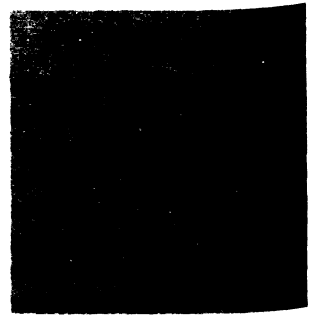


Reduktion von Hirnblutung und Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen durch Vermeidung einer perinatalen Asphyxie



H. Segerer, W. Landendörfer, K. H. Deeg und K. Richter

Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. K. Stehr), Erlangen

Reduction of Cerebral Haemorrhage and Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants by Avoidance of Perinatal Asphyxia

Summary. Intra- and periventricular haemorrhage (IVH/PVH) and, under certain conditions, the respiratory distress syndrome (RDS) seem to be typical sequelae of perinatal asphyxia in preterm born infants. Therefore, an association of IVH/PVH and RDS can be expected. We have retrospectively analyzed the data of 118 premature infants born between 1982 and 1986, weighing between 750 and 1499 g. 11 of these had experienced a severe IVH/PVH and a severe RDS at the same time, whereas 75 infants did not develop either of those. (2 of the 118 showed a severe IVH/PVH without evidence of severe RDS whereas 29 developed severe RDS without signs of serious IVH/PVH. 1 could not be evaluated due to missing data.) This association of severe intracerebral haemorrhage and severe respiratory distress syndrome was statistically significant ($p < 0.005$). The number of severe IVH/PVH has decreased during 1984–1986 in comparison to 1982/83 (4/76 vs. 9/42; $p < 0.05$); the incidence of severe RDS has slightly declined. Comparing the perinatal conditions we found that the infants of the years 1984–1986

- were more rarely delivered after an interval exceeding 24 h after premature rupture of the membranes ($p < 0.05$),
- were more often delivered by caesarean section ($p < 0.005$),
- and were nearly always primarily cared for by an experienced paediatrician ($p < 0.01$).

There were no significant differences between these two groups as far as dexamethasone-prophylaxis, mean birth weight, percentage of small-for-gestational-age infants and mean Apgar scores were concerned. We conclude that by certain changes in obstetrical management and by primary care given by an experienced paediatrician the incidence of cerebral bleedings can be reduced to a minimum. Thereby, the frequency of RDS may decline, too.

Key words: Intra-/periventricular haemorrhage – Respiratory distress syndrome – Perinatal asphyxia – Preterm infant.

Zusammenfassung. Typische Folgen der perinatalen Asphyxie bei Frühgeborenen sind intra- und periventriculäre Hirnblutungen, manchmal auch das Atemnotsyndrom. Bei gemeinsamer Ursache ist ein statistisch überzufälliges Zusammentreffen von Hirnblutung und Atemnotsyndrom zu erwarten. Die retrospektive Analyse von 118 Frühgeborenen zwischen 750 und 1499 g zeigte 11 Kinder mit schwerer Hirnblutung und schwerem Atemnotsyndrom gegenüber 75 Kindern ohne ausgedehntere Hirnblutung und ohne schwereres Atemnotsyndrom. (2 Frühgeborene hatten eine schwere Hirnblutung ohne gleichzeitiges Atemnotsyndrom erlitten, während 29 ein schweres Atemnotsyndrom ohne schwerere Hirnblutung entwickelt hatten. Eines konnte wegen mangelnder Daten nicht berücksichtigt werden.) Dieses Zusammentreffen von schwerer Hirnblutung und schwerem Atemnotsyndrom ist statistisch signifikant ($p < 0.005$). Die Gesamtzahl der schweren Hirnblutungen ist 1984–1986 im Vergleich zu 1982/83 deutlich gesunken (4/76 versus 9/42; $p < 0.05$); die Häufigkeit des schweren Atemnotsyndroms hat tendenziell abgenommen. Der Vergleich der perinatalen Bedingungen zeigte, daß die Frühgeborenen der Jahre 1984–1986

- seltener einen über 24 h zurückliegenden Blasensprung aufgewiesen hatten ($p < 0.05$),
- häufiger durch Kaiserschnitt entbunden worden waren ($p < 0.005$) und
- fast immer durch einen Pädiater erstversorgt worden waren ($p < 0.01$).

Keine signifikanten Unterschiede waren hinsichtlich der Corticoid-Prophylaxe, dem durchschnittlichen Geburtsgewicht, dem Anteil der für das Schwangerschaftsalter zu kleinen Kinder und dem Apgar-Score festzustellen. Wir schließen aus diesen Beobachtungen, daß durch Veränderungen im geburtshilflichen Management und durch Erstversorgung von Frühgeborenen durch einen neonatologisch erfahrenen Pädiater die Rate der Hirnblutungen auf ein Minimum reduziert werden kann, vermutlich auch die Häufigkeit des Atemnotsyndroms.

Schlüsselwörter: Hirnblutung – Atemnotsyndrom – perinatale Asphyxie – Frühgeborene.

Hirnblutungen bei Frühgeborenen sind meist intra- oder und periventriculäre Blutungen [21, 29]. Mehrere Fakto-

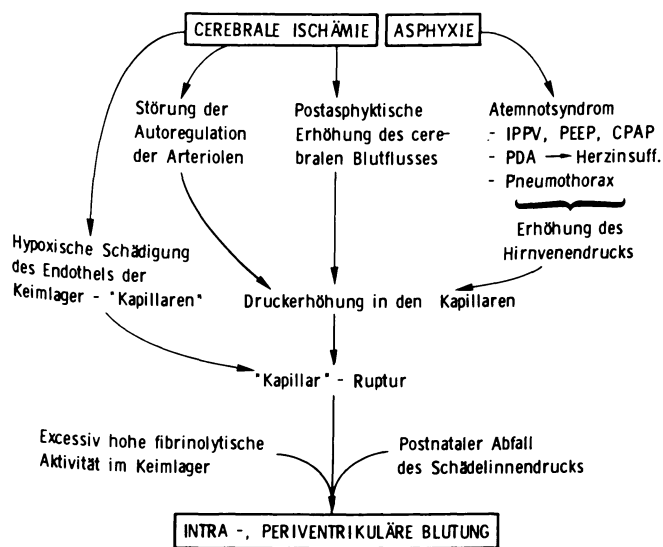


Abb. 1. Pathogenese von Hirnblutungen bei Frühgeborenen (Erläuterungen im Text)

ren wirken bei ihrer Entstehung zusammen (Abb. 1): Durch eine ausgeprägte Hypoxie oder eine asphyktische Situation kann das Endothel der unreifen Kapillaren im subependymalen Keimlager geschädigt werden [5, 9, 29]. Nach einem solchen Ereignis steigt meist der Perfusionsdruck in diesen Kapillaren. Dies beruht auf einer Störung cerebraler Autoregulation [16] sowie einer postasphyktischen Erhöhung des zerebralen Blutflusses [5] oder auf der Behandlung oder Komplikationen eines Atemnotsyndroms [3, 14]. Diesem erhöhten Perfusionsdruck halten die vorgeschädigten Kapillarendothelien nicht stand; sie reißen ein und setzen so den Startpunkt einer Hirnblutung [9].

Die exzessiv hohe fibrinolytische Aktivität des Keimlagerinterstitiums [28] sowie der postnatale Abfall des Schädelinnendrucks [2] verhindern eine rasche Selbsttamponade der Sickerblutung. Daher können größere Blutmengen aus dem Keimlagerbereich auch in die angrenzenden Seitenventrikel und über die ableitenden Liquorwege bis in den Subarachnoidalraum gelangen.

Das Atemnotsyndrom stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung einer Hirnblutung dar. Dementsprechend werden statistisch hohe Koinzidenzraten von Hirnblutung und Atemnotsyndrom gefunden [6, 15, 19, 22].

Darüber hinaus ist aber das Atemnotsyndrom selbst noch immer die häufigste neonatale Todesursache von Kindern unter 2500 g Geburtsgewicht [1, 20].

Trotz der neuen Behandlungsmöglichkeit durch Surfactantsubstitution [4, 17] müssen daher alle Bemühungen unternommen werden, die Entstehung eines Atemnotsyndroms zu verhindern.

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms umfassen Frühgeburt und perinatale Asphyxie [25].

Aus der Folgerung, daß durch Vermeidung jeder perinatalen Asphyxie sowohl das Risiko der Hirnblutung als auch die Häufigkeit oder zumindest der Schweregrad des Atemnotsyndroms vermindert werden könnte, haben

sich in den letzten Jahren Veränderungen im geburtshilflichen und im pädiatrischen Vorgehen an der Frauenklinik und der Kinderklinik der Universität Erlangen ergeben. Diese scheinen sich auf die Behandlungsergebnisse ausgewirkt zu haben.

Patienten und Methoden

In einer retrospektiven Studie haben wir alle 118 Frühgeborenen erfaßt, die zwischen Januar 1982 und Dezember 1986 in der Universitäts-Frauenklinik Erlangen geboren wurden, zwischen 750 und 1499 g wogen und keine schicksalsbestimmenden Fehlbildungen aufwiesen.

Um Veränderungen in der Behandlung dieser Kinder zu erfassen, wurden die Frühgeborenen der Jahre 1982 und 1983 denen der Jahrgänge 1984 bis 1986 gegenübergestellt.

Alle diese Frühgeborenen waren in den ersten Lebenstagen sonographisch untersucht worden; Hirnblutungen wurden in Anlehnung an die Kriterien von Papile [21] in 4 Schweregrade eingeteilt:

Blutung Grad 1: Subependymale Blutung (auf das Keimlager beschränkt);

Blutung Grad 2: Leichte Ventrikeleinbruchsblutung, die weniger als 50% des Ventrikellumens füllt;

Blutung Grad 3: Schwere Ventrikeleinbruchsblutung, die mehr als 50% des Ventrikellumens füllt;

Blutung Grad 4: Ventrikeltamponade mit Nachweis von Blut im angrenzenden Parenchym.

Die Einteilung des Atemnotsyndroms in vier Schweregrade erfolgte nach den röntgenologischen Kriterien von Giedion [7].

Zur statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte der Geburtsgewichte und der Schwangerschaftsdauer mit dem *U*-Test für nicht-normalverteilte Daten nach Mann-Whitney verglichen; für den Vergleich von Häufigkeiten kam der χ^2 -Test zur Anwendung.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Geburtsgewichte von 42 Frühgeborenen der Jahre 1982/83 sowie von 76 Frühgeborenen in den Jahren 1984–1986. Nennenswerte Unterschiede sind nicht erkennbar, auch nicht in der durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer dieser Frühgeborenen (Angabe in vollendeten Wochen). Der Anteil der für ihr Schwangerschaftsalter untergewichtigen Kinder ist in den letzten Jahren etwas höher, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Somit kann von vergleichbaren Kollektiven ausgegangen werden.

Abbildung 2 zeigt eine hochsignifikante Beziehung zwischen Atemnotsyndrom und Hirnblutung: Während etwa zwei Drittel der untersuchten Frühgeborenen weder ein schweres Atemnotsyndrom (Grad 3 oder 4) noch eine schwere Hirnblutung (Grad 3 oder 4) erlitten hatten,

Tabelle 1. Grunddaten der verglichenen Kollektive

	1982/83	1984–1986
Geburtsgewicht*	1143 ± 191 g	1133 ± 218 g n. s. ^b
Schwangerschaftsdauer	30,0 ± 2,28	29,9 ± 2,55 n. s.
Anteil der für ihr Schwangerschaftsalter untergewichtigen Kinder	12%	21% n. s.

* (Mittelwert ± Standardabweichung)

^b n. s. = nicht signifikant

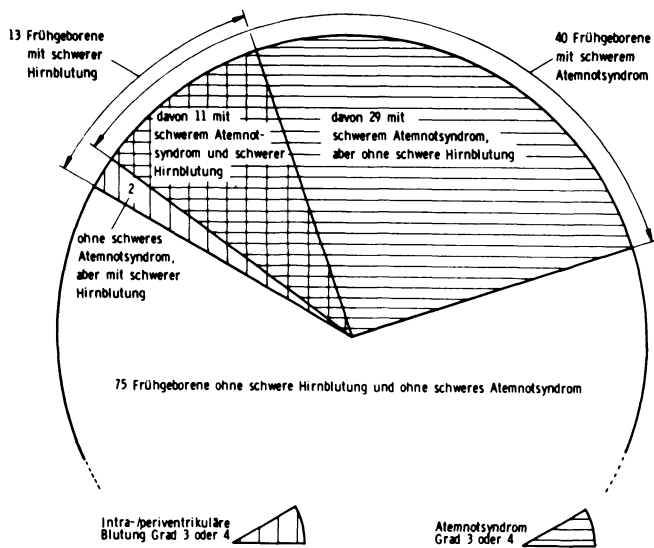


Abb. 2. Zusammentreffen von schwerem Atemnotsyndrom und schwerer Hirnblutung (Frühgeborene 750–1499 g, 1982–1986. $\chi^2 = 7,34$, $p < 0,005$)

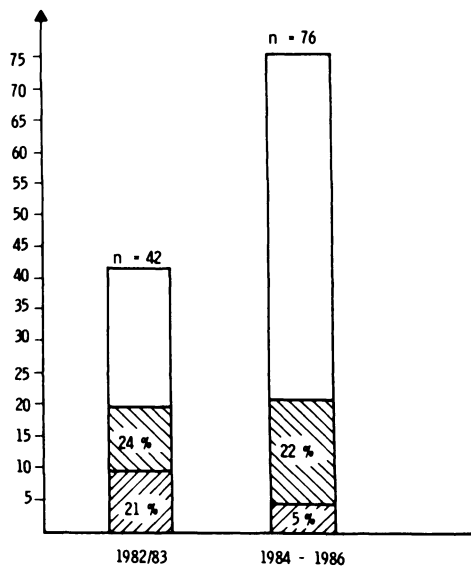


Abb. 3. Vorkommen von Hirnblutungen zweiten bis vierten Grades (Frühgeborene 750–1499 g, 1982–1986. Für die Häufigkeitsabnahme der dritt- und viertgradigen Blutungen: $p < 0,05$)

mußte bei 11 von 40 Frühgeborenen mit einem Atemnotsyndrom dritten oder vierten Grades auch eine schwere Hirnblutung diagnostiziert werden. Demgegenüber wurde nur bei 2 von 77 Frühgeborenen ohne schweres Atemnotsyndrom eine schwere Hirnblutung festgestellt ($p < 0,005$).

Der Vergleich der Jahrgänge 1982/83 und 1984–1986 zeigt einen signifikanten Rückgang der Häufigkeit schwerer Hirnblutungen (Grad 3 und 4): Während 1982/83 noch 9 von 42 Frühgeborenen zwischen 750 und 1499 g eine dritt- oder viertgradige intra- oder periventrikuläre Blutung erlitten hatten, waren es 1984–1986 nur noch 4 von 76 ($p < 0,05$). Dabei ist zu betonen, daß dieser

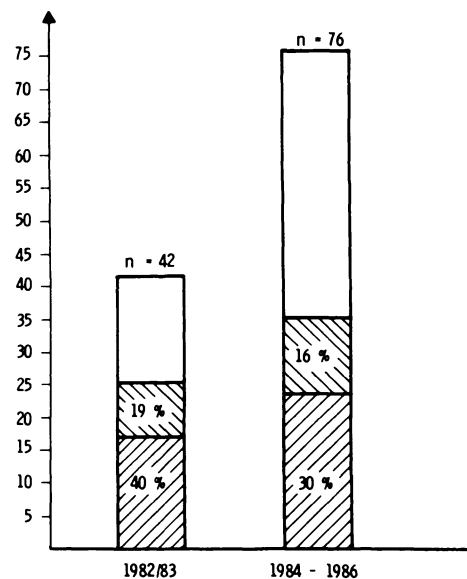


Abb. 4. Vorkommen des Atemnotsyndroms zweiten bis vierten Grades (Frühgeborene 750–1499 g, 1982–1986. Die Häufigkeitsabnahme des dritt- und viertgradigen Atemnotsyndroms ist statistisch nicht signifikant)

Tabelle 2. Perinatale Bedingungen der Frühgeborenen (750–1499 g) in Erlangen

	1982/83	1984–1986
Corticoid-Prophylaxe	38%	48% n. s. ^a
Blasensprung > 24 Stunden	43%	23% $p < 0,05$
Entbindung durch Sectio c.	24%	66% $p < 0,005$
Asphyxie (Apgar 5' < 7 oder pH < 7,2 ^b)	45%	30% n. s.
Pädiatrische Erstversorgung	73%	96% $p < 0,01$
Unterkühlung (< 36°C rektal)	45%	54% n. s.

^a n. s. = nicht signifikant

^b Nabelarterienblut unmittelbar nach Entbindung

Rückgang schwerer Hirnblutungen nicht mit einem Anstieg der leichteren zweitgradigen Blutungen verbunden war (Abb. 3).

Mit dem Rückgang der Zahl der Hirnblutungen ist eine Tendenz zur Verminderung des Anteils schwerer Atemnotsyndrome (Grad 3 und 4) erkennbar (Abb. 4): 17 von 42 Frühgeborenen mit schwerem Atemnotsyndrom in den Jahren 1982/83 stehen 24 von 76 in den Jahren 1984–1986 gegenüber. Diese Verminderung erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Gegenüberstellung der perinatalen Bedingungen zeigt Tabelle 2.

Die vorbeugende Gabe von Betamethason erfolgte 1984–1986 bei jedem 2. Frühgeborenen; die Zunahme von 38 auf 48% war jedoch nicht signifikant.

Eine Abnahme der Asphyxiehäufigkeit von 45 auf 30% kann bei der Gesamtzahl der Frühgeborenen ebenfalls nur als Tendenz gewertet werden, ohne statistische Beweiskraft zu erlangen.

Die Zunahme des Prozentsatzes unterkühlter Kinder ist ebensowenig signifikant.

Deutlicher werden Unterschiede in der Art der Behandlung Frühgeborener, wenn die übrigen Gegenüberstellungen der Tabelle 2 betrachtet werden:

In den Jahren 1984–1986 nahm die Bereitschaft der Geburtshelfer zu, bei vorzeitigem Blasensprung das Kind vor Ablauf von 24 h zu entbinden.

Die Sectiofrequenz hat bei den Frühgeborenen unter 1500 g erheblich zugenommen.

Bei fast jeder Geburt eines Frühgeborenen ist in den letzten 3 Jahren ein neonatologisch erfahrener Pädiater zur Erstversorgung zugezogen worden.

Diskussion

Die hochsignifikante Koinzidenz von Atemnotsyndrom und Hirnblutung entsprach den Erwartungen.

Auffällig bei diesem gemeinsamen Auftreten von Atemnotsyndrom und Hirnblutung ist der Rückgang des Anteils von Frühgeborenen mit schwerer Hirnblutung bei schwerem Atemnotsyndrom: Während 1982/83 noch 41% der Frühgeborenen mit schwerem Atemnotsyndrom eine schwere Hirnblutung aufgewiesen hatten, lag dieser Anteil in den letzten drei Jahren bei 17%.

Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, daß die Bedeutung des Atemnotsyndroms und seiner Behandlung als wesentlicher Auslöser einer Hirnblutung überschätzt worden ist, vorausgesetzt, daß die Behandlung nicht beispielsweise durch das Auftreten eines Pneumothorax kompliziert wird [3]¹.

Da andererseits eine schwere Hirnblutung ohne Vorliegen eines schweren Atemnotsyndroms 1982/83 selten und 1984–1986 nie festzustellen war, liegt die Annahme nahe, daß Hirnblutung und Atemnotsyndrom die Folge einer gemeinsamen Ursache sind: der Asphyxie.

Die geburtshilflichen und pädiatrischen Bemühungen der letzten Jahre waren darauf gerichtet, asphyktische Situationen gerade für die Frühgeborenen unter 1500 g zu vermeiden. Diesen kleinsten Kindern wurden in den letzten Jahren auch von den Geburtshelfern zunehmend bessere Chancen eingeräumt, nachdem sie erlebt hatten, daß sehr kleine Frühgeborene ohne erkennbare Beeinträchtigung ihrer somatischen und mentalen Funktionen überlebt hatten, wenn ihre Ausgangssituation günstig war.

Ungünstig ist die Ausgangssituation eines Frühgeborenen, wenn sich nach einem vorzeitigem Blasensprung ein Amnioninfektsyndrom entwickelt [13]. Gemäß unserer Erhebung hat die Bereitschaft der Geburtshelfer zugenommen, auch lange vor dem Termin ein Kind innerhalb von 24 h zu entbinden, wenn ein vorzeitiger Blasensprung eingetreten war. Bei drohender Frühgeburt gilt die Beobachtung, daß nach vorzeitigem Blasensprung die Atemnotsyndrom-Inzidenz verringert sei, als nicht sicher [12]; sie konnte auch in unserer Untersuchung nicht nachvollzogen werden.

Ein Frühgeborenes sollte so schonend wie möglich entbunden werden – ohne Asphyxie, ohne Infektion und ohne Traumatisierung. Welcher Geburtsmodus – Sectio

caesarea oder Spontanentbindung – für dieses Ideal der günstigeren ist, muß wohl in jedem Einzelfall entschieden und kann nicht generell festgelegt werden [31, 13]. Dennoch werten wir die Zunahme der Sectiofrequenz in unserer Studie während der letzten drei Jahre im Vergleich zu den Jahren 1982/83 als erfreuliche Feststellung, da sie die zunehmende Bereitschaft der Geburtshelfer belegt, bei intrauterinen oder intrapartalen Problemen den sehr kleinen Frühgeborenen mit allem Einsatz zur Seite zu stehen, statt wie in früheren Jahren den natürlichen Verlauf bei diesen lebensschwachen Kindern abzuwarten.

Die Erstversorgung eines kleinen Frühgeborenen gehört in die Hand eines neonatologisch erfahrenen Pädiaters [20, 23]; dies wird auch in unseren Kliniken angestrebt.

Der hohe Anteil an Kindern, die zwischen Erstversorgung in der Geburtshilfeklinik und Aufnahme in unserer Klinik auf unter 36 °C rektal ausgekühlt sind, muß für uns Anlaß sein, auf geringere Wärmeverluste während dieses Zeitraums zu achten. Allerdings konnte die Häufung von Atemnotsyndromen bei unterkühlten Frühgeborenen [20] von uns nicht beobachtet werden.

Die tendenzielle Abnahme der Asphyxierate wird durch die signifikante Abnahme der Hirnblutungen bestätigt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die angegebene Definition der Asphyxie (vgl. Tabelle 2) mit ihrem Bezug auf die Apgarbenotung problematisch ist. Wie Sykes et al. [27] und Goldenberg et al. [8] nachgewiesen haben, besteht in einem weiten Bereich von Apgarwerten keine Korrelation zum Nabelschnur-pH-Wert des Kindes, der als Spiegel der sauerstoffabhängigen metabolischen Situation eher mit dem Schweregrad einer Asphyxie korreliert.

Dennoch führen wir den Rückgang der Häufigkeit von Hirnblutungen in unserem Kollektiv auf eine häufigere Vermeidung asphyktischer Zustände während oder unmittelbar nach der Geburt zurück. Aber auch die tendenzielle Abnahme der Häufigkeit des Atemnotsyndroms darf wohl mit einer geringeren Asphyxierate erklärt werden. Dies kann beispielsweise aus der Mitteilung von Rokos et al. [26] geschlossen werden, daß zweitgeborene Zwillinge, die häufiger asphyktisch geboren werden, ein erhöhtes Risiko tragen, ein Atemnotsyndrom zu entwickeln. Jones et al. [11] finden eine erhöhte Inzidenz des Membransyndroms nach perinataler Depression, dokumentiert durch niedrige Apgarwerte nach der Geburt. Hessler et al. [10] weisen in einem tierexperimentellen Modell die Bedeutung der perinatalen Asphyxie für Inzidenz und Schweregrad des Membransyndroms im Vergleich zu nicht-asphyktischen Tieren nach. Aufschlußreich ist die Beobachtung von Worthington u. Smith [30], daß Frühgeborene ein Atemnotsyndrom entwickelten, wenn sie gemäß ihrem L/S-Verhältnis an der Grenze zur Reife (wenig unter oder über 2:1) lagen, jedoch perinatal eine Asphyxie erlitten hatten. Daraus wird offensichtlich, daß selbst mit schonendstem perinatalen Vorgehen ein Atemnotsyndrom bei sehr unreifen Frühgeborenen nicht verhindert werden kann. Vermeidung oder Auftreten asphyktischer Situationen entscheiden jedoch bei etwas fortgeschrittener Lungenreife über die Entwicklung ei-

¹ In unserem Kollektiv sind 1982/83 bei 7 Kindern Pneumothoraces aufgetreten, 1984–1986 bei 4 Kindern

nes Membransyndroms. Daraus erklärt sich nach unserer Ansicht der weniger deutliche Rückgang des Atemnotsyndroms im Vergleich zur Reduktion der Hirnblutungen.

Die Gesamtrate an schweren Hirnblutungen liegt in unserem Kollektiv in den Jahren 1984–1986 mit 5% in der gleichen Größenordnung, wie sie Morales u. Koerten [18] als Beleg für die Effektivität einer Behandlung von Schwangeren mit Phenobarbital als Vorbeugung gegen das Auftreten von Hirnblutungen bei Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen anführen. Eine Phenobarbitalbehandlung wurde bei den Müttern der hier beschriebenen Kinder nicht durchgeführt. Wir halten eine solche medikamentöse Maßnahme nicht für gerechtfertigt, da sie uns möglicherweise in Sicherheit wiegt und uns nachlässig werden läßt in unserem Bemühen, Frühgeborene vor jeder peri- und postnatalen Asphyxie mit ihren zahlreichen Folgen [24] zu bewahren.

Literatur

1. Barson AJ, Tasker M, Lieberman BA, Hillier VF (1984) Impact of improved perinatal care on the causes of death. *Arch Dis Child* 59:199–207
2. Conner ES, Lorenzo AV, Welch K, Dorval B (1983) The role of intracranial hypotension in neonatal intraventricular hemorrhage. *J Neurosurg* 58:204
3. Dykes FD, Lazzara A, Ahman P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW (1980) Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 66:42–49
4. Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J (1985) Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 76:145–153
5. Friis-Hansen B (1985) Perinatal brain injury and cerebral blood flow in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 74:323–331
6. Garcia-Prats JA, Procianny RS, Adams JM, Rudolph RJ (1982) The hyaline membrane disease – intraventricular hemorrhage relationship in the very low birth weight infant: perinatal aspects. *Acta Paediatr Scand* 71:79–84
7. Giedion A, Haefliger H, Dangel P (1973) Acute pulmonary X-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). *Pediatr Radiol* 1:145–152
8. Goldenberg RL, Huddlestone JF, Nelson KG (1984) Apgar scores and umbilical arterial pH in preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 149:651–654
9. Hambleton G, Wigglesworth JS (1976) Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child* 51:651–659
10. Hessler JR, Mantilla G, Kirkpatrick BV, Donnelly WH, Cassin S, Eitzman DV (1985) Asphyxia and hyaline membrane disease in neonatal monkeys. *Am J Perinatol* 2:101–107
11. Jones MD, Burd LI, Bowes WA, Battaglia FC, Lubchenco LO (1975) Failure of association of premature rupture of membranes with respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 292:1253–1257
12. Kastendieck E (1985) Vorzeitiger Blasensprung – eine Sonderauswertung der BPE-Daten. *BPE-Nachrichten* 3:2–3
13. Kitchen W, Ford GW, Doyle LW, Rickards AL, Lissenden JV, Pepperell RJ, Duke JE (1985) Cesarean section or vaginal delivery at 24 to 28 weeks' gestation: comparison of survival and neonatal and two-year morbidity. *Obstet Gynecol* 66:149–157
14. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF (1982) Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 57:410–417
15. Linderkamp O, Versmold HT, Fendel H, Riegel KP, Betke K (1978) Association of neonatal respiratory distress with birth asphyxia and deficiency of red cell mass in premature infants. *Eur J Pediatr* 129:167–173
16. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B (1979) Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 94:118–121
17. Merritt TA, Hallman M, Holcomb K, Strayer D, Bloom B, Revak S, Cochrane CG (1986) Human surfactant treatment of severe respiratory distress syndrome: pulmonary effluent indicators of lung inflammation. *J Pediatr* 108:741–748
18. Morales WJ, Koerten J (1986) Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered phenobarbital. *Obstet Gynecol* 68:295–298
19. Niederhoff H, Pringsheim W, Sutor AH, Hendrich G, Künzer W (1977) Hirnblutungen bei Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 125:450–451
20. Obladen M, Heeman U, Hennecke KH, Hanssler L (1985) Ursachen neonataler Letalität 1981–1983: Eine regionale Analyse. *Z Geburtshilfe Perinatol* 189:181–187
21. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr* 92:529–534
22. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ (1983) Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. *New Engl J Med* 309:204–209
23. Riegel K (1983) Säuglingssterblichkeit – Verlauf, Ursachen, Verbesserungsmöglichkeiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 131:552–558
24. Robertson NRC (1986) Resuscitation of the newborn. In: Robertson NRC (ed) *Textbook of neonatology*. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, pp 244–245
25. Robertson III AF (1985) Respiratory distress syndrome. In: Nelson GH (ed) *Pulmonary development*. Dekker, New York Basel, pp 349–383
26. Rokos J, Vaeusorn O, Nachman R, Avery MA (1968) Hyaline membrane disease in twins. *Pediatrics* 42:204–205
27. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Molloy PM, Gu W, Stirrat GM, Turnbull AC (1982) Do apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* 1:494–496
28. Takashima S, Tanaka K (1972) Microangiography and fibrinolytic activity in subependymal matrix of the premature brain. *Brain Dev* 4:222
29. Volpe JJ (1987) *Neurology of the newborn*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia London Toronto Mexico City Rio de Janeiro Sydney Tokyo Hong Kong, pp 311–361
30. Worthington D, Smith BT (1978) Relation of amniotic lecithin/sphingomyelin ratio and fetal asphyxia to respiratory distress syndrome in premature infants. *Can Med Assoc J* 118:1384–1389
31. Wulf KH, Kastendieck E, Seelbach-Göbel B (1984) Zum Geburtsmodus bei Frühgeborenen – abdominal oder vaginal? *Z Geburtshilfe Perinatol* 188:249–255

Dr. H. Segerer
Universitäts-Kinderklinik
Loschgestraße 15
D-8520 Erlangen