilung der Fossa posterior via Mastoidfontanelle beinhalten. Wie gezeigt werden konnte, gilt die Kleinhirnblutung weiterhin als unterschätzte Diagnose bei den VLBW. Bislang wird eine ergänzende Bildgebung zur Sonographie standardmäßig nur bei Frühgeborenen unter 1.000 Gramm durchgeführt. Es sollte erwogen werden bei Frühgeborenen unter 1.500 Gramm eine kraniale MRT anzubieten, insbesondere um mittels SWI Wichtung auch kleinere punktförmige Blutungen aufzufinden. Dabei scheint es zukunftsweisend standardmäßig auch die Interhemisphärendistanz und die Biparietale Weite im Sinne einer Überprüfung auf Atrophie und Hirnentwicklung mitzubestimmen.

Akkurate Informationen über vorliegende Blutungen sind sowohl für den Kliniker als auch für die Familien betroffener Frühgeborener enorm wichtig, um die Kinder adäquat zu überwachen und langfristig mittels verschiedener Fördermethoden zu unterstützen. In Anbetracht der verschiedenen Komorbiditäten und Folgen von Hirn- und Kleinhirnblutungen empfiehlt es sich eine individuelle Förderung unter neuropädiatrischer Koordination zu organisieren. Es erscheint durchaus sinnvoll die Risikopatienten in regelmäßigen Abständen neurologisch zu beurteilen. Wie gezeigt werden konnte, gab es aber sehr viele Familien, die diesen Untersuchungen fernblieben. Es stellt sich die dringende Frage, inwieweit es sinnvoll und umsetzbar ist, Nachuntersuchungen zum Wohle des Kindes verpflichtend einzuführen. Zunächst ist es aber unverzichtbar ausführliche

Aufklärungsgespräche über langfristigen Folgen einer Hirnblutung und den Benefit einer frühen multimodalen Förderung bei den Eltern zu führen. Mit fundiertem Wissen sollte an das Interesse der Familien an einer bestmöglichen Entwicklung appelliert werden.

Den Auswertungen der psychologischen Untersuchungen in dieser Studie war keine Entwicklung des Kopfumfanges zu entnehmen. Aus der Literatur lässt sich erkennen, dass sich daraus Rückschlüsse auf die Hirnentwicklung entnehmen lassen. Ziel wäre es diese Information zukünftig standardmäßig zu integrieren.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Therapie der Hirn- und Kleinhirnblutung bislang weiterhin primär aus Prävention besteht. Bei weiteren Forschungen wäre es vor allem von Interesse ein noch besseres Verständnis der neonatalen Angiogenese zu entwickeln, um entsprechenden Blutungen vorbeugen zu können. Dafür verlangt es nach prospektiven Studien mit größerer Fallzahl und genauer Beschreibung von Hirn- und Kleinhirnblutungen inklusive Anzahl und Lokalisation ebendieser und ausführlichen sowie regelmäßigen Folgeuntersuchungen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Hack, M. and D.W. Costello, *Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of preterm children*. Clin Obstet Gynecol, 2008. **51**(4): p. 763-74.
2. Ancel, P.Y., et al., *Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(3): p. 230-8.
3. Brouwer, A.J., et al., *Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new?* Neonatology, 2014. **106**(4): p. 296-303.
4. Fumagalli, M., et al., *From germinal matrix to cerebellar haemorrhage*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28 Suppl 1**: p. 2280-5.
5. Parodi, A., et al., *Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28 Suppl 1**: p. 2261-4.
6. Rutherford, M.A., et al., *Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity*. Neuroradiology, 2010. **52**(6): p. 505-21.
7. Tam, E.W., et al., *Cerebellar hemorrhage on magnetic resonance imaging in preterm newborns associated with abnormal neurologic outcome*. J Pediatr, 2011. **158**(2): p. 245-50.
8. Volpe, J.J., *Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important*. J Child Neurol, 2009. **24**(9): p. 1085-104.
9. Poryo, M., et al., *Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants*. Early Hum Dev, 2018. **116**: p. 1-8.
10. Kidokoro, H., et al., *Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis*. Pediatrics, 2014. **134**(2): p. e444-53.
11. Ballabh, P., *Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease*. Pediatr Res, 2010. **67**(1): p. 1-8.
12. Philip, A.G., et al., *Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s*. Pediatrics, 1989. **84**(5): p. 797-801.
13. Jain, N.J., et al., *Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(6): p. 491-500.
14. Kazan, S., et al., *Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting*. Surg Neurol, 2005. **64 Suppl 2**: p. S77-81; discussion S81.
15. Mancini, M.C., et al., *Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: associated risk factors and outcome in the neonatal period*. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 1999. **54**(5): p. 151-4.
16. de Vries, L.S., M.J. Benders, and F. Groenendaal, *Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant*. Neuropediatrics, 2015. **46**(4): p. 234-41.
17. Barkovich, A.J., *Pediatric neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: p. p. 209-215.
18. Parodi, A., et al., *Placental Pathology Findings and the Risk of Intraventricular and Cerebellar Hemorrhage in Preterm Neonates*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 761.
19. Seliga-Siwecka, J.P. and M.K. Kornacka, *Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study*. Early Hum Dev, 2013. **89**(5): p. 271-5.

20. Sarkar, S., et al., *Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born < or =28 weeks gestation*. J Perinatol, 2005. **25**(12): p. 749-52.
21. Kenny, J.D., et al., *Hypercarbia at birth: a possible role in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage*. Pediatrics, 1978. **62**(4): p. 465-7.
22. Vesoulis, Z.A., et al., *Cerebellar hemorrhage: a 10-year evaluation of risk factors*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020. **33**(21): p. 3680-3688.
23. Lu, H., et al., *Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(4): p. 807-12.
24. Papile, L.A., et al., *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm*. J Pediatr, 1978. **92**(4): p. 529-34.
25. Dudink, J., et al., *Venous subtypes of preterm periventricular haemorrhagic infarction*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008. **93**(3): p. F201-6.
26. Whitelaw, A., *Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions*. Semin Neonatol, 2001. **6**(2): p. 135-46.
27. Limperopoulos, C., et al., *Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors*. Pediatrics, 2005. **116**(3): p. 717-24.
28. Vesoulis, Z.A., M. Herco, and A.M. Mathur, *Divergent risk factors for cerebellar and intraventricular hemorrhage*. J Perinatol, 2018. **38**(3): p. 278-284.
29. Roberts, D. and S. Dalziel, *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD004454.
30. Schmid, M.B., et al., *Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(29-30): p. 489-96.
31. Strahle, J., et al., *Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage*. Transl Stroke Res, 2012. **3**(Suppl 1): p. 25-38.
32. Adams-Chapman, I., et al., *Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion*. Pediatrics, 2008. **121**(5): p. e1167-77.
33. Vohr, B.R., et al., *School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial*. Pediatrics, 2003. **111**(4 Pt 1): p. e340-6.
34. Saigal, S., et al., *Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: a regional study*. J Pediatr, 1991. **118**(5): p. 751-60.
35. Bauer, S.C. and M.E. Msall, *Kindergarten readiness after prematurity: Integrating health, development, and behavioral functioning to optimize educational outcomes of vulnerable children*. Dev Disabil Res Rev, 2010. **16**(4): p. 313-22.
36. Taylor, H.G., N. Klein, and M. Hack, *School-age consequences of birth weight less than 750 g: a review and update*. Dev Neuropsychol, 2000. **17**(3): p. 289-321.
37. Pfahl, S., et al., *Long-term neurodevelopmental outcome following low grade intraventricular hemorrhage in premature infants*. Early Hum Dev, 2018. **117**: p. 62-67.
38. Lemire, R.L., J.D.; Leech, R.W.; Alvord, E.C., Jr., *Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System*. Hagerstown: Harper & Row, 1975.
39. Mercuri, E., et al., *Cerebellar infarction and atrophy in infants and children with a history of premature birth*. Pediatr Radiol, 1997. **27**(2): p. 139-43.

40. Dobbing, J., *The later growth of the brain and its vulnerability*. Pediatrics, 1974. **53**(1): p. 2-6.
41. Limperopoulos, C., et al., *Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth*. Pediatrics, 2005. **115**(3): p. 688-95.
42. Lucas, A., R. Morley, and T.J. Cole, *Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient*. BMJ, 1998. **317**(7171): p. 1481-7.
43. Hayakawa, M., et al., *Nutritional state and growth and functional maturation of the brain in extremely low birth weight infants*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. 991-5.
44. Murphy, B.P., et al., *Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease*. Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 217-21.
45. Messerschmidt, A., et al., *Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(7): p. 1659-67.
46. Pierson, C.R., et al., *Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(6): p. 619-31.
47. Shah, D.K., et al., *Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age*. Pediatr Res, 2006. **60**(1): p. 97-102.
48. Rollins, N.K., T.S. Wen, and R. Dominguez, *Crossed cerebellar atrophy in children: a neurologic sequela of extreme prematurity*. Pediatr Radiol, 1995. **25** Suppl 1: p. S20-5.
49. Parodi, A., et al., *Accuracy of ultrasound in assessing cerebellar haemorrhages in very low birthweight babies*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(4): p. F289-92.
50. Gano, D., et al., *Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns*. J Pediatr, 2016. **178**: p. 68-74.
51. Senden, R.E.M., et al., *Mild cerebellar injury does not significantly affect cerebral white matter microstructural organization and neurodevelopmental outcome in a contemporary cohort of preterm infants*. Pediatr Res, 2018. **83**(5): p. 1004-1010.
52. Steggerda, S.J., et al., *Small cerebellar hemorrhage in preterm infants: perinatal and postnatal factors and outcome*. Cerebellum, 2013. **12**(6): p. 794-801.
53. Garfinkle, J., et al., *Location and Size of Preterm Cerebellar Hemorrhage and Childhood Development*. Ann Neurol, 2020. **88**(6): p. 1095-1108.
54. Johnsen, S.D., J.B. Bodensteiner, and T.E. Lotze, *Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy*. J Child Neurol, 2005. **20**(1): p. 60-4.
55. Grunnet, M.L. and W.D. Shields, *Cerebellar hemorrhage in the premature infant*. J Pediatr, 1976. **88**(4 Pt 1): p. 605-8.
56. Zayek, M.M., et al., *Cerebellar hemorrhage: a major morbidity in extremely preterm infants*. J Perinatol, 2012. **32**(9): p. 699-704.
57. Boswinkel, V., et al., *The CHOPIn Study: a Multicenter Study on Cerebellar Hemorrhage and Outcome in Preterm Infants*. Cerebellum, 2019. **18**(6): p. 989-998.
58. Harteman, J.C., et al., *Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia*. Dev Med Child Neurol, 2012. **54**(2): p. 140-7.
59. Roze, E., et al., *Neonatal DTI early after birth predicts motor outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction*. Pediatr Res, 2015. **78**(3): p. 298-303.

60. Di Salvo, D.N., *A new view of the neonatal brain: clinical utility of supplemental neurologic US imaging windows*. Radiographics, 2001. **21**(4): p. 943-55.
61. Correa, F., et al., *Posterior fontanelle sonography: an acoustic window into the neonatal brain*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(7): p. 1274-82.
62. Steggerda, S.J., et al., *Cerebellar injury in preterm infants: incidence and findings on US and MR images*. Radiology, 2009. **252**(1): p. 190-9.
63. Plaisier, A., et al., *Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury?* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(4): p. F293-300.
64. Intrapirromkul, J., et al., *Accuracy of head ultrasound for the detection of intracranial hemorrhage in preterm neonates: comparison with brain MRI and susceptibility-weighted imaging*. J Neuroradiol, 2013. **40**(2): p. 81-8.
65. Bednarek, N., et al., *Outcome of cerebellar injury in very low birth-weight infants: 6 case reports*. J Child Neurol, 2008. **23**(8): p. 906-11.
66. Limperopoulos, C., et al., *Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors?* Pediatrics, 2007. **120**(3): p. 584-93.
67. Kitai, Y., et al., *Cerebellar injury in preterm children with cerebral palsy after intraventricular hemorrhage: Prevalence and relationship to functional outcomes*. Brain Dev, 2015. **37**(8): p. 758-63.
68. Papile, L.-A., et al., *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm*. The Journal of Pediatrics, 1978. **92**(4): p. 529-534.
69. Blencowe, H., et al., *Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births*. Reprod Health, 2013. **10 Suppl 1**: p. S2.
70. Stoll, B.J., et al., *Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012*. JAMA, 2015. **314**(10): p. 1039-51.
71. Christian, E.A., et al., *Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010*. J Neurosurg Pediatr, 2016. **17**(3): p. 260-9.
72. Bassan, H., *Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it*. Clin Perinatol, 2009. **36**(4): p. 737-62, v.
73. Saigal, S. and L.W. Doyle, *An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood*. Lancet, 2008. **371**(9608): p. 261-9.
74. Steggerda, S.J. and G. van Wezel-Meijler, *Cranial ultrasonography of the immature cerebellum: Role and limitations*. Semin Fetal Neonatal Med, 2016. **21**(5): p. 295-304.
75. Kersbergen, K.J., et al., *Different patterns of punctate white matter lesions in serially scanned preterm infants*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e108904.
76. Ment, L.R., et al., *Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage*. Semin Perinatol, 2015. **39**(8): p. 592-603.
77. Fantini, S., et al., *Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods*. Neurophotonics, 2016. **3**(3): p. 031411.
78. Cohen, E., et al., *Cerebrovascular autoregulation in preterm fetal growth restricted neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019. **104**(5): p. F467-F472.
79. Gilard, V., et al., *Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review*. J Clin Med, 2020. **9**(8).
80. Faust, K., et al., *Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(5): p. F388-92.

81. Kluckow, M., *The Pathophysiology of Low Systemic Blood Flow in the Preterm Infant*. Front Pediatr, 2018. **6**: p. 29.
82. Noori, S., et al., *Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition*. Acta Paediatr, 2014. **103**(8): p. e334-9.
83. Fabres, J., et al., *Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants*. Pediatrics, 2007. **119**(2): p. 299-305.
84. Hoffman, S.B., A. Lakhani, and R.M. Viscardi, *The association between carbon dioxide, cerebral blood flow, and autoregulation in the premature infant*. J Perinatol, 2020.
85. Limperopoulos, C., et al., *Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants*. Pediatrics, 2005. **116**(4): p. 844-50.
86. Krediet, T.G., et al., *Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants*. Journal of Pediatrics, 2006. **148**(6): p. 740-746.
87. Sola, M.C. and L.M. Rimsza, *Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit*. Acta Paediatr Suppl, 2002. **91**(438): p. 66-73.
88. Kalagiri, R.R., et al., *Neonatal Thrombocytopenia as a Consequence of Maternal Preeclampsia*. AJP Rep, 2016. **6**(1): p. e42-7.
89. Reiman, M., et al., *Does placental inflammation relate to brain lesions and volume in preterm infants?* J Pediatr, 2008. **152**(5): p. 642-7, 647 e1-2.
90. Szpecht, D., et al., *The role of genetic factors in the pathogenesis of neonatal intraventricular hemorrhage*. Folia Neuropathol, 2015. **53**(1): p. 1-7.
91. Bilguvar, K., et al., *COL4A1 mutation in preterm intraventricular hemorrhage*. J Pediatr, 2009. **155**(5): p. 743-5.
92. Szpecht, D., et al., *Role of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 42541.
93. Yoon, B.H., et al., *Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(1): p. 19-26.
94. Gopel, W., et al., *Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation*. Acta Paediatr, 2001. **90**(9): p. 1021-4.
95. Yang, D., et al., *Overexpression of vascular endothelial growth factor in the germinal matrix induces neurovascular proteases and intraventricular hemorrhage*. Sci Transl Med, 2013. **5**(193): p. 193ra90.
96. Bersani, I., et al., *Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers*. Clin Chem Lab Med, 2020. **58**(4): p. 471-486.
97. Zhou, W., et al., *Relationship of plasma S100B and MBP with brain damage in preterm infants*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(9): p. 16445-53.
98. Gazzolo, D., et al., *Circulating adrenomedullin is increased in preterm newborns developing intraventricular hemorrhage*. Pediatr Res, 2001. **50**(4): p. 544-7.
99. Douglas-Escobar, M. and M.D. Weiss, *Biomarkers of brain injury in the premature infant*. Front Neurol, 2012. **3**: p. 185.
100. Risso, F.M., et al., *Biomarkers of brain damage in preterm infants*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25** Suppl 4: p. 101-4.
101. Nguyen, N.D. and D. Wang, *Multiview learning for understanding functional multiomics*. PLoS Comput Biol, 2020. **16**(4): p. e1007677.

102. Gil, A.M. and D. Duarte, *Biofluid Metabolomics in Preterm Birth Research*. Reprod Sci, 2018. **25**(7): p. 967-977.
103. Gracie, S., et al., *An integrated systems biology approach to the study of preterm birth using "-omic" technology--a guideline for research*. BMC Pregnancy Childbirth, 2011. **11**: p. 71.
104. Sarafidis, K., et al., *Targeted urine metabolomics in preterm neonates with intraventricular hemorrhage*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2019. **1104**: p. 240-248.
105. Volpe, J.J., *Neurology of the newborn*. Major Probl Clin Pediatr, 1981. **22**: p. 1-648.
106. Donat, J.F., H. Okazaki, and F. Kleinberg, *Cerebellar hemorrhages in newborn infants*. Am J Dis Child, 1979. **133**(4): p. 441.
107. Hortensius, L.M., et al., *Neurodevelopmental Consequences of Preterm Isolated Cerebellar Hemorrhage: A Systematic Review*. Pediatrics, 2018. **142**(5).
108. Dorner, R.A., et al., *Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury*. J Perinatol, 2018. **38**(11): p. 1431-1443.
109. Gilard, V., et al., *Post hemorrhagic hydrocephalus and neurodevelopmental outcomes in a context of neonatal intraventricular hemorrhage: an institutional experience in 122 preterm children*. BMC Pediatr, 2018. **18**(1): p. 288.
110. Pierrat, V., et al., *Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study*. BMJ, 2017. **358**: p. j3448.
111. Serenius, F., et al., *Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden*. JAMA, 2013. **309**(17): p. 1810-20.
112. Blencowe, H., et al., *Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010*. Pediatr Res, 2013. **74 Suppl 1**: p. 17-34.
113. Pascal, A., et al., *Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review*. Dev Med Child Neurol, 2018. **60**(4): p. 342-355.
114. Maitre, N.L., et al., *Neurodevelopmental outcome of infants with unilateral or bilateral periventricular hemorrhagic infarction*. Pediatrics, 2009. **124**(6): p. e1153-60.
115. Persson, E.K., G. Hagberg, and P. Uvebrant, *Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998*. Acta Paediatr, 2005. **94**(6): p. 726-32.
116. Brossard-Racine, M., A.J. du Plessis, and C. Limperopoulos, *Developmental cerebellar cognitive affective syndrome in ex-preterm survivors following cerebellar injury*. Cerebellum, 2015. **14**(2): p. 151-64.
117. Guell, X. and J. Schmahmann, *Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence*. Cerebellum, 2020. **19**(1): p. 1-5.
118. Stoodley, C.J., et al., *Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke*. Neuroimage Clin, 2016. **12**: p. 765-775.
119. Haines, K.M., W. Wang, and C.R. Pierson, *Cerebellar hemorrhagic injury in premature infants occurs during a vulnerable developmental period and is associated with wider neuropathology*. Acta Neuropathol Commun, 2013. **1**: p. 69.
120. Haldipur, P., D. Dang, and K.J. Millen, *Embryology*. Handb Clin Neurol, 2018. **154**: p. 29-44.
121. Hack, M., et al., *Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age*. Pediatrics, 2005. **116**(2): p. 333-41.

122. Chollat, C. and S. Marret, *Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence*. Neural Regen Res, 2018. **13**(12): p. 2044-2049.
123. Wei, J.C., et al., *Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants*. J Perinatol, 2016. **36**(5): p. 352-6.
124. Pinto Cardoso, G., et al., *Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants*. JAMA Netw Open, 2018. **1**(5): p. e182355.
125. Wylie, B.J., et al., *Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(6): p. 640 e1-7; discussion e1-4.
126. Groome, L.J., et al., *Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **167**(4 Pt 1): p. 873-9.
127. Berkman, N.D., et al., *Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(6): p. 1648-59.
128. Fowlie, P.W., P.G. Davis, and W. McGuire, *Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD000174.
129. Juul, S.E., et al., *A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants*. N Engl J Med, 2020. **382**(3): p. 233-243.
130. Osborn, D.A. and N. Evans, *Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD002055.
131. Katheria, A., et al., *Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants*. JAMA, 2019. **322**(19): p. 1877-1886.
132. Rabe, H., G. Reynolds, and J. Diaz-Rossello, *Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD003248.
133. Curley, A., S.J. Stanworth, and H. New, *A Randomized Trial of Neonatal Platelet Transfusion Thresholds. Reply*. N Engl J Med, 2019. **380**(16): p. 1584-1585.
134. New, H.V., et al., *Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children*. Br J Haematol, 2016. **175**(5): p. 784-828.
135. de Bijl-Marcus, K., et al., *Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020. **105**(4): p. 419-424.
136. Kochan, M., et al., *Elevated midline head positioning of extremely low birth weight infants: effects on cardiopulmonary function and the incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage*. J Perinatol, 2019. **39**(1): p. 54-62.

6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. Thomas Höhn für den Vorschlag des Themas meiner Arbeit und die großartige Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Hemmen Sabir für die stetige Unterstützung und Begutachtung während der Anfertigung der Arbeit. Frau Richter-Werkle verdanke ich die Ergebnisse ihrer psychologischen Untersuchungen. Herrn Dr. Klee danke ich für die erneute radiologische Beurteilung der MRT Bilder.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Verde und Herrn Prof. Dr. Eickhoff für die Beratung in statistischen Angelegenheiten bedanken. Letzterem danke ich zudem für die Überlassung der Grafiken „Random Forest“.

Besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern, meinen Brüdern und meinem Ehemann für die bedingungslose Unterstützung, unermüdliche Stärkung und Motivation während des Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit.