

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der

Ludwig- Maximilians- Universität München

Professor Dr. med. D. Reinhardt

Aus der Neonatologie des

Perinatalzentrums Innenstadt

Leitung: Prof. Dr. med. O Genzel- Boroviczény

Überlebenschancen extrem unreifer bradykarder Frühgeborener

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig- Maximilians- Universität

zu München

Vorgelegt von

Jule Anna Hempelmann

aus Giessen

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Genzel- Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schulze
Prof. Dr. E.- M. Grischke

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 2007

Inhaltsverzeichnis

1. Glossar	Seite 4
2. Einleitung	Seite 5
3. Material und Methode	Seite 9
3.1 Umfang des Kollektivs	Seite 9
3.2 Datenerhebung	Seite 9
3.3 Datenverarbeitung	Seite 10
3.4 Statistik	Seite 12
4. Ergebnisse	Seite 12
4.1 Datenüberblick	Seite 12
4.2 Überblick über das Gesamtkollektiv	Seite 14
4.3 Mortalität	Seite 19
4.3.1 Kaplan – Meier – Kurve	Seite 20
4.3.2 Diagramme zur Mortalität	Seite 21
4.4.1 Subgruppenanalyse 1	Seite 26
4.4.2 Subgruppenanalyse 2	Seite 29
4.5.1 Entbindungsmodus	Seite 32
4.5.2 Odds Ratio des Entbindungsmodus	Seite 33
4.6 Logistische Regression	Seite 34
4.7 Worst bzw. Best case Szenario	Seite 35
4.8 Streudiagramm / Scatter- Plot	Seite 36
4.9 Entwicklung der Kinder	Seite 37
5. Diskussion	Seite 38
6. Fehlermöglichkeiten	Seite 44
7. Zusammenfassung	Seite 45
8. Literaturverzeichnis	Seite 47
9. Danksagung	Seite 53
10. Lebenslauf	Seite 54
11. Anhang	Seite 55
11.1 Anhang 1	Seite 55
11.2 Anhang 2	Seite 56

1. Glossar

FG Frühgeborene

SSW Schwangerschaftswoche

BE Baseexcess

SGA Small for gestational age

2. Einleitung

Vom ersten Tag der letzten Menstruation beginnend gezählt beträgt die normale Schwangerschaftsdauer 280 Tage (40 Wochen).

5 % bis 10 % aller Neugeborenen werden vor dem errechneten Geburtstermin geboren oder haben ein Geburtsgewicht unter 2500 g und gelten laut Definition als Frühgeborene. 1 % bis 2 % haben ein Gestationsalter unter 28 Wochen oder ein Geburtsgewicht unter 1000 g und erfüllen damit die Kriterien für extreme Frühgeburtlichkeit (30).

Die Überlebenschancen extrem unreifer Frühgeborener haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. In der Schweiz zum Beispiel ist die Mortalität bei den Lebendgeborenen innerhalb von 40 Jahren auf etwa ein Fünftel gesunken (Schweizer Bundesamt für Statistik). Hoektra et al. berichten über ein Ansteigen der Überlebensraten bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 26 Wochen in Minneapolis von 53 % 1986 bis auf 89 % im Jahr 2000. Besonders deutlich werden in dieser Studie die verbesserten Überlebenschancen bei den extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 Wochen. Betrug deren Überlebenschance im Zeitraum von 1986 bis 1990 noch lediglich 40 %, so liegt sie im Zeitraum von 1996 bis 2000 bereits bei 66 %. Auch bei den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 Wochen konnte in den eben genannten Zeiträumen eine Verbesserung der Überlebensrate von 49 % auf 81 % erreicht werden. Geringer fallen die Veränderungen bei einem Gestationsalter von 25 und 26 Wochen aus. Die Überlebenschancen eines Frühgeborenen mit 25 Wochen verbessern sich von 69 % auf 85 %. Mit 26 Wochen hatte ein Frühgeborenes von 1986 bis 1990 78 % Überlebenschance, während es von 1996 bis 2000 mit einer Wahrscheinlichkeit von 93 % überlebt.

Die im Vermont Oxford Network zusammengeschlossenen Kliniken, sammelten im Zeitraum von 1991 bis 1999 Daten von über 100.000 Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht. Vor 1995 konnte ein deutliches Absinken der Mortalität nachgewiesen werden. Nach 1995 konnte in diesem Patientenkollektiv keine weitere Verbesserung der Überlebenschancen erzielt werden.

Andere Autoren veröffentlichen je nach Standort der erfassten Kliniken etwas höhere oder geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten. Allen gemeinsam ist jedoch eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten für Frühgeborene im Verlauf der letzten Jahrzehnte.

Die Einführung von Surfactant im Jahr 1990, die pränatale Lungenreifungsinduktion, die maschinelle Beatmung inklusive Hochfrequenz, die Atemunterstützung mit CPAP, die Pflege im Brutkasten mit immer besserer Regulation von Temperatur und Feuchtigkeit, die

Verbesserung der Infektionsprophylaxe und – bekämpfung, die parenterale Ernährung und der medikamentöse oder chirurgische Verschluss eines offenen Ductus arteriosus Botalli leisteten erheblichen Beitrag zu den oben genannten Verbesserungen der Überlebenschancen (4).

Die neu entstandenen Möglichkeiten, immer unreifere Kinder intensivmedizinisch zu versorgen, gehen einher mit einer Erhöhung der Zahl der Behinderungen. In Schweden erreichte die Zahl der Kinder mit Zerebralpareesen zu Beginn der 90 er Jahre etwa den Stand der 50 er Jahre, nachdem sie Anfang der 60 er Jahre aufgrund der Fortschritte in der medizinischen Behandlung zunächst gesunken war (4, 8). Wood et al. wiesen bei fast einem Viertel aller in ihrer Studie untersuchten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 25 Wochen schwere Behinderungen, definiert als eine Behinderung, die dem Kind aller Wahrscheinlichkeit nach kein Leben ohne Hilfe anderer ermöglichen wird, nach. Leichtere Behinderungen fanden sich bei einem weiteren Viertel der Patienten. Nur etwa die Hälfte aller untersuchten Frühgeborenen war im Alter von 30 Monaten unauffällig (33).

Hack stellte bei 10- 83 % der von ihm untersuchten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 Wochen eine IVH Grad 3 oder höher fest. Schwere Symptome fanden sich bei einem Drittel der Kinder. 50-70 % der Frühgeborenen der 24. Woche hatten eine Chronische Lungenerkrankung und 24 % dieser Kinder waren mit einem Jahr noch auf Sauerstoffzufuhr angewiesen. (12)

Der technologische Fortschritt in der Medizin hat zu einem Wandel der ethischen Grundhaltung geführt. War die Erhaltung des Lebens noch vor einiger Zeit die oberste Pflicht des Arztes, so wird in der modernen Medizinethik eine Güterabwägung mit menschlichem Leben möglich (4). Die hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten von Frühgeborenen, die mit einer extremen Frühgeburt verbundenen Belastungen für die Familie und, auch wenn dies bei Entscheidungen über Leben und Tod aus ethischen Gesichtspunkten nicht im Vordergrund stehen sollte, die mit der Intensivpflege verbundenen Kosten für die Gesellschaft rechtfertigen unter Umständen die Vorenthaltung einer Behandlung unter Inkaufnahme einer Verkürzung des Lebens.

Bei den schwierigen Entscheidungen bei der Versorgung extrem Frühgeborener sollten die vier von Beauchamp und Childress propagierten ethischen Prinzipien der Autonomie, der Non- Malefizenz (Nichtschadensprinzip), der Benefizienz (Fürsorgeprinzip) und der Gerechtigkeit gelten (3). Idealerweise werden Entscheidungen über die Behandlung Frühgeborener in einem Dialog zwischen den Eltern des Kindes, den Ärzten und dem Pflegepersonal getroffen. Darüber hinaus stehen Ethikkommissionen zur Verfügung und es

können bei Bedarf Gerichte angerufen werden. Idealerweise sollen alle Entscheidungsträger einen Beschluss mittragen können, ohne das Gefühl zu haben, alleine für ihn verantwortlich zu sein (3).

Die Vorgehensweisen bei der Versorgung Frühgeborener sind international sehr verschieden. Eine von De Leeuw et al. durchgeführte Befragung von 1401 aus 11 europäischen Ländern ergab, dass bei einem hypothetischen Fall eines Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 Wochen, einem geschätzten Geburtsgewicht von 560 g und einem Apgar von 1 in Minute 1 die Anzahl derer, die eine Reanimation ohne Einschränkungen durchführen würden, von 51 % in Italien bis 1 % in den Niederlanden schwankt. Mit der Option eines Abbrechens der Reanimationsmaßnahmen bei Verschlechterung des Zustandes des Neugeborenen würden 90 % der Ärzte in Luxemburg und nur 37 % der Ärzte in den Niederlanden reanimieren.

Es gibt Leitlinien oder Empfehlungen, welche die Vorgehensweisen bei der Reanimation erleichtern und eventuell vereinheitlichen sollen. Nach den Leitlinien für Deutschland sind „lebenserhaltende Maßnahmen [...] zu ergreifen, wenn auch nur eine kleine Chance zum Leben besteht“. (1) Eine Intensivbehandlung ist bereits ab 22 vollendeten Wochen angezeigt. Die Schweizerischen Empfehlungen sehen vor einem Gestationsalter von 24 Wochen eine Beschränkung auf Palliativmaßnahmen vor (2).

Tyson hat den Begriff der Evidenz Basierten Ethik geprägt. Sie beinhaltet den gewissenhaften und wohl überlegten Einsatz der besten Evidenz in Bezug auf Behandlung und Prognose und relativiert Intuition, Erinnerung an eigene Erfahrung und „Expertenmeinung“ als alleinige Basis von Entscheidungen (36).

Für diese Evidenz und für eine adäquate pränatale Beratung der Eltern von Kindern an der Grenze zur Lebensfähigkeit, sind Daten über die Überlebenschancen extrem unreifer Frühgeborener sehr wichtig. Besonders lokale Überlebenschancen sind aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweisen in verschiedenen Krankenhäusern von Bedeutung. In einer retrospektiven Aktenanalyse sind wir der Frage nachgegangen welche Überlebenschancen extrem unreife, bradykarde Frühgeborene ohne Atembestrebungen haben.

Frau Virginia Apgar entwickelte 1952 den Apgar- Score, einen Vitalitätsindex zur postnatalen Beurteilung von Neugeborenen, der wie viele Studien zeigen, auch etwa fünfzig Jahre nach seiner Einführung, noch eine bedeutende Rolle in der klinischen Praxis spielt (5).

In der 1., 5. und 10. Lebensminute wird die Summe aus jeweils 0 bis 2 möglichen Punkten für Herzfrequenz, Atemanstrengung, Muskeltonus, Reflex auf Sondierung der Nase und Hautfarbe des Neugeborenen gebildet.

Der in der ersten Lebensminute erhobene Apgarwert erlaubt eine Einschätzung des Zustandes des Neugeborenen direkt nach der Geburt. Eine Summe von 7 und höher deutet auf einen guten Zustand des Neugeborenen hin (5).

Tabelle 1 Apgar Score

Punkte	0	1	2
Herzfrequenz	0	<100 / min	>100 / min
Atemanstrengung	keine	langsam, unregelmäßig	gut, schreit
Muskeltonus	schlaff	gebeugte Extremitäten	gute Bewegung
Reflex auf Sondierung der Nase	keine	Grimasse	Husten, Niesen
Hautfarbe	blass, blau	zentral rosig, Extremitäten blau	rosige Hände und Füße

Veröffentlichte Studien geben die Überlebenschancen Frühgeborener basierend auf unterschiedlichem Gestationsalter oder/ und Geburtsgewicht an. Auch der Apgar nach fünf Minuten wurde mit einer Mortalitätsprognose in Verbindung gebracht. Die Bedeutung des Apgar nach einer Minute als Prognosefaktor für die Überlebenschancen sehr unreifer Frühgeborener wurde bisher noch nicht untersucht.

3. Material und Methode

3.1 Umfang des Kollektivs

Alle Frühgeborenen, die zwischen 01.01.1998 und 31.12.2003 im Klinikum Großhadern und in der Universitätsfrauenklinik der Ludwig- Maximilians- Universität München lebend geboren wurden und die Kriterien

- Gestationsalter 23+0 bis 26+6 Wochen
- Aufnahme auf die Intensivstation mit kurativer Intention

erfüllten, wurden retrospektiv erfasst und in die Studie aufgenommen.

Bei einigen Kindern wurden nach der Geburt meist auf Wunsch der Eltern keine Reanimationsmaßnahmen ergriffen. Die meisten dieser Kinder verstarben im Kreissaal. Um einer Verzerrung (Bias) durch Einschluss dieser im Kreissaal verstorbenen Kinder vorzubeugen, wurden sie aus der Studie ausgeschlossen.

In dem betrachteten Zeitraum wurden in beiden Kliniken zusammen 15 Kreissaal- Tote mit einem Gestationsalter von 23+0 bis 26+6 Wochen dokumentiert.

Unter Beachtung der oben genannten Kriterien wurden 234 Neugeborene in die Studie aufgenommen.

3.2 Datenerhebung

Die Erhebung der zu untersuchenden Daten erfolgte aus den jeweiligen Archivakten, dem in den Neonatologien der Ludwig- Maximilian- Universität verwendeten Dokumentationsprogramm Neolink und aus Verlegungs- und Entlassungsbriefen. Während des stationären Aufenthaltes wurden von den betreuenden Ärzten alle relevanten klinischen Daten genau dokumentiert. Es konnte so auf eine umfangreiche Datenbank zurückgegriffen werden. Die erfassten Daten wurden unter Wahrung des Datenschutzes anonymisiert.

Um den aktuellen Gesundheitszustand der überlebenden Kinder aus der Gruppe 1 mit Apgar 1 nach Minute 1 zu erfassen, wurde in einem Follow up ein Fragebogen (Anhang 1) an die betroffenen Eltern verschickt. Jedem überlebenden Kind aus der Gruppe mit Apgar 1 nach Minute 1 wurden zwei FG mit einem höheren Apgar und dem gleichen Gestationsalter zugeordnet.

Dazu wurde jeweils die in zeitlich geringstem Abstand vor und nach dem FG mit Apgar 1 in Minute 1 geborenen Kinder ausgewählt. Auch an die Eltern der zugeordneten Kinder wurde der Fragebogen verschickt.

Der selbst entwickelte Fragebogen bestand aus 10 Fragen, die einschneidende, von den Eltern mit großer Sicherheit erinnerte, Ereignisse in der kindlichen Entwicklung abfragten, welche sich in die sprachlichen und grobmotorischen Teilbereiche der Denver- Entwicklungsskala einordnen lassen. Außerdem wurden Fragen nach Behinderungen im visuellen, audiologischen und motorischen Bereich gestellt.

3.3 Datenverarbeitung

Die erfassten Daten wurden, sofern sie nicht in numerischer Form angegeben waren, ganzzahlig kodiert und mit Hilfe des Statistikprogrammes GraphPad Prism Version 3.0 ausgewertet. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.

Zum statistischen Vergleich der Gruppen wurde bei stetigen Variablen der nicht parametrische Mann- Whitney- Test und bei Daten, die sich in einer Vierfelder- Tafel darstellen ließen, der Chi- Quadrat- Test verwendet. Als signifikant galt ein p- Wert von $p \leq 0.05$.

Aufgrund der kleinen Stichprobe und des retrospektiven Charakters der Studie, sind die p- Werte als explorativ anzusehen. Allgemeingültige Aussagen, die sich auf andere Stichproben übertragen lassen, können nicht getroffen werden.

Die Ergebnisse werden als Median und als 25% und 75% Perzentile angegeben. Durch die kleine Fallzahl der Studie fallen Ausreißer- Werte bei Angabe des Mean (Mittelwert) sehr stark ins Gewicht, so dass die Angabe des Medians und der oben erwähnten Perzentilen wegen der Robustheit gegenüber Ausreißern günstiger erscheint. Bei einigen Werten ist zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien zusätzlich der Mean angegeben.

3.4 Statistik

Die verwendeten Modelle zur logistischen Regression wurden mit STATA (Version 8) erstellt. Hierbei wurden mehrere eventuell auf das Versterben der FG Einfluss nehmende Variablen in verschiedene Modelle eingesetzt. Zum Vergleich Güte der Anpassung der Modelle wird hier das Maß BIC (Bayesian Information Criterion) verwendet.

Im Allgemeinen gilt, je negativer das BIC ist desto besser ist die Anpassung des Modells an die Daten. Gilt $\text{BIC Modell 1} - \text{BIC Modell 2} < 0$ dann ist Modell 1 vorzuziehen, wenn $\text{BIC Modell 1} - \text{BIC Modell 2} > 0$, dann ist Modell 2 besser. Die Stärke des Unterschieds zwischen den Modellen werden wie folgt bewertet:

Absolute Difference Evidence 0 – 2 : Weak, 2 – 6: Positive, 6 – 10: Strong, > 10: Very strong (32).

Bei der Berechnung der unterschiedlichen Modelle ergaben sich folgende Auffälligkeiten. Betrachtet man das Klinikum Großhadern und die Klinik in der Maistraße getrennt, ergibt sich ein unterschiedliches Ergebnis. Sowohl die Güte der Anpassung als auch die einzelnen Odds Ratios differieren, allerdings ist das Ergebnis bei der Maistraße mit einer großen Variation behaftet. Das ist bei nur 2 Patienten mit Apgar 1 in Minute 1 zu erwarten. Analysiert man alle Daten gemeinsam, stabilisiert sich die Schätzung. Wird die Klinik als Variable (sogenannte Dummy-Variable) mit in das Modell mit aufgenommen, ergibt sich für diese Variable keine Signifikanz. Vergleicht man die beiden Modelle aller Daten, so erweist sich das Modell ohne die Variable Klinik dem mit der Variablen Klinik als überlegen (BIC-Differenz: 5.37 => deutliche Evidenz). Aus diesem Grund wurde auf eine getrennte Auswertung beider Kliniken verzichtet.

Das Modell mit den Variablen Apgar 1 in Minute 1 ja/nein, Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht und Geschlecht erweist sich als das günstigste (Anhang 2, fett gedruckt). Dieses Modell findet bei der im Ergebnisteil präsentierten Logistischen Regression Anwendung.

4. Ergebnisse

4.1 Datenüberblick

Es wurden die Daten von 234 Frühgeborenen erfasst. 119, d.h. 51 % der Frühgeborenen waren weiblich, 115, d.h. 49 % männlich.

145 Kinder wurden im Klinikum Großhadern geboren, 89 in der Frauenklinik in der Maistraße.

Mangelgeborene (Small for gestational age= SGA), d.h. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, waren 40 Kinder. Das Geburtsgewicht der übrigen 194 Kinder lag auf der 10. Perzentile und darüber.

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Eigenschaften des erfassten Kollektivs.

Das Gestationsalter ist in Wochen angegeben. Apgar 1 meint den Apgar- Wert in der ersten Lebensminute. Apgar 5 und 10 stehen für die Werte nach entsprechend 5 bzw. 10 Minuten.

Nabelschnur pH- Wert sowie Nabelschnur BE werden noch im Kreissaal d.h. relativ bald nach Geburt des Kindes bestimmt. Die in der Tabelle mit Aufnahme pH bzw. BE bezeichneten Werte werden bei Verlegung des Kindes auf die Intensivstation aus venösem Blut oder bei liegendem Nabelarterienkatheter aus arteriellem Blut bestimmt. Auch die angegebene Aufnahmetemperatur wird bei Eintreffen des Kindes auf der Intensivstation bestimmt. Abhängig von den im Kreissaal ergriffenen Erstmaßnahmen erfolgt die Aufnahme der Kinder auf die neonatologische Intensivstation nach 30 bis 60 Minuten.

Tab.2 Gesamtkollektiv

	Anzahl n	Median	25% Perzentile	75% Perzentile	Mean
Gestationsalter [Wo.]	234	25.3	24.3	26	25.2
Geburtsgewicht [g]	234	680	580	822	705
Apgar 1	234	5	3	6.5	4.6
Apgar 5	234	7	6	9	7
Apgar 10	234	8	7	9	7.9
Nabelschnur pH	215	7.32	7.27	7.37	7.3
Nabelschnur BE	185	-4	-7	-1	-4.3
Aufnahme pH	136	7.25	7.2	7.32	7.2
Aufnahme BE	130	-6	-9	-3	-6.7
Aufnahmetemperatur auf Intensivstation [°C]	231	36.6	35.9	37.2	36.5

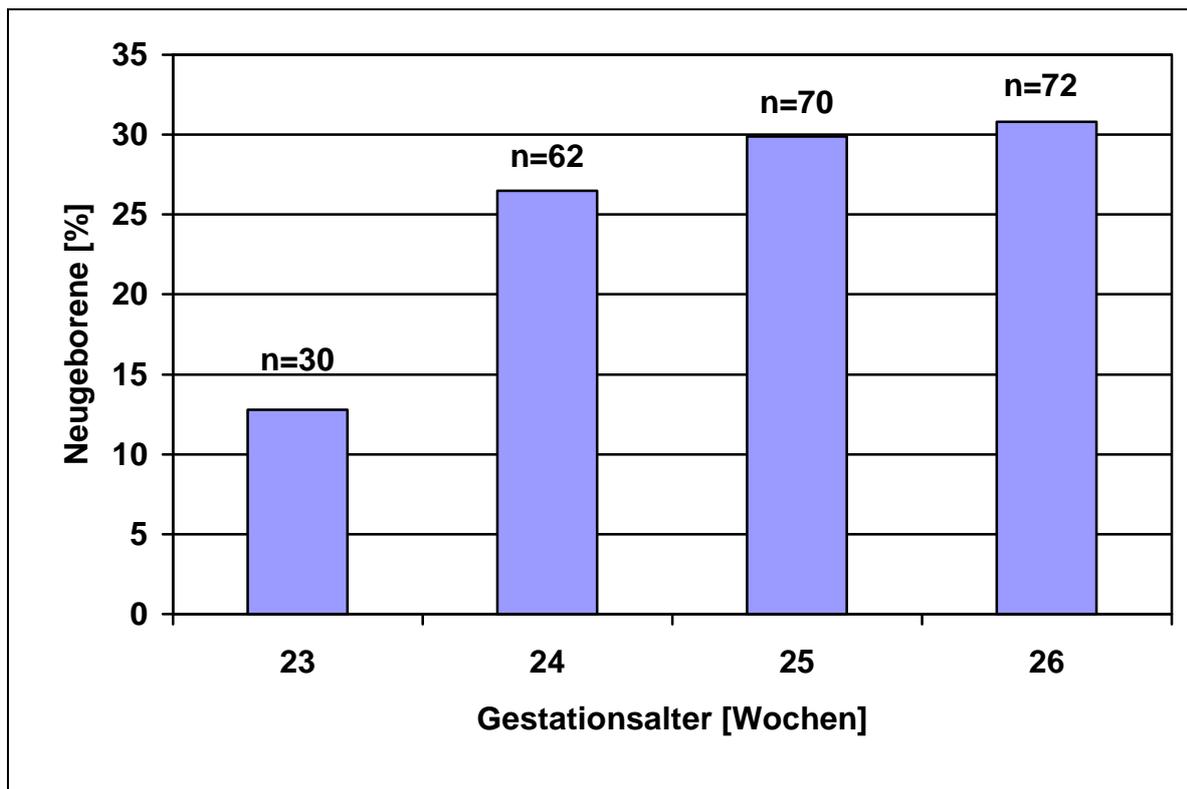
Legende:

Apgar 1, 5, 10: In Minute 1, 5 bzw. 10 post partum erhobener Apgar- Wert, Nabelschnur pH: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter pH Wert, Nabelschnur BE: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter Base excess, Aufnahme pH, BE: bei Aufnahme auf die Intensivstation (ca. 30- 60 Minuten post partum) aus venösem bzw. bei liegendem Nabelarterienkatheter aus arteriellem Blut bestimmter pH Wert bzw. Base excess

4.2 Überblick über das Gesamtkollektiv

Es ergab sich folgende Verteilung des Gestationsalters, Geburtsgewichtes und der Apgar-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten:

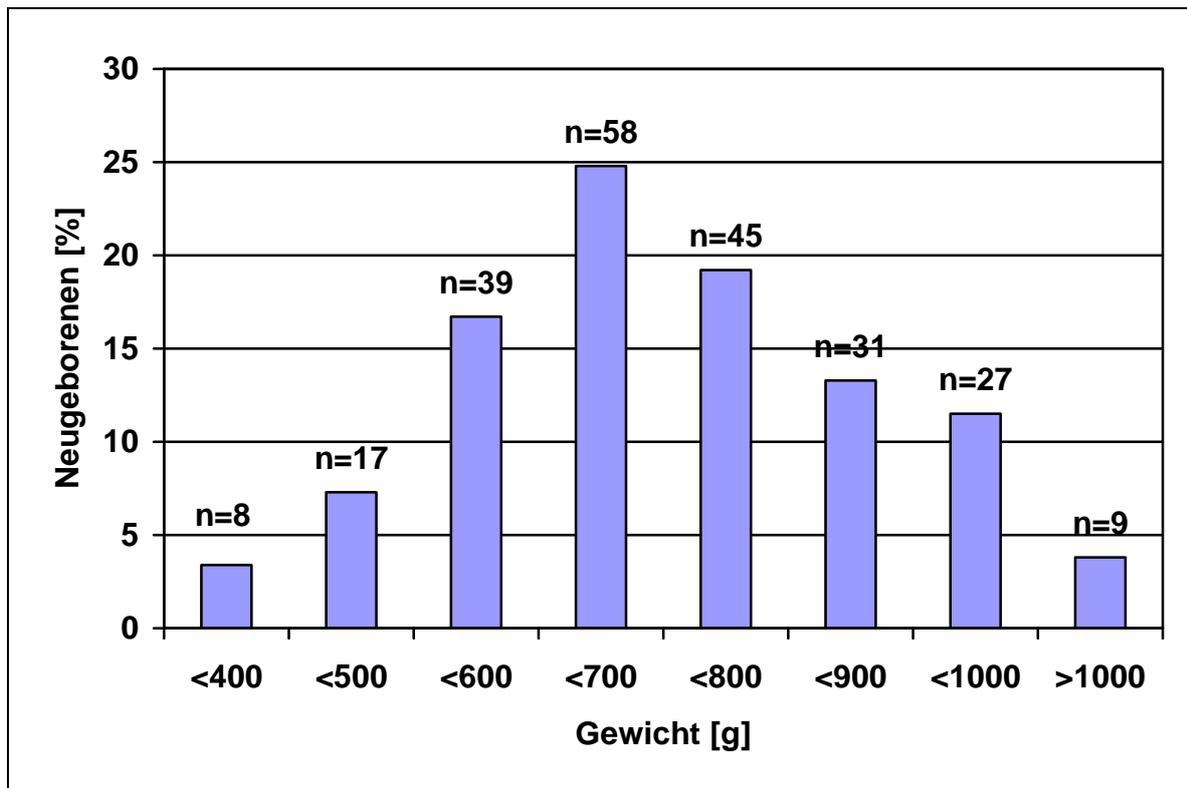
Abb.1 Gestationsalter des Gesamtkollektivs



Tab. 3

Gesamtkollektiv n= 234	23 SSW	24 SSW	25 SSW	26 SSW
n	30	62	70	72
%	12.8	26.5	29.9	30.8

Abb.2 Geburtsgewicht des Gesamtkollektivs



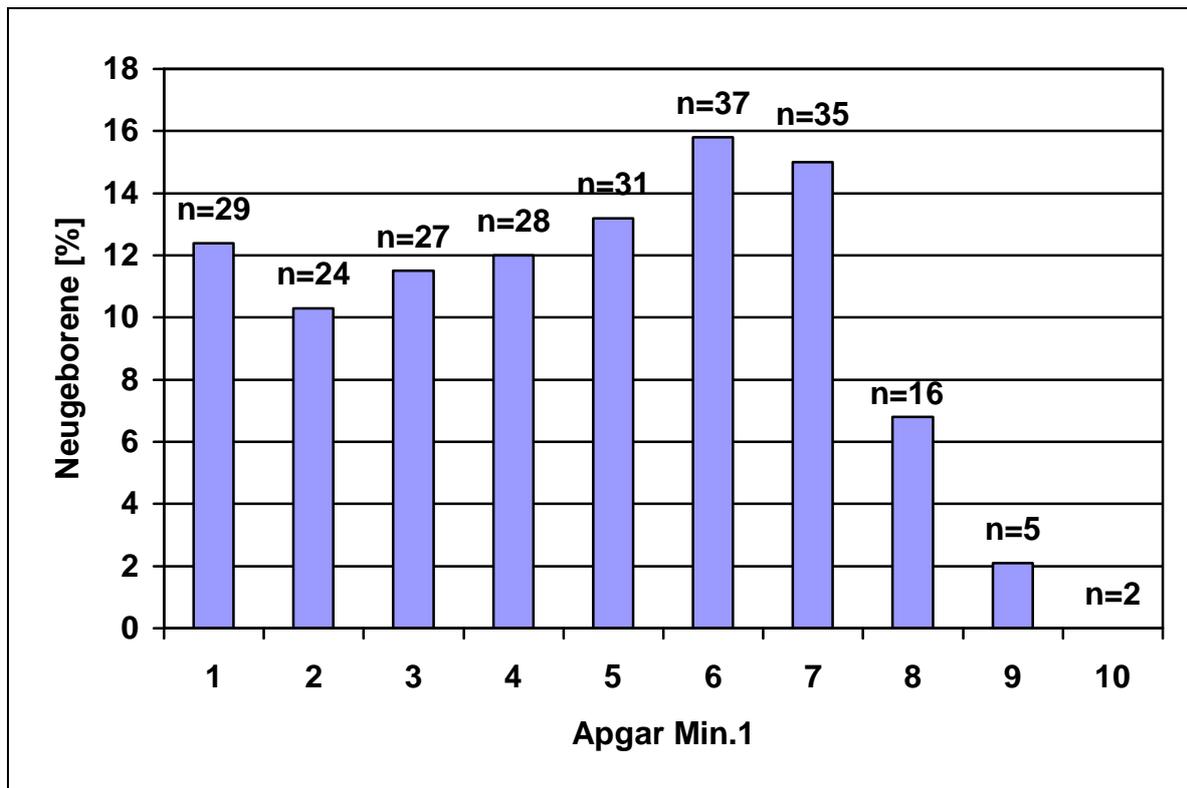
Tab. 4

Gesamtkollektiv n= 234	<400g	<500g	<600g	<700g	<800g	<900g	<1000g	>1000g
n	8	17	39	58	45	31	27	9
%	3.4	7.3	16.7	24.8	19.2	13.3	11.5	3.8

Die Geburtsgewichtsverteilung des Gesamtkollektivs der FG mit 23 + 0 bis 26 + 6 SSW zeigt ein Maximum bei 700 g.

Die 9 FG mit einem Geburtsgewicht von über 1000 g liegen bei einem Gestationsalter von 23 Wochen über der 97. Perzentile und bei einem Gestationsalter von 26 Wochen auf der 75. Perzentile.

Abb. 3 Apgar Minute 1 des Gesamtkollektivs

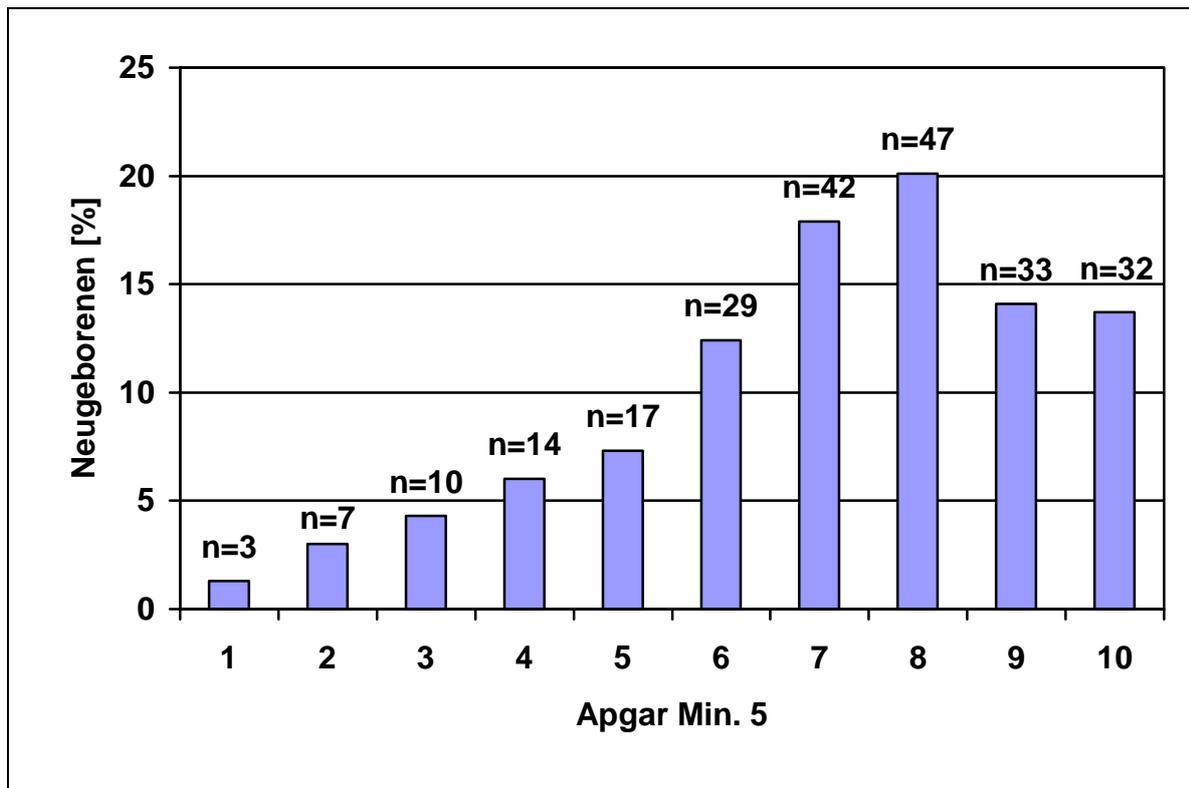


Tab. 5

Gesamtkollektiv n= 234	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	29	24	27	28	31	37	35	16	5	2
%	12.4	10.3	11.5	12	13.2	15.8	15	6.8	2.1	0.01

Bei der Verteilung des Apgar nach Minute 1 sind die im Gesamtkollektiv dokumentierten Werte bei den niedrigeren Werten recht ähnlich verteilt. Wenige der extrem unreifen FG hatten in Minute 1 Apgar Werte von mehr als 7.

Abb. 4 Apgar Minute 5 des Gesamtkollektivs

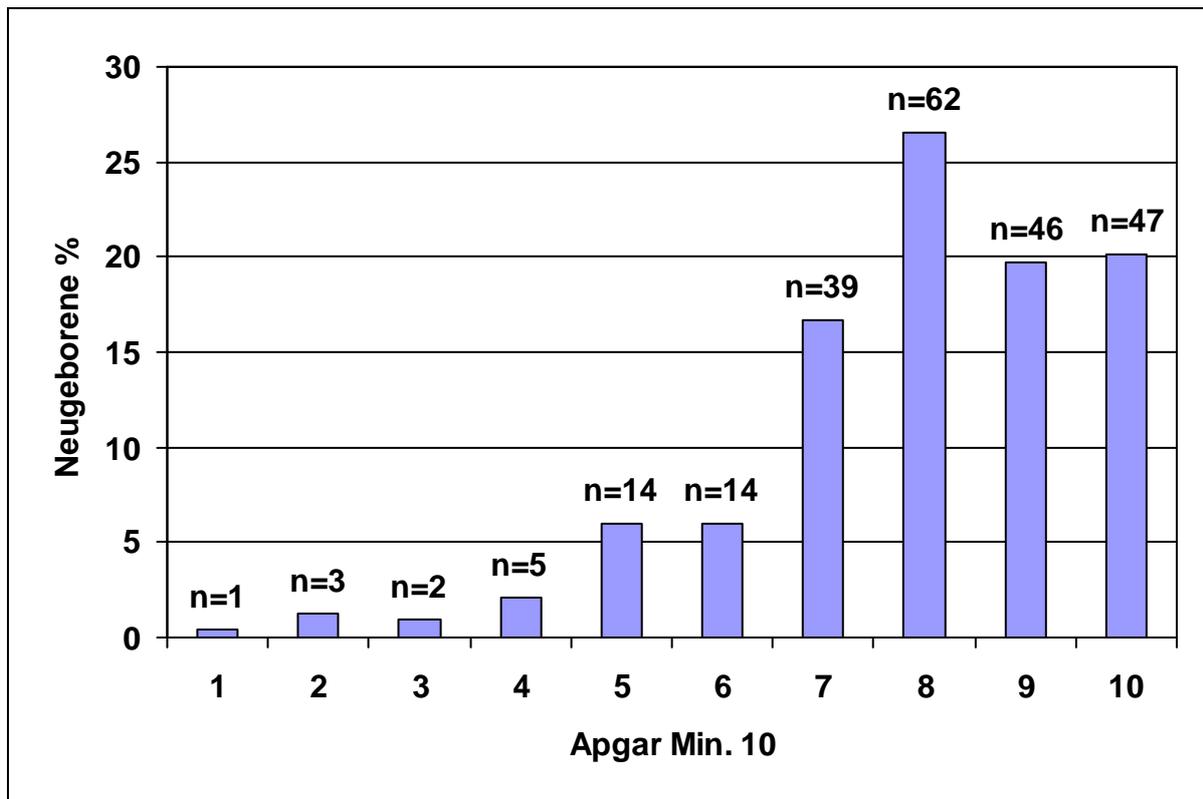


Tab. 6

Gesamtkollektiv n= 234	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	3	7	10	14	17	29	42	47	33	32
%	1.3	3	4.3	6	7.3	12.4	17.9	20.1	14.1	13.7

Wenige der FG des betrachteten Gesamtkollektivs hatten in der 5. Minute post partum noch Apgar- Werte unter 3. Die Werte 7 und 8 werden prozentual von den meisten Kindern erreicht.

Abb. 5 Apgar Minute 10 des Gesamtkollektivs



Tab. 7

Gesamtkollektiv n= 234	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n	1	3	2	5	14	14	39	62	46	47
%	0.4	1.3	0.9	2.1	6	6	16.7	26.5	19.7	20.1

Bei den Apgar- Werten in Minute 10 verstärkt sich die Verschiebung hin zu höheren Apgar Werten. Nur noch wenige FG haben Werte von weniger als 5.

4.3 Mortalität

Von den 234 erfassten Frühgeborenen verstarben 48. Das entspricht einer Mortalität von 20.5 %. Der Median der Überlebenszeit der verstorbenen FG betrug 5 Tage [25 % Perzentile 2; 75 % Perzentile 9.5; Minimum 1; Maximum 201].

Von den Frühgeborenen mit Apgar 1 in Minute 1 verstarben 18. Prozentual bedeutet das für die FG mit Apgar 1 eine Mortalität von 62 %. Die 205 FG mit Apgar größer 1 haben eine Mortalität von 15 %.

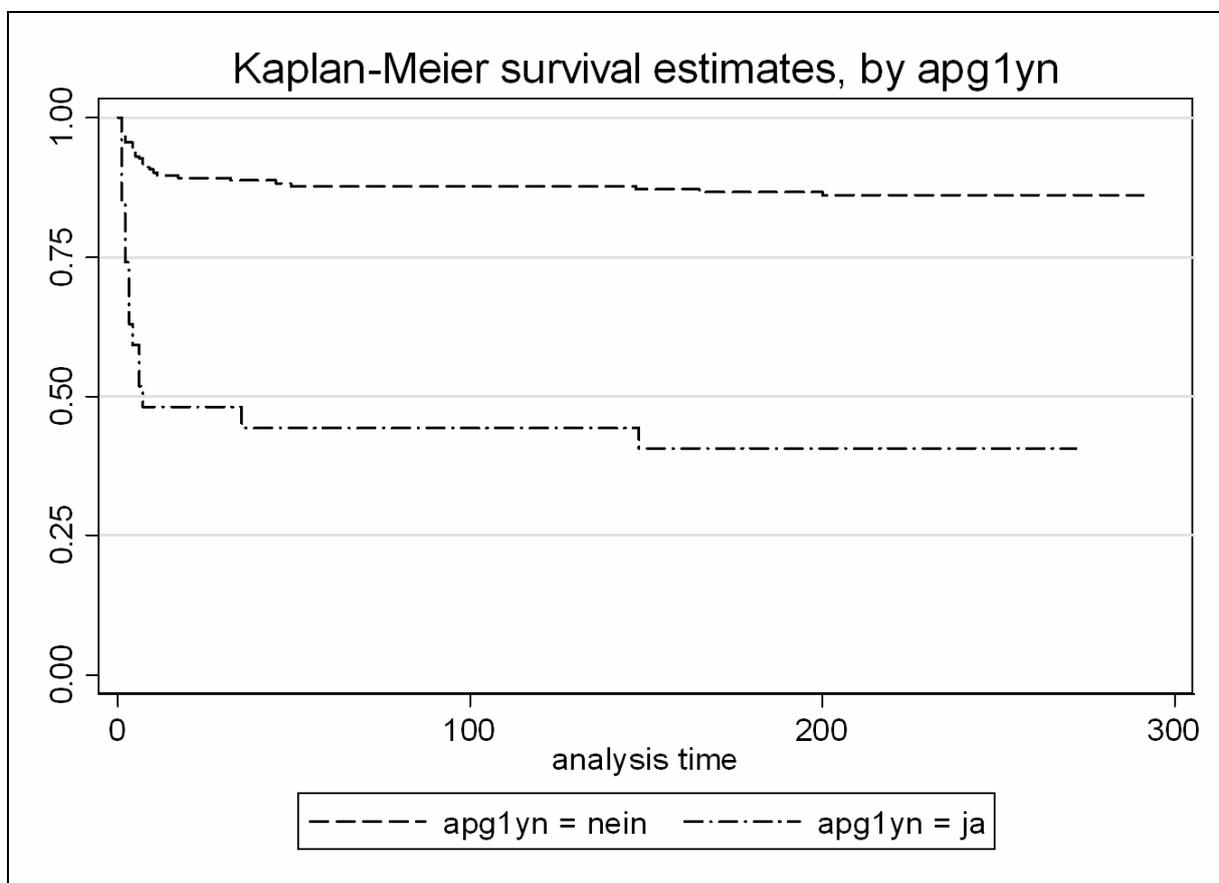
Das Alter, in dem die FG verstorben sind, unterscheidet sich nicht wesentlich. Die FG mit Apgar 1 sind mit einem Sterbealter von 3.5 Tagen tendenziell früher verstorben, als die FG mit einem Apgar von 2 und höher, die ein Sterbealter von 6 Tagen hatten.

4.3.1 Kaplan- Meier Kurve

Die Kaplan- Meier- Kurve verdeutlicht die unterschiedliche Mortalität der FG mit Apgar 1 in Minute 1 und der FG mit Apgar > 1 in Minute 1.

Der Darstellung zugrunde liegen die am 31.12.2003 vorhandenen Informationen über das Überleben bzw. das Versterben der Kinder.

Abb. 6 Kaplan- Meier- Kurve

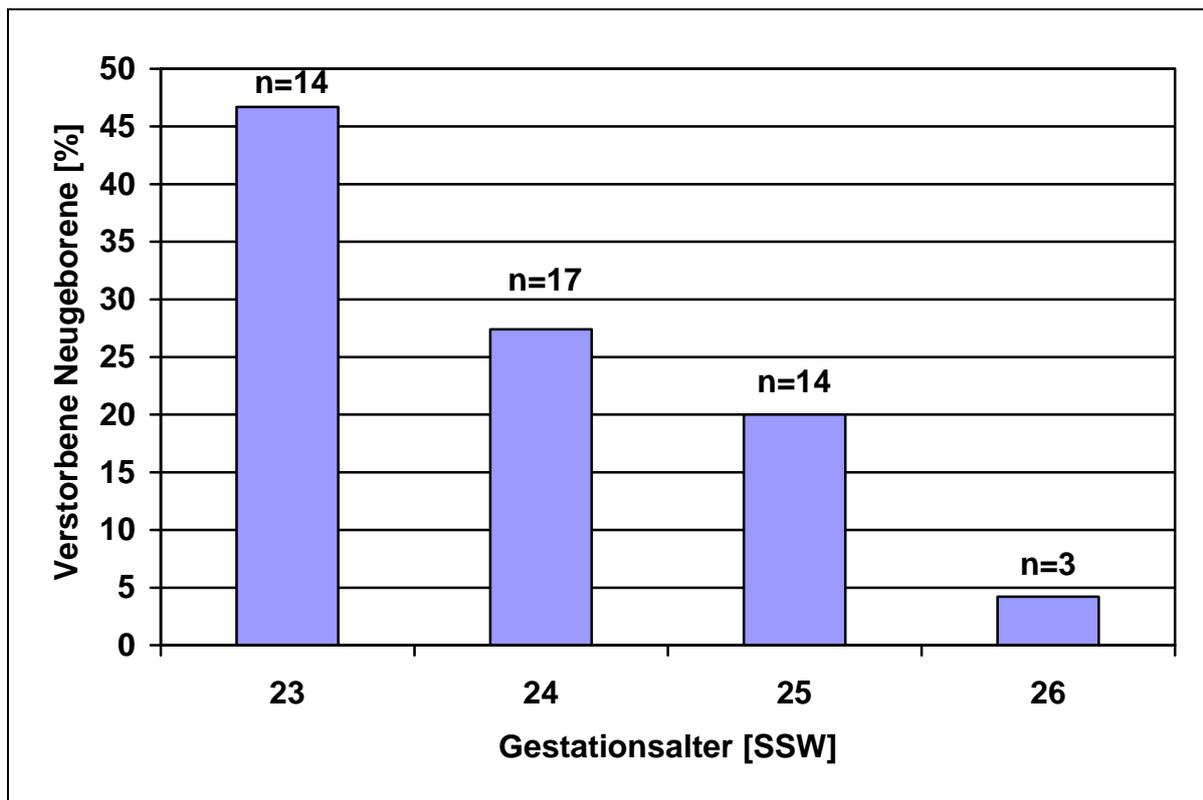


Man sieht, dass die FG mit einem Apgar von mehr als 1 in Minute 1 deutlich bessere Überlebenschancen haben.

4.3.2 Diagramme zur Mortalität

Die folgenden Diagramme verdeutlichen die Mortalität des betrachteten Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Gestationsalters des Geburtsgewichtes und der Apgar- Werte.

Abb. 7 Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

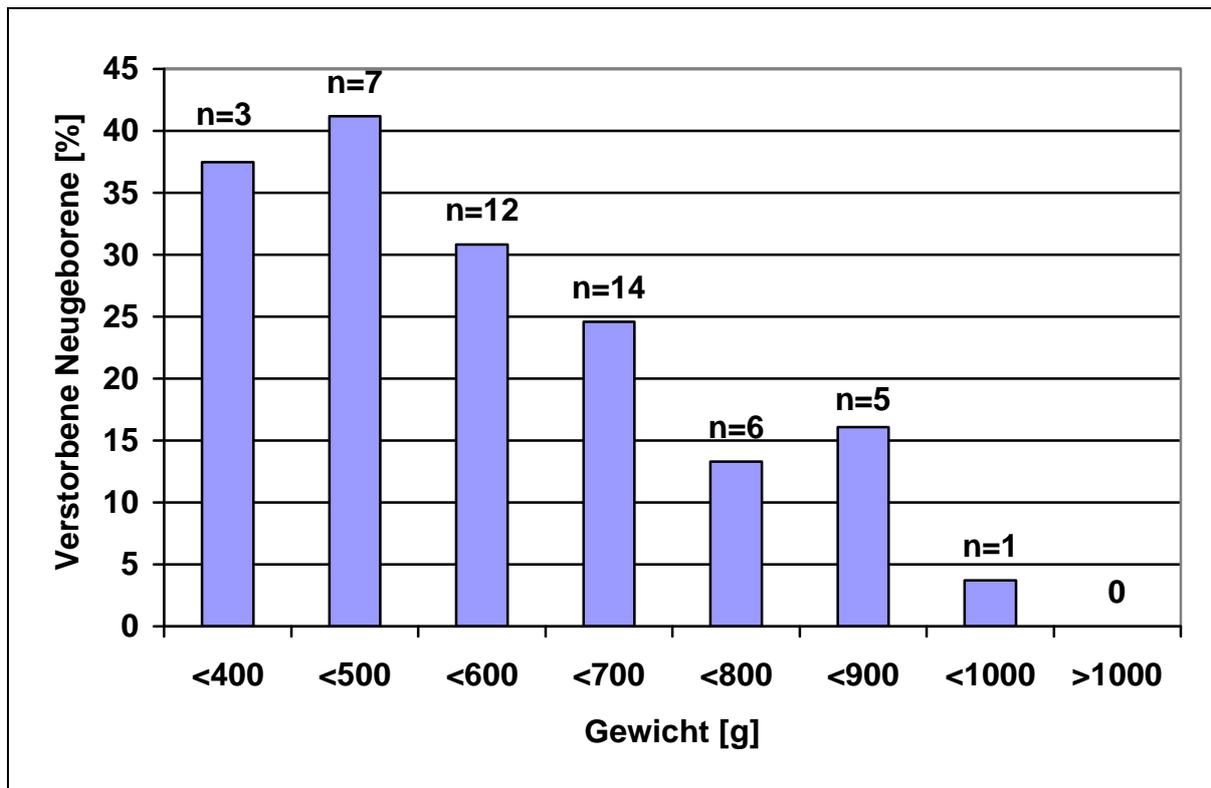


Tab. 8

Gesamtkollektiv	23	24	25	26
n= 234	n= 30	n= 62	n= 70	n= 72
Verstorbene n	14	17	14	3
%	46.7	27.4	20	4.2

Beim Gestationsalter zeigt sich, dass unreifer geborene Kinder eine höhere Mortalität haben.

Abb. 8 Mortalität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

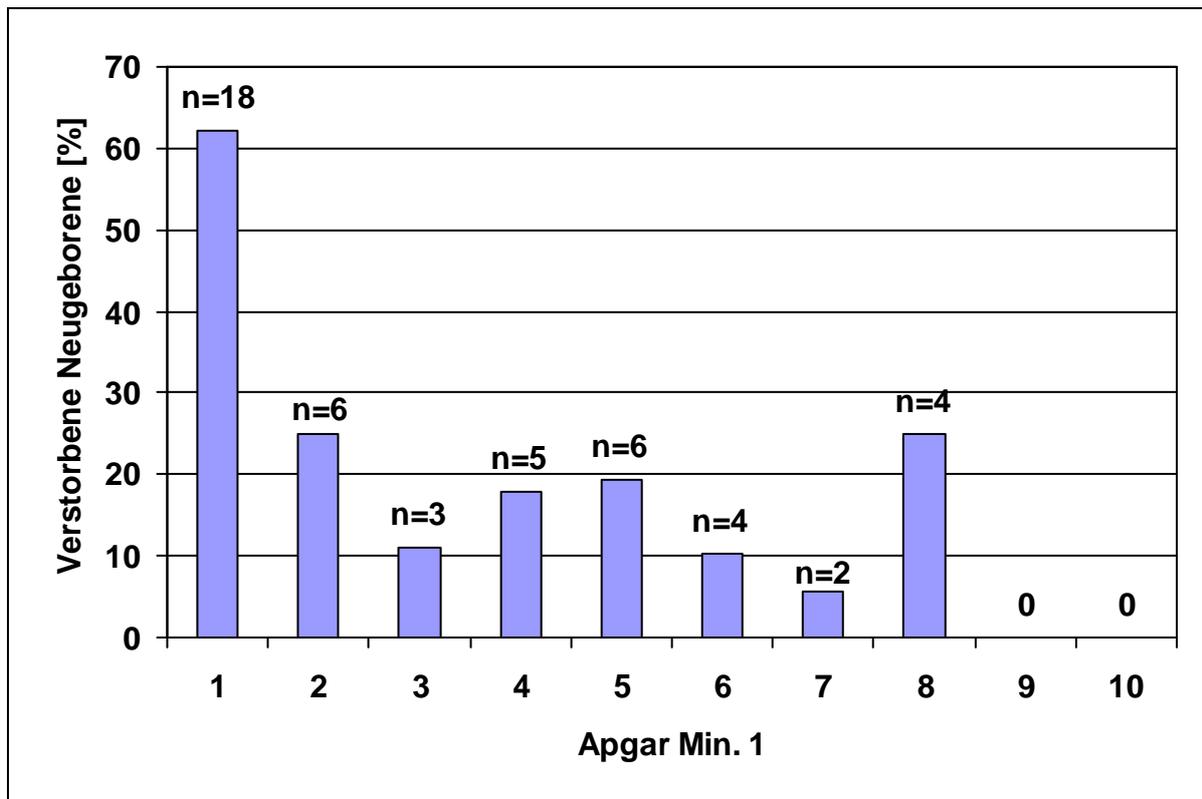


Tab. 9

Gesamtkollektiv n= 234	<400g n= 8	<500g n= 17	<600g n= 39	<700g n= 58	<800g n= 45	<900g n= 31	<1000g n= 27	>1000g n= 9
Verstorbene n	3	7	12	14	6	5	1	0
%	37.5	41.2	30.8	24.6	13.3	16.1	3.7	0

Die Grafik macht deutlich, dass bei den FG mit niedrigem Geburtsgewicht mehr Kinder versterben.

Abb. 9 Mortalität in Abhängigkeit vom Apgar Minute 1



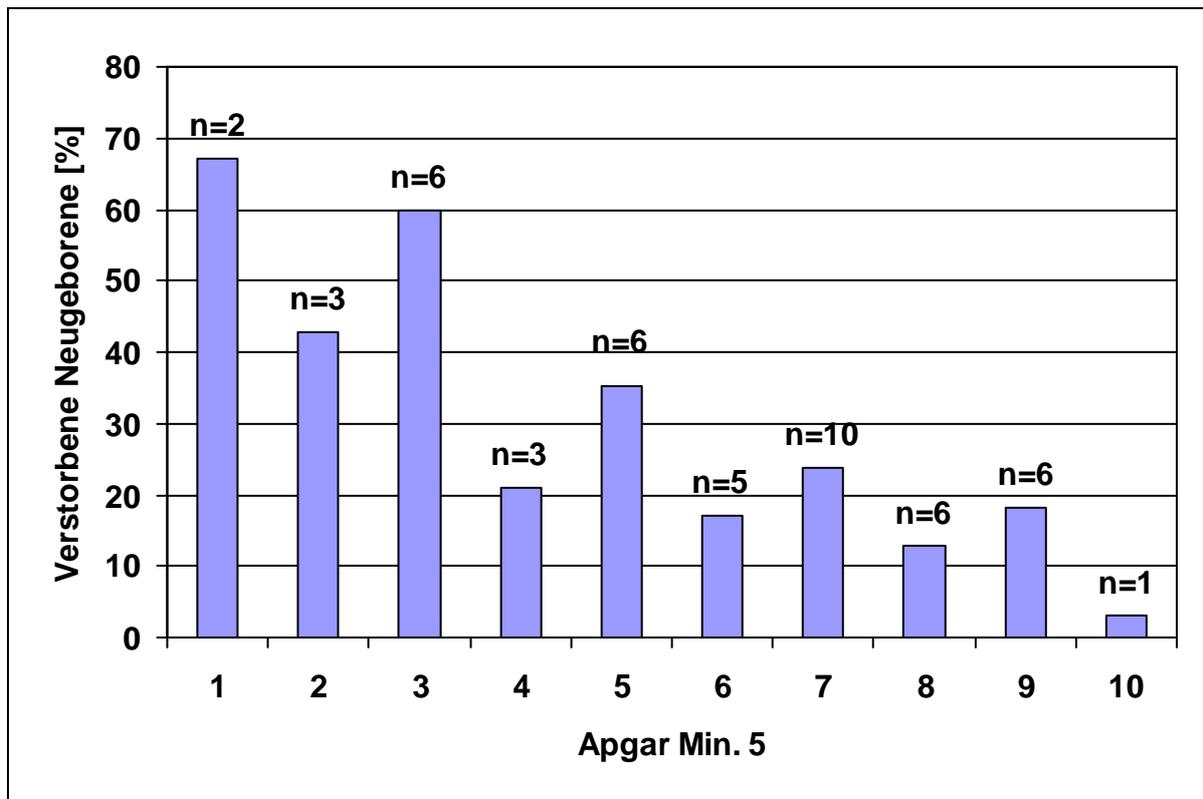
Tab. 10

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamtkollektiv n= 234	n= 29	n= 24	n= 27	n= 28	n= 31	n= 37	n= 35	n= 16	n= 5	n= 2
Verstorbene n	18	6	3	5	6	4	2	4	0	0
%	62.1	25	11.1	17.9	19.4	10.3	5.7	25	0	0

Beim Apgar in Minute 1 wird das Überwiegen der Mortalität der FG mit Apgar 1 in Minute 1 besonders deutlich. 62 % der FG mit Apgar 1 in Minute 1 sterben. Bei den FG mit einem Apgar von > 1 in Minute 1 sind es zusammengenommen etwa 15 %.

Frühgeborene, deren einziges Lebenszeichen in der ersten Lebensminute ein bradykarder Herzschlag ist (Apgar 1), haben eine sehr hohe Mortalität. Sie liegt deutlich über der Mortalität der FG mit einem höheren Vitalitätsindex in der ersten Lebensminute.

Abb. 10 Mortalität in Abhängigkeit vom Apgar 5

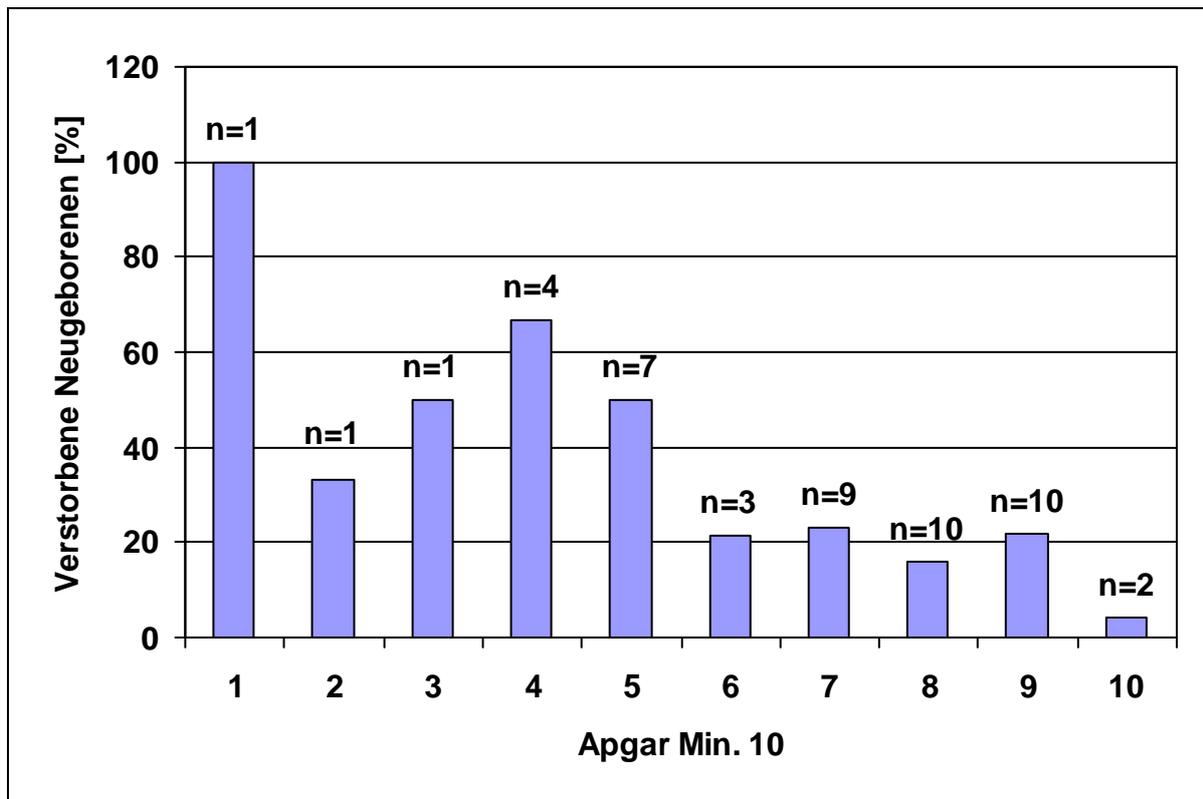


Tab. 11

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamtkollektiv n= 234	n= 3	n= 7	n= 10	n= 14	n= 17	n= 29	n= 42	n= 47	n= 33	n= 32
Verstorbene n	2	3	6	3	6	5	10	6	6	1
%	67	42.9	60	21	35.3	17.2	23.8	12.8	18.2	3.1

Beim Apgar in Minute 5 zeigt sich ein Überwiegen des Anteil der Verstorbenen bei den FG mit niedrigen Apgar- Werten.

Abb. 11 Mortalität in Abhängigkeit vom Apgar 10



Tab. 12

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gesamtkollektiv n= 234	n=1	n= 3	n= 2	n= 5	n= 14	n= 14	n= 39	n= 62	n= 46	n= 47
Verstorbene n	1	1	1	4	7	3	9	10	10	2
%	100	33.3	50	66.7	50	21.4	23.1	16.1	21.7	4.3

Wie bei den Apgar- Werten nach 1 und nach 5 Minuten, zeigt sich auch beim Apgar nach 10 Minuten ein höherer Anteil der Verstorbenen bei den niedrigeren Apgar- Werten. Ganz so deutlich wie bei Apgar 1, sind die Daten hier jedoch nicht.

4.4.1 Subgruppenanalyse 1

Zur Erfassung der Überlebenschancen der Frühgeborenen, die in der ersten Minute nach der Geburt einen Apgar von 1 hatten, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. In Gruppe 1 wurden die Frühgeborenen, die als einziges Lebenszeichen einen Herzschlag von weniger als 100 Schlägen in der Minute und somit einen Apgar 1 in Minute 1 haben, eingeteilt. Diese Gruppe besteht aus 29 Frühgeborenen.

Die verbleibenden 205 Frühgeborenen mit einem Apgar in Minute 1 von 2 und mehr bilden die Gruppe 2.

Die folgenden Tabellen verdeutlichen die Eigenschaften der Gruppen 1 und 2.

Tab. 13 FG Apgar 1 im Vergleich zu FG Apgar > 1

	Anzahl n	Median [25 %; 75 % Perzentile]	Mean
Gestationsalter [Wo.] FG Apgar 1	29	24 [23.5; 25]	24.7
Gestationsalter [Wo.] FG Apgar >1	205	25.4 [24.5; 26.1]	25.3 *
Geburtsgewicht [g] FG Apgar 1	29	620 [550; 760]	637.5
Geburtsgewicht [g] FG Apgar >1	205	690 [583; 845]	715 *
Apgar 1 FG Apgar 1	29	1	1
Apgar 1 FG Apgar >1	205	5 [3.5; 7]	5.2
Apgar 5 FG Apgar 1	29	3 [2; 5]	3.4
Apgar 5 FG Apgar >1	205	8 [6; 9]	7.6 **
Apgar 10 FG Apgar 1	29	5 [4; 8]	5.6
Apgar 10 FG Apgar >1	205	8 [7; 9]	8.2 **
Nabelschnur pH FG Apgar 1	25	7.21 [7.1; 7.33]	7.2
Nabelschnur pH FG Apgar >1	190	7.33 [7.28; 7.37]	7.31 *
Nabelschnur BE FG Apgar 1	21	-7 [-12; -4.5]	-8.2
Nabelschnur BE FG Apgar >1	164	-3 [-6.5; -1]	-3.8 *
Aufnahme pH FG Apgar 1	25	7.16 [7; 7.25]	7.1
Aufnahme pH FG Apgar >1	111	7.27 [7.21; 7.33]	7.26 **
Aufnahme BE FG Apgar 1	25	-12 [-14.5; -7]	-11.6
Aufnahme BE FG Apgar >1	105	-5 [-8; -2]	-5.47 **
Aufnahmetemperatur [°C] FG Apgar 1	29	36.5 [35.6; 36.95]	36.3
Aufnahmetemperatur [°C] FG Apgar >1	202	36.7 [36; 37.2]	36.5
Intubiert nach [Min.] FG Apgar 1	29	2 [2; 4]	4.5
Intubiert nach [Min.] FG Apgar >1	154	4.5 [3; 12]	9 *

Legende:

* $p \leq 0.05$, ** $p < 0.0001$, Apgar 1, 5, 10: In Minute 1, 5 bzw. 10 post partum erhobener Apgar- Wert, Nabelschnur pH: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter pH Wert, Nabelschnur BE: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter Base excess, Aufnahme pH, BE: bei Aufnahme auf die Intensivstation (ca. 30- 60 Minuten post partum) aus venösem bzw. bei liegendem Nabelarterienkatheter aus arteriellem Blut bestimmter pH Wert bzw. Base excess

Die Tabelle zeigt, dass die Frühgeborenen in Gruppe 1 ein niedrigeres Gestationsalter, ein geringeres Geburtsgewicht, niedrigere Apgar- Werte nach 5 und nach 10 Minuten haben. Im Nabelschnurblut ist in Gruppe 1 eine stärker ausgeprägte Azidose und ein größerer Baseexcess festzustellen. Die bei Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation erhobenen Werte zeigen eine weitere Verschlechterung der Azidose und des Baseexcess. Auch die Aufnahmetemperatur der FG in Gruppe 1 war geringer. Die FG der Gruppe 1 wurden früher intubiert als die FG der Gruppe 2.

Die Mann- Whitney- Tests zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den FG mit Apgar 1 in Minute 1 und den FG mit Apgar >1 in Minute 1 ergaben hochsignifikante Unterschiede bei Apgar 5 ($p < 0.0001$), Apgar 10 ($p < 0.0001$), beim BE bei Aufnahme auf der Intensivstation ($p < 0.0001$) und beim pH bei Aufnahme auf der Intensivstation ($p < 0.0001$). Auch das Geburtsgewicht ($p = 0.0245$), das Gestationsalter ($p = 0.0041$), der BE in der Nabelschnur ($p = 0.0022$) und der pH Wert in der Nabelschnur ($p = 0.0002$) unterschieden sich signifikant. Die Intubation erfolgte in Gruppe 1 signifikant früher ($p = 0.0009$).

Bei der Temperatur ergab sich keine statistische Signifikanz ($p = 0.1967$).

Von den 29 FG mit Apgar 1 wurden 28 intubiert. Das entspricht 97 %. Ein Kind wurde mit Rachen CPAP versorgt. Von den FG mit einem Apgar größer als 1 wurden 76 % intubiert.

Tab. 14 Signifikante Unterschiede zwischen FG Apgar 1 und FG Apgar >1

	Median FG Apgar 1	Median FG Apgar>1	p
Gestationsalter	24	25.4	0.0041
Geburtsgewicht	620 g	690 g	0.0245
Apgar 5	3	8	<0.0001
Apgar 10	5	8	<0.0001
Nabelschnur pH	7.21	7.33	0.0002
Nabelschnur BE	-7	-3	0.0022
Aufnahme pH	7.16	7.27	<0.0001
Aufnahme BE	-12	-5	<0.0001
Intubiert nach	2 Min.	4.5 Min.	0.0009

Legende:

Apgar 5, 10: In Minute 5 bzw. 10 post partum erhobener Apgar- Wert, Nabelschnur pH: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter pH Wert, Nabelschnur BE: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter Base excess, Aufnahme pH, BE: bei Aufnahme auf die Intensivstation (ca. 30- 60 Minuten post partum) aus venösem bzw. bei liegendem Nabelarterienkatheter aus arteriellem Blut bestimmter pH Wert bzw. Base excess

4.4.2 Subgruppenanalyse 2

Im Folgenden erfolgt die weitere Unterteilung der Gruppe der FG mit Apgar 1 in Minute 1. Die 18 verstorbenen FG werden mit den 11 überlebenden FG verglichen.

Tab. 15 Verstorbene FG Apgar 1 im Vergleich zu Überlebenden FG Apgar 1

	Anzahl n	Median [25 %; 75 % Perzentile]	Mean
Gestationsalter [Wo.] FG Apgar 1 tot	18	24 [23; 25]	24.7
Gestationsalter [Wo.] FG Apgar 1 lebend	11	24 [24; 26]	24.79
Geburtsgewicht [g] FG Apgar 1 tot	18	585 [529; 710]	601.7
Geburtsgewicht [g] FG Apgar 1 lebend	11	700 [625; 787.5]	696.2 *
Apgar 1 FG Apgar 1 tot	18	1	1
Apgar 1 FG Apgar 1 lebend	11	1 [1; 1]	1
Apgar 5 FG Apgar 1 tot	18	3 [2; 4.5]	3.3
Apgar 5 FG Apgar 1 lebend	11	4 [2; 5.5]	3.7
Apgar 10 FG Apgar 1 tot	18	5 [4; 6]	4.9
Apgar 10 FG Apgar 1 lebend	11	8 [5; 8.5]	6.6
Nabelschnur pH FG Apgar 1 tot	15	7.18 [7.05; 7.31]	7.15
Nabelschnur pH FG Apgar 1 lebend	10	7.29 [7.19; 7.35]	7.27
Nabelschnur BE FG Apgar 1 tot	13	-11 [-16.5; -5]	-10.2
Nabelschnur BE FG Apgar 1 lebend	8	-6 [-9; -4]	-4.9
Aufnahme pH FG Apgar 1 tot	16	7.04 [6.99; 7.18]	7.05
Aufnahme pH FG Apgar 1 lebend	9	7.26 [7.21; 7.3]	7.25 *
Aufnahme BE FG Apgar 1 tot	16	-13 [-18.5; -8]	-13.6
Aufnahme BE FG Apgar 1 lebend	9	-9 [-11; -4.5]	-8.1 *
Aufnahmetemperatur [°C] FG Apgar 1 tot	18	35.8 [35.3; 36.55]	36
Aufnahmetemperatur [°C] FG Apgar 1 lebend	11	36.8 [36.55; 37.5]	36.8 *
Intubiert nach [Min.] FG Apgar 1 tot	17	3 [2; 4]	5.3
Intubiert nach [Min.] FG Apgar 1 lebend	10	2 [2; 4]	3.1

Legende:

* $p \leq 0.05$, Apgar 1, 5, 10: In Minute 1, 5 bzw. 10 post partum erhobener Apgar- Wert, Nabelschnur pH: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter pH Wert, Nabelschnur BE: aus dem Nabelschnurblut direkt post partum bestimmter Base excess, Aufnahme pH, BE: bei Aufnahme auf die Intensivstation (ca. 30- 60 Minuten post partum) aus venösem bzw. bei liegendem Nabelarterienkatheter aus arteriellem Blut bestimmter pH Wert bzw. Base excess

Die Tabelle zeigt, dass die verstorbenen Frühgeborenen der Gruppe 1 ein geringeres Geburtsgewicht und niedrige Apgar- Werte nach 5 und nach 10 Minuten haben. Im Nabelschnurblut ist eine stärkere Azidose und ein größerer Baseexcess festzustellen. Die bei Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation erhobenen Werte zeigen eine weitere Verschlechterung der Azidose und des Baseexcess. Die Aufnahmetemperatur der verstorbenen Frühgeborenen war geringer. Die Verstorbenen wurden später intubiert.

Die Mann- Whitney- Tests zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede ergaben signifikante Werte für das Geburtsgewicht ($p=0.0347$), den Aufnahme- BE- Wert ($p=0.0292$), den Aufnahme pH ($p=0.0014$) und für die Aufnahme- Temperatur ($p=0.0172$). Die Unterschiede bei Apgar nach 5 Minuten ($p=0.6044$), nach 10 Minuten ($p=0.0557$), beim BE in der Nabelschnur ($p=0.2047$), beim in der Nabelschnur gemessenen pH ($p=0.0759$) und beim Zeitpunkt der Intubation ($p=0.6132$), waren statistisch nicht signifikant.

Tab. 16 Signifikante Unterschiede zwischen FG Apgar 1 und FG Apgar >1

	Median Verstorbene	Median Lebende	p
Geburtsgewicht	585 g	700 g	0.0347
Aufnahme pH	7.04	7.26	0.0014
Aufnahme BE	-13	-9	0.0292
Aufnahmetemperatur	35.8 ° C	36.8 ° C	0.0172

Legende:

Aufnahme pH, BE: bei Aufnahme auf die Intensivstation (ca. 30- 60 Minuten post partum) aus venösem bzw. bei liegendem Nabelarterienkatheter aus arteriellem Blut bestimmter pH Wert bzw. Base excess

4.5.1 Entbindungsmodus

Im Folgenden werden die Entbindungsmodi der FG aufgeführt. Die in jeweils einem Fall erfolgte Manualhilfe, Spiegelgeburt, Extraktion und Forceps (Zangen) - Geburt wurden zu den spontanen Entbindungen gezählt.

Primäre Sektio bedeutet die geplante Durchführung einer Sectio caesareae vor Beginn muttermundswirksamer Wehentätigkeit. Sekundäre Sektio hingegen bedeutet die Durchführung einer Sectio caesareae, wenn bereits muttermundswirksame Wehen eingesetzt haben. Es erfolgt einerseits ein Vergleich zwischen den FG mit Apgar 1 in Minute 1 und den FG mit Apgar größer als 1 in Minute 1. In der zweiten Tabelle werden die verstorbenen FG mit Apgar 1 in Minute 1 mit den überlebenden FG mit Apgar 1 in Minute 1 verglichen.

Tab. 17 Entbindungsmodus FG Apgar 1 im Vergleich mit FG Apgar > 1

	Apgar 1 n= 29	Apgar >1 n= 205
spontan	10.3 % n= 3	19 % n= 39
Primäre Sektio	44.8 % n= 13	45 % n= 93
Sekundäre Sektio	17.2 % n= 5	26.8 % n= 55
Notsektio	27.6 % n= 8	8.8 % n= 18

Tab. 18 Entbindungsmodus Verstorbene FG Apgar 1 im Vergleich zu Überlebenden FG Apgar 1

	Apgar 1 verstorben n= 18	Apgar 1 lebend n= 11
spontan	11.1 % n= 2	9 % n= 1
Primäre Sektio	44.4 % n= 8	45.5 % n= 5
Sekundäre Sektio	11.1 % n= 2	27.3 % n= 3
Notsektio	33.3 % n= 6	18.2 % n= 2

Legende:

Spontan: vaginale Entbindung, Primäre Sektio: Sectio caesareae vor Einsatz muttermundswirksamer Wehen, Sekundäre Sektio: Sectio caesareae nach Einsatz muttermundswirksamer Wehen, Notsektio: Sektio als Notfallindikation

Zum Vergleich der dargestellten Daten wurde der Fisher's Exact Test gewählt, da einige Zellen aufgrund der geringen Patientenzahl sehr schwach besetzt sind.

Für den Vergleich der Gruppen Apgar 1 und Apgar >1 ergab sich mit einem $p = 0,035$ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Entbindungsmodus und dem Apgar in Minute 1.

Die Differenz zwischen erwartetem Wert und tatsächlich gemessenem Wert ist bei der Notsektio am größten. Die Notsektio hat demnach den größten Einfluss auf die Signifikanz.

Beim Vergleich zwischen den verstorbenen und überlebenden FG mit Apgar 1 in Minute 1 zeigte sich bei Testung mit dem Fisher's Exact Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Entbindungsmodus und dem Überleben bzw. dem Versterben ($p = 0,702$).

4.5.2 Odds Ratio des Entbindungsmodus

Im Folgenden wird die Odds Ratio von primärer Sektio, sekundärer Sektio und Notsektio mit der spontanen Entbindung als Referenzkategorie dargestellt. Eine Odds Ratio >1 bedeutet in diesem Modell eine Erhöhung des Risikos in diesem Entbindungsmodus ein Kind mit Apgar 1 in Minute 1 zu entbinden um den angegebenen Faktor. Eine Odds Ratio < 1 minimiert das Risiko ein Kind mit Apgar 1 in Minute 1 zu entbinden um den angegeben Faktor. Sobald die 1 nicht im Konfidenzintervall enthalten ist, liegt ein signifikantes Ergebnis vor.

Tab. 19 Odds Ratio des Entbindungsmodus

	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall
Spontan	1	
Primäre Sektio	1.817	0.486; 6.789
Sekundäre Sektio	1.182	0.265; 5.279
Notsektio	5.778	1.256; 26.588

Die Tabelle zeigt, dass die Notsektio im Vergleich zur spontanen Entbindung ein 5.7 faches Risiko hat, ein Kind mit Apgar 1 in Minute 1 zu entbinden. Die 1 ist bei der Notsektio nicht im Konfidenzintervall enthalten. Das Ergebnis wird hiermit signifikant.

Bei primärer und sekundärer Sektio zeigt das die 1 enthaltende Konfidenzintervall keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Entbindungsmodus und der Geburt eines Kindes mit Apgar 1 in Minute 1 an.

4.6 Logistische Regression

Um den Einfluss der erhobenen klinischen Daten auf das Versterben zu erfassen, wurden Modelle zur logistischen Regression aufgestellt.

Dazu wurde für verschiedene Parameter die Odds Ratio bestimmt. Eine Odds Ratio >1 bedeutet in diesem Modell eine Erhöhung des Risikos zu versterben um den jeweiligen Faktor. Eine Odds Ratio < 1 minimiert das Risiko zu versterben um den angegebenen Faktor. Sobald die 1 nicht im Konfidenzintervall enthalten ist, liegt ein signifikantes Ergebnis vor.

Tab. 20 Logistische Regression

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Apgar bei Minute 1	5.0006	1.722; 14.549
Apgar Minute 10 (+ 1 Apgarwert)	0.787	0.628; 0.986
Gestationsalter (+ 1 Woche)	0.553	0.363; 0.841
Gewicht (+ 50g)	0.845	0.735; 0.97
Weibliches Geschlecht	0.438	0.203; 0.947

Das Modell zeigt, dass ein Apgar von 1 nach Minute 1 einer Odds Ratio von 5 entspricht.

Das bedeutet, dass ein Apgar von 1 in Minute 1 bei gleichbleibenden anderen klinischen Parametern wie zum Beispiel Gestationsalter und Gewicht mit einem 5 fach erhöhten Risiko zu sterben verbunden ist.

Das Konfidenzintervall zeigt, dass die Werte relativ weit streuen. Da die 1 nicht im Intervall enthalten ist, ist die Aussage aber trotzdem signifikant.

Die weiteren Modellberechnungen beziehen sich auf den Einfluss der jeweiligen Parameter auf das Risiko zu versterben.

Am Beispiel des 10 Minuten Apgars bedeutet das, dass bei zwei Kindern mit identischen klinischen Parametern, also gleicher Gruppenzugehörigkeit zu Apgar 1 nach Minute 1 oder Apgar größer 1 nach Minute 1, gleichem Gestationsalter und gleichem Gewicht, das Kind mit einem 10 Minuten Apgar von zum Beispiel 7 im Vergleich zu dem Kind mit einem 10 Minuten Apgar von 6 nur 79 % des Sterberisikos des Kindes mit dem um einen Punkt niedrigeren 10 Minuten Apgar hat.

Eine Zunahme des Geburtsgewichts um 50 Gramm reduziert die Sterbewahrscheinlichkeit auf 85 % des Risikos des niedrigeren Geburtsgewichtes.

Beim Gestationsalter bedeutet eine Zunahme von einer Woche bei konstanten anderen Parametern eine Verringerung des Sterberisikos auf etwa die Hälfte.

Ein weibliches FG hat nur etwa 44 % Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zu einem von den restlichen Daten her identischen Jungen.

4.7 “Worst” bzw. “Best Case” Szenario

Die in diesem Modell zur logistischen Regression ermittelten Koeffizienten kann man in ein „Worst“ bzw. „Best“ Case Szenario einsetzen.

Für einen Jungen mit einem Apgar 1 in Minute 1, der ein Gestationsalter von 23 Wochen hat und 500 Gramm wiegt, ergibt sich dann eine Sterbewahrscheinlichkeit von 92 %.

Für ein Mädchen ergibt sich bei Apgar 1 in Minute 1, einem Gestationsalter von 23 Wochen und einem Geburtsgewicht von 500 Gramm eine Sterbewahrscheinlichkeit von 84 %.

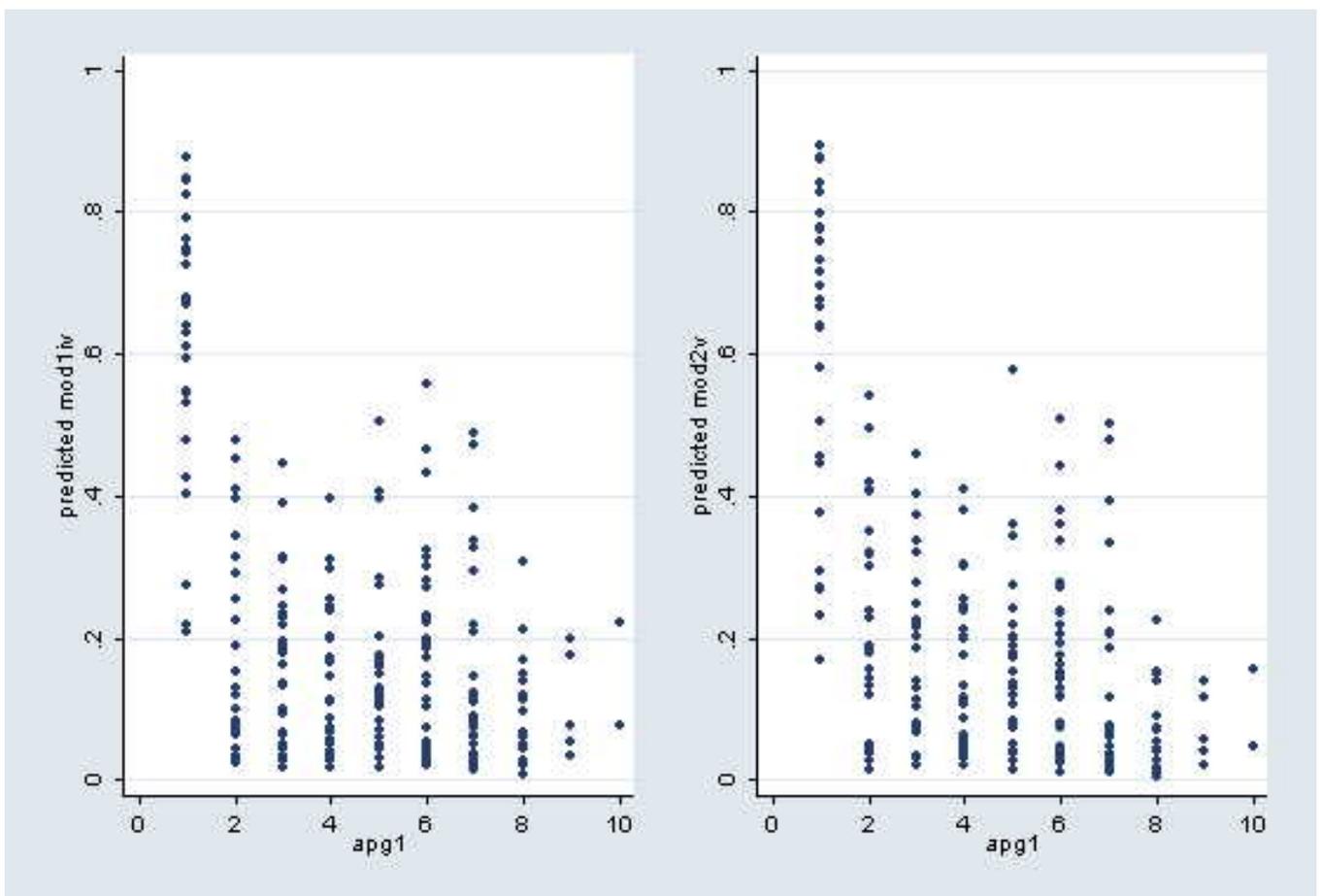
Selbst bei einem Gestationsalter von 26 Wochen und einem Gewicht von 750 Gramm hat ein Junge mit einem Apgar 1 in Minute 1 noch eine 49 % ige Wahrscheinlichkeit zu sterben.

Für ein Mädchen reduziert sich die Wahrscheinlichkeit auf 29 %. Sie liegt aber immer noch deutlich über der Mortalität der FG mit einem Apgar größer 1, die eine Mortalität von 15 % haben.

4.8 Streudiagramm/ Scatter Plot

Im folgenden Streudiagramm sind die nach zwei von uns aufgestellten Modellen (Anhang 2, fett gedruckt) vorhergesagten Sterbewahrscheinlichkeiten der FG gegen die in der ersten Minute erhobenen Apgarwerte aufgetragen. Man sieht bei Apgar 1 sowohl in Modell 1 als auch in Modell 2 ein deutliches Überwiegen der Sterbewahrscheinlichkeit. Die Bedeutung des Apgar in Minute 1 als Prognosefaktor der postnatalen Mortalität Frühgeborener wird dadurch deutlich.

Abb. 12 Streudiagramm



4.9 Entwicklung der Kinder

Um den Verlauf in der körperlichen und geistigen Entwicklung der Kinder beurteilen zu können, verschickten wir Fragebögen an die Eltern der 11 überlebenden Kinder der Gruppe 1 (Apgar 1 in Minute 1). Um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wurde der Fragebogen auch an jeweils 2 in möglichst dichtem Abstand zu dem betreffenden Frühgeborenen geborene Kinder mit gleichem Gestationsalter und einem höheren Apgar in Minute 1 (Gruppe 2) verschickt.

Von den 33 verschickten Fragebögen erhielten wir lediglich 4 aus der Gruppe 1 und 7 aus Gruppe 2 zurück. Eine genaue statistische Auswertung ist aufgrund dieser sehr geringen Zahl nicht möglich.

Deskriptiv kann man sagen, dass das durchschnittliche Alter, in dem die Kinder sitzen konnten bei Gruppe 1 12.75 Monate betrug. Laufen konnten die Kinder mit 24 Monaten. Zwei- Wort- Sätze sprachen sie mit 35 Monaten.

In Gruppe 2 saßen die Kinder mit 12.6 Monaten, liefen mit 19.8 Monaten und sprachen zwei- Wort- Sätze mit 22.5 Monaten.

Tab. 21 Entwicklung der ehemaligen FG

	Apgar 1	Apgar >1	Norm Denver- Entwicklungsskala
Sitzen	12.75 Monate n = 4	12.6 Monate n = 5	7.5 Monate
Laufen	23.75 Monate n = 4	19.8 Monate n = 5	13.5 Monate
Zwei- Wort- Sätze	35 Monate n = 3	22.5 Monate n = 4	22 Monate

Von den 4 Kindern aus Gruppe 1 sind 2 kurzsichtig. Das entspricht 50 %. Ein Hörgerät trägt keines der Kinder. Eine körperliche Behinderung im Sinne einer spastischen Parese liegt ebenfalls bei keinem der Kinder vor.

Von den Kindern in Gruppe 2 ist 1 Kind kurzsichtig. Das entspricht 14 %. Ein Hörgerät trägt auch hier keines der Kinder. Ebenso liegt bei keinem Kind eine körperliche Behinderung vor.

5. Diskussion

Die Daten zeigen, dass Frühgeborene, die in der ersten Lebensminute als einziges Lebenszeichen einen bradykarden Herzschlag haben, trotz prompter Reanimation eine sehr hohe Mortalität haben. Auf der Grundlage der ermittelten Daten errechnet sich für solch ein Frühgeborenes mit Apgar 1 in Minute 1 eine Mortalität von 62 %. Fasst man die Frühgeborenen mit höheren Apgarwerten zusammen, ergibt sich für diese Gruppe eine Mortalität von 15 %.

Die vorliegende Arbeit macht deutlich, dass ein Apgar von 1 in der ersten Lebensminute das Sterberisiko steigert, zeigt aber auch, dass nicht jedes Frühgeborene mit derartig schlechten Vitalwerten kurz nach Geburt verstirbt.

Der Apgar in Minute 1 scheint dennoch ein guter Prognosefaktor der postnatalen Mortalität Frühgeborener zu sein. So könnte ein Apgar von 1 in Minute 1 aufgrund der sehr hohen Mortalität dieser Kinder, für Neonatologen ein Anhalt sein, Reanimationsmaßnahmen nicht in voller Intensität zu beginnen oder sie sogar zu unterlassen. Derartige Entscheidungen müssen vom ethischen Gesichtspunkt aus sicherlich eingehend diskutiert werden.

Die zur Erfassung der Entwicklung der ehemals Frühgeborenen verschickten Fragebögen, wurden wohl aufgrund vieler geänderter Anschriften nur sehr spärlich zurück gesandt. Eine klare Aussage über den heutigen Zustand der Kinder lässt sich somit kaum treffen.

Sagen lässt sich aber, dass es Kinder gibt, die mit dem schlechtest möglichen Apgarwert geboren werden, und sich dann zwar etwas verzögert, aber dennoch ohne grobe Auffälligkeiten oder Behinderungen entwickeln.

Was würden die betroffenen Eltern wohl dazu sagen, dass man Kinder wie ihre in Zukunft nicht mehr reanimieren soll? Sähen die Dinge anders aus, wenn einige, viele oder alle Kinder behindert wären?

Ist es so, dass die herkömmlichen medizinethischen Modelle und Vorstellungen wie der Hippokratische Eid nicht mehr ausreichen, um die ethischen Konflikte zu lösen, in welche die Möglichkeiten der modernen Medizin uns bringen?

Oder sind all die technologischen Fortschritte zu weit gegangen?

Die Entwicklung der Überlebenschancen von sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen zeigt, dass sich Gestationsalter und Gewicht, mit dem Frühgeborenen realistische Überlebenschancen haben, immer mehr nach unten verschieben. Lag das Gestationsalter, bei dem FG eine Überlebenschance von 50 % haben, in führenden

Perinatalzentren der USA 1960 bei 30 bis 31 Gestationswochen, so verringerte es sich bis 1990 auf 24 Wochen (19).

Die Veränderungen der Überlebenschancen sind durch die Einführung von Surfactant, der Hochfrequenzbeatmung und der präpartalen mütterlichen Steroidbehandlung mitbedingt.

All diese für viele Frühgeborene und ihre Eltern ohne Zweifel segensreichen Neuerungen, werfen aber auch die Frage auf, ob man bei jeder Frühgeborenen- Geburt alles daran setzen sollte, das Leben des Kindes zu retten.

Ohne Intensivmedizinische Hilfe würde sicherlich kein einziges Kind, das in der 24. SSW geboren wird, überleben.

Aktuelle Studien mit hohen Follow up- Zahlen zeigen, dass sich die Zahl der ehemaligen FG mit neurologischen Entwicklungsverzögerungen in den letzten Jahren nicht verringert hat. In Schweden sank die Zahl der Kinder mit Zerebralparese in den 60 er Jahren dank der Fortschritte in der medizinischen Behandlung zunächst, stieg dann bedingt durch vermehrt überlebende kleine Frühgeborenen wieder an, um sich zu Beginn der 90 er Jahre wieder auf den Stand der 60 er Jahre zu senken (4). Es überleben heute immer unreifere FG, die Morbidität sinkt aber kaum.

Wer ist berechtigt Grenzen bei der Reanimation Frühgeborener festzulegen? Wem obliegt die Entscheidung über Leben und Tod? Ist ein Therapie- oder Reanimationsversuch gerechtfertigt, sobald auch nur einzelne Kinder in vergleichbaren Situationen überlebt haben? Darf man fordern, dass die Überlebenschancen die Wahrscheinlichkeit zu sterben überwiegt, so wie es Tyson in seinem Evidenz- basierten Ansatz fordert?

All diese Fragen sind sehr schwierig bis gar nicht zu beantworten und es wird mit Sicherheit nicht möglich sein, einen Konsens zu finden, der uneingeschränkten Zuspruch findet.

So ist die Bedeutung der vorliegenden Arbeit als durchaus kritisch zu betrachten, da nicht vergessen werden darf, dass Zahlen vorgelegt werden, die Entscheidungen über Leben und Tod nach sich ziehen. Wenn man bei der praktischen Anwendung der ermittelten Zahlen ausreichend Vorsicht walten lässt und nicht aus den Augen verliert, dass es sich in der Diskussion und Bewertung um Menschenleben handelt, scheint das Vorhandensein von Anhaltspunkten bezüglich der Überlebenschancen von Frühgeborenen für die einzelnen Kliniken als durchaus notwendig.

Das Einbeziehen eines nach der Geburt routinemäßig erhobenen Parameter wie dem Apgarwert, der Studien zufolge auch mehr als 50 Jahre nach seiner Einführung durch Virginia Apgar noch als zuverlässiger Parameter der kindlichen Vitalität gilt (5), wird der Individualität der einzelnen Frühgeborenen mit Sicherheit besser gerecht als eine starre Beschränkung auf Gestationsalter und Geburtsgewicht.

Casey et al. heben den Fünf-Minuten-Apgar-Wert als Prognosefaktor für das Überleben eines Neugeborenen hervor. Das Kollektiv der Studie bestand aus nach 26 bis 36 SSW geborenen Kindern. Hier wurde die Bedeutung des Apgars nach fünf Minuten für das Überleben der Kinder betrachtet. Es zeigte sich, dass die Überlebenschance unter den Kindern mit 5 Minuten-Apgar-Werten von 3 und weniger deutlich geringer war. Kinder mit derart niedrigen Apgar-Werten verstarben bald nach der Geburt (5).

Um in die ethische Diskussion einzusteigen muss man sich vorrangig fragen, ob man Kindern und Eltern Nachteile verschaffen würde, wenn man jedes geborene Frühgeborene nach den vorhandenen Möglichkeiten zu reanimieren versucht.

In wie weit nehmen die unreifen Lebewesen die unangenehmen Vorgänge der Beatmung, der Intubation, des Legens von Gefäßzugängen, die optischen und akustischen Signale auf der Intensivstation wahr? Sind die jungen Nervensysteme so unreif, dass alles an ihnen vorbei geht? Oder ist es wie Granboulan et al. zeigen gerade so, dass Frühgeborene aufgrund der Unreife überwiegend der hemmenden Neurone, eine Überstimulation durch auf sie einwirkende Reize erfahren (10)?

Man kann durchaus argumentieren, dass die durch die intensivmedizinische Versorgung eventuell für die Frühgeborenen entstehenden Störungen, verglichen mit der potentiellen Chance zu überleben nichtig sind, aber auch hier stellt sich die Frage nach den Grenzen.

Ist es eher zu rechtfertigen, wenn man auf Reanimationsmaßnahmen verzichtet, weil die Wahrscheinlichkeit einer körperlichen oder geistigen Behinderung zu hoch ist? Muss man dies nicht mit der Diskriminierung Behinderter gleichsetzen, wie es die Swiss Society of Neonatology in ihren Empfehlungen zur Betreuung FG an der Grenze zur Lebensfähigkeit schreibt (3)?

Soll man nicht eher Forderungen nach einer behindertenfreundlicheren Gesellschaft stellen und dem Trend nach dem gesunden unbeeinträchtigtem Wunschkind entgegen arbeiten?

Wo ordnet man dann die Pränataldiagnostik und ihre Folgen ein? Auch mit Hilfe der Pränataldiagnostik wird verhindert, dass behinderte Kinder zur Welt kommen.

Es wächst das Gefühl, dass die Wissenschaft Dinge machbar gemacht hat, welche die moralische Urteilsfähigkeit des Menschen überschreiten. Dürfen wir überhaupt Entscheidungen über Leben und Tod so treffen, wie es bei der Versorgung Frühgeborener notwendig ist?

Wird nicht jedes Elternpaar, deren ehemals unreif und zu früh geborenes Kind heute auf dem gleichen Entwicklungsstand wie ein am Termin geborenes Gleichaltriges ist, eine ausnahmslose Reanimation unterstützen? Fördern dem gegenüber Fälle, wie die Verurteilung einer Klinik zu Unterhaltszahlungen, weil ein behindertes Frühgeborenes entgegen dem Wunsch der Eltern überlebte, nicht genau entgegengesetzte Bestrebungen (29) ?

Die vorliegende Arbeit soll keinesfalls als Plädoyer für eines der beiden Lager angesehen werden. Sie soll lediglich Hilfe für Neonatologen sein, bei der Reanimation extrem unreifer Frühgeborener eine Entscheidung über Initiation von Reanimationsmaßnahmen zu treffen.

Sie könnte Grundlage für lokale Richtlinien bei der Frühgeborenen- Versorgung werden. Außerdem könnten die vorliegenden Daten Grundlage präpartaler Gespräche mit Eltern, denen eine Frühgeburt bevorsteht, sein.

Viele internationale Studien zeigen recht unterschiedliche Zahlen bei Überlebensraten Frühgeborener. Länder- oder auch Städte- und Klinikspezifische Unterschiede beim Management der Geburt eines Frühgeborenen, könnten Ursachen dafür sein. Auch deshalb sind regionale Auswertungen, die sich direkt auf die Vorkommnisse in den betroffenen Kliniken beziehen, von großer Bedeutung. Teilweise lassen sich die von Land zu Land unterschiedlich offensiven Maßnahmen zur Lebenserhaltung durch kulturelle Hintergründe erklären. Es ist nachvollziehbar, dass Deutschland mit seiner Nazi-Euthanasie-Erfahrung beim Unterlassen von lebenserhaltenden Behandlungen Frühgeborener zurückhaltender ist als etwa die Niederlande, wo Sterbehilfe selbstverständlicher ist.

De Leeuw et al. zeigen, wie unterschiedlich Entscheidungen von Ärzten und Krankenschwestern verschiedener Länder bezüglich des Ergreifens von Reanimationsmaßnahmen sein können. Sie haben den hypothetischen Fall eines extrem unreif geborenen Kindes (24 SSW, Geburtsgewicht 560g, Apgar 1 in Minute 1), welches durchaus mit den Kindern des Kollektiv der vorliegenden Studie vergleichbar ist, in 11 europäischen Ländern Ärzten und Krankenschwestern vorgelegt. Die Anzahl derer, die das Kind auch in dem Bewusstsein, dass eine Intensivbehandlung unabhängig von der Prognose nicht mehr abgebrochen würde, reanimieren würden, reicht von 1% in den Niederlanden bis zu 51 % in Italien. In Deutschland sprechen sich 21 % der Befragten für die Ergreifung von Reanimationsmaßnahmen aus. Unter der Prämisse, dass die intensivmedizinische Behandlung

abgebrochen wird, wenn sich die Prognose des Kindes als desolat herausstellt, erhöht sich die Zahl der Reanimationsbefürworter auch unter den im vorherigen Fall zurückhaltenden Niederländern auf 37 %. In Deutschland sind es 77 %. Eine Reanimation unter keinen Umständen beginnen würden 63 % der Befragten aus den Niederlanden. In Deutschland würden nur 2 % so entscheiden (18).

Diese Studie zeigt, dass selbst innereuropäisch erhebliche Unterschiede beim Umgang mit extrem Frühgeborenen bestehen. Dies macht deutlich, dass es keine einheitlichen Richtlinien zur Versorgung sehr unreifer Frühgeborener gibt. Selbst in den einzelnen Ländern gibt es nicht immer allgemeingültige Richtlinien. Bei jeder Geburt treffen die Anwesenden eine individuelle Entscheidung über das Ergreifen oder das Unterlassen eines Reanimationsversuchs bei dem betroffenen Neugeborenen. Diese Vorgehensweise wird zwar der Individualität jedes einzelnen Kindes oder jeder einzelnen Geburt gerecht, bürdet aber den Entscheidungsträgern eine große Verantwortung auf. Sie müssen die getroffene Entscheidung vor sich, vor den Eltern und vor der Gesellschaft vertreten und rechtfertigen. Bei all den bereits angesprochenen Facetten der ethischen Diskussion, stellt dies mit Sicherheit keine leichte Aufgabe da. Bei existierenden allgemein anerkannten Richtlinien, können sich die Geburtshelfer moralisch auf diese berufen. Sie würden in ihrer ethischen Entscheidungsfindung so zumindest teilweise unterstützt.

„Primum non nocere“ als Kernsatz des Hippokratischen Eides reicht nicht mehr aus, die ethischen Fragen, welche der medizinische Fortschritt aufwirft, zu lösen. Nach Gillon schließen schon zahlreiche durchaus mit Schmerzen verbundene, also dem Patienten in gewissem Sinne auch schadende, diagnostische und therapeutische ärztliche Handlungen, eine uneingeschränkte Einhaltung dieses Grundsatzes aus. Beauchamp und Childress haben folgende vier Grundprinzipien als Leitlinien der klinischen Ethik postuliert: Autonomie, Non-Malefizienz (Nichtschadensprinzip), Benefizienz (Fürsorgeprinzip) und Gerechtigkeit. Autonomie meint die Selbstbestimmung eines jeden Menschen (27). Für die Frühgeborenen, die ihr Recht und ihren Willen nicht selbst äußern können, wird diese Aufgabe meist von den Eltern übernommen. Auch Ärzte und Krankenschwestern sind in diese Entscheidungsprozesse involviert und sollten in gewissem Maße beteiligt werden.

Tyson prägte den Ausdruck der Evidenz basierten Ethik. Gute Ethik beginne mit guten Fakten. Ethische Entscheidungen können nicht losgelöst von allen Fakten getroffen werden. Speziell im Bereich der Neonatologie sind klinikinterne Erfahrungen bezüglich der

Überlebenschancen extrem unreifer FG für pränatale Elterngespräche sehr bedeutsam (36). Prä- oder perinatal über die Überlebenschancen und mit der Frühgeburt verbundene Risiken aufgeklärte Eltern, haben weniger Zweifel an der Richtigkeit ihrer Entscheidung über das Ergreifen oder Unterlassen von intensivmedizinischen Maßnahmen an ihrem Kind (27).

Auch wenn Diskussionen um finanzielle Folgen von im Kreißsaal getroffenen Entscheidungen befremdlich wirken, ist ein Blick auf die Kosten der Versorgung Frühgeborener durchaus gerechtfertigt. In den Neonatologien in Kalifornien wurden 1998 für ein 500 bis 749 g schweres Kind pro Tag in der Klinik 2930 US Dollar ausgegeben. Für ein 750 bis 990 g schweres Kind verringern sich die Kosten auf 2500 US Dollar pro Tag (36). Wenn man zugrunde legt, dass ein Kind etwa die Zeit, die es bei einer termingerechten Geburt im Uterus der Mutter verbracht hätte, heute im Krankenhaus liegt, werden die enormen Kosten deutlich.

Direkte Vergleiche mit Ausgaben in anderen Sektoren des Gesundheitswesens sind kaum anzustellen. Logisch würde eine Betrachtung der Behandlungskosten pro dank dieser Behandlung gewonnenes Lebensjahr erscheinen. Bei einer solchen Konstellation würden die Kosten für die Reanimation und Behandlung FG verteilt auf die Lebensjahre, welche vor dem Neugeborenen liegen, selbstverständlich geringer erscheinen als etwa die intensivmedizinische Behandlung eines älteren Patienten.

Sicherlich wäre es moralisch äußerst verwerflich, eine Entscheidung vorrangig auf finanzielle Vor- und Nachteile zu stützen. Bei den Kürzungen und pekuniären Mängeln unseres Gesundheitssystems sollten solche Kosten jedoch zumindest zur Kenntnis genommen werden.

6. Fehlermöglichkeiten

Extrem unreife FG werden selten geborenen. Um ausreichende Fallzahlen zu haben, erstrecken sich Studien über extrem unreife Frühgeborenen entweder über einen langen Zeitraum, in dem sich Vorgehensweisen und Möglichkeiten bei der Versorgung der Neugeborenen durchaus ändern können oder sie beziehen viele Kliniken mit ein, so dass ebenfalls keine gleichen Bedingungen gewährleistet werden können. In der vorliegenden Studie wurde ein Zeitraum von 5 Jahren und die zwei Neonatologien der Ludwig-Maximilian-Universität in München gewählt. So kann ein einheitliches Vorgehen weitgehend gewährleistet werden.

Es gibt dennoch sicherlich individuelle Unterschiede unter den Neonatologen der beiden betrachteten Kliniken beim Umgang mit einer extremen Frühgeburt.

Auch bei der Erhebung des Apgar- Wertes kann ein einheitliches Vorgehen nicht ohne Einschränkung gewährleistet werden.

Hierin und in der, trotz Einbeziehens zweier geburtenstarker Kliniken, geringen Zahl der extrem unreifen FG, sind Schwächen der vorliegenden Studie zu sehen.

7. Zusammenfassung

Welche Überlebenschancen haben extrem unreife Frühgeborene (FG) mit Apgar 1 nach Minute 1?

Ziel: Hat die Reanimation eines leblosen, bradykarden, extrem unreifen FG Aussichten auf Erfolg?

Methode: Wir haben die Mortalität aller zwischen 1.1. 1998 und 31.12. 2003 in den zwei Geburtshilfen der LMU geborenen und reanimierten FG mit einem Gestationsalter zwischen 23 und 26 vollendeten Wochen untersucht. Die FG wurden anhand des Apgarwertes in der ersten Lebensminute eingeteilt. Die FG, die in der ersten Lebensminute als einziges Lebenszeichen einen bradykarden Herzschlag von unter 100 Schlägen pro Minute und damit in der ersten Minute einen Apgar von 1 hatten, wurden mit den FG verglichen, deren Apgar in der ersten Minute höher war. Ein weiterer Vergleich erfolgte zwischen den überlebenden und den verstorbenen FG mit Apgar 1 in Minute 1. Des Weiteren wurden Modelle zur logistischen Regression erstellt, um Risikofaktoren für das Versterben zu ermitteln. Die Entwicklung der ehemaligen FG wurde anhand eines selbst entwickelten Fragebogens, der wichtige Meilensteine der Entwicklung erfragt, verfolgt.

Ergebnisse: 234 FG wurden in die Studie eingeschlossen. 51 % der Frühgeborenen waren weiblich, 49 % männlich. Der Median des Geburtsgewichtes betrug 25.3 Wochen. Die FG waren im Median 680 g schwer. Der Apgar in Minute 1 betrug 5, in Minute 5 7 und in Minute 10 betrug er 8. Der post partum in der Nabelschnur gemessene pH betrug im Median 7.32. Der BE – 4. Bei Aufnahme auf die Intensivstation verringerte sich der pH auf 7.25 und der BE auf – 6. Die Körpertemperatur der FG bei Aufnahme auf die Intensivstation betrug 36.6 °C.

Bei den FG mit Apgar 1 betrug das Gestationsalter im Median 24 Wochen im Vergleich zu 25.4 Wochen bei den FG mit Apgar > 1 ($p = 0.0041$). Das Geburtsgewicht lag bei den FG mit Apgar 1 bei 620 g, bei den FG mit Apgar > 1 bei 690 g ($p = 0.0245$). Der Apgar in Minute 5 betrug bei den FG mit Apgar 1 3, bei den FG mit Apgar > 1 8 ($p < 0.0001$). Ebenso hochsignifikant war der Unterschied beim Apgar nach 10 Minuten (FG Apgar 1: 5, FG Apgar > 1: 8, $p < 0.0001$). Der direkt post partum aus der Nabelschnur bestimmte pH betrug bei den FG mit Apgar 1 7.21, bei den FG mit Apgar > 1 7.33 ($p = 0.0002$). Der Base excess in der Nabelschnur von – 7 bei den FG mit Apgar 1 und - 3 bei den FG mit Apgar > 1 zeigte, dass die Azidose metabolischen Ursprungs war ($p = 0.0022$). Bei Aufnahme auf die Intensivstation verstärkte sich die Azidose. Der BE lag bei den FG mit Apgar 1 bei -12, bei den FG mit Apgar > 1 bei -5 ($p < 0.0001$). Der pH der FG mit Apgar 1 betrug 7.16 im Vergleich zu 7.27

bei den FG mit Apgar > 1 ($p < 0.0001$). Die Intubation erfolgte bei den FG mit Apgar 1 nach 2 Minuten, bei den FG mit Apgar > 1 nach 4.5 Minuten ($p = 0.0009$).

Von den erfassten 234 FG verstarben 48. Das entspricht einer Mortalität von 20.5 %. Der Median der Überlebenszeit betrug 5 Tage.

Die FG mit Apgar 1 in Minute 1 haben eine Mortalität von 62 %. Die FG mit höheren Apgarwerten in Minute 1 haben eine Mortalität von 15 %.

Unter Anwendung eines Modells zur Logistischen Regression, ergibt sich für einen Apgar von 1 in Minute 1 eine Odds Ratio von 5. Ein Apgar von 1 erhöht die Sterbewahrscheinlichkeit demnach im Vergleich zu einem höheren Apgar in Minute 1 um den Faktor 5.

Die Entwicklung der Kinder konnte aufgrund wenig zurückgesandter Fragebögen nur vereinzelt erfasst werden. Es gibt jedoch sowohl in der Gruppe der FG mit einem Apgar von 1 in Minute 1, als auch bei den FG mit höheren Apgarwerten in Minute 1, Kinder, die sich zwar verzögert, aber ohne grobe Auffälligkeiten entwickeln.

Schlussfolgerung: Bradykarde, lebloose, extrem unreife FG haben eine sehr hohe Mortalität. Der Apgar nach Minute 1 ist ein aussagekräftiger Prognosefaktor für die Mortalität bei FG der 24. bis 27. Gestationswoche und kann als Entscheidungshilfe bei der Reanimation von FG dienen.

8. Literatur

1. AWMF Leitlinien Register Nr. 024/019

Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit

2. Baker

The incubator controversy: pediatricians and the origins of premature infant technology in the United states, 1890 to 1910

Pediatrics 1991; 87 (5): 654- 62

3. T. Berger, V. Büttiker, J-C. Fauchère, W. Holzgreve, C. Kind, R. Largo, A. Moessinger, R. Zimmermann

Empfehlungen zur Betreuung von Frühgeborenen an der Grenze zur Lebensfähigkeit (Gestationsalter 22-26 SSW)

Swiss Society of neonatology

4. H. Bucher

Ethische Probleme bei extrem unreifen Frühgeborenen

Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 2004;44,25-30

5. B. Casey, D. McIntire, K. Leveno

The continuing value of the apgar score for the assessment of newborn infants

The New England Journal of Medicine 2001; 344;467-471

6. K. Costeloe, E. Henessy, A. Gibson, N. Marlow, A. Wilkinson for the EPICure Study group (2000)

The EPICure Study: Outcomes to Discharge From Hospital for Infants Born at the Threshold of Viability

Pediatrics 106; 659- 671

7. L. Doyle and the Victorian Infant collaborative study group

Neonatal care at borderline viability- is it worth it?

Early Human Development 80 2004; 103- 113

8. D. El- Metwally, B. Vohr, R. Tucker

Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 weeks

The journal of Pediatrics 137;5 2000;616-622

9.N. Fost (1999)

Decisions regarding the treatment of seriously ill newborns

JAMA 201; 2041- 2043

10. V. Granboulant, C. Danan, G.Dassieu, JC Janaud, B. Durand

Prise en charge de l`extrême prématurité

Arch Pédiatr 1995 ;2, 473-480

11. Hagberg et al

Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991- 1994

Acta Pediatr 2001;90; 271- 277

12. S. Hintz, D. Kendrick, B. Vohr, W. Poole, R. Higgins and for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

Changes in Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months` corrected age among infants of less than 25 weeks` gestational age born in 1993-1999

Pediatrics 2005;115;1645-1651

13. R. Hoeckstra, B. Ferrara, R. Couser, N. Payne, J. Connett

Survival and long- term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks` gestational age at a tertiary center

Pediatrics 113 2004;e1-e6

14. J. Horbar, G. Badger, J. Carpenter, A. Fanaroff, S. Klipatrick, M. LaCorte, R. Phibbs, R. Soll

Trends in Mortality and Morbidity for very low birth weight infants 1991- 1999

Pediatrics 110 2002; 143-151

15. J. Horbar, G. Badger, E. Lewit, J. Rogowski, P. Shiono (1997)
Hospital and Patient Characteristics Associated With Variation in 28- Day Moratlity Rates for Very Low Birth Weight Infants
Pediatrics 99; 149- 156
16. I. Ingermarsson
Gender aspects of preterm birth
BJOG: an international journal of Obstetrics and Gynaecology;110;34-38
17. N. Knops, K. Sneeuw, R. Brand, E. Hille, L. den Ouden, J. Wit, P. Verloove- Vanhorick
Catch- up groth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight
BMC Pediatrics 2005;5:26
18. R. de Leeuw, M. Cuttini, M. Nadai, I. Berbik, G. Hansen, A. Kucinscas, S. Lenoir, A. Levin, J. Persson, M. Rebagliato, M. reid, M. Schroell, U. de Vonderweid and other members of the EURONIC study group
Treatment choices for extremely preterm infants: An international perspective
The journal of Pediatrics Volume 137, Number 5, 608-616
19. J. Lorenz
Management decisions in extremely premature infants
Seminars in Neonatology 2003 ;8 ;475-482
20. J. Lorenz, N. Paneth, J. Jetton, L den Ouden, J. Tyson (2001)
Comparison of Management Strategies for Extreme Prematurity in New Jersey and the Netherlands
Outcomes and Resource Expenditure
Pediatrics 108; 1269- 1274

21. J. Lucey, C. Rowan, P. Shiono, A. Wilinon, S. Kilpatrick, N. Payne, J. Horbar, J. Carpenter, J. Rogowski, R. Soll
Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401-500 grams- the Vermont Oxford Network Experience (1996-2000)
Pediatrics 113 2004;1559-1566
22. D. Manning
Presumed consent in emergency neonatal research
J Med Ethics 200; 26:249-253
23. T. Markestad, P. Kaarensen, A. Rønnestad, H. Reigstad, K. Lossius, S. Medbø, G. Zanussi, I. Engelund, R. Skjaerven, L. Irgens and on behalf of the Norwegian Extreme Prematurity Study group
Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants
Pediatrics 2005;115;1289-1298
24. H. McDonald and the committee on fetus and newborn
Perinatal care at the threshold of viability
Pediatrics 2002; 1024-1027
25. Hazel, McHaffie, A. Lyon, R. Hume
Deciding on treatment limitations for neonates: the parents` perspective
Eur J Pediatr 2001; 160; 339-344
26. N. Marlow, D. Wolke, M. Bracewell, M. Samara for The EPICure Study Group (2005)
Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth
N Engl J Med 352; 9-19
27. M. Orzalesi, M. Cuttini
Ethical considerations in neonatal respiratory care
Biol Neonate 2005;87;345-353

28. F. Pohlandt (1998)

Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes

Perinatalmedizin 10; 99- 101

29. P. Sauer and the members of the working group

Ethical dilemmas in neonatology: recommendations of the Ethics Working Group of the CESP (Confederation of European Specialists in Pediatrics)

Eur J Pediatr 2001; 160;364-368

30. J. Schenker

Codes of perinatal ethics An international perspective

Clin Perinatol 30 2003;45-65

31. Schmidt, Kirpalani, Rosenbaum, Cadman

Strengths and limitations of the Apgar score: a critical appraisal

J Clin Epidemiol. 1988 ; 41 (9) : 843- 50

32. J. Scott, J. Freese

Regression Models for categorical dependent variables using STATA

Stata Press, Texas, USA, 2001, p 80ff

33. R. Schwartz, A. Luby, J. Scanlon, R. Kellogg

Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn weighting 500 to 1500 g

The New England Journal of Medicine 1994; 330;1476-1480

34. U. Simeoni

Quoi de neuf en néonatalogie ?

Arch Pédiatr 1999 ;6 ;447-56

35. D. Stevenson, J. Verter, A. Fanaroff, W. Ehrenkranz, S. Shankaran, E. Donovan, L.

Wright, J. Lemons, J. Tyson, S. Korones, C. Bauer, B. Stoll, L. Papile

Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83;F182-F185

36. J. Tyson, B. Stoll
Evidence- based ethics and the care and outcome of extremely premature infants
Clin Perinatol 30 2003;363-387
37. P. Van Reempts, K. Van Acker
Ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation in premature neonates: where do we stand?
Resuscitation 51 2001; 225-232
38. R. Victory, D. Penava, O. da Silva, R. Natale, B. Richardson
Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants
delivered preterm
Am J Obstet Gynecol 2003;803-807
39. B. Vohr, L. Wright, A. Dusick, R. Perritt, W. Poole, J. Tyson, J. Steichen, C. Bauer, D.
Wilson- Costello, L. Mayes for the Neonatal Research Network (2004) Center
Differences and Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants
Pediatrics 113; 781- 789
40. S. Wen, G. Smith, Q. Yang, M. Walker
Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome
Seminars in neonatology 2004; 1-7
41. N. Wood, K. Costeloe, A. Gibson, E. Hennessy, N. Marlow, A. Wilkinson
The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of
gestational age or less
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88 : F492- F500
42. N. Wood, N. Marlow, K. Costeloe, A. Gibson, A. Wilkinson for the EPICURE Study
group
Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth
The New England Journal of Medicine 2000;343;378-384

9. Danksagung

Ich danke Frau Professor Genzel- Boroviczény für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Entstehung meiner Doktorarbeit. Ebenso bin ich dankbar für ihre Ratschläge und ihre Aufmunterungen bei der Vorbereitung meines Vortrages in Ulm.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Zopelli, der es geschafft hat, mir die Statistik nahe zu bringen und der mir eine sehr große Hilfe war.

Außerdem danke ich meiner Mutter, meinem Vater und meiner Schwester für alles, was sie mir ermöglicht und für mich getan haben. Ich bin sehr froh, so eine wunderbare Familie zu haben.

Burkhard danke ich dafür, dass er für mich da war und es hoffentlich noch lange ist.

Sebastian L. danke ich für seine geduldigen Formatierungs- Ratschläge. Meinen Freunden aus allen Abschnitten meines bisherigen Lebens danke ich dafür, dass es sie gibt.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jule Anna Hempelmann
Geburtstag	16. Dezember 1979
Geburtsort	Gießen
Eltern	Andreas Bohm, Arzt für Allgemeinmedizin Renate Hempelmann, Ärztin für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Schulbildung

1986 bis 1990	Grundschule, Hans- Christian- Andersen Schule, Neu- Isenburg
1990 bis 1999	Gymnasium, Carl- Schurz. Schule, Frankfurt am Main

Studium

SS 2000 bis SS 2002	Johann Wolfgang von Goethe Universität Frankfurt am Main
19. März 2002	Ärztliche Vorprüfung
WS 2002 bis WS 2006	Ludwig Maximilian Universität München
25. März 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22. März 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12. Mai 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
29. Mai 2006	Erhalt der Approbation als Ärztin
seit Juli 2006	Assistenzärztin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin Neukölln

Wissenschaftliche Arbeit

Juni 2004	Vortrag auf der 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatalogie und Pädiatrische Intensivmedizin in Ulm
Juli 2004	Vortrag im Rahmen der Perinataalkonferenz in der Frauenklinik, Klinikum Innenstadt, München
Oktober 2006	Posterpräsentation der Arbeit auf dem Europaediatrics Congress in Barcelona, Spanien

11.1 Anhang 1

Fragebogen zur Beurteilung des Gesundheitszustandes ehemaliger Frühgeborener

1. In welchem Alter konnte Ihr Kind ohne Hilfe sitzen?

2. In welchem Alter konnte Ihr Kind ohne Hilfe laufen?

3. In welchem Alter konnte Ihr Kind zwei Wörter sinnvoll kombinieren? z.B. „ Anna müde. „

4. Trägt Ihr Kind eine Brille? Wenn ja: Ist Ihr Kind kurzsichtig oder weitsichtig?

5. Wurde Ihr Kind an den Augen operiert? Wenn ja: Was wurde gemacht?

6. Trägt Ihr Kind ein Hörgerät?

7. Hat Ihr Kind eine körperliche Behinderung? Wenn ja: Welcher Art? z.B.: spastische Parese

8. Geht Ihr Kind in einen normalen Kindergarten?

9. Geht Ihr Kind zur Frühförderung? Wenn ja: Wo?

10. Ist Ihr Kind in entwicklungsneurologischer Behandlung? Wenn ja: Wo?

Bitte bestätigen Sie mit Ihrer Unterschrift, dass wir die Befunde der Entwicklungsneurologie einsehen dürfen. _____

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

11.2 Anhang 2

Statistik

Analyse mit logistischer Regression. Verschiedene Modelle werden gerechnet, um das passende Modell zu finden. Erweiterungen werden betrachtet und mit dem Grundmodell verglichen. Zusätzlich werden Interaktionen betrachtet, um diese Effekte nicht zu übersehen. Mit "lstat" und "fitstat" werden Statistiken zur Güte der Anpassung ausgegeben

Tote per Klinik

```
| Key      |
|-----|
| frequency |
| row percentage |
+-----+
```

klinik	verstorben?		Total
	nein	ja	
GH	111	34	145
	76.55	23.45	100.00
Mai	75	14	89
	84.27	15.73	100.00
Total	186	48	234
	79.49	20.51	100.00

Pearson chi2(1) = 2.0148 Pr = 0.156

Patienten mit Apgar1min = 1 per Klinik

tab klinik apg1yn, miss chi2 row

```
| Key      |
|-----|
| frequency |
| row percentage |
+-----+
```

Apgar_1_min = 1?			
klinik	nein	ja	Total
-----+-----+-----			
GH	118	27	145
	81.38	18.62	100.00
-----+-----+-----			
Mai	87	2	89
	97.75	2.25	100.00
-----+-----+-----			
Total	205	29	234
	87.61	12.39	100.00

Pearson chi2(1) = 13.6177 Pr = 0.000

Geburtsgewicht ungleich in den beiden Kliniken?

ttest gebgew50, by(klinik2) unequ

Two-sample t test with unequal variances

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
Mai	89	14.49775	.3800672	3.585547	13.74245	15.25306

GH	145	13.87145	.282839	3.405833	13.3124	14.4305
-----+-----						
combined	234	14.10966	.2275595	3.480991	13.66132	14.558
-----+-----						
diff		.6263045	.4737605		-.3085724	1.561181
-----+-----						

Satterthwaite's degrees of freedom: 178.924

$$H_0: \text{mean(Mai)} - \text{mean(GH)} = \text{diff} = 0$$

Ha: diff < 0	Ha: diff != 0	Ha: diff > 0
t = 1.3220	t = 1.3220	t = 1.3220
P < t = 0.9061	P > t = 0.1879	P > t = 0.0939

.ranksum gebgew50, by(klinik2)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

klinik2	obs	rank sum	expected
-----+-----			
Mai	89	11044.5	10457.5
GH	145	16450.5	17037.5
-----+-----			
combined	234	27495	27495

unadjusted variance 252722.92

adjustment for ties -52.07

adjusted variance 252670.84

Ho: gebgew50(klinik2==Mai) = gebgew50(klinik2==GH)

$$z = 1.168$$

$$\text{Prob} > |z| = 0.2429$$

SSW ungleich in den beiden Kliniken?

ttest ssw, by(klinik2) unequ

Two-sample t test with unequal variances

```
-----+-----
Group |  Obs   Mean  Std. Err.  Std. Dev.  [95% Conf. Interval]
-----+-----
Mai |   89  25.24528  .119476  1.127135  25.00785  25.48271
GH |  145  25.18759  .0783472  .9434256  25.03273  25.34245
-----+-----
combined |  234  25.20953  .0663674  1.015225  25.07877  25.34029
-----+-----
diff |      .0576947  .1428734      -.2244438  .3398332
-----+-----
```

Satterthwaite's degrees of freedom: 161.685

Ho: mean(Mai) - mean(GH) = diff = 0

Ha: diff < 0	Ha: diff != 0	Ha: diff > 0
t = 0.4038	t = 0.4038	t = 0.4038
P < t = 0.6566	P > t = 0.6869	P > t = 0.3434

. ranksum ssw, by(klinik2)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

```
-----+-----
klinik2 |  obs  rank sum  expected
-----+-----
Mai |   89   10813  10457.5
GH |  145   16682  17037.5
-----+-----
combined |  234   27495  27495
```


lstat

Logistic model for death

		----- True -----		
Classified		D	~D	Total
-----+-----+-----				
+		6	4	10
-		8	71	79
-----+-----+-----				
Total		14	75	89

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity $\Pr(+|D)$ 42.86%
Specificity $\Pr(-|\sim D)$ 94.67%
Positive predictive value $\Pr(D|+)$ 60.00%
Negative predictive value $\Pr(\sim D|-)$ 89.87%

False + rate for true $\sim D$ $\Pr(+|\sim D)$ 5.33%
False - rate for true D $\Pr(-|D)$ 57.14%
False + rate for classified + $\Pr(\sim D|+)$ 40.00%
False - rate for classified - $\Pr(D|-)$ 10.13%

Correctly classified 86.52%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -38.730 Log-Lik Full Model: -25.377
D(84): 50.754 LR(4): 26.707
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.345 McFadden's Adj R2: 0.216
Maximum Likelihood R2: 0.259 Cragg & Uhler's R2: 0.446
McKelvey and Zavoina's R2: 0.585 Efron's R2: 0.319
Variance of y*: 7.931 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.865 Adj Count R2: 0.143
AIC: 0.683 AIC*n: 60.754
BIC: -326.292 BIC': -8.752

logistic death apg1yn ssw gebgew50 female if klinik=="GH"

Logistic regression Number of obs = 145
LR chi2(4) = 34.27
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -61.838995 Pseudo R2 = 0.2170

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
apg1yn	9.032191	4.573209	4.35	0.000	3.348189	24.36555
ssw	.8714141	.2430251	-0.49	0.622	.5044713	1.505264
gebgew50	.8228128	.0695024	-2.31	0.021	.6972695	.9709602
female	.5939997	.273818	-1.13	0.258	.2406606	1.466113

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	7	23
-	18	104	122
-----+-----+-----			
Total	34	111	145

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	47.06%	
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	93.69%	
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	69.57%	
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	85.25%	

False + rate for true ~D	$\Pr(+ \sim D)$	6.31%	
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	52.94%	
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	30.43%	
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	14.75%	

Correctly classified		82.76%	

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -78.972 Log-Lik Full Model: -61.839
D(140): 123.678 LR(4): 34.267
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.217 McFadden's Adj R2: 0.154
Maximum Likelihood R2: 0.210 Cragg & Uhler's R2: 0.317
McKelvey and Zavoina's R2: 0.311 Efron's R2: 0.243
Variance of y*: 4.778 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.828 Adj Count R2: 0.265
AIC: 0.922 AIC*n: 133.678
BIC: -573.065 BIC': -14.360

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable enthalten

logistic death apg1yn ssw gebgew50 female klinik2

Logistic regression Number of obs = 234
LR chi2(5) = 55.80
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -90.840521 Pseudo R2 = 0.2350

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
apg1yn	8.595842	4.225448	4.38	0.000	3.279928	22.52748
ssw	.5653248	.1208406	-2.67	0.008	.3718348	.8595002
gebgew50	.8488544	.0592432	-2.35	0.019	.7403315	.9732853
female	.428728	.1681729	-2.16	0.031	.1987419	.9248562
klinik2	1.132796	.4730495	0.30	0.765	.4996829	2.568082

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	9	25
-	32	177	209
-----+-----+-----			
Total	48	186	234

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	33.33%	
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	95.16%	
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	64.00%	
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	84.69%	

False + rate for true ~D	$\Pr(+ \sim D)$	4.84%	
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	66.67%	
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	36.00%	
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	15.31%	

Correctly classified		82.48%	

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -118.739 Log-Lik Full Model: -90.841
D(228): 181.681 LR(5): 55.796
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.235 McFadden's Adj R2: 0.184
Maximum Likelihood R2: 0.212 Cragg & Uhler's R2: 0.333
McKelvey and Zavoina's R2: 0.365 Efron's R2: 0.240
Variance of y*: 5.184 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.825 Adj Count R2: 0.146
AIC: 0.828 AIC*n: 193.681
BIC: -1062.132 BIC': -28.520

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable NICHT enthalten

logistic death apg1yn ssw gebgew50 female- verwendet im Scatter Plot (Seite 36)

Logistic regression Number of obs = 234
LR chi2(4) = 55.71
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -90.885281 Pseudo R2 = 0.2346

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
apg1yn	8.948351	4.232717	4.63	0.000	3.540876	22.61389
ssw	.5703492	.1203003	-2.66	0.008	.3772263	.8623422
gebgew50	.8478619	.0589936	-2.37	0.018	.7397741	.9717424
female	.4344797	.1691435	-2.14	0.032	.2025796	.9318441

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	9	25
-	32	177	209
-----+-----+-----			
Total	48	186	234

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	33.33%	
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	95.16%	
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	64.00%	
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	84.69%	

False + rate for true ~D	$\Pr(+ \sim D)$	4.84%	
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	66.67%	
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	36.00%	
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	15.31%	

Correctly classified		82.48%	

```

gebGew50 | .8816365 .139889 -0.79 0.427 .6459958 1.203232
female | .2881184 .2754808 -1.30 0.193 .0442288 1.87688

```

lstat

Logistic model for death

```

----- True -----
Classified |   D   ~D | Total
-----+-----+-----
+ |   7   3 |  10
- |   7  72 |  79
-----+-----+-----
Total |  14  75 |  89

```

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

```

-----
Sensitivity          Pr(+|D) 50.00%
Specificity          Pr(-|~D) 96.00%
Positive predictive value Pr(D|+) 70.00%
Negative predictive value Pr(~D|-) 91.14%

```

```

-----
False + rate for true ~D Pr(+|~D) 4.00%
False - rate for true D Pr(-|D) 50.00%
False + rate for classified + Pr(~D|+) 30.00%
False - rate for classified - Pr(D|-) 8.86%

```

```

-----
Correctly classified          88.76%
-----

```

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -38.730 Log-Lik Full Model: -23.987
D(82): 47.974 LR(6): 29.486
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.381 McFadden's Adj R2: 0.200
Maximum Likelihood R2: 0.282 Cragg & Uhler's R2: 0.485
McKelvey and Zavoina's R2: 0.606 Efron's R2: 0.380
Variance of y*: 8.347 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.888 Adj Count R2: 0.286
AIC: 0.696 AIC*n: 61.974
BIC: -320.094 BIC': -2.555

logistic death apg1yn apg5 apg10 ssw gebgew50 female if klinik=="GH"

Logistic regression Number of obs = 145
LR chi2(6) = 39.62
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -59.163496 Pseudo R2 = 0.2508

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
apg1yn	13.92274	11.0981	3.30	0.001	2.91887	66.41019
apg5	1.551911	.4083237	1.67	0.095	.9266317	2.599122
apg10	.5683619	.1484695	-2.16	0.031	.3406208	.9483721
ssw	.875131	.2459957	-0.47	0.635	.5044333	1.518247
gebgew50	.7998288	.0702353	-2.54	0.011	.6733651	.9500436
female	.5843736	.2760571	-1.14	0.255	.2315178	1.475016

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	15	6	21
-	19	105	124
-----+-----+-----			
Total	34	111	145

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	44.12%
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	94.59%
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	71.43%
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	84.68%

False + rate for true ~D	$\Pr(+ \sim D)$	5.41%
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	55.88%
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	28.57%
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	15.32%

Correctly classified	82.76%
----------------------	--------

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -78.972 Log-Lik Full Model: -59.163
D(138): 118.327 LR(6): 39.618
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.251 McFadden's Adj R2: 0.162
Maximum Likelihood R2: 0.239 Cragg & Uhler's R2: 0.360
McKelvey and Zavoina's R2: 0.374 Efron's R2: 0.273
Variance of y*: 5.256 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.828 Adj Count R2: 0.265
AIC: 0.913 AIC*n: 132.327
BIC: -568.462 BIC': -9.757

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable enthalten.

logistic death apg1yn apg5 apg10 ssw gebgew50 female klinik2

Logistic regression Number of obs = 234
LR chi2(7) = 61.14
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -88.169138 Pseudo R2 = 0.2575

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
apg1yn	7.322629	4.989772	2.92	0.003	1.92594	27.84141
apg5	1.21682	.2485863	0.96	0.337	.8153294	1.816017
apg10	.666257	.1390721	-1.95	0.052	.4425528	1.003041
ssw	.5546295	.1201358	-2.72	0.007	.3627673	.8479649
gebgew50	.8437247	.0597579	-2.40	0.016	.7343673	.9693669
female	.451969	.1808297	-1.98	0.047	.2063236	.9900759

klinik2 | .9808626 .4437164 -0.04 0.966 .4041542 2.380506

 lstat

Logistic model for death

		----- True -----		
Classified	D	~D	Total	
-----+-----+-----				
+	16	9	25	
-	32	177	209	
-----+-----+-----				
Total	48	186	234	

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

 Sensitivity $\Pr(+|D)$ 33.33%
 Specificity $\Pr(-|\sim D)$ 95.16%
 Positive predictive value $\Pr(D|+)$ 64.00%
 Negative predictive value $\Pr(\sim D|-)$ 84.69%

 False + rate for true ~D $\Pr(+|\sim D)$ 4.84%
 False - rate for true D $\Pr(-|D)$ 66.67%
 False + rate for classified + $\Pr(\sim D|+)$ 36.00%
 False - rate for classified - $\Pr(D|-)$ 15.31%

 Correctly classified 82.48%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -118.739 Log-Lik Full Model: -88.169
D(226): 176.338 LR(7): 61.139
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.257 McFadden's Adj R2: 0.190
Maximum Likelihood R2: 0.230 Cragg & Uhler's R2: 0.361
McKelvey and Zavoina's R2: 0.399 Efron's R2: 0.258
Variance of y*: 5.475 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.825 Adj Count R2: 0.146
AIC: 0.822 AIC*n: 192.338
BIC: -1056.564 BIC': -22.952

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable NICHT enthalten.

logistic death apg1yn apg5 apg10 ssw gebgew50 female

Logistic regression Number of obs = 234
LR chi2(6) = 61.14
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -88.17005 Pseudo R2 = 0.2574

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
apg1yn	7.31195	4.975742	2.92	0.003	1.926616	27.75052
apg5	1.218242	.2467128	0.97	0.330	.8191286	1.81182
apg10	.6664179	.1390482	-1.95	0.052	.4427344	1.003113
ssw	.5538645	.1186689	-2.76	0.006	.3639387	.8429053
gebgew50	.8439097	.059603	-2.40	0.016	.734815	.9692012
female	.4507265	.1780006	-2.02	0.044	.2078534	.9773926

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	9	25
-	32	177	209
-----+-----+-----			
Total	48	186	234

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	33.33%
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	95.16%
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	64.00%
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	84.69%

False + rate for true $\sim D$	$\Pr(+ \sim D)$	4.84%
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	66.67%
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	36.00%
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	15.31%

Correctly classified 82.48%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -118.739 Log-Lik Full Model: -88.170
D(227): 176.340 LR(6): 61.137

	Prob > LR:	0.000		
McFadden's R2:	0.257	McFadden's Adj R2:	0.198	
Maximum Likelihood R2:	0.230	Cragg & Uhler's R2:	0.361	
McKelvey and Zavoina's R2:	0.399	Efron's R2:	0.258	
Variance of y*:	5.478	Variance of error:	3.290	
Count R2:	0.825	Adj Count R2:	0.146	
AIC:	0.813	AIC*n:	190.340	
BIC:	-1062.018	BIC':	-28.405	

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable NICHT enthalten.

apgar 5min aus modell entfernt

**logistic death apg1yn apg10 ssw gebgew50 female- verwendet im Scatter Plot (Seite 36)
und bei der Logistischen Regression (Seite 34)**

Logistic regression	Number of obs =	234
	LR chi2(5) =	60.13
	Prob > chi2 =	0.0000
Log likelihood = -88.673271	Pseudo R2 =	0.2532

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
apg1yn	5.00603	2.725	2.96	0.003	1.722453	14.54921
apg10	.7867993	.0904117	-2.09	0.037	.6281332	.9855443
ssw	.55248	.1183317	-2.77	0.006	.3630812	.8406773
gebgew50	.8445127	.0597313	-2.39	0.017	.7351938	.9700867
female	.4382044	.172362	-2.10	0.036	.2027065	.947296

lstat

Logistic model for death

----- True -----

Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	9	25
-	32	177	209
-----+-----+-----			
Total	48	186	234

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	Pr(+ D)	33.33%
Specificity	Pr(- ~D)	95.16%
Positive predictive value	Pr(D +)	64.00%
Negative predictive value	Pr(~D -)	84.69%

False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	4.84%
False - rate for true D	Pr(- D)	66.67%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	36.00%
False - rate for classified -	Pr(D -)	15.31%

Correctly classified	82.48%
-----------------------------	---------------

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -118.739 Log-Lik Full Model: -88.673
D(228): 177.347 LR(5): 60.131
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.253 McFadden's Adj R2: 0.203
Maximum Likelihood R2: 0.227 Cragg & Uhler's R2: 0.355
McKelvey and Zavoina's R2: 0.396 Efron's R2: 0.260
Variance of y*: 5.446 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.825 Adj Count R2: 0.146
AIC: 0.809 AIC*n: 189.347
BIC: -1066.467 BIC': -32.854

Das Modell ist um die 2 Interaktionen Geschlecht*SSW und Geschlecht*apg1yn erweitert, sonst wie erstes Modell.

Es werden zuerst die beiden Kliniken getrennt analysiert.

logistic death apg1yn ssw gebgew50 female femssw femapg1 if klinik=="Mai"

note: femapg1 dropped due to collinearity

Logistic regression Number of obs = 89
 LR chi2(5) = 27.45
 Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -25.004137 Pseudo R2 = 0.3544

death | Odds Ratio Std. Err. z P>|z| [95% Conf. Interval]
-----+-----
apg1yn | 98.91632 266.1321 1.71 0.088 .5071418 19293.3

```

    ssw | .3152466 .1484642 -2.45 0.014 .1252507 .793452
  gebgew50 | .8653906 .1248128 -1.00 0.316 .6522976 1.148097
    female | 4.79e+12 2.01e+14 0.70 0.486 9.32e-24 2.46e+48
    femssw | .2788033 .4890123 -0.73 0.466 .0089602 8.675187

```

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	6	4	10
-	8	71	79
-----+-----+-----			
Total	14	75	89

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death $\neq 0$

```

-----
Sensitivity          Pr( +| D) 42.86%
Specificity         Pr( -|~D) 94.67%
Positive predictive value Pr( D| +) 60.00%
Negative predictive value Pr(~D| -) 89.87%

```

```

-----
False + rate for true ~D Pr( +|~D) 5.33%
False - rate for true D Pr( -| D) 57.14%
False + rate for classified + Pr(~D| +) 40.00%
False - rate for classified - Pr( D| -) 10.13%

```

```

-----
Correctly classified          86.52%
-----

```

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -38.730 Log-Lik Full Model: -25.004
D(83): 50.008 LR(5): 27.452
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.354 McFadden's Adj R2: 0.199
Maximum Likelihood R2: 0.265 Cragg & Uhler's R2: 0.457
McKelvey and Zavoina's R2: 0.740 Efron's R2: 0.313
Variance of y*: 12.638 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.865 Adj Count R2: 0.143
AIC: 0.697 AIC*n: 62.008
BIC: -322.549 BIC': -5.009

logistic death apg1yn ssw gebgew50 female if klinik=="GH"

Logistic regression Number of obs = 145
LR chi2(4) = 34.27
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -61.838995 Pseudo R2 = 0.2170

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
apg1yn	9.032191	4.573209	4.35	0.000	3.348189	24.36555
ssw	.8714141	.2430251	-0.49	0.622	.5044713	1.505264
gebgew50	.8228128	.0695024	-2.31	0.021	.6972695	.9709602
female	.5939997	.273818	-1.13	0.258	.2406606	1.466113

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	7	23
-	18	104	122
-----+-----+-----			
Total	34	111	145

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity $\Pr(+|D)$ 47.06%
Specificity $\Pr(-|\sim D)$ 93.69%
Positive predictive value $\Pr(D|+)$ 69.57%
Negative predictive value $\Pr(\sim D|-)$ 85.25%

False + rate for true $\sim D$ $\Pr(+|\sim D)$ 6.31%
False - rate for true D $\Pr(-|D)$ 52.94%
False + rate for classified + $\Pr(\sim D|+)$ 30.43%
False - rate for classified - $\Pr(D|-)$ 14.75%

Correctly classified 82.76%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -78.972 Log-Lik Full Model: -61.839
D(140): 123.678 LR(4): 34.267

	Prob > LR:	0.000		
McFadden's R2:	0.217	McFadden's Adj R2:	0.154	
Maximum Likelihood R2:	0.210	Cragg & Uhler's R2:	0.317	
McKelvey and Zavoina's R2:	0.311	Efron's R2:	0.243	
Variance of y*:	4.778	Variance of error:	3.290	
Count R2:	0.828	Adj Count R2:	0.265	
AIC:	0.922	AIC*n:	133.678	
BIC:	-573.065	BIC':	-14.360	

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable enthalten.

logistic death apg1yn ssw gebgew50 femssw femapg1 female klinik2

Logistic regression	Number of obs =	234
	LR chi2(7) =	56.51
	Prob > chi2 =	0.0000
Log likelihood = -90.483418	Pseudo R2 =	0.2380

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
apg1yn	5.692557	4.17752	2.37	0.018	1.350976	23.98651
ssw	.5271271	.1401155	-2.41	0.016	.3130817	.8875096
gebgew50	.8466622	.0594679	-2.37	0.018	.7377741	.9716211
femssw	1.203897	.5066598	0.44	0.659	.5276686	2.746739
femapg1	1.98384	1.885631	0.72	0.471	.3079238	12.78115
female	.0037208	.0388596	-0.54	0.592	4.79e-12	2887342
klinik2	1.216992	.5247103	0.46	0.649	.5227443	2.833259

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	16	10	26
-	32	176	208
-----+-----+-----			
Total	48	186	234

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	Pr(+ D)	33.33%	
Specificity	Pr(- ~D)	94.62%	
Positive predictive value	Pr(D +)	61.54%	
Negative predictive value	Pr(~D -)	84.62%	

False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	5.38%	
False - rate for true D	Pr(- D)	66.67%	
False + rate for classified +	Pr(~D +)	38.46%	
False - rate for classified -	Pr(D -)	15.38%	

Correctly classified		82.05%	

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -118.739 Log-Lik Full Model: -90.483
D(226): 180.967 LR(7): 56.510

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	17	9	26
-	31	177	208
-----+-----+-----			
Total	48	186	234

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity $\Pr(+|D)$ 35.42%
Specificity $\Pr(-|\sim D)$ 95.16%
Positive predictive value $\Pr(D|+)$ 65.38%
Negative predictive value $\Pr(\sim D|-)$ 85.10%

False + rate for true ~D $\Pr(+|\sim D)$ 4.84%
False - rate for true D $\Pr(-|D)$ 64.58%
False + rate for classified + $\Pr(\sim D|+)$ 34.62%
False - rate for classified - $\Pr(D|-)$ 14.90%

Correctly classified 82.91%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -118.739 Log-Lik Full Model: -90.588
D(227): 181.176 LR(6): 56.301

temp | 1.104296 .3066303 0.36 0.721 .6408138 1.903

 lstat

Logistic model for death

		----- True -----		
Classified	D	~D	Total	
-----+	-----+	-----+	-----+	-----+
+	11	3	14	
-	13	81	94	
-----+	-----+	-----+	-----+	-----+
Total	24	84	108	

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

 Sensitivity $\Pr(+|D)$ 45.83%
 Specificity $\Pr(-|\sim D)$ 96.43%
 Positive predictive value $\Pr(D|+)$ 78.57%
 Negative predictive value $\Pr(\sim D|-)$ 86.17%

 False + rate for true $\sim D$ $\Pr(+|\sim D)$ 3.57%
 False - rate for true D $\Pr(-|D)$ 54.17%
 False + rate for classified + $\Pr(\sim D|+)$ 21.43%
 False - rate for classified - $\Pr(D|-)$ 13.83%

 Correctly classified 85.19%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -57.208 Log-Lik Full Model: -36.735
D(97): 73.469 LR(10): 40.947
Prob > LR: 0.000
McFadden's R2: 0.358 McFadden's Adj R2: 0.166
Maximum Likelihood R2: 0.316 Cragg & Uhler's R2: 0.483
McKelvey and Zavoina's R2: 0.504 Efron's R2: 0.405
Variance of y*: 6.630 Variance of error: 3.290
Count R2: 0.852 Adj Count R2: 0.333
AIC: 0.884 AIC*n: 95.469
BIC: -380.697 BIC': 5.874

Beide Kliniken zusammen, die Klinik ist als Variable NICHT enthalten.
Apgar 5min, pH, BE, Temperatur aus Modell entfernt.

logistic death apg1yn apg10 ssw gebgew50 female benabelsschnur phns10f

Logistic regression Number of obs = 185
LR chi2(7) = 51.67
Prob > chi2 = 0.0000
Log likelihood = -60.918136 Pseudo R2 = 0.2978

death	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
apg1yn	6.128969	4.262728	2.61	0.009	1.568096	23.95533
apg10	.8493717	.1273533	-1.09	0.276	.6330968	1.139529
ssw	.579838	.1568824	-2.01	0.044	.3411957	.9853938
gebgew50	.889438	.0702676	-1.48	0.138	.7618489	1.038395
female	.272843	.1437352	-2.47	0.014	.0971617	.7661795
benabelssc~r	.9961846	.0503723	-0.08	0.940	.9021913	1.099971
phns10f	.5328343	.1532234	-2.19	0.029	.3032621	.9361946

lstat

Logistic model for death

----- True -----			
Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	12	4	16
-	21	148	169
-----+-----+-----			
Total	33	152	185

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	36.36%
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	97.37%
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	75.00%
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	87.57%

False + rate for true ~D	$\Pr(+ \sim D)$	2.63%
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	63.64%
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	25.00%
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	12.43%

Correctly classified 86.49%

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only: -86.751 Log-Lik Full Model: -60.918
D(177): 121.836 LR(7): 51.666

lstat

Logistic model for death

----- True -----

Classified	D	~D	Total
-----+-----+-----			
+	13	4	17
-	27	171	198
-----+-----+-----			
Total	40	175	215

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as death != 0

Sensitivity	$\Pr(+ D)$	32.50%
Specificity	$\Pr(- \sim D)$	97.71%
Positive predictive value	$\Pr(D +)$	76.47%
Negative predictive value	$\Pr(\sim D -)$	86.36%

False + rate for true ~D	$\Pr(+ \sim D)$	2.29%
False - rate for true D	$\Pr(- D)$	67.50%
False + rate for classified +	$\Pr(\sim D +)$	23.53%
False - rate for classified -	$\Pr(D -)$	13.64%

Correctly classified	85.58%
----------------------	--------

fitstat

Measures of Fit for logistic of death

Log-Lik Intercept Only:	-103.294	Log-Lik Full Model:	-76.172
D(208):	152.344	LR(6):	54.245

	Prob > LR:	0.000		
McFadden's R2:	0.263	McFadden's Adj R2:	0.195	
Maximum Likelihood R2:	0.223	Cragg & Uhler's R2:	0.361	
McKelvey and Zavoina's R2:	0.404	Efron's R2:	0.269	
Variance of y*:	5.521	Variance of error:	3.290	
Count R2:	0.856	Adj Count R2:	0.225	
AIC:	0.774	AIC*n:	166.344	
BIC:	-964.748	BIC':	-22.021	