

Aus der Klinik für Neonatologie

der Medizinischen Fakultät Mannheim

(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schaible)

Überprüfung möglicher Einflussfaktoren auf das Outcome extrem Frühgeborener im Vergleich mit internationalen Daten

Eine retrospektive Studie von extremen Frühgeborenen < 1000 g zwischen den Jahren 2009 und 2014 im Universitätsklinikum Mannheim

Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät Mannheim

der Ruprecht-Karls-Universität

zu Heidelberg

vorgelegt von

Caroline Oetzel

aus Mannheim

2018

Referent: Prof. Dr. med. Thomas Schaible

# INHALTSVERZEICHNIS

I Abkürzungsverzeichnis.....	S.1
1. Einleitung.....	S.2
1.1 Definition Frühgeburtlichkeit.....	S.2
1.2 Historische Entwicklung der Neugeborenen-Reanimation.....	S.2
1.3 Mögliche Ursachen einer Frühgeburt.....	S.12
1.4 Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die spätere Entwicklung.....	S.15
1.5 Therapiemöglichkeiten/medizinische Unterstützung.....	S.26
2. Materialien und Methoden.....	S.28
2.1 Patientenkollektiv.....	S.28
2.2 Datenerhebung.....	S.28
2.3 Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	S.33
3. Ergebnisse.....	S.34
3.1 Beschreibung des Kollektivs.....	S.34
3.2 Einfluss des Geschlechts auf das Outcome.....	S.37
3.3 Einfluss der Zahl der Feten auf das Outcome.....	S.40
3.4 Einfluss des Gestationsalters auf das Outcome.....	S.43
3.5 Einfluss des Geburtsgewichts auf das Outcome.....	S.46
3.6 Einfluss des Apgar–3-Wertes auf das Outcome.....	S.48
3.7 Risikofaktoren für ein neurologisches Defizit.....	S.52

3.8 Einfluss des Geburtsmodus auf das Outcome.....	S.55
3.9 Einfluss einer Lungenvorreifung auf das Outcome.....	S.59
3.10 Einfluss des Auftretens einer Plazentapathologie auf das Outcome.....	S.63
3.11 Einfluss des Auftretens einer Fruchtwasserpathologie auf das Outcome.....	S.64
3.12 Einfluss des Auftretens eines vorzeitigen Blasensprungs auf das Outcome.....	S.67
4. Diskussion.....	S.70
4.1 Erwartete Ergebnisse.....	S.70
4.2 Limitationen.....	S.81
4.3 Rechtliche Grundlagen und Leitlinien .....	S.82
5. Zusammenfassung.....	S.92
6. Anhang.....	S.94
7. Quellen- / Abbildungs- / Tabellenverzeichnis.....	S.95
8. Lebenslauf.....	S.113
9. Danksagung .....	S.114

## I Abkürzungsverzeichnis

SSW	Schwangerschaftswoche
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
ROP	Retinopathia praematurorum
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
ELBW	Extremely low birth weight (< 1000 g)
VLBW	Very low birth weight (< 1500 g)
LBW	Low birth weight (< 2500 g)
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
RDS	Respiratorisches-Distress-Syndrom
HMD	Hyaline membrane disease
QS-Bogen	Qualitätssicherungsbogen
Apgar-1-Wert	Apgar-Wert nach 1 Minute
Apgar-2-Wert	Apgar-Wert nach 5 Minuten
Apgar-3-Wert	Apgar-Wert nach 10 Minuten
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition Frühgeburtlichkeit

Eine physiologische Schwangerschaft dauert 40 Wochen. Kommt ein Kind vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt, spricht man von einer Frühgeburtlichkeit <sup>[1]</sup>. In Europa sind rund 10% der Neugeborenen davon betroffen <sup>[2]</sup>. Frühgeborene kann man nach ihrem Gestationsalter in „späte Frühgeborene“ (Geburt zwischen der 34. und der 36. SSW), „moderat unreife Frühgeborene“ (Geburt zwischen der 32. und der 34. SSW) und „extrem unreife Frühgeborene“ (Geburt vor der vollendeten 28. SSW) einteilen <sup>[1]</sup>.

Neben der Einteilung nach dem Gestationsalter werden Frühgeborene anhand ihres Geburtsgewichtes in „Extreme Low Birth Weight“ (ELBW, < 1000 g), „Very Low Birth Weight“ (VLBW, < 1500 g) und „Low Birth Weight“ (LBW, < 2500 g) unterschieden <sup>[3]</sup>. In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf den ELBW-Frühgeborenen.

## 1.2 Historische Entwicklung der Neugeborenen-Reanimation

Bis zum Mittelalter lag die Geburtshilfe und die Versorgung Neugeborener meist in den Händen von analphabetischen Hebammen und Badern. Lese- und schreibkundige, häufig männliche Geburtshelfer dokumentierten erstmals Standards in der Behandlung der Neugeborenen <sup>[4]</sup>. *Louise Bourgeois* beschrieb 1609 ihre Beobachtungen bei der Wiederbelebung eines Neugeborenen. Dem Kind wurde ein Löffel Wein eingeflößt, welcher ihm Kraft geben sollte. Weiter war man der Ansicht, dass der Wein den Schleim in der Kehle löst <sup>[5]</sup>. *Levret* beschrieb 1766 erstmals die Mund-zu-Mund-Beatmung als effektive und den damaligen Alternativverfahren überlegene Methode <sup>[6]</sup>. Bis zur Französischen Revolution lag die medizinische Betreuung dann in den Händen der Kirche <sup>[4]</sup>.

In dem Lehrbuch für Hebammen von *Rau* wurde 1807 eine Abfolge von Schritten zur Behandlung Neugeborener empfohlen: Zunächst sollte eventuell vorhandener Schleim aus dem Rachen des Neugeborenen entfernt werden. Die Extremitäten des Neugeborenen in warme Tücher gewickelt und der Brustbereich des Kindes mit einem in warmem Wein

getränktes Tuch abgerieben werden. Falls diese Maßnahmen innerhalb von 5 min keinen Effekt zeigten, sollte das Neugeborene in lauwarmem Wasser gebadet werden. Die Beatmung des Kindes sollte über ein spezielles Rohr von einer gesunden Person vorgenommen und mehrmals wiederholt werden. Das Neugeborene sollte einen Einlauf mit einem Gemisch aus Wasser und Wein oder mit purem Wein verabreicht bekommen und anschließend aus dem Wasserbad genommen und auf ein trockenes Handtuch gelegt werden. Seine Brust sollte mit kaltem Wasser übergossen werden. Stark riechende Gegenstände, wie Zwiebeln oder Ammoniak, sollten vor die Nase des Kindes gehalten und Wein oder Brandy in seinen Mund gegeben werden. Falls alle Maßnahmen nicht zum Erfolg führten, sollte man dem Kind mit einem heißen Eisen oder glühender Kohle die Fußsohle verbrennen. Falls das Neugeborene bei einem der Schritte das Leben zurück erlangte, sollte es im lauwarmen Wasserbad belassen werden und solange die Brust gerieben bekommen, bis es normal atmete. Die restlichen Schritte wurden dann ausgelassen <sup>[7]</sup>.

1755 baute *Hunter* ein Doppelkammer-Balg-Beatmungsgerät mit einem Ventil zur Limitierung des Drucks <sup>[8]</sup>. *Chaussier* und *Gorcy* entwickelten kurz darauf Beatmungsgeräte, bei denen Hilfsmittel wie Masken zur Beatmung eingesetzt werden konnten <sup>[9,10]</sup>. 1820 beschrieb *Capuron* die Anwendung der elektrischen Stimulation bzw. Defibrillation bei der Reanimation <sup>[11]</sup>. *Baer* verfeinerte 1861 *Capurons* Methode <sup>[12]</sup>. *Woillez* präsentierte 1876 ein Beatmungsgerät mit einem Tank, in den das Kind unter Aussparung des Kopfes hineingelegt wurde (Abb. 1). In dem luftdichten System konnte durch Veränderung der Druckverhältnisse eine Inspiration bzw. Expiration ausgelöst werden <sup>[13]</sup>.

Diese Methode zur Beatmung wurde über einen längeren Zeitraum angewandt und bei der Poliomyelitis-Epidemie im 20. Jahrhundert häufig eingesetzt <sup>[14,15]</sup>. *Trueheard* konstruierte 1872 ein mobiles Ventilationsgerät, das einen intermittierenden positiven Druck aufbauen konnte <sup>[16]</sup>. 1907 veröffentlichten *Draeger und Blume* den sogenannten Pulmotor, der zur kurzzeitigen Beatmung abwechselnd positive und negative Beatmungsdrücke herstellen konnte <sup>[17]</sup>. Laut *Keuth* wurde diese Methode bei Neugeborenen für ein halbes Jahrhundert in den meisten Kreißsälen Europas angewandt <sup>[18]</sup>. *François Chaussier* veröffentlichte 1777 einen Artikel über Sauerstoff und baute 1781 ein drucklimitiertes Beatmungsgerät zur Verwendung

von Sauerstoff für die neonatale Reanimation <sup>[9, 19]</sup>. Laut *Joseph Jakob von Plenck* etablierte sich die Nutzung von Sauerstoff dadurch in Europa innerhalb weniger Jahre <sup>[20]</sup>.

Die Methode der Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Beatmung wurde bereits 1911 von *Engelmann* publiziert <sup>[21]</sup> und nach der Wiederentdeckung durch *Gregory et al.* 1971 zur Standardmaßnahme bei Kindern mit Respiratorischem-Distress-Syndrom (RDS) <sup>[22]</sup>, da eine frühe CPAP-Beatmung im Kreißsaal die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung unter Umständen verhindert <sup>[23]</sup>.

Im Rahmen dreier randomisierter kontrollierter Studien wurde die CPAP-Beatmung bei spontan atmenden Frühgeborenen mit Dyspnoesymptomatik einer initialen Intubation mit Beatmung gegenübergestellt. Dabei konnte bei den mittels CPAP beatmeten Frühgeborenen die Beatmungsdauer und Häufigkeit einer Intubation verringert werden <sup>[24-27]</sup>.

1953 entwickelte *Virginia Apgar* einen Score zur Quantifizierung einer Asphyxie bei Neugeborenen. Der Score sollte die Überlebenschancen des Neugeborenen abschätzen und die Indikationsstellung einer Reanimation ermöglichen <sup>[28]</sup>. *Virginia Apgar* war auch die Erste, die einen Nabelarterienkatheter zur Untersuchung der Blutgaswerte einsetzte <sup>[29]</sup>.

Die Resair-2-Studie (1998) und eine Studie von *Saugstad* (2001) widerlegten die bis dahin verbreitete Annahme, dass bei einer Reanimation Sauerstoff das Beste für das Neugeborene ist. Laut der Resair-2-Studie ist die Effektivität der Wiederbelebung von Neugeborenen mit Raumluft und reinem Sauerstoff vergleichbar. Kinder, die mit Raumluft reanimiert wurden, benötigten sogar weniger Zeit bis zu ihrem ersten Schrei bzw. Atemzug als Kinder, die Sauerstoff verabreicht bekamen <sup>[30, 31]</sup>.

Nach den europäischen Leitlinien von 2015 soll Frühgeborenen initial Raumluft oder Sauerstoff in niedriger Konzentration bis 30% zugeführt werden. Erst bei einer ausbleibenden Besserung der peripheren Sättigung soll eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration in Erwägung gezogen werden <sup>[32]</sup>.

Studien zum Vergleich von Reanimationsmaßnahmen mit hoher (>65%) und niedriger (21–30%) Sauerstoffkonzentration konnten keinen Vorteil einer höheren Sauerstoffkonzentration



bezüglich des Überlebens oder dem Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), Retinopathia praematurorum (ROP) oder Intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) aufzeigen. Vielmehr kam es bei Frühgeborenen, denen eine höhere Sauerstoffkonzentration zugeführt wurde, zu Anzeichen von oxidativem Stress [24, 33-38].

### **Gabe von Natriumbikarbonat**

Laut *Schücking* (1902) ist nicht der Sauerstoffmangel die Todesursache bei einer Asphyxie, sondern die Akkumulation von Kohlenstoffdioxid [39]. *Usher* führte die Verwendung von Natriumbikarbonat zur Senkung Neugeborenenmortalität ein [40]. *Dawes et al.* belegten im Tierversuch, dass Natriumbicarbonat den Gehirnschaden bei asphyktischen Tieren verringert [41]. *Corbet et al.* wiesen nach, dass die Gabe von Natriumbikarbonat bei asphyktischen Kindern weder die Mortalität senkt, noch die Korrektur der Azidität beschleunigt. Dennoch dauerte es mehrere Jahre, bis die „blinde“ Natriumbikarbonatgabe beendet wurde [42].

Laut den europäischen Leitlinien für Neugeborenenreanimation von 2015 soll primär auf eine Gabe von Natriumbikarbonat im Rahmen einer Reanimation verzichtet werden. Erst bei einem länger anhaltenden Kreislaufstillstand soll die intravenöse Gabe von Natriumbikarbonat unter Ventilation und Thoraxkompressionen diskutiert werden [32].

### **Intratracheale Beatmung**

*Andreas Vesalius* intubierte 1543 ein Versuchstier, um den Tod durch einen aufgetretenen Pneumothorax zu verhindern [43]. Einige Jahre beschrieb *Charles Kite* eine Intubation am Erwachsenen [44]. Die endotracheale Intubation eines Neugeborenen wurde erstmals von *William Smellie* durchgeführt [45]. 1806 wurde diese Methode von *François Chaussier* im Maternité Krankenhaus in Paris eingeführt [46]. Laut *Madame Boivin* unterrichtete *Chaussier* alle Hebammen in der Verwendung der endotrachealen Tuben [47]. Der Pariser Pädiater

*Bouchut* und der Heidelberger Pädiater *Pagenstecher* beschrieben die Schwierigkeiten einer endotrachealen Intubation <sup>[48, 49]</sup>. *O'Dwyer* erkannte die Notwendigkeit eines Hilfsmittels, um den Tubus besser einbringen zu können <sup>[50]</sup>. *Kuhn* beschrieb 1902 die nasotracheale Intubation <sup>[51]</sup>. Der Anästhesist *Paluel Flagg* stellte 1928 ein batteriebetriebenes Laryngoskop für Kinder vor <sup>[52]</sup>. Die Erfindung der gewebefreundlichen endotrachealen Tuben war für die Weiterentwicklung der neonatalen Intensivmedizin von großer Bedeutung <sup>[53]</sup>.

Der optimale Zeitpunkt für die intratracheale Intubation wird in den europäischen Leitlinien der Neugeborenenreanimation nicht genau definiert, sondern hängt von den Erfahrungen und den Möglichkeiten des Reanimationsteams ab <sup>[32]</sup>.

Ein weiterer Meilenstein der Neonatologie war die Möglichkeit auch aus kleinen Blutmengen Daten zu Blutgasen und Serumelektrolyten zu gewinnen <sup>[54]</sup>. Der Begriff der Neonatologie wurde erstmals von *Alexander Schaffer* 1960 verwendet <sup>[55]</sup>. Die ersten Neugeborenenstationen wurden Mitte des 20. Jahrhunderts eröffnet. Sie dienten primär der Therapie Frühgeborener mit hämolytischen, durch Rhesusinkompatibilität verursachten Erkrankungen <sup>[56]</sup>.

## **Thermoregulation**

Der erste mit Wasser erwärmbare Inkubator wurde 1835 in St. Petersburg präsentiert <sup>[57]</sup>. In den 1880er Jahren wurde in Frankreich ein mit angewärmter Luft beheizbarer Inkubator entwickelt. Es folgten zahlreiche weitere Inkubatorotypen <sup>[58]</sup>.

*Silverman et al.* zeigten 1950 die Verbesserung der Überlebensrate von Frühgeborenen in einem um 4 °C wärmeren Inkubator. 1940 kamen Inkubatoren aus durchsichtigem Plastik auf dem Markt, die eine direkte Begutachtung der nackten Kinder zuließen, ohne den Inkubator öffnen zu müssen <sup>[59]</sup>.

Laut den aktuellen Leitlinien der Neugeborenenreanimation ist es bei Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW wichtig, dass sie, ohne vorher abgetrocknet zu werden, mit Aussparung des Gesichtes komplett in eine durchsichtige Plastikfolie eingewickelt und unter einen

Wärmestrahler gelegt werden. Weitere empfohlene Maßnahmen sind die Verwendung einer Kopfbedeckung oder einer wärmenden Unterlage, angewärmte Atemgase oder die Erhöhung der Raumluft [32, 60-68].

## **Ernährung**

1851 wurde die Ernährung von Neugeborenen mittels einer Magensonde beschrieben [69, 70]. Nach der Entschlüsselung der Zusammensetzung der Muttermilch 1890 wurde 1920 die erste Ersatzmilch hergestellt [58, 71]. 1964 wurde die Muttermilch als primäre Nahrung für Frühgeborene empfohlen [72].

Ein weiterer Fortschritt war die Möglichkeit einer intravenösen Ernährung [58, 73, 74]. Mit der Zeit wurde klar, dass einige Substanzen (z.B. Lipide) nur bis zu einem maximalen Grenzwert intravenös verabreicht werden können [75, 76]. Lipidinfusionen sind mit Infektionen, Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem und Thrombozytopenien assoziiert [77].

## **Rolle der Eltern**

Bis Ende der 1960er durften Eltern aus Angst vor Infektionen lediglich durch eine Glasscheibe Blickkontakt mit ihrem Kind aufnehmen [78]. Dieses Konzept wurde von *Barnett et al.* verworfen, die die Bedeutung der emotionalen Verbindung zwischen Eltern und Kind („Bonding“) beschrieben. Diese emotionale Bindung wird u. a. beim Stillen des Kindes durch die Mutter gefördert. Später wurde auch die Vater-Kind-Bindung immer wichtiger [79, 80]. Relevant ist der Haut-zu-Haut-Kontakt. Bei der Känguru-Methode wird das Frühgeborene Haut an Haut auf den Oberkörper eines Erwachsenen gelegt [81, 82].

Neben einer guten Betreuung des Neugeborenen durch qualifiziertes Personal ist der Kontakt des Neugeborenen zu seiner Mutter extrem wichtig. Die Anwesenheit der Mutter gewährleistet eine frühe Brustfütterung und eine frühzeitige Reanimation, falls diese erforderlich wird [83]. Eine fehlende Betreuung durch die Mutter kann bei Frühgeborenen zu

einer deutlich schnelleren Zustandsverschlechterung oder zum Tode führen <sup>[84]</sup>. Für den bei Neugeborenen wichtigen Wärmeerhalt sorgen einfache Methoden wie das Abtrocknen des Kindes, eine erhöhte Umgebungstemperatur, das Bedecken des kindlichen Kopfes oder der Haut-zu-Haut-Kontakt zur Mutter <sup>[85, 86]</sup>.

### **Screening-Tests**

Ein großer Fortschritt in der Neonatologie war 1961 die Entwicklung des Guthrie-Tests zur Erkennung der Phenylketonurie. Ursprünglich sollte er mit Hilfe einer Urinprobe durchgeführt werden, etablierte sich aber als Bluttest <sup>[87, 88]</sup>. In den folgenden Jahren konnten mit dem Bluttest weitere Erkrankungen (z.B. Homocystinurie, Galactosämie, Hypothyreoidismus) diagnostiziert werden <sup>[89, 90]</sup>.

### **Hyperbilirubinämie**

Zur Verhinderung des Kernikterus bei Rhesusinkompatibilität wurde vor ca. 50 Jahren noch eine Austauschtransfusion durchgeführt <sup>[91]</sup>. Ein Bilirubinometer zur transkutanen Messung des Bilirubingehalts wurde 1980 in Japan eingeführt <sup>[92]</sup>. Aktuell existieren Normwerte für das Gesamtserumbilirubin für die Zeit zwischen 18 und 168 Stunden nach der Geburt <sup>[93]</sup>. Die Phototherapie wurde 1959 erstmals angewandt und ca. 10 Jahre später in den USA von *Jerold Lucey* auch bei Frühgeborenen eingesetzt <sup>[94, 95]</sup>.

### **Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) / zyanotischer Herzfehler**

Die Entdeckung, dass Indomethacin den Ductus arteriosus verschließen kann, war von großer Bedeutung, da viele Kinder mit einem behandlungsbedürftigen PDA zu klein für einen chirurgischen Eingriff sind <sup>[96, 97]</sup>. Die entgegengesetzte Wirkung von Prostaglandin E wird seit 1975 zur Behandlung von zyanotischen Herzfehlern eingesetzt <sup>[98]</sup>.

## **Bildgebung**

Die zerebrale Computertomographie wird seit Mitte der 1970er auch in der Neonatologie eingesetzt <sup>[99]</sup>. 1979 wurden erstmals Berichte über eine Darstellung des Gehirnes mittels Ultraschall veröffentlicht <sup>[100]</sup>.

## **Monitoring**

Da ausgedehnte bzw. regelmäßige Apnoeepisoden potentiell langfristige Konsequenzen nach sich ziehen, wurden ab 1969 Monitore zur Überwachung konzipiert <sup>[101, 102]</sup>. Das in den 1980ern entwickelte Pulsoximeter erfreute sich großer Beliebtheit. Bei früheren Geräten wurde mittels einer sich aufheizenden Elektrode der Sauerstoffgehalt gemessen. Die Position der Elektrode musste zur Vermeidung von Verbrennungen häufig gewechselt werden. Bei den neueren Methoden entfällt die Gefahr von Verbrennungen, da der Sauerstoffgehalt über einen Lichtsensor gemessen wird <sup>[103, 104]</sup>.

## **Surfactant**

Bei Surfactant handelt es sich um eine Substanz, die die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt und dadurch deren Kollaps verhindert <sup>[105]</sup>. Die Produktion dieser Substanz beginnt um die 24. SSW <sup>[106]</sup>, ist aber in der Regel erst ab der 35. SSW ausreichend <sup>[1, 107]</sup>. Kinder mit einem Mangel an Surfactant leiden häufig unter einem neonatalen Atemnotsyndrom <sup>[108]</sup>. Die Behandlung mit Surfactant senkt die neonatale Mortalität um ungefähr 50% <sup>[109]</sup>.

Bei der Analyse der Oberflächenspannung des Lungengewebes konnte *Kurt von Neergaard* 1929 die Existenz des Surfactants und dessen Bedeutung für Neugeborene belegen <sup>[110]</sup>. Der Pathologe *Peter Gruenwald* griff ca. 18 Jahre später *Neergaards* Theorien wieder auf und führte dessen Forschung an den Lungen Totgeborener fort. Dabei kam er zu dem Ergebnis, dass der Atemwiderstand von der Oberflächenspannung abhängt und dass oberflächenaktive Substanzen den für die Lungenbelüftung notwendigen Druck reduzieren können <sup>[111]</sup>.

Der Physiker *Richard Pattle* machte in den 1950ern eine Zufallsentdeckung. Er beobachtete, dass Nervengase ein schaumiges Ödem in den Lungen von Hasen hervorriefen. Die Luftblasen des Schaumes blieben über mehrere Stunden bestehen und konnten durch entschäumende Substanzen nicht zerstört werden. Daraus zog er den Schluss, dass die Luftblasen mit einer aus der Innenbeschichtung der Alveolen stammenden, stabilitätsfördernden Schicht überzogen sind und dass die Abwesenheit dieser Substanz ein Problem bei Frühgeborenen darstellt. Zeitgleich kamen auch der Pathologe *Chris Macklin* und der Physiologe *John Clements* unabhängig voneinander durch Experimente mit Nervengasen zu den gleichen Erkenntnissen [112-115].

1959 veröffentlichten *Mary Ellen Avery* und *Jere Mead* einen Artikel, der belegte, dass die „hyaline membrane disease (HMD)“ (später bekannt als RDS) durch das Fehlen von Surfactant hervorgerufen wird. Sie wiesen nach, dass bei Kindern, die an RDS verstarben, die mittlere Oberflächenspannung  $30 \text{ dyne cm}^{-1}$  betrug. Dagegen wiesen Kinder, die an einer anderen Ursache verstarben, eine mittlere Oberflächenspannung von  $8 \text{ dyne cm}^{-1}$  auf. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass das RDS mit dem Fehlen bestimmter Substanzen zusammenhängt. Obwohl damit die Ursache des RDS bekannt war, fehlten zunächst Therapiemöglichkeiten [105, 109].

Durch den Tod von *Patrick Bouvier Kennedy*, dem Sohn von *John F. Kennedy*, wurde das RDS in das Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt. *Patrick Bouvier Kennedy* kam am 7. August 1963 in der 34. SSW mit einem Geburtsgewicht von 1860 g durch eine Notsectio zur Welt und verstarb nach 2 Tagen durch das RDS. Wenige Jahre nach seinem Tod wurden synthetische Surfactants zur Bekämpfung des RDS erprobt. Die Ergebnisse dieser Experimente mit vernebeltem Dipalmitoylphosphatidylcholin brachten aber nicht den erhofften Erfolg. Die Studienergebnisse von *Jacqueline Chu et al.* führten dazu, dass viele Wissenschaftler den Mangel an Surfactant als Ursache für das Entstehen des RDS ausschlossen [105, 109, 116, 117].

*Goran Enhorning* und *Bengt Robertson* zeigten einige Jahre später, dass zu früh geborene Hasen, die mit natürlichem Surfactant behandelt wurden, nicht wie erwartet kurz nach der Geburt starben. Sie wiesen nach, dass eine pharyngeale Ablagerung des natürlichen Surfactants positivere Effekte zeigte als die tracheale Einflößung [118, 119]. Einige Jahre später

zeigten *Forrest Adams et al.*, dass aus Rinderlungen gewonnenes Surfactant einen positiven Effekt auf die Lungen zu früh geborener Lämmer hat <sup>[120]</sup>. 1980 gelang *Fujiwara* der Nachweis des positiven Effekts des Surfactants bei der RDS-Behandlung bei frühgeborenen Kindern <sup>[121]</sup>. Der Gewinnungs- und Verarbeitungsprozess von Surfactant wurde durch *Bengt Robertson* und *Tore Curstedt* optimiert. In den 1980ern wurden verschiedene synthetische oder natürliche Surfactants für die RDS-Behandlung in randomisierten Studien verglichen <sup>[122-125]</sup>.

In Europa etablierte sich aus Schweinelungen gewonnenes Surfactant. Durch die Behandlung kam es zu einer schnellen Besserung der Symptome und die Mortalität bzw. Morbidität von pulmonal bedingten Erkrankungen nahm ab <sup>[126]</sup>. Das Surfactant wird aktuell nach der Intubation über den Tubus verabreicht. Die Gabe von natürlichem Surfactant zu einem sehr frühen Zeitpunkt erwies sich bei Frühgeborenen mit einem potentiellen RDS als am effektivsten. Daher stellt sich die Frage, ob eine frühe prophylaktische Gabe einer späten Gabe bei bereits vorliegendem Erkrankungsbild vorzuziehen ist <sup>[109, 127]</sup>. *Hentschel et al.* untersuchten die neurologische Entwicklung und pulmonale Morbidität ehemaliger Frühgeborener im Alter von 2 Jahren, die an einem RDS litten und während der Intubation Surfactant (früh oder spät) verabreicht bekamen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bezüglich des neurologischen Langzeitoutcomes und der pulmonalen Morbidität kein signifikanter Unterschied besteht <sup>[128, 129]</sup>. Laut *Soll et al.* verbessert eine prophylaktische Surfactantgabe das klinische Outcome hinsichtlich Morbidität und Mortalität <sup>[130]</sup>. Sie fanden in ihrer Studie an Neugeborenen des Vermont Oxford Network Centers heraus, dass die Verringerung der Morbidität und Mortalität in den frühen 1990er Jahren auf Veränderungen in der klinischen Praxis (vermehrte Anwendung der Lungenvorreifung durch pränatal verabreichte Steroide, Einführung der Surfactantersatztherapie, Durchführung einer Sectio) zurückzuführen war <sup>[131-136]</sup>.

Auch laut der aktuellen AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) zur Surfactant-Therapie ist die prophylaktische Gabe von Surfactant (ab Geburt bis 60 min postnatal) im Vergleich zu einer Gabe >60 min postnatal bei Anzeichen eines RDS bezüglich des Überlebens ohne BPD überlegen <sup>[130, 137]</sup>.

Die Anwendung von Atemunterstützungsmaßnahmen ist zwischen 2000 und 2009 signifikant angestiegen. Auch weniger invasiven Beatmungsformen, wie die nasale CPAP-Beatmung oder eine High-flow-Brille, wurden vermehrt eingesetzt. Der Anteil der Neugeborenen, die die erste Surfactant-Gabe mehr als 2 Stunden nach der Geburt erhielten, nahm in dem Zeitraum signifikant ab. Auch der Gebrauch von Steroiden zur Therapie oder zur Prävention chronischer Lungenerkrankungen ging zurück. Dagegen stieg der Anteil der Kinder, die ohne eine schwere Erkrankung überlebten, um 4,6% <sup>[136]</sup>.

## **Geburtsmodus**

*Malloy et al.* fanden einen signifikanten Rückgang der neonatalen Mortalität bei Neugeborenen, die zwischen der 22. und 25. SSW per Sectio entbunden wurden <sup>[138]</sup>.

### **1.3 Mögliche Ursachen einer Frühgeburt**

Laut dem Institute of Medicine Committee on Understanding ist die Frühgeburtlichkeit ein Resultat aus der Interaktion von verschiedenen genetischen und umweltbedingten Faktoren. Diese Faktoren unterscheiden sich je nach Gestationsalter, ethnischer Herkunft und weiteren Bevölkerungsgruppen-spezifischen Charakteristiken. Eine Frühgeburt kann durch ein vorzeitiges Einsetzen der Wehen, durch eine Uterusruptur oder aufgrund von fetalen oder maternalen Faktoren iatrogen ausgelöst werden. Ebenso können Entzündungsreaktionen oder eine Überdehnung des Uterus ursächlich sein <sup>[139-141]</sup>.

In einkommensstarken Ländern werden 40–45% aller Frühgeburten auf das frühzeitige Einsetzen der Wehen zurückgeführt, 25–40% resultieren aus einer Uterusruptur und 30–35% sind iatrogen <sup>[142]</sup>. Eine Uterusruptur kann durch intrauterine Infektionen, Nikotinabusus, eine Uterusruptur in der Vergangenheit, eine Plazentaablösung, Mehrlingsschwangerschaften, chirurgische Cervixeingriffe oder Cervixverletzungen, eine genetische Bindegewebsschwäche oder einen Vitamin C Mangel ausgelöst werden <sup>[140]</sup>.



## **Infektionen**

Bis zu 50% der Frühgeburten vor der 28. SSW werden auf intrauterine Infektionen zurückgeführt <sup>[140]</sup>. Beobachtungsstudien belegen einen Zusammenhang zwischen mütterlichen Harnwegsinfektionen, bakteriellen Vaginosen bzw. Parodontitiden und einer Frühgeburt bzw. einem niedrigen Geburtsgewicht <sup>[143]</sup>.

In einkommensschwachen Ländern sind Malaria und Syphilis wichtige Einflussgrößen für unerwünschte Schwangerschaftsereignisse. 30–50% der Totgeburten bzw. Sterbefälle kurz nach der Geburt lassen sich mit einer Syphilis in Verbindung bringen <sup>[140]</sup>.

## **Deziduale Blutung**

Deziduale Blutungen können sowohl für eine zu frühe als auch zu späte Geburt verantwortlich sein. Eine Frühgeburt und/oder eine Uterusruptur stehen häufig mit Gefäßverletzungen der Plazenta in Verbindung. Als Grund für eine Frühgeburt durch Gefäßverletzungen der Plazenta gilt eine uteroplazentale Ischämie, bei der Thrombin eine wichtige Rolle spielen soll <sup>[140]</sup>.

## **Stress**

Laut verschiedener Studien kommt es durch mütterlichen Stress (Kombination aus Depressionen, Besorgnis, bestimmten Lebensereignissen, empfundene Belastung) zu einem Anstieg der Frühgeburten um 50–100% <sup>[144]</sup>. Der Stress kann eine vorzeitige maternale bzw. fetale Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auslösen <sup>[140]</sup>. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der hypothalamischen Kortikotropin-Freisetzung, mütterlichem Stress und dem Zeitpunkt der Geburt <sup>[143]</sup>.

## **Cervixinsuffizienz / Überdehnung des Uterus**

Die Überdehnung des Uterus durch Mehrlingsschwangerschaften, einem Polyhydramnion und Makrosomie spielt eine große Rolle beim frühzeitigen Einsetzen von Wehen. Reproduktionstechniken (z.B. in vitro Fertilisation) begünstigen Mehrlingsschwangerschaften und sind daher eine häufige Ursache für die Frühgeburtlichkeit in einkommensstarken Ländern <sup>[140]</sup>.

Schwangerschaftsabbrüche im 2. Trimester sind häufig mit einer Cervixinsuffizienz assoziiert. Fehlfunktionen der Cervix werden mit verschiedenen ungünstigen Schwangerschaftsverläufen, inklusive einer Frühgeburt, in Zusammenhang gebracht. Erbkrankheiten, synthetisches Östrogen (Diethylstilbestrol), der Verlust von Cervixgewebe durch ein Trauma, eine Infektion oder ein chirurgischer Eingriff können eine Cervixinsuffizienz auslösen und zur Frühgeburtlichkeit führen <sup>[140]</sup>.

## **Umweltfaktoren**

Die Luftverschmutzung (z.B. Ozon, Kohlenmonoxid) wird ebenfalls mit einem ungünstigen Geburtsverlauf und mit einer Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht. Auch das Rauchen während der Schwangerschaft kann zu einer Früh- oder Totgeburt führen. Weiter ist bekannt, dass sowohl Nikotin als auch Kohlenmonoxid potente Vasokonstriktoren darstellen, die die Plazenta beschädigen können <sup>[140]</sup>. Der stärkste Risikofaktor für eine Frühgeburt ist jedoch eine vorausgegangene Frühgeburt <sup>[139]</sup>.

Studien konnten die Raucherentwöhnung und die Therapie mit Progesteron bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt als effektive Präventionsmöglichkeiten identifizieren <sup>[140]</sup>. Durch die Raucherentwöhnung wurde das Risiko einer Frühgeburt und eines niedrigen Geburtsgewichtes um jeweils 20% gesenkt <sup>[145]</sup>. Auch die Therapie mit Progesteron reduzierte bei Frauen mit erhöhtem Risiko die Zahl an Frühgeburten signifikant <sup>[146]</sup>. Laut *Gravett et al.* ist der Effekt der beiden Präventionsmöglichkeiten jedoch marginal (Reduktion der Frühgeburtenrate <3–4%) <sup>[143]</sup>.

## 1.4 Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die spätere Entwicklung

Die Frühgeburtlichkeit und die daraus resultierenden Komplikationen sind weltweit die zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren und die wichtigste Todesursache in den ersten 5 Lebensmonaten <sup>[147]</sup>.

Weltweit kommen 95% der Frühgeborenen in Ländern mit unvollständiger Registrierung der Frühgeburten zur Welt. Da jährlich 60 Millionen Geburten außerhalb von dafür vorgesehenen Einrichtungen stattfinden, fehlen häufig Informationen zum Gestationsalter, Geburtsgewicht und zum Überleben der Kinder. Vorliegende Daten beruhen häufig auf Hausbefragungen oder Modellschätzungen <sup>[140, 148]</sup>. Die Überlebenschance Frühgeborener variiert in verschiedenen Ländern <sup>[149]</sup>. Obwohl die Überlebenschancen Frühgeborener in einkommenstarken Ländern, in denen sich die neonatale Intensivmedizin im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts deutlich verbessert hat, angestiegen ist <sup>[150]</sup>, ist auch in diesen Ländern die Frühgeburtlichkeit einer der führenden Gründe für die Säuglingssterblichkeit <sup>[151-153]</sup>. In den vergangenen Jahren hat aber auch die Rate der überlebenden ELBW-Frühgeborenen stark zugenommen <sup>[154]</sup>.

80% der Frühgeborenen weltweit werden zwischen der 32. und 37. SSW geboren und zählen somit zu den späten Frühgeborenen. Weltweit sterben viele dieser Frühgeborenen aufgrund des Fehlens einfacher Maßnahmen, wie dem Wärmeerhalt oder der Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme. 10% der Frühgeborenen kommen zwischen der 28. und 32. SSW zur Welt. Davon sterben in einkommensschwachen Ländern mehr als die Hälfte, obwohl sie bei durchaus realisierbarer Pflege überleben könnten. 5% der Frühgeborenen werden vor der 28. SSW geboren und benötigen meist intensivmedizinische Betreuung. Der Tod eines Frühgeborenen wird in vielen Ländern als unvermeidlich angesehen. In einkommensstarken Ländern sinkt dagegen das Gestationsalter, bei dem ein Überleben möglich ist, stetig. Diese Kluft zwischen einkommensschwachen und -starken Ländern bezüglich der Überlebenschance Frühgeborener ist in den vergangenen Jahrzehnten gewachsen <sup>[84]</sup>. Ein afrikanisches Baby hat ein zwölfmal höheres Risiko an Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zu versterben als ein europäisches <sup>[147]</sup>.

In den vergangenen Jahren ist eine klare Tendenz bezüglich der Überlebenschance Frühgeborener erkennbar. 1990 überlebten nur wenige Frühgeborene, die vor der 25. SSW

geboren wurden. Dagegen überlebten 2010 95% aller Frühgeborenen, die vor der 28. SSW zur Welt kamen, und mehr als die Hälfte der Frühgeborenen, die vor der 25. SSW geboren wurden [155]. Interessant ist, dass in einkommenstarken Ländern die Mortalität der Frühgeborenen schon vor Einführung der intensivmedizinischen Betreuung am stärksten gesunken ist [84].

Wie oben beschrieben, haben Frühgeborene mit Komplikationen zu kämpfen, die bei termingeborenen Kindern nur selten auftreten. Dazu zählen das RDS, die BPD, Apnoen, die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), ein PDA, die Frühgeborenenanämie, die ROP und neurologische Komplikationen, wie eine IVH. Des Weiteren können Bakterien und Viren aufgrund des unreifen Immunsystems leichter Erkrankungen (z.B. Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Infektionen des Urogenitaltraktes) auslösen [156]. Auch Temperaturinstabilitäten, Hypoglykämien, ein Kernikterus, Ernährungsschwierigkeiten oder Rehospitalisierungen treten bei Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen häufiger auf [157]. Die gesundheitlichen Probleme der Frühgeborenen hängen stark vom Gestationsalter ab. Späte Frühgeborene haben im Gegensatz zu Frühgeborenen vor der vollendeten 32. SSW voll entwickelte Organe und somit primär mit dem Mangel an bestimmten Reserven (z.B. Eisen) zu kämpfen. Bei Frühgeborenen, bei denen die intrauterine Zeit für eine vollständige Organentwicklung zu kurz war, kommt es häufig zu Lungenproblemen [158]. Bei Kindern, die vor der vollendeten 27. SSW geboren werden, steigt zusätzlich das Risiko von neurologischen, z.B. durch Hirnblutungen ausgelösten Beeinträchtigungen [108, 159, 160]. Daher ist bei einer drohenden Frühgeburt jeder Tag, den das Kind länger intrauterin verbleibt, von Bedeutung. Laut einer Studie steigt die Überlebensrate von Frühgeborenen, die zwischen der 22. und 28. SSW geboren werden, jeden Tag um 3% an [161].

Aufgrund der möglichen Folgekomplikationen kann der Fokus nicht alleine auf dem Überleben des Frühgeborenen liegen, sondern muss darüber hinaus reichen [84]. Ehemalige Frühgeborene haben ein größeres Risiko im Laufe ihres Lebens an einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes mellitus zu erkranken. Weibliche Frühgeborene besitzen ein erhöhtes Risiko, ebenfalls ein frühgeborenes Kind zur Welt zu bringen [162].

Eine Schweizer Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte, welche Faktoren sich auf das Outcome von Frühgeborenen auswirken. Danach wird das Outcome im Alter von 2 Jahren durch das

Geschlecht, das Geburtsgewicht, dem Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft und einer pränatal durchgeführten Lungenvorreifung beeinflusst. Erkrankungen, wie die BPD, die NEC, neonatale Infektionen, die IVH und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) bestimmen sowohl das kurzfristige als auch das langfristige Outcome. Ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht gehen häufiger mit einer erhöhten Mortalität oder einem ungünstigen Outcome (moderate bis schwere neurologische Beeinträchtigungen) einher. Das Outcome bei männlichen Frühgeborenen ist signifikant schlechter als bei weiblichen Frühgeborenen. Dagegen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Einlings- und Mehrlingsgeburten. Die Wahrscheinlichkeit für ein ungünstiges Outcome steigt mit jedem zusätzlichen neonatalen Risikofaktor an. Zu den Risikofaktoren gehören eine BPD, eine NEC, eine Sepsis, eine ROP  $\geq$  Grad III und eine schwere Hirnschädigung. Wobei die BPD und die ROP im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren den größten Einfluss auf das Outcome haben [161, 163-165].

Die Rate an relevanten neurologischen Befunden vor Entlassung betrug in der englischen EPICure-Studie 17%, in der belgischen EPIBEL-Studie 12% und in der amerikanischen Cleveland-Studie 21% (Geburtenjahrgänge 1982–1988) bzw. 12% (Geburtenjahrgänge 1990–1992). Relevante ophthalmologische Befunde vor Entlassung wurden bei 14%, 5% und 26% (1982–1988) bzw. 12% (1990–1992) der Kinder nachgewiesen. In den genannten Studien wurden die Kinder im Alter von 2–3 Jahren erneut untersucht. Für sensomotorische Behinderungen, wie Zerebralpareesen, Blindheit und Taubheit, lagen die Raten in der Cleveland-Studie bei 18% (1982–1988 und 1990–1992), für eine hochgradige mentale Retardierung bei 26% bzw. 20% und für sensorischen und mentale Beeinträchtigungen bei 33% bzw. 31%. Die EPICure-Studie und die EPIBEL-Studie kamen auf ähnliche Zahlen. Entgegen den Befürchtungen stieg die Rate schwerer Behinderungen trotz höherer Überlebenszahlen bei sehr kleinen Frühgeborenen nicht an. Die Inzidenz förderungsbedürftiger Schulprobleme ist bei sehr kleinen Frühgeborenen mindestens doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe [1, 166-169]. Hinweise deuten an, dass diese Probleme möglicherweise im Zusammenhang mit der extrauterinen Großhirnentwicklung und dem darauf basierenden Kopfumfangswachstum stehen [170, 171]. Laut der amerikanischen Studie hatte der sozioökonomische Status der Eltern bei diesem Aspekt einen geringeren Einfluss. Der Intelligenzquotient eines Frühgeborenen aus einer Familie mit hohem sozioökonomischen Status war mit dem Reifgeborener aus Familien

mit niedrigem sozioökonomischen Status vergleichbar <sup>[172]</sup>. Die Untersuchung der Frühgeborenen im Erwachsenenalter erwies sich als schwierig, da viele Patienten nicht mehr rekrutierbar waren. Die Cleveland-Studie belegt jedoch, dass ehemalige VLBW-Frühgeborene im Alter von 20 Jahren häufiger neurologische und sensorische Schäden aufwiesen, einen geringeren durchschnittlichen Intelligenzquotient und insgesamt ein niedrigeres Bildungsniveau besaßen als ein Vergleichskollektiv <sup>[173]</sup>. Ehemalige VLBW-Frühgeborenen zeigen ein geringeres risikofreudiges Verhalten (z.B. Kriminalität, ungewollte Schwangerschaft, Alkohol- oder Drogenkonsum) <sup>[141, 173]</sup>. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass extrem frühgeborene Kinder meist behütet aufgewachsen <sup>[173]</sup>.

Laut einer weiteren Studie müssen ehemalige Frühgeborene lebenslang mit kognitiven und psychosozialen Problemen rechnen. Etwa 50% gelten jedoch als als behinderungsfreie Überlebende. Diese Probleme waren umso stärker, je unreifer das Kind bei der Geburt war <sup>[174]</sup>. Die subjektiv eingeschätzte Lebensqualität der Betroffenen ist jedoch oftmals höher als die objektive <sup>[175, 176]</sup>. VLBW-Kinder weisen in der frühen Kindheit bezogen auf Gewicht und Größe eine Wachstumsverzögerung im Vergleich zu Kindern mit normalem Geburtsgewicht auf <sup>[177-180]</sup>. Im mittleren Kindesalter beginnen ehemalige VLBW-Kinder an Gewicht und Größe aufzuholen. Die Variabilität der beiden Größen ist jedoch in den verschiedenen Altersgruppen größer als bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht <sup>[181-184]</sup>. Weitere Studien belegen, dass die Prävalenz des Auftretens von mentalen oder emotionalen Entwicklungsverzögerungen, von Einschränkungen der Alltagskompetenz und Selbstversorgung und von visuellen Defiziten bei extrem frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Termingeborenen höher lag. Diese Defizite konnten während der gesamten Kindheit und Jugend beobachtet werden <sup>[181, 182, 185, 186]</sup>.

Bestimmte distale, intermediäre und proximale Faktoren prädestinieren für ein schlechteres neurologisches Outcome. Zu den distalen Faktoren gehören die sozioökonomischen Faktoren, wie eine kurze Ausbildungsdauer und eine soziale Benachteiligung. Bei Kindern, die in Familien mit einem niedrigen sozioökonomischen Status hineingeboren werden, konnte eine höhere neonatale Morbiditäts- und Mortalitätsrate nachgewiesen werden. Auch akuter oder chronischer Stress seitens der Mutter ist ein signifikanter Risikofaktor für eine Frühgeburt und ein schlechteres neurologisches Outcome. Zu den intermediären Faktoren zählen Faktoren, die die Reifung des Kindes beeinflussen. Ein schlechteres Outcome hängt mit dem

Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt zusammen. Dabei spielen die fehlende Ernährung über die Plazenta, eine inadäquate postnatale Ernährung und der extrauterine Stress eine Rolle. Postnatale Infektionen werden zu den proximalen Faktoren gezählt. Diese wirken sich schädlich auf die Entwicklung des Gehirns aus. Die vorgeburtliche Gabe von Magnesiumsulfat kann das Risiko der Säuglingssterblichkeit und das Auftreten einer Zerebralparese senken [187-201].

Je früher ein Kind geboren wird, desto höher ist das Risiko des Auftretens neurologischer Entwicklungsstörungen, die sowohl motorische als auch kognitive Fähigkeiten betreffen können. Kinder, die vor der 25. SSW geboren wurden, wiesen signifikant häufiger die oben beschriebenen Beschwerden im Alter von 30 Monaten auf als Kinder, die nach der 28. SSW zu Welt kamen. Auch im Schulalter bleibt die motorische und kognitive Entwicklungsverzögerung vieler extrem frühgeborener Kinder im Vergleich zu den Termingeborenen bestehen. Diese Defizite sind bei Jungen stärker ausgeprägt als bei Mädchen. [202-206]

Die in der deutschen Neonatalerhebung veröffentlichten, nach Reifealter stratifizieren Mortalitätsdaten zeigen, dass die Mortalität bei Frühgeborenen zwischen der 24. und 25. SSW seit Jahren ungefähr gleichbleibend bei 15–30% liegt. Die Mortalität der Frühgeborenen < 24. SSW beträgt dagegen mehr als 50% [207-209].

## **Neurologische Beeinträchtigungen**

Die große Sorge vieler Eltern und Mediziner ist die Möglichkeit langfristiger, neurologischer bzw. kognitiver Beeinträchtigungen durch die Frühgeburtlichkeit. Die Wahrscheinlichkeit neurologischer Schäden bestimmt häufig die Entscheidung der Eltern, ob eine volle intensivmedizinische oder eher eine palliative Therapie angewendet werden soll [203-206, 210-212].

Laut *Mulder et al.* ist der Anteil der ELBW-Frühgeborenen, die im weiteren Verlauf Entwicklungsverzögerungen, psychiatrische Erkrankungen, Zerebralparesen oder kognitive Beeinträchtigungen aufweisen, im Vergleich zu Termingeborenen hoch [158]. *Hack et al.* und *Lefebvre et al.* zeigen, dass die Abweichungen der kognitiven Fähigkeiten zwischen VLBW- und

ELBW-Frühgeborenen bis zum frühen Erwachsenenalter bestehen bleiben <sup>[213, 214]</sup>. Nach der EPICure-Studie treten ernsthafte kognitive, neuromotorische und sensorische Beeinträchtigungen bei Kindern, die vor der 26. SSW geboren wurden, im frühen Erwachsenenalter in bis zu 50% der Fälle auf <sup>[215]</sup>. 64– 75% der kindlichen Todesfälle, 42–47% der kindlichen Zerebralpareesen, 27% der kognitiven, 37% der visuellen und 23% der Gehörstörungen sind auf eine Frühgeburtlichkeit zurückzuführen <sup>[141]</sup>. Besonders unreife und kranke Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für auditorische und visuelle Störungen <sup>[139, 216-219]</sup>. Auch intellektuelle Verzögerungen, Sprach- bzw. Artikulationsstörungen, spezifische Lernbehinderungen oder Aufmerksamkeitsdefizit- bzw. Hyperaktivitätsstörungen, Legasthenie und Dyskalkulie korrelieren mit einem niedrigen Gestationsalter <sup>[157, 220-224]</sup>. Laut *Brown et al.* zeigen ELBW-Frühgeborene oftmals Beeinträchtigungen der Grobmotorik, der Haltung sowie Verhaltensprobleme <sup>[206, 225, 226]</sup>. Weiter gibt es Hinweise darauf, dass extrem früh geborene Kinder bereits vor Erreichen des Schulalters Anzeichen einer sprachlichen Verzögerung, einer Beeinträchtigung der Motorik, allgemeine bzw. spezifische neurokognitive Schwierigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten aufweisen <sup>[227-230]</sup>.

*Serenius et al.* zeigten, dass es mit sinkendem Gestationsalter zu einem Anstieg an moderaten bzw. schweren Behinderungen kommt. Weiter wiesen sie nach, dass der Score für kognitive Funktionen und Sprache bei Frühgeborenen vor der 27. SSW um 0,9 Punkte niedriger ist als bei Termingeborenen. Insgesamt haben extrem Frühgeborene ein schlechteres Outcome bezüglich der neurologischen Entwicklung als Termingeborene <sup>[231]</sup>. Laut *Moore et al.* nimmt mit jeder Gestationswoche die Wahrscheinlichkeit eines moderaten bis schweren neurologischen Defizites signifikant ab <sup>[232]</sup>.

In anderen Studien zeigten überlebende Kinder jeden Gestationsalters in mehr als der Hälfte der Fälle keine Beeinträchtigungen im Alter von 2,5 Jahren. Die Häufigkeit von Beeinträchtigungen bei Kindern, die vor der 26. SSW geboren wurden, war nicht zwingend an das Gestationsalter gebunden. Des Weiteren wurde der Unterschied zwischen Kindern mit festgestellten Beeinträchtigungen und normal entwickelten Kindern immer kleiner, je älter die Kinder werden <sup>[165, 233-235]</sup>.



Viele Studien verwenden bei der Beurteilung der kognitiven Fähigkeit von Kindern den Bailey-Score. Dieser Score wurde aber entwickelt, um Verzögerungen in der Entwicklung aufzudecken und nicht, um Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten zu beurteilen [236]. Mehr als 2/3 der Frühgeborenen zeigen im Alter von 5–8 Jahren keine Einschränkungen ihrer kognitiven Fähigkeiten, obwohl sie im Alter von 18 Monaten einen Bailey-Score unter 70 hatten [237, 238].

Frühgeborene vor der 28. SSW haben oftmals ein schlechteres gesundheitliches Outcome und werden in den ersten Lebensjahren häufiger bei einem Arzt vorstellig als Termingeborene [239]. *Woodward et al.* wiesen nach, dass extrem Frühgeborene der 23.–28. SSW und Frühgeborene der 28.–33. SSW im Vergleich zu Termingeborenen im Alter von 4 Jahren ein höheres Risiko für Zerebralparesen, kognitiven und oder sprachlichen Entwicklungsverzögerungen und emotionalen Anpassungsstörungen bzw. Verhaltensprobleme haben [240]. Sobald ELBW-Frühgeborene das Erwachsenenalter erreicht haben, sind keine Unterschiede bezüglich des Auftretens akuter Gesundheitsstörungen oder der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen im Vergleich zu bei der Geburt normalgewichtigen Kindern feststellbar. Jedoch weisen ELBW-Frühgeborene im jungen Erwachsenenalter häufiger chronische Erkrankungen auf [181, 182, 214, 241].

Laut *Takahashi et al.* ist die Zerebralparese die häufigste Entwicklungsstörung Frühgeborener. Eine im Ultraschall erkennbare Zerstörung der weißen Substanz hängt mit der späteren Entwicklung einer Zerebralparese bei frühgeborenen Kinder zusammen [242-246]. Als mögliche Pathomechanismen werden ischämische Faktoren und entzündliche Zytokine diskutiert [245-250]. *Takahashi et al.* untersuchten verschiedene potentielle Einflussfaktoren und fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlichen Einflussfaktoren und dem Auftreten einer Zerebralparese. Allerdings bestand ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zerebralparese bei Zwillingsschwangerschaften. Auch war ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines RDS und einer Zerebralparese nachweisbar. Weiter korrelierte die Gabe von Surfactant ( $p=0,001$ ) und Steroiden ( $p=0,006$ ) mit dem Auftreten einer Zerebralparese [242]. Das Ergebnis unterstützt die Empfehlungen der American Academy of Pediatrics, die einen vorsichtigen Gebrauch von postnatalen Steroiden nahelegt [251]. Zusammenfassend fanden *Takahashi et al.*, dass eher postnatale als pränatale

Einflussfaktoren eine Zerebralparese begünstigen <sup>[242]</sup>. Laut den Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin zeigen postnatal verabreichte Steroide schwerwiegende potentielle Nebenwirkungen. Bei Kindern, die vor dem 8. Lebenstag oder länger als 24 Stunden mit Steroiden therapiert werden, ist das Risiko einer Zentralparese besonders hoch. Somit fordern die Leitlinien „die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung für diese Therapie“ <sup>[252]</sup>.

Es konnte gezeigt werden, dass das Gestationsalter das Gesamtüberleben und das Überleben ohne neurologische Entwicklungsstörungen des Kindes stark beeinflusst <sup>[153, 242, 253-257]</sup>. Verschiedene andere Studien fanden neben dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter weitere Einflussfaktoren auf das kognitive Outcome. Zu diesen Faktoren gehören das männliche Geschlecht, eine Gehirnverletzung, neuromotorische Auffälligkeiten, der Schweregrad neonataler Erkrankungen oder chronische Lungenerkrankungen <sup>[139, 216, 217, 258, 259]</sup>. Zusätzlich zu einem niedrigeren Gestationsalter sind verstorbene Frühgeborenen häufig männlichen Geschlechts und besitzen ein niedrigeres Geburtsgewicht. Bei jedem Gestationsalter ist der Anteil an Kindern mit kognitiven Störungen größer als der mit motorischen Entwicklungsstörungen. Der Anteil an beatmeten Kindern sinkt nicht, wie vermutet, mit steigendem Gestationsalter, sondern steigt an. Möglicherweise überleben Frühgeborene mit einem höheren Gestationsalter eher bis zur Entlassung aus der neonatologischen Intensivstation und werden daher auch vermehrt beatmet <sup>[234]</sup>.

Auch *Spinillo et al.* zeigten, dass das Risiko des Auftretens von neurologischen Entwicklungsstörungen bei männlichen Frühgeborenen signifikant höher ist als bei weiblichen; das Risiko steigt weiter, wenn bei der Mutter eine Präeklampsie vorliegt oder wenn der Nabelarterien-pH-Wert  $\leq 7,2$  bei der Geburt ist <sup>[258]</sup>. *FronDas-Chauty et al.* untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht extrem Frühgeborener und deren Outcome. Dabei zeigte sich, dass ein ineffizientes Wachstum während der Hospitalisierungsphase bevorzugt bei männlichen Neugeborenen auftritt und mit einem schlechteren neurologischen Outcome im Alter von 2 Jahren assoziiert ist <sup>[260]</sup>. Laut *Hintz et al.* können weitere neonatale Faktoren, wie die BPD, eine Sepsis oder eine postnatale Steroidgabe, das Risiko eines ungünstigen neurologischen Outcomes für männliche

Neugeborene zusätzlich erhöhen. Die untersuchten männlichen und weiblichen Frühgeborenen unterschieden sich nicht bezüglich des Gestationsalters, des Geburtsgewichtes oder des sozioökonomischen Status der Mutter <sup>[261]</sup>. In der Studie von *Lee et al.* waren neonatale Infektionen bei sehr frühgeborenen Kindern mit einer Veränderung der Gehirnstruktur, jedoch nicht mit dem neuropsychologischen Outcome assoziiert. Bei Infektionen des mütterlichen Urogenitaltraktes verhielt es sich umgekehrt <sup>[262]</sup>. Extrem Frühgeborene erreichen laut *Månsson* ein signifikant niedrigeres Niveau bezüglich kognitiver, kommunikativer und motorischer Funktionen im Alter von 2,5 Jahren als Termingeborene <sup>[263]</sup>. *Rees und Schulzke et al.* fanden, dass eine NEC das Risiko des Auftretens einer Zerebralparese und von visuellen bzw. kognitiven Störungen erhöht, besonders wenn eine chirurgische Intervention notwendig wurde <sup>[264, 265]</sup>. In einer anderen Studie waren bei Frühgeborenen im Erwachsenenalter weniger Symptome einer Depression nachweisbar als in der Vergleichsgruppe aus Termingeborenen <sup>[266]</sup>.

Laut verschiedenen Studien gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von schwerwiegenden IVH, NEC, PVL, BPD, Sepsen, extrauterine Wachstumsverzögerungen, Frühgeborenenretinopathien und neurologischen Entwicklungsverzögerungen <sup>[264, 267-273]</sup>.

### **Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)**

Die IVH ist die häufigste Gehirnläsion extrem frühgeborener Kinder <sup>[274]</sup>. Die IVH Grad I–IV ist mit einer nachteiligen neurologischen Entwicklung verbunden <sup>[275]</sup>. Eine im Ultraschall festgestellte IVH Grad III oder IV oder andere Läsionen, wie eine PVL, eine Porenzephalie oder eine Ventrikulomegalie korrelieren mit einem ungünstigen neurologischen Outcome <sup>[164, 268, 276-278]</sup>.

*Bolisetty et al.* zeigten, dass der Anteil von mittelstarken bis starken neurosensorischen Störungen im Alter von 2–3 Jahren mit dem Schweregrad der IVH ansteigt. 12% der Kinder ohne IVH wiesen neurosensorische Störungen auf, 21,1% bei einer IVH Grad I, 24% bei einer IVH Grad II, 41% bei einer IVH Grad III und 46% bei einer IVH Grad IV. Nach dem Ausschluss aller Kinder, bei denen im Ultraschall weitere Abnormitäten wie eine PVL festgestellt wurden,

betragen die Anteile der Kinder mit neurosensorischen Störungen 17,6% für eine isolierte IVH Grad I, 20,9% für eine isolierte IVH Grad II, 36,8% für eine isolierte IVH Grad III und 40% für eine isolierte IVH Grad IV. Bei allen Graden der IVH litten die betroffenen Kinder häufiger unter einem zusätzlichen Hörverlust als in der Kontrollgruppe <sup>[275]</sup>. Laut *FronDas-Chauty et al.* sind männliche extrem Frühgeborene anfälliger für eine IVH als weibliche <sup>[260, 279]</sup>. *Upadhyay et al.* untersuchten die Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq$  500 g. Danach tritt eine schwere IVH (Grad III oder IV) häufiger bei Mehrlingsschwangerschaften auf <sup>[280]</sup>.

### **Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)**

Bei extrem Frühgeborenen ist die fehlende Reife Lunge nach wie vor der limitierende Faktor für das Überleben und die Hauptursache der neonatalen Morbidität <sup>[281]</sup>.

*Northway et al.* charakterisierten 1967 erstmals die bei einer Frühgeburtlichkeit häufig auftretende chronische Lungenerkrankung und nannten sie „bronchopulmonale Dysplasie“ <sup>[282, 283]</sup>. Die Zahl an schweren BPD ist in den letzten 20 Jahren deutlich gesunken <sup>[284]</sup>. Laut *vom Hove et al.* weisen Kinder mit einer BPD ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht auf als Kinder ohne BPD. Die Dauer einer Beatmungstherapie und der zusätzliche Sauerstoffbedarf war in den Studien bei Kindern mit BPD höher als bei der Vergleichsgruppe. Kinder mit BPD litten im Schulkindalter häufiger unter mehr als einmal die Woche auftretenden, respiratorischen Symptomen (Husten, vermehrte Schleimproduktion, Kurzatmigkeit, Giemen, Aktivitätseinschränkungen). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von Allergien und Asthma konnten nicht nachgewiesen werden. Dennoch war die Zahl der Kinder, die mit Antiasthmatica behandelt wurden, in der BPD-Gruppe signifikant höher. Es fehlte ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Lungenfunktionstests und dem Vorhandensein von respiratorischen Symptomen. Bei Schulkindern mit BPD, bei denen der Lungenfunktionstest Störungen aufwies, äußerte nur ein Drittel respiratorische Symptome. Als mögliche Erklärung kommt das Vorhandensein einer Atemreserve und die gute

Toleranz Kinder und Jugendlicher gegenüber schwachen spirometrischen Defiziten in Frage [285-288].

*Darlow et al.* beschrieben, dass bei VLBW-Überlebenden in bis zu 40% der Fälle eine BPD auftrat. ELBW-Überlebende mit BPD wurden in der frühen Kindheit häufiger erneut in ein Krankenhaus aufgenommen als ELBW-Überlebende ohne BPD [289]. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Rehospitalisierungen verschwand jedoch bei Erreichen des Schulalters [154]. *Kaplan et al.* untersuchten von 1997–2001 ELBW-Überlebende mit und ohne BPD. Dabei hatten Kinder mit BPD ein durchschnittlich niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht als Kinder ohne BPD. Kinder mit BPD wurden länger beatmet und benötigten im Durchschnitt 49 Tage zusätzlich Sauerstoff. Die Tatsache für das Gestationsalter zu klein zu sein (small of gestational age (SGA) Frühgeborene, Geburtsgewicht < 10. Perzentile)) stellte kein Risikofaktor für ein schlechteres pulmonales Outcome dar [281]. Das männliche Geschlecht war laut *FronDas-Chauty et al.* bei extrem Frühgeborenen mit einem schlechteren pulmonalen Outcome assoziiert [260, 279, 290].

### **Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**

Die NEC ist bei ELBW-Frühgeborenen die häufigste erworbene gastrointestinale Erkrankung im Neugeborenenalter [291, 292]. Die Inzidenz der NEC liegt zwischen 3,9 und 22,4% [293-295].

Laut *Fitzgibbons et al.* nimmt die Wahrscheinlichkeit für ein extrem Frühgeborenes <27. SSW eine NEC zu entwickeln und daran zu versterben, mit sinkendem Geburtsgewicht zu [296]. Die NEC ist mit Entzündungsreaktionen, Multiorganversagen, ausgelöst durch Hypoxie und Ischämie, verbunden und wird als absoluter Notfall behandelt [297, 298]. Bei einer schweren NEC ist das Risiko des Auftretens eines Schocks, einer Bakteriämie, einer Hypoxämie, eines Kurzdarmsyndroms und von Malabsorptionen erhöht. In den vergangenen zwei Jahrzehnten ist die Überlebensrate von Neugeborenen mit einer akuten NEC dank des Fortschritts in der perinatalen und neonatalen Medizin gestiegen [299]. Bei 15–33% der NEC-Überlebenden kommt es zu schweren Spätkomplikationen bei der neurologischen Entwicklung [300]. Laut *Walsh et al.* ist bei einer NEC Grad III das Risiko für starke Wachstumsretardierungen und

neurologischen Entwicklungsverzögerungen im Alter von 20 Monaten im Vergleich zu einer NEC Grad II oder zu einer Kontrolle erhöht <sup>[301]</sup>.

*Hintz et al.* kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass das neurologische Outcome bei einer NEC Grad III ernst zu nehmen ist, dass aber das neurologische Outcome nicht signifikant schlechter ist als bei einer NEC Grad II oder bei einer fehlende NEC <sup>[302]</sup>. Überlebende mit und ohne NEC zeigten in vielen Studien keine Unterschiede bezüglich des Gewichts, des Längenwachstums und des Kopfumfanges <sup>[299, 300, 303]</sup>.

Dagegen fanden *Walsh et al.* einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der NEC und dem Auftreten einer Wachstumsretardierung im Alter von 20 Monaten bei einer VLBW-Kohorte <sup>[301]</sup>. *Salhab et al.* bestimmten bei 23% der Kinder mit NEC einen Kopfumfang <5. Altersperzentile und bei 38% einen Kleinwuchs im Alter von 18,4 Monaten <sup>[304]</sup>. Ein Kopfumfang, eine Länge und ein Gewicht <10. Perzentile war bei Kindern im Alter von 18–22 Monaten nach chirurgischer NEC-Behandlung signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Ein erhöhtes Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern mit NEC wurde in zahlreichen Studien gezeigt werden <sup>[299-302, 304, 305]</sup>.

### **1.5 Therapiemöglichkeiten / medizinische Unterstützung**

Ist eine Frühgeburt absehbar, erhalten die Mütter pränatal Kortikosteroide, die die Lungenreife des ungeborenen Kindes vorantreiben <sup>[306]</sup>. Laut einer amerikanischen Studie werden fast 80% der VLBW-Frühgeborenen mit Kortikosteroiden behandelt <sup>[307]</sup>. Die pränatale Gabe von Kortikosteroiden verringert das Risiko, an einem RDS, einer IVH, einer PVL oder an einer NEC zu erkranken. Eine Tokolyse verlängert die physiologische intrauterine Entwicklung um einige Tage <sup>[161]</sup>. Dadurch können die Mütter in ein Perinatalzentrum mit höchster Versorgungsstufe verlegt werden, wo ggf. eine Lungenvorreifung erfolgt <sup>[308]</sup>.

Randomisierte Studien belegen, dass die Verabreichung von Kortikosteroiden an Mütter von Feten mit einem Gestationsalter <32. SSW das Auftreten eines RDS verringerte. *Roberts et al.* wiesen nach, dass das Auftreten eines RDS bei Neugeborenen, deren Mütter pränatal

Kortikosteroide erhielten, um 34% sank <sup>[309-311]</sup>. Ebenso kam es zu einer Reduktion des Auftretens einer Zerebralparese um 46% und zum Rückgang der neonatalen Mortalität um 31% <sup>[140, 309, 310]</sup>. *Nixon et al.* untersuchten das pulmonale Outcome von VLBW-Frühgeborenen im Erwachsenenalter, deren Mütter pränatal Kortikosteroide erhielten und fanden keinen positiven Effekt. Laut *Nixon et al.* erhöht die Kortikosteroid-Gabe allerdings das Überleben von ELBW-Frühgeborenen <sup>[312]</sup>.

Angesichts der Belege für den Nutzen der pränatalen Kortikosteroid-Gabe gehört sie zu den Standardinterventionen bei einer drohenden Frühgeburtlichkeit <sup>[313]</sup>. Laut der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sollen schwangere Frauen bei drohender Frühgeburtlichkeit antenatal Kortikosteroide zur Lungenvorreifung des Fötus erhalten <sup>[314]</sup>. Daher ist die Wahrscheinlichkeit eines Gerichtsprozesses in entwickelten Ländern hoch, wenn bei Indikation keine Kortikosteroid-Gabe erfolgt ist <sup>[313]</sup>. Laut *Chawla et al.* erhöht die antenatale Kortikosteroid-Gabe zur Lungenvorreifung die Wahrscheinlichkeit eines gesunden Überlebens <sup>[315]</sup>. Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie soll sowohl bei Frühgeborenen <27. SSW als auch bei Frühgeborenen, die pränatal keine Kortikosteroide erhalten haben, eine frühe Gabe erfolgen <sup>[130, 137]</sup>.

Auch eine frühe optimale parenterale Ernährung hat das Potential, das Auftreten einer NEC, einer BPD, Sepsen, extrauterinen Wachstumsverzögerungen und von Frühgeborenenretinopathien zu verringern <sup>[153, 316-318]</sup>. Bei VLBW-Frühgeborenen reduzierte die Gabe von Probiotika das Auftreten einer NEC und die Gabe von Lactoferrin verhinderte eine „late-onset“-Sepsis <sup>[316-320]</sup>. Bei der Beatmung werden intensive Beatmungsdrücke zugunsten eines kontinuierlichen positiven Atemdrucks (CPAP) vermieden <sup>[321]</sup>.

Ziel dieser Studie war es Parameter zu definieren, die das Outcome der Kinder beeinflussen können. Weiter sollten die Ergebnisse mit internationalen Daten verglichen werden.

## **2 Material und Methoden**

In der vorliegenden Studie wurde das Outcome ELBW-Frühgeborener (Geburtsgewicht <1000 g), die in dem Zeitraum von 2009–2014 in der Universitätsmedizin Mannheim geboren wurden, analysiert und mit internationalen Daten verglichen. Als Outcome-Parameter dienten Morbiditäten (z.B. BPD, NEC, IVH), die Mortalität und die Anzahl an Intubationstagen.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. In die Studie wurden zunächst alle ELBW-Frühgeborenen < 37+0. SSW, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2014 in der Universitätsmedizin Mannheim stationär behandelt wurden, aufgenommen. Insgesamt trafen diese Einschlusskriterien auf 163 Neugeborene zu.

Ausgeschlossen wurden Kinder, die in einem anderen Haus geboren wurden und postnatal nach Mannheim verlegt wurden. Dieses Kriterium traf auf 44 Kinder zu. Weiter wurden Kinder ausgeschlossen, die nach einer Hausgeburt in die Universitätsmedizin Mannheim verlegt wurden. Das war bei 2 Kindern der Fall.

Insgesamt konnten 117 ELBW-Frühgeborene in die Studie eingeschlossen werden.

Die Anonymität der Patienten wurde gewahrt und es liegt ein positives Votum durch die Ethikkommission vor.

### **2.2 Datenerhebung**

Die für die Studie relevanten Daten wurden den ersten Entlassbriefen der Kinder entnommen, die im Universitätsklinikum in Mannheim mit Hilfe der digitalen Datenbank SAP gespeichert wurden. Die Daten der Kinder, die vor der Einführung des digitalen SAP-Programmes geboren wurden, stammen aus den Akten des Archivs der Kinderklinik. Dies galt auch für Parameter,



die nicht in der digitalen Datenbank SAP gespeichert wurden. Dazu zählte beispielsweise die Anzahl der Intubationstage.

Des Weiteren wurden einige Daten der Frühgeborenen zwecks der vorgeschriebenen Neonatalerhebung in einen speziell dafür vorgesehenen Qualitätssicherungs-(QS)-bogen eingetragen. Diese Daten wurden zum Teil ebenfalls verwendet. Im Folgenden werden die Parameter gelistet, die aus den Datensystemen verwendet wurden:

*Tab. 1: Übersicht der verwendeten Einfluss- und Outcomeparameter*

<u><i>Einflussparameter</i></u>	<u><i>Outcomeparameter</i></u>
<i>Geschlecht</i>	<i>Fehlbildungen</i>
<i>Anzahl an Feten</i>	<i>BPD</i>
<i>Gestationsalter</i>	<i>ROP</i>
<i>Geburtsgewicht</i>	<i>IVH</i>
<i>Apgar-3-Wert</i>	<i>NEC</i>
<i>Geburtsart</i>	<i>Asphyxie</i>
<i>Lungenvorreifung</i>	<i>Sepsis</i>
<i>Placentopathologien</i>	<i>Pneumonie</i>
<i>Fruchtwasserpathologien</i>	<i>Entlassung inkl. Sauerstoff</i>
<i>Vorzeitiger Blasensprung</i>	<i>Mortalität</i>
	<i>Intubationstage</i>
	<i>Neurologisches Defizit</i>

- das *Geschlecht* und das *Gestationsalter* des Kindes,
- das *Geburtsgewicht* und die die *Apgar-Werte* des Kindes zu den Zeitpunkten 1 (Apgar-1-Wert), 5 (Apgar-2-Wert) und 10 (Apgar-3-Wert) Minuten nach der Geburt,
- das *Vorliegen einer Plazenta- oder Fruchtwasserpathologie*: Als Fruchtwasserpathologie wurde ein blutiges, grünes oder übelriechendes Fruchtwasser definiert. Eine Placentapathologie lag bei einem Amnioninfektionssyndrom, einer Plazenta praevia, einer Plazentainsuffizienz, einer vorzeitigen Plazentalösung oder einer zu kleinen Plazenta vor

- die *Geburtsart*: Es wurde unterschieden, ob ein Kind spontan oder per Sectio zur Welt kam und ob eine Mehrlingsschwangerschaft vorlag.
- *Zusätzlicher Sauerstoffbedarf bei Entlassung*
- *Lungenvorreifung*: Eine abgeschlossene Lungenvorreifung der Kinder lag vor, wenn die Mutter zwei Zyklen eines Glukokortikoides vor Geburt erhalten hat. Konnte bis zum Zeitpunkt der Geburt nur ein Zyklus verabreicht werden, wurde die Lungenvorreifung als unvollständig angesehen. Bei Kindern, bei denen keine Angaben zur Lungenvorreifung vorlagen, wurde von einer fehlenden Lungenvorreifung ausgegangen. Ebenso bei Kindern, deren Mütter keinen Glukokortikoid-Zyklus erhielten.
- *Vorzeitiger Blasensprung*: Ein vorzeitiger Blasensprung wurde bei einem Blasensprung  $\leq 12$  Stunden vor der Geburt definiert.

Bei dem Kind selbst wurden vorhandene Fehlbildungen bei der Geburt dokumentiert:

- *Fehlbildungen*: Fehlbildungen wurden angelehnt an den QS-Bogen der Neonatalerhebung in keine, leichte, schwere oder letale Fehlbildungen unterteilt. Welche Erkrankungen als leicht, schwer oder letal definiert wurden, ist dem Anhang zu entnehmen.

Des Weiteren wurde folgende Erkrankungen während des ersten Krankenhausaufenthalts nach der Geburt dokumentiert:

- *BPD*: Die BPD wurde in eine milde, moderate und schwere Form eingeteilt. Bei allen drei Formen bestand ein Sauerstoffbedarf von mehr als 28 Tagen. Die milde BPD zeichnete sich durch einen fehlenden Sauerstoffbedarf im Alter entsprechend der 36+0. SSW aus. Bei der moderaten BPD betrug der Sauerstoffbedarf im Alter entsprechend der 36+0. SSW  $< 30\%$  und bei der schweren BPD zu diesem Zeitpunkt  $\geq 30\%$  des Beatmungsbedarf.
- *ROP*: Die ROP wurde anhand der augenärztlichen Untersuchungen in verschiedene Grade unterteilt. Die Gradeinteilung erfolgte gemäß der internationalen Klassifikation wie folgt: Bei Grad I waren Demarkationslinien erkennbar. Bei Grad II war eine prominente Leiste sichtbar. Bei Grad III bestanden zusätzlich zu den prominenten

Leisten auch extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen. Bei Grad IV lag eine partielle Amotio retinae mit oder ohne Makulabeteiligung vor. Bei Grad V war eine totale Amotio retinae erkennbar <sup>[322]</sup>.

- *IVH:* Die IVH wurde anhand sonographischer Untersuchungsergebnisse in verschiedene Grade unterteilt: Blutungen Grad I waren subependymale Blutungen. Blutungen Grad II brachen in den Ventrikel ein, ohne dabei den Ventrikel zu erweitern. Blutungen Grad III brachen in den Ventrikel ein und erweiterten diesen. Bei Blutungen Grad IV kam es sowohl zu einem Ventrikeleinbruch als auch zu Blutungen in das Hirnparenchym <sup>[323]</sup>.

Bei der NEC, der Asphyxie, der Sepsis und der Pneumonie wurde nur zwischen Vorliegen und Nichtvorliegen differenziert.

- *Vorliegen einer Asphyxie:* Eine Asphyxie lag definitionsgemäß vor, wenn sowohl klinische Anzeichen von „fetalem Stress“ als auch mindestens einer der folgenden Parameter nachgewiesen wurden: ein pH-Wert < 7,0 oder ein Basendefizit < -16 mmol/l oder ein Apgar-2-Wert < 6. Die Werte wurden entweder aus dem Nabelarterienblut oder dem kindlichen Blut innerhalb der ersten 60 min ermittelt <sup>[324]</sup>.
- *Vorliegen einer Sepsis:* Gemäß Neo-KISS müssen für die Diagnose einer Sepsis mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien erfüllt sein: eine Körpertemperatur < 36,5 °C bzw. > 38,0 °C oder eine Temperaturinstabilität, eine Herzfrequenz > 200/min oder neue bzw. vermehrte Bradykardien < 80 Schläge/min, eine Rekapillarierungszeit > 2 s, eine Atemfrequenz > 60/min oder neue bzw. vermehrte Apnoen oder eine neue Beatmungspflichtigkeit, eine metabolische Azidose mit einem Basenexzess < -10 mVal oder eine Hyperglykämie mit > 140 mg/dl <sup>[325]</sup>.
- *Vorliegen einer NEC:* Eine NEC lag nach der Einteilung durch *Bell* bei folgenden Kriterien vor: bei milden bis moderaten systemischen Zeichen, bei zusätzlichen intestinalen Symptomen sowie bei spezifischen radiologischen Befunden und Laborveränderungen. Zu den systemischen Zeichen zählen eine Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, eine Lethargie, eine metabolische bzw.

respiratorische Azidose, eine mäßige Thrombozytopenie, eine Neutropenie oder eine Sepsis mit Hypotension oder Schock. Zu den intestinalen Symptomen werden fehlende Darmgeräusche oder ein druckdolentes Abdomen gezählt. Spezifische radiologische Befunde sind eine Pneumatosis intestinalis oder Luft in den Portalvenen. Eine metabolische Azidose oder eine Thrombozytopenie sind hinweisende Laborveränderungen <sup>[326]</sup>.

- *Vorliegen einer Pneumonie:* Eine Pneumonie wurde nur dann als Pneumonie gewertet, wenn die Diagnose im untersuchten Aufenthalt erstmalig gestellt wurde. Die Definition der Pneumonie wurde aus dem Surveillance-Protokoll NEO-KISS des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen des Robert Koch Institutes übernommen: Für die Diagnose einer Pneumonie sind ein radiologischer Befund in Kombination mit einer Verschlechterung der Oxygenierung (ein neues oder progressives Infiltrat, Verschattung, Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt plus zusätzliche Verschlechterung des Gasaustausches/zusätzlicher Sättigungsabfall) und zusätzlich vier weitere klinische/laborchemische Zeichen erforderlich. Zu Letzteren zählen eine neu auftretende bzw. vermehrte Bradykardie ( $< 80/\text{min}$ ) oder eine neue/vermehrte Tachykardie ( $>200/\text{min}$ ), eine neue/vermehrte Tachypnoe ( $>60/\text{min}$ ) oder neue/vermehrte Apnoe ( $> 20 \text{ s}$ ), eitriges Trachealsekret, ein Keim aus dem Trachealsekret, eine neue/vermehrte Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln, Stöhnen), Temperaturinstabilität/Fieber/Hypothermie, vermehrte respiratorische Sekretion (vermehrtes Absaugen), C-reaktives Protein (CRP)  $> 2,0 \text{ mg/dl}$  oder ein Verhältnis von unreifen zur reifen Granulozyten (I/T-Ratio)  $> 0,2$  <sup>[327]</sup>.
- Die Mortalität eines Kindes und das Vorliegen eines neurologischen Defizits wurde ebenfalls festgehalten.
- *Vorliegen eines neurologischen Defizits:* Das neurologische Defizit wurde in leicht und schwer anhand folgender Kriterien unterteilt: Ein leichtes neurologisches Defizit lag bei einer IVH Grad I oder II vor. Als ein schweres neurologisches Defizit wurde ein IVH Grad III oder IV definiert.

Sämtliche erhobene Daten wurden in einer ExcelTabelle gespeichert.

### **2.3 Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Die erfassten Daten wurden in einer Tabelle des Programmes „Excel“ 2007 von Microsoft Office eingetragen. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Mitarbeiter des Institutes für medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde das Programm SAS Release 9.2 (SAS Institut Inc, USA) genutzt. Zur Auswertung der Daten wurden der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben bei nicht normalverteilten Daten und der T-Test für unabhängige Stichproben bei Normalverteilung der Daten verwendet. Bei mehr als 2 Stichproben wurde anstelle des Mann-Whitney-U-Tests der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Ein Unterschied zwischen zwei Gruppen wurde als signifikant gewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  betrug.

Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde zur Zusammenhangsüberprüfung bei zwei nominal skalierten Parametern angewandt. Das statistische Programm erzeugte eine Warnmeldung, wenn bei der Hälfte der Zellen die erwarteten Häufigkeiten zu klein sind. In diesem Fall wurde stattdessen der exakte Fisher-Test angewendet. Um einen potentiellen Zusammenhang zwischen zwei Parametern (z.B. Gestationsalter / Intubationstage) aufzuzeigen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Die Varianzanalyse wurde zum Vergleich der Erwartungswerte eines normalverteilten Merkmals in mehreren Gruppen eingesetzt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Kollektivs

Untersucht wurden alle ELBW-Frühgeborene, die von 2009–2014 in der Universitätsmedizin Mannheim stationär behandelt wurden. Diese Kriterien trafen auf 163 Kinder zu. 44 dieser Kinder wurden ausgeschlossen, da sie in eine externe Klinik verlegt wurden und weitere 2 Kinder, da sie nach einer Hausgeburt postnatal in die Klinik verlegt wurden. Die Charakteristika der in die Datenerhebung eingeschlossenen 117 Frühgeborene sind in Tab. 2 gelistet.

Tab. 2: Charakteristika des Studienkollektivs

<b><u>Geschlecht</u></b>	<b><u>Männlich</u></b>		<b><u>Weiblich</u></b>			
	n=64	55,2%	n=52	44,8 %		
<b><u>Anzahl der Feten bei der Geburt</u></b>	<b><u>Einling</u></b>		<b><u>Zwilling</u></b>		<b><u>Drilling</u></b>	
	n=80	68,4%	n=29	24,8%	n=8	6,8%
<b><u>Geburtsmodus</u></b>	<b><u>Sectio</u></b>		<b><u>Spontan</u></b>			
	n=96	90,6%	n=10	9,4%		
<b><u>Lungenvorreifung</u></b>	<b><u>Abgeschlossen</u></b>		<b><u>Unvollständig</u></b>		<b><u>Keine</u></b>	
	n=58	62,4%	n=30	32,2%	n=5	5,4%
<b><u>Placentapathologie</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>			
	n=17	14,5%	n=100	85,5%		
<b><u>Fruchtwasserpathologie</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>			
	n=13	11,1%	n=104	88,9%		
<b><u>Vorzeitiger Blasensprung</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>			
	n=26	22,4%	n=90	77,6%		

Die Stichprobe beinhaltete mehr männliche als weibliche Frühgeborene. Die Mehrzahl (68,4%) der eingeschlossenen Kinder waren Einlinge. 90,6% der Kinder kamen per Sectio zur Welt. Bei mehr als der Hälfte der Kinder lag eine abgeschlossene Lungenvorreifung vor. Plazenta- und Fruchtwasserpathologien traten in jeweils unter 20% der Fälle auf, auch ein vorzeitiger Blasensprung war mit 22,4% eher die Ausnahme.

In Tabelle 3 sind die Outcome-Parameter des Studienkollektivs dargestellt.

Tab. 3: Outcome-Parameter des Studienkollektivs

<b><u>Fehlbildungen</u></b>	<b><u>leicht</u></b>	<b><u>schwer</u></b>	<b><u>letal</u></b>	<b><u>nicht vorhanden</u></b>	
	3,4 % (n=4)	3,4 % (n=4)	4,3 % (n=5)	88,9 % (n=104)	
<b><u>BPD</u></b>	<b><u>moderat</u></b>	<b><u>schwer</u></b>	<b><u>nicht vorhanden</u></b>		
	33,0 % (n=38)	10,4 % (n=12)	56,5 % (n=65)		
<b><u>ROP</u></b>	<b><u>Grad I</u></b>	<b><u>Grad II</u></b>	<b><u>Grad III</u></b>	<b><u>nicht vorhanden</u></b>	
	15,4 % (n=18)	21,4 % (n=25)	7,7 % (n=9)	55,6 % (n=65)	
<b><u>IVH</u></b>	<b><u>Grad I</u></b>	<b><u>Grad II</u></b>	<b><u>Grad III</u></b>	<b><u>Grad IV</u></b>	<b><u>nicht vorhanden</u></b>
	7,7 % (n=9)	4,3 % (n=5)	10,3 % (n=12)	2,6 % (n=3)	75,2 % (n=88)
<b><u>NEC</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>		
	5,1 % (n=6)		94,9 % (n=111)		
<b><u>Sepsis</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>		
	23,1 % (n=27)		76,9 % (n=90)		
<b><u>Pneumonie</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>		
	2,6 % (n=3)		97,4 % (n=114)		
<b><u>Mortalität</u></b>	<b><u>verstorben</u></b>		<b><u>überlebt</u></b>		
	20,5 % (n=24)		79,5 % (n=93)		
<b><u>Sauerstoffbedarf bei Entlassung</u></b>	<b><u>ja</u></b>		<b><u>nein</u></b>		
	12,8 % (n=15)		87,2 % (n=102)		
<b><u>Asphyxie</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>		
	5,13% (n=6)		94,87% (n=111)		
<b><u>Neurologisches Defizit</u></b>	<b><u>vorhanden</u></b>		<b><u>nicht vorhanden</u></b>		
	24,6% (n=29)		75,4% (n=88)		
<b><u>Intubationstage</u></b>	<b><u>Mittelwert</u></b>				
	7 Tage				

Der meisten Frühgeborenen (88,9%) zeigten keine Fehlbildungen.

Der größte Teil der Kinder hatte keine BPD (56,5%), ROP (55,6%), IVH (75,2%) oder NEC (94,9%). Eine Asphyxie (5,1%), eine Sepsis (23,1%) oder eine Pneumonie (2,6%) traten selten

auf. Die meisten Kinder (87,2%) wurden ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf nach Hause entlassen. 24 (20,5%) der Frühgeborenen verstarben. 26 (22,2%) Frühgeborene wiesen ein leichtes, 88 (75,2%) kein und 3 (2,6%) ein schweres neurologisches Defizit auf. Im Mittel waren die untersuchten Kinder 7 Tage intubiert.



### 3.2 Einfluss des Geschlechts auf das Outcome

Tab. 4: Einfluss des Geschlechts auf das Outcome

	<u>Jungen</u>		<u>Mädchen</u>		<u>Test</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>ja</u>	<u>nein</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>		
<b><u>Fehlbildungen</u></b>	11 (17,2%)	53 (82,8%)	2 (3,8%)	50 (96,2%)	Fisher's- Exact	0,1517
<b><u>BPD</u></b>	33 (53,2%)	29 (46,7%)	17 (32,7%)	35 (67,3%)	Chi <sup>2</sup>	0,0686
<b><u>ROP</u></b>	29 (45,3%)	35 (54,7%)	23 (44,2%)	29 (55,8%)	Fisher's- Exact	0,9037
<b><u>IVH</u></b>	17 (26,6%)	47 (73,4%)	12 (23,1%)	40 (76,9%)	Fisher's- Exact	0,6006
<b><u>NEC</u></b>	4 (6,2%)	60 (93,8%)	2 (3,9%)	50 (96,1%)	Fisher's- Exact	0,6897
<b><u>Asphyxie</u></b>	2 (3,1%)	62 (96,9%)	4 (7,7%)	48 (92,3%)	Fisher's- Exact	0,4057
<b><u>Sepsis</u></b>	19 (29,7%)	45 (70,3%)	8 (15,4%)	44 (84,6%)	Chi <sup>2</sup>	0,0806
<b><u>Pneumonie</u></b>	3 (4,7%)	61 (95,3%)	0 (0%)	52 (100%)	Fisher's- Exact	0,2516
<b><u>Entlassung inkl. Sauerstoff</u></b>	11 (17,2%)	53 (82,8%)	4 (7,7%)	48 (92,3%)	Chi <sup>2</sup>	0,1682
<b><u>Mortalität</u></b>	13 (20,3%)	51 (79,7%)	10 (19,2%)	42 (80,8%)	Chi <sup>2</sup>	1,0000
<b><u>Neurologisches Defizit</u></b>	26,6% (n=40)	73,4% (n=47)	23,1% (n=12)	76,9% (n=40)	Fisher's- Exact	0,6239
<b><u>Intubationstage</u></b>	<u>Mittelwert</u> <u>Jungen</u>		<u>Mittelwert</u> <u>Mädchen</u>			
	8 Tage		6 Tage		Kruskal- Wallis	0,3067

Geschlecht – Fehlbildungen: Der potentielle Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von Fehlbildungen wurde mit dem Fisher's-Exact-Test berechnet. Weibliche Frühgeborene (n=50; 96,2%) zeigten insgesamt seltener Fehlbildungen als männliche Frühgeborene (n=53; 82,8%). Der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von

Fehlbildungen zwischen den Geschlechtern war mit  $p=0,1517$  (Fisher's-Exact-Test) nicht signifikant.

Geschlecht – BPD: Eine BPD wurde bei deutlich mehr männlichen Frühgeborenen nachgewiesen. Mit einem  $p=0,0686$  (Chi<sup>2</sup>-Test) lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer BPD vor.

Geschlecht – ROP: Die meisten männlichen ( $n=35$ ; 54,7%) und weiblichen ( $n=29$ ; 55,8%) Frühgeborenen wiesen keine ROP auf. Mit einem  $p=0,9037$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten bzw. Schweregrad einer ROP.

Geschlecht – IVH: Bei 47 (73,4%) Jungen und 40 (76,9%) der Mädchen wurde keine IVH nachgewiesen. Mit einem  $p=0,6006$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer IVH.

Geschlecht – NEC: Sowohl männliche ( $n=60$ ; 93,8%) als auch weibliche ( $n=50$ ; 96,1%) Frühgeborene waren mehrheitlich nicht von einer NEC betroffen. Mit einem  $p=0,6897$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer NEC.

Geschlecht – Asphyxie: Bei 2 (3,1%) männlichen und 4 (7,7%) weiblichen Frühgeborenen wurde eine Asphyxie nachgewiesen. Wie erwartet, bestand mit einem  $p=0,4057$  (Fisher's-Exact-Test) kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Asphyxie.

Geschlecht – Sepsis: In dem Studienkollektiv waren mehr Jungen ( $n=19$ ; 29,7%) von einer Sepsis betroffen als Mädchen ( $n=8$ ; 15,4%). Bei der Mehrzahl der Jungen ( $n=45$ ; 70,3%) und Mädchen ( $n=44$ ; 84,6%) lag aber keine Sepsis vor. Die Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Sepsis war mit einem  $p=0,0699$  (Chi<sup>2</sup>-Test) nicht signifikant.

Geschlecht – Pneumonie: Von den Jungen hatten 3 (4,7%) eine Pneumonie; 61 (95,3%) waren nicht betroffen. Alle 52 (100%) Mädchen waren gesund. Mit einem p-Wert von 0,2516

(Fisher's-Exact-Test) war der Unterschied der Häufigkeit einer Pneumonie zwischen Jungen und Mädchen statistisch nicht signifikant.

Geschlecht – Entlassung inklusive Sauerstoff: Die meisten der Jungen (n=53; 82,8%) und Mädchen (n=48; 92,3%) wurden ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf aus der Klinik entlassen. Zwischen dem Geschlecht und dem zusätzlichen Sauerstoffbedarf bestand bei einem  $p=0,1296$  (Chi<sup>2</sup>-Test) kein signifikanter Zusammenhang.

Geschlecht – Mortalität: Die Anzahl der Todesfälle war bei den männlichen (n=13; 20,3%) und weiblichen (n=10; 19,2%) Frühgeborenen relativ ausgewogen. Bei einem  $p=0,8845$  (Chi<sup>2</sup>-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Häufigkeit von Todesfällen.

Geschlecht – Intubationstage: Die männlichen Frühgeborenen wurden im Durchschnitt 8 Tage und die weiblichen Frühgeborenen 6 Tage intubiert. Mit einem  $p=0,3067$  (Kruskal-Wallis-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Zahl der Intubationstage.

Geschlecht – Neurologisches Defizit: Kein neurologisches Defizit hatten 73,4% (n=47) der Jungen und 76,9% (n=40) der Mädchen. Der Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten eines neurologischen Defizits war nicht signifikant ( $p=0,6239$ ) (Fisher's-Exact-Test).

### 3.3 Einfluss der Zahl der Fetten auf das Outcome

Tab. 5: Einfluss der Zahl der Fetten auf das Outcome

	<u>Einling</u>		<u>Zwilling</u>		<u>Drilling</u>		<u>Test</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>ja</u>	<u>nein</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>	<u>Ja</u>	<u>nein</u>		
<b><u>Fehlbildungen</u></b>	15% (n=12)	<u>85%</u> (n=68)	3,5% (n=1)	<u>96,5%</u> (n=28)	0%	100% (n=8)	Fisher's- Exact	0,7551
<b><u>BPD</u></b>	40% (n=32)	60% (n=48)	48,1% (n=13)	51,9% (n=14)	<u>62,5%</u> (n=5)	<u>37,5%</u> (n=3)	Fisher's- Exact	0,4111
<b><u>ROP</u></b>	50% (n=40)	50% (n=40)	24,1% (n=7)	75,9% (n=22)	62,5% (n=5)	37,5% (n=3)	Fisher's- Exact	0,0011
<b><u>IVH</u></b>	22,5%(n=18)	77,5% (n=62)	34,5% (n=10)	65,5% (n=2)	12,5% (n=1)	87,5% (n=7)	Fisher's- Exact	0,2708
<b><u>NEC</u></b>	5% (n=4)	95% (n=76)	93,1% (n=27)	6,9% (n=2)	0%	100% (n=8)	Fisher's- Exact	0,7771
<b><u>Asphyxie</u></b>	6,2% (n=5)	93,8% (n=75)	3,5% (n=1)	96,5% (n=28)	0%	100% (n=8)	Fisher's- Exact	1,0000
<b><u>Sepsis</u></b>	18,7% (n=15)	81,3% (n=65)	34,5% (n=10)	65,5% (n=19)	25% (n=2)	75% (n=6)	Chi <sup>2</sup>	0,2247
<b><u>Pneumonie</u></b>	3,8% (n=3)	96,3% (n=77)	0%	100% (n=29)	0%	100% (n=8)	Fisher's- Exact	0,6477
<b><u>Entlassung inkl. Sauerstoff</u></b>	15% (n=12)	85% (n=68)	3,4% (n=1)	96,6% (n=28)	25% (n=2)	75% (n=6)	Fisher's- Exact	0,1578
<b><u>Mortalität</u></b>	18,7% (n=15)	81,3% (n=65)	27,6% (n=8)	72,4% (n=21)	12,5% (n=1)	87,5% (n=7)	Chi <sup>2</sup>	0,5073
<b><u>Neurologisches Defizit</u></b>	22,5% (n=18)	77,5% (n=62)	34,5% (n=10)	65,5% (n=19)	12,5 (n=1)	87,5% (n=7)	Fisher's- Exact	0,6170
<b><u>Intubationstage</u></b>	<u>Mittelwert</u>		<u>Mittelwert</u>		<u>Mittelwert</u>			
	21,2		22,8		12,4		Kruskal- Wallis	0,3203

Zahl der Feten – Fehlbildungen: Eine leichte Fehlbildung kam bei 4 (5%) Einlingen vor. 3 (3,8%) Einlinge und 1 Zwilling (3,5%) litten unter einer schweren Fehlbildung. Eine letale Fehlbildung trat bei 5 (6,3%) Einlingen auf. Obwohl in der vorliegenden Stichprobe Einlinge häufiger Fehlbildungen aufwiesen als Zwillinge oder Drillinge, bestand mit einem  $p=0,7551$  (Fisher's-Exact-Test) kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und der Häufigkeit des Auftretens von Fehlbildungen.

Zahl der Feten – BPD: Eine moderate BPD lag bei 23 (28,8%) Einlingen, 10 (37,0%) Zwillingen und 5 (62,5%) Drillingen vor. Eine schwere Form der BPD konnte bei 9 (11,3%) Einlingen und 3 (11,1%) Zwillingen nachgewiesen werden. Mit einem  $p=0,4111$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und der Häufigkeit des Auftretens einer BPD.

Zahl der Feten – ROP: Eine ROP Grad I wurde bei 13 (16,3%) Einlingen, 1 (3,5%) Zwilling und 4 (50,0%) Drillingen festgestellt. 23 (28,8%) Einlinge und 2 (6,9%) Zwillinge hatten eine ROP Grad II. Eine ROP Grad III wurde bei jeweils 4 (5,0%) Einlingen und Zwillingen sowie 1 (12,5%) Drilling nachgewiesen. Mit einem  $p=0,0011$  (Fisher's-Exact-Test) bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und der Häufigkeit des Auftretens einer ROP. Einlinge hatten ein größeres Risiko für eine ROP als Zwillinge und Drillinge.

Zahl der Feten – IVH: 62 (77,5%) der Einlinge, 19 (65,5%) der Zwillinge und 7 (87,5%) der Drillinge hatten keine ROP. Mit einem  $p=0,2708$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und dem Auftreten einer IVH.

Zahl der Feten – NEC: Bei den Einlingen wiesen 5% ( $n=4$ ) eine NEC auf; dementsprechend erkrankten 95% ( $n=76$ ) nicht an einer NEC. Bei den Zwillingen zeigten 6,9% ( $n=2$ ) eine und 93,1% ( $n=27$ ) keine NEC. Bei den Drillingen kam keine NEC vor ( $n=8$ , 100%). Mit einem  $p=0,7771$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und dem Auftreten einer NEC.

Zahl der Feten – Asphyxie: Insgesamt blieb die Mehrzahl der Einlinge ( $n=75$ ; 93,8%), Zwillinge ( $n=28$ ; 96,6%) und Drillinge ( $n=8$ ; 100%) von einer Asphyxie verschont. Es bestand kein

signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und dem Auftreten einer Asphyxie ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Zahl der Feten – Sepsis: 18,7% ( $n=15$ ) der Einlinge litten unter einer Sepsis, dementsprechend waren 81,3% ( $n=65$ ) nicht erkrankt. Bei den Zwillingen waren 34,5% ( $n=10$ ) an einer Sepsis erkrankt und 65,5% ( $n=19$ ) nicht. Bei den Drillingen erkrankten 25% ( $n=2$ ) an einer Sepsis, 75% ( $n=6$ ) blieben davon verschont. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und dem Auftreten einer Sepsis ( $p=0,2299$ ) (Chi<sup>2</sup>-Test).

Zahl der Feten – Pneumonie: Sowohl bei den Drillingen ( $n=8$ ) als auch bei den Zwillingen ( $n=29$ ) trat keine Pneumonie auf. Lediglich 3 (3,8%) Einlinge wiesen eine Pneumonie auf. Mit einem  $p=0,6477$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und dem Auftreten einer Pneumonie.

Zahl der Feten – Entlassung inklusive Sauerstoff: 12 (15%) Einlinge, 1 (3,4%) Zwillinge und 2 (25%) Drillinge wurden mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf entlassen. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und der Häufigkeit der Entlassung mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf ( $p=0,1578$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Zahl der Feten – Mortalität: 15 (18,7%) Einlinge, 8 (27,6%) Zwillinge und 1 (12,5%) Drilling verstarben. Mit einem  $p=0,5073$  (Chi<sup>2</sup>-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und der Mortalität.

Zahl der Feten – Intubationstage: Die durchschnittliche Dauer der Intubation betrug bei Einlingen 21,2 Tage, bei Zwillingen 22,8 Tage und bei Drillingen 12,4 Tage. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der Feten und der Anzahl an Intubationstagen ( $p=0,3203$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

Zahl der Feten – Neurologisches Defizit: Kein neurologisches Defizit lag bei den meisten Einlingen (77,5%), Zwillingen (65,5%) und Drillingen (87,5%) vor. Es wurde mit einem  $p=0,6170$  (Fisher's-Exact-Test) kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem neurologischen Defizit und der Anzahl der Feten bei der Geburt nachgewiesen.

### 3.4 Einfluss des Gestationsalters auf das Outcome

Tab.6: Einfluss des Gestationsalters auf das Outcome

	<u>Mittleres Gestationsalter</u>		<u>Test</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>ja</u>	<u>nein</u>		
<b><u>Fehlbildungen</u></b>	27,2 SSW	26,2 SSW	Varianzanalyse	0,4822
<b><u>BPD</u></b>	25,85 SSW	26,6 SSW	Varianzanalyse	0,1883
<b><u>ROP</u></b>	25,6 SSW	26,8 SSW	Varianzanalyse	0,0248
<b><u>IVH</u></b>	25,3 SSW	26,7 SSW	Varianzanalyse	0,0587
<b><u>NEC</u></b>	24,5 SSW	26,4 SSW	Varianzanalyse	0,0288
<b><u>Asphyxie</u></b>	26,0 SSW	26,4 SSW	Varianzanalyse	0,7032
<b><u>Sepsis</u></b>	26,0 SSW	26,5 SSW	Varianzanalyse	0,3284
<b><u>Pneumonie</u></b>	24,9 SSW	26,4 SSW	Varianzanalyse	0,2513
<b><u>Entlassung inkl. Sauerstoff</u></b>	25,6 SSW	26,5 SSW	Varianzanalyse	0,1447
<b><u>Mortalität</u></b>	25,2 SSW	26,6 SSW	Varianzanalyse	0,0028
<b><u>Neurologisches Defizit</u></b>	25,1 SSW	26,7 SSW	Varianzanalyse	0,0116

Gestationsalter – Fehlbildungen: Das mittlere Gestationsalter bei Kindern ohne Fehlbildung lag bei 26,2 SSW, bei Kindern mit leichten Fehlbildungen bei 26,8 SSW, bei Kindern mit schweren Fehlbildungen bei 27,8 SSW und bei Kindern mit letalen Fehlbildungen bei 27,0 SSW. Mit einem  $p=0,4822$  (Varianzanalyse) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten von Fehlbildungen.

Gestationsalter – BPD: Die Kinder mit moderater (26,3 SSW) bzw. schwerer (25,4 SSW) BPD hatten im Mittel ein etwas geringeres Gestationsalter als Kinder ohne BPD (26,6 SSW). Mit einem  $p=0,1883$  (Varianzanalyse) bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer BPD.

Gestationsalter – ROP: Je niedriger das Gestationsalter der Frühgeborenen, desto höher war der Schweregrad der vorliegenden ROP. Frühgeborene ohne ROP hatten im Mittel ein

Gestationsalter von 26,8 SSW, Kinder mit einer ROP Grad I von 26,2 SSW, Kinder mit einer ROP Grad II von 25,9 SSW und Frühgeborene mit einer ROP Grad III von 24,8 SSW. Mit einem p-Wert von 0,0248 (Varianzanalyse) war ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Schweregrad einer ROP erkennbar.

Gestationsalter – IVH: Der IVH-Schweregrad stieg abnehmendem Gestationsalter an (Kinder ohne IVH: 26,7 SSW, Kinder mit einer IVH Grad I: 25,7 SSW, Kinder mit einer IVH Grad II 25,5 SSW, Kinder mit einer IVH Grad III 25,2 SSW, Kinder mit einer IVH Grad IV 24,8 SSW). Mit einem  $p=0,0587$  (Varianzanalyse) bestand jedoch kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer IVH.

Gestationsalter – NEC: Das mittlere Gestationsalter bei Kindern mit NEC war mit 24,5 SSW deutlich niedriger als bei Kindern ohne NEC (26,4 SSW). Mit der Abnahme des Gestationsalters nahm somit die Gefahr an einer NEC zu erkranken zu. Dieser Zusammenhang war mit einem  $p=0,0288$  (Varianzanalyse) signifikant.

Gestationsalter – Asphyxie: Das mittlere Gestationsalter (26,0 SSW) bei Frühgeborenen mit Asphyxie war vergleichbar mit dem mittleren Gestationsalter (26,4 SSW) von Frühgeborenen ohne Asphyxie. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Vorliegen einer Asphyxie ( $p=0,7032$ ) (Varianzanalyse).

Gestationsalter – Sepsis: Das mittlere Gestationsalter bei Kindern mit (26,0 SSW) und ohne (26,5 SSW) Sepsis war annähernd identisch. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer Sepsis ( $p=0,3284$ ) (Varianzanalyse).

Gestationsalter – Pneumonie: Das mittlere Gestationsalter bei Kindern mit Pneumonie lag bei 24,9 SSW und bei Kindern ohne Pneumonie bei 26,4 SSW. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer Pneumonie ( $p=0,2513$ ) (Varianzanalyse).

Gestationsalter – Entlassung inklusive Sauerstoff: Das mittlere Gestationsalter von Kindern mit (25,6 SSW) und ohne (26,5 SSW) Sauerstoffbedarf bei der Entlassung war ähnlich. Es bestand



kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ( $p=0,1447$ ) (Varianzanalyse).

Gestationsalter – Mortalität: Das mittlere Gestationsalter bei verstorbenen Kindern (25,2 SSW) lag niedriger als bei überlebenden Kindern (26,6 SSW). Die Wahrscheinlichkeit zu versterben stieg mit abnehmendem Gestationsalter signifikant an ( $p=0,0028$ ) (Varianzanalyse).

Gestationsalter – Intubationstage: Die Anzahl der Intubationstage nahm mit sinkendem Gestationsalter zu. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug  $-0,38426$  ( $p= <,0001$ ).

Gestationsalter – Neurologisches Defizit: Das mittlere Gestationsalter bei Frühgeborenen mit leichtem neurologischen Defizit betrug 25,4 SSW, bei Frühgeborenen ohne neurologisches Defizit 26,7 SSW und bei Frühgeborenen mit schwerem neurologischen Defizit 24,8 SSW. Mit einem  $p= 0,0116$  (Varianzanalyse) konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

### 3.5 Einfluss des Geburtsgewichts auf das Outcome

Tab. 7: Einfluss des Geburtsgewichts auf das Outcome

	<u>Mittleres Geburtsgewicht</u>		<u>Test</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>ja</u>	<u>nein</u>		
<u>Fehlbildungen</u>	777 g	756 g	Varianzanalyse	0,6094
<u>BPD</u>	686 g	787 g	Varianzanalyse	0,0048
<u>ROP</u>	723 g	779 g	Varianzanalyse	0,3819
<u>IVH</u>	707 g	774 g	Varianzanalyse	0,5144
<u>NEC</u>	696 g	762 g	Varianzanalyse	0,3423
<u>Asphyxie</u>	842 g	754 g	Varianzanalyse	0,2047
<u>Sepsis</u>	759 g	758 g	Varianzanalyse	0,9894
<u>Pneumonie</u>	668 g	761 g	Varianzanalyse	0,3400
<u>Entlassung inkl. Sauerstoff</u>	702 g	767 g	Varianzanalyse	0,1545
<u>Mortalität</u>	680 g	779 g	Varianzanalyse	0,0081
<u>Neurologisches Defizit</u>	697 g	774 g	Varianzanalyse	0,1963

Geburtsgewicht – Fehlbildungen: Kinder mit leichten Fehlbildungen hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 710 g, Kinder mit schweren Fehlbildungen von 859 g und Kinder mit letalen Fehlbildungen von 762 g. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten von Fehlbildungen ( $p=0,6094$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – BPD: Kinder mit einer moderaten BPD hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 752 g und Kinder mit einer schweren BPD von 620 g. Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht wiesen häufiger eine BPD auf. Der Schweregrad der BPD nahm mit abnehmendem Geburtsgewicht signifikant zu ( $p=0,0048$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – ROP: Das mittlere Geburtsgewicht lag bei Kindern mit einer ROP Grad I bei 729 g, bei Kindern mit einer ROP Grad II bei 745 g und bei Kindern mit einer ROP Grad III bei 697 g. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer ROP ( $p=0,3819$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – IVH: Die mittleren Geburtsgewichte bei Kindern mit einer IVH Grad I, II, III und IV waren mit 723 g, 715 g, 709 g und 678 g relativ ähnlich. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und einer IVH ( $p=0,1447$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – NEC: Das mittlere Geburtsgewicht bei Frühgeborenen mit einer NEC lag bei 696 g und bei Frühgeborenen ohne NEC bei 762 g. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer NEC ( $p=0,3423$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – Asphyxie: Frühgeborene mit Asphyxie hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 842 g und Frühgeborene ohne Asphyxie von 754 g. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern war nicht erkennbar ( $p=0,3423$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – Sepsis: Das mittlere Geburtsgewicht bei Kindern mit (759 g) und ohne Sepsis (758 g) war fast identisch. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer Sepsis ( $p=0,9894$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – Pneumonie: Das mittlere Geburtsgewicht bei Frühgeborenen mit Pneumonie lag bei 668 g und bei Frühgeborenen ohne Pneumonie bei 761 g. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer Pneumonie ( $p=0,3400$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – Entlassung inklusive Sauerstoff: Frühgeborene, die mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf entlassen wurden, hatten ein mittleres Geburtsgewicht von 702 g. Frühgeborene, die ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf entlassen wurden, wogen bei der Geburt durchschnittlich 767 g. Es bestand kein ( $p=n$  signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Sauerstoffbedarf ( $p=0,1545$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – Mortalität: Das mittlere Geburtsgewicht der verstorbenen Frühgeborenen lag bei 680 g und das der überlebenden Frühgeborenen bei 779 g. Frühgeborene mit einem niedrigeren Geburtsgewicht hatte also eine höhere Wahrscheinlichkeit zu versterben. Dieser Zusammenhang war signifikant ( $p=0,0081$ ) (Varianzanalyse).

Geburtsgewicht – Intubationstage: Je höher das Geburtsgewicht eines Kindes war, desto niedriger war die Anzahl an Intubationstagen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug -0,41418 ( $p < ,0001$ ).

Geburtsgewicht – Neurologisches Defizit: Das mittlere Geburtsgewicht lag bei Kindern mit leichtem neurologischen Defizit bei 715 g, bei Kindern ohne neurologisches Defizit bei 774 g und bei Kindern mit schwerem neurologischen Defizit bei 678 g. Die Inzidenz und der Schweregrad eines neurologischen Defizites schien mit sinkendem Geburtsgewicht zuzunehmen. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant ( $p=0,1963$ ) (Varianzanalyse).

### **3.6 Einfluss des Apgar-3-Wertes auf das Outcome**

Für die Korrelationsanalyse des Apgar-Wertes mit den Endpunktparametern wurde der Apgar-Wert nach 10 min (Apgar-3) verwendet.

Apgar-3-Wert – Fehlbildungen: 12 (12,9%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 10 wiesen keine Fehlbildungen auf, ebenso 44 (47,3%) mit einem Apgar-3-Wert von 9 und 32 (34,4%) mit einem Apgar-3-Wert von 8. Lediglich 3 (3,2%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 7 und jeweils 1 (1,1%) Kind mit einem Apgar-3-Wert von 5 oder 3 wiesen keine Fehlbildungen auf. Bei hohen Apgar-3-Werten traten weniger Fehlbildungen auf als bei niedrigen Werten. Dieser Unterschied war mit einem  $p=0,0796$  (Fisher's-Exact-Test) jedoch nicht signifikant.

Apgar-3-Wert – BPD: Insgesamt hatten 52% der Kinder keine BPD. Davon hatten 1,9% einen Apgar-3-Wert von 3, 5,7% einen Apgar-3-Wert von 5, keines der Kinder einen Apgar-3-Wert von 7, 28,3% einen Apgar-3-Wert von 8, die Meisten mit 50,9% einen Apgar-3-Wert von 9 und 13,2% einen Apgar-3-Wert von 10. Eine moderate (43,2%) und schwere (50%) BPD trat am Häufigsten bei Kindern mit einem Apgar-3-Wert von 9 auf. Es bestand weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Apgar-3-Wert und dem Auftreten einer BPD ( $p=0,2016$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Apgar-3-Wert – ROP: Der Apgar-3-Wert, der am Häufigsten bei allen Graden der ROP vorlag war 9. So zeigten sich bei einem Apgar-3-Wert von 9 in 47,2% keine ROP, in 47,1% eine ROP

Grad I, in 44% eine ROP Grad II und in 55,6% eine ROP Grad III. Zwischen dem Apgar-3-Wert und dem Vorliegen einer ROP besteht kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,6125$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Apgar-3-Wert – IVH: Ein Apgar-3-Wert von 9 trat am Häufigsten bei Kindern ohne IVH (48,7%), mit einer IVH Grad I (55,6%) und einer IVH Grad II (60%) auf. Bei einer IVH Grad III hatten die meisten Frühgeborenen einen Apgar-3-Wert von 7 (58,3%). Eine IVH Grad IV lag zu jeweils 50% bei einem Apgar-3-Wert von 5 und 9 vor. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Apgar-3-Wert und dem Auftreten einer IVH ( $p=0,3155$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Apgar-3-Wert – NEC: 10 (10,1%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 10, 46 (46,4%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 9 und 35 (35,4%) Kinder mit einem Apgar-3- von 8 wiesen keine NEC auf. Dagegen hatten lediglich 4 (4,0%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 7, 3 (3,0%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 5 und 1 (1,0%) Kind mit einem Apgar-3-Wert von 3 keine NEC. Bei Kindern mit höheren Apgar-3-Werten lag häufiger keine NEC vor als bei Kindern mit niedrigen Apgar-Werten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant  $p=0,2033$  (Fisher's-Exact-Test).

Apgar-3-Wert – Asphyxie: 12 (12,1%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 10, 47 (47,5%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 9 und 34 (34,3%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 8 wiesen keine Asphyxie auf. Dagegen hatten lediglich 4 (4,0%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 7 und jeweils 1 (1,0%) Kind mit einem Apgar-3-Wert von 5 oder 3 keine Asphyxie. Keines (0%) der Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 3, 7 oder 10 hatten eine Asphyxie. Jeweils 2 (40%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 5 und 9 wiesen eine Asphyxie auf und 1 (20%) Kind mit einem Apgar-3-Wert von 8. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Apgar-3-Wert und dem Auftreten einer Asphyxie ( $p=0,0312$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Apgar-3-Wert – Sepsis: 8 (10,4%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 10, 41 (53,3%) Kinder mit einem Apgar-3Wert von 9 und 24 (31,2%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 8 hatten keine Sepsis (Abb.3). Keines (0%) der Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 7, 3 (3,1%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 5 und 1 (1,3%) Kind mit einem Apgar-3Wert von 3 hatten keine Sepsis. Eine Sepsis trat eher bei Kindern mit höheren Apgar-3-Werten auf. Jeweils 4 (14,8%)

Kinder mit Apgar-3-Werten von 7 und 10, 8 (29,6%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 9, 11 (40,5%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 8 und keines (0%) der Kinder mit Apgar-3-Werten 3 oder 5 litten unter einer Sepsis. Mit einem  $p=0,0075$  (Fisher's-Exact-Test) war der Zusammenhang zwischen dem Apgar-Wert und dem Vorliegen einer Sepsis signifikant.

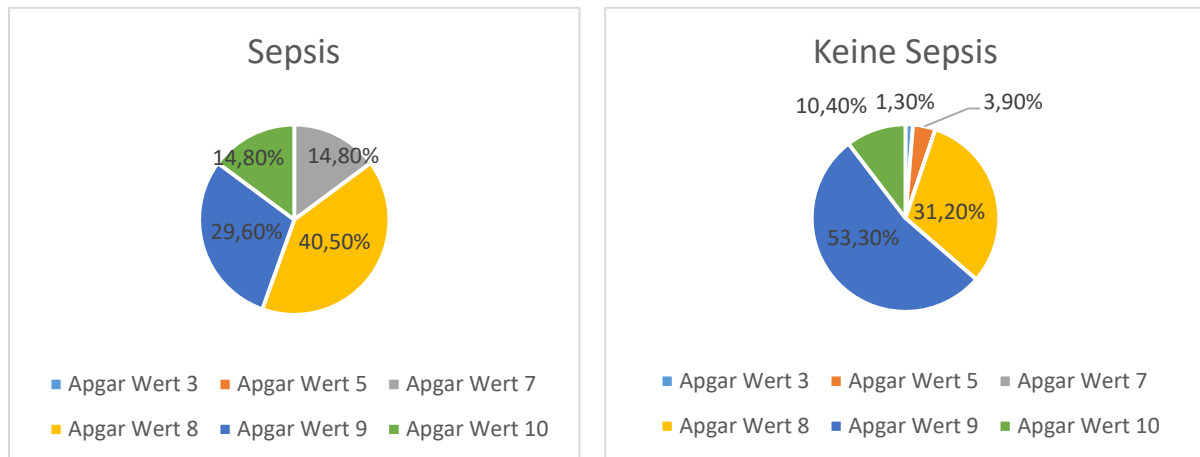


Abb. 3. Apgar-3-Werte in Abhängigkeit vom Auftreten einer Sepsis

Apgar-3-Wert – Pneumonie: Die meisten Kinder, die eine Pneumonie aufwiesen, hatten einen Apgar-3-Wert von 8 (66,7%). Kinder ohne Pneumonie hatten am Häufigsten einen Apgar-3-Wert von 9 (47,5%). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Apgar-3-Wert und dem Auftreten einer Pneumonie ( $p=0,7740$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Apgar-3-Wert – Entlassung inklusive Sauerstoff: Die Kinder, die inklusive Sauerstoff nach Hause entlassen werden mussten, wiesen am Häufigsten einen Apgar-3-Wert von 8 (50%) auf. Bei den Kindern, die ohne Sauerstoff nach Hause entlassen wurden, war es ein Apgar-3-Wert von 9 (47,8%). Es konnte keine Signifikanz zwischen dem Apgar-3-Wert und einem Sauerstoffbedarf bei Entlassung ( $p=0,8180$ ) (Fisher's-Exact-Test) gezeigt werden.

Apgar-3-Wert – Mortalität: Kinder mit einem Apgar-3-Wert  $\geq 8$  verstarben seltener als Kinder mit einem niedrigeren Apgar-3-Werten (Abb. 4). 12 (13%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 10, 45 (48,9%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 9 und 30 (32,6%) Kinder mit einem Apgar-3-Wert von 8 überlebten. Bei einem Apgar-3-Wert von 7 überlebten lediglich 4 (4,4%) Kinder, bei einem Apgar-3-Wert von 5 keines (0%) und bei einem Wert von 3 nur 1 (1,1%) Kind. Der

Zusammenhang zwischen dem Apgar-3-Wert und der Mortalität war statistisch signifikant ( $p=0,0054$ ) (Fisher's-Exact-Test).

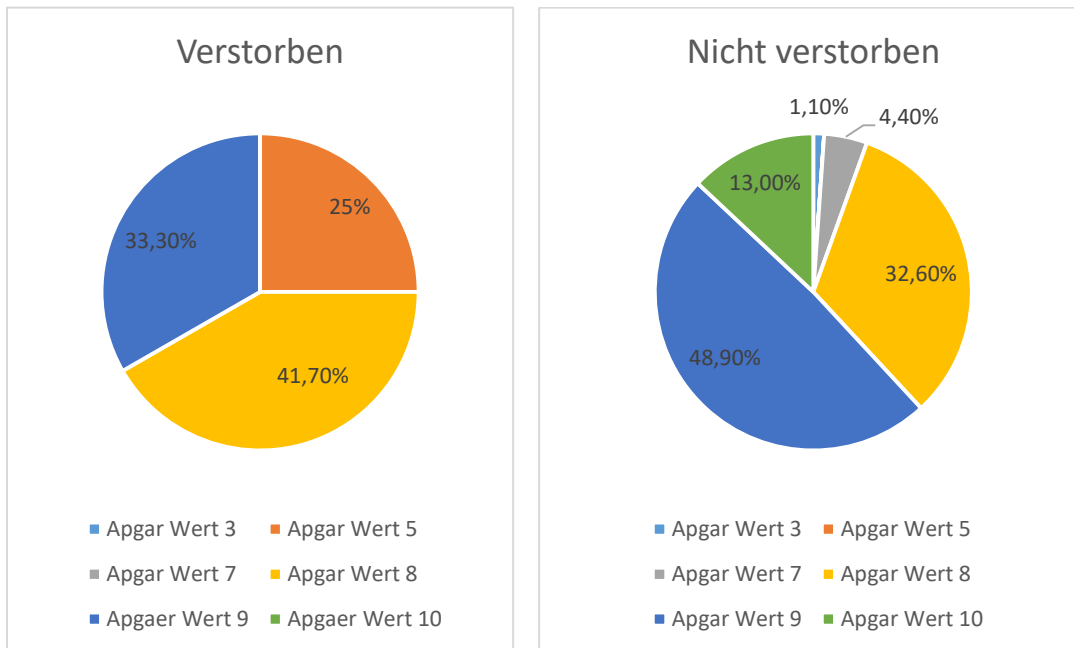


Abb. 4. Apgar-3-Werte bei verstorbenen und nicht verstorbenen Kindern

Apgar-3-Wert – Intubationstage: Kinder mit einem niedrigen Apgar-3-Wert von 3 bzw. 5 wiesen im Mittel weniger Intubationstage (6 bzw. 5 Tage) als Kinder mit einem hohen Apgar-3-Wert (Apgar-3-Wert = 7: 52 Intubationstage, Apgar-3-Wert = 8: 22,9 Tage, Apgar-3-Wert = 9: 22,2 Tage, Apgar-3-Wert = 10: 8,2 Tage). Der Zusammenhang zwischen den beiden Parameter war nicht signifikant ( $p=0,0904$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

Apgar-3-Wert – Neurologisches Defizit: Der am häufigsten vorliegende Apgar-3-Wert bei Kindern ohne neurologisches Defizit beträgt 9 (48,7%). Für den Apgar-3-Wert ( $p=0,1393$ ) (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem neurologischen Defizit.

### 3.7 Risikofaktoren für ein neurologisches Defizit

Da in dieser Arbeit ein großer Fokus auf der Entstehung eines neurologischen Defizites liegt, wurde hier das neurologische Defizit als ein Endpunkt im Zusammenhang mit dem Auftreten eines weiteren Endpunktes verglichen.

Neurologisches Defizit – Fehlbildungen: Bei den meisten Frühgeborenen ohne neurologisches Defizit (88,6%), sowie mit leichtem (92,3%) und schwerem (66,7%) neurologischen Defizit lag keine Fehlbildung vor. Zwischen dem Auftreten von Fehlbildungen und neurologischen Defiziten bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,2569$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Neurologisches Defizit – BPD: Bei den meisten Frühgeborenen (61,6%) ohne neurologisches Defizit lag auch keine BPD vor. Ein leichtes neurologisches Defizit lag am Häufigsten (50%) bei moderater BPD vor. Bei allen drei Kindern, die ein schweres neurologisches Defizit aufwiesen, lag keine BPD vor. Mit einem  $p=0,0684$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern.

Neurologisches Defizit – ROP: Sowohl bei leichtem (42,3%) als auch bei schwerem (66,7%) oder fehlendem (59,1%) neurologischen Defizit lag in den meisten Fällen keine zusätzliche ROP vor. Zwischen den untersuchten Parametern bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,4008$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Neurologisches Defizit – IVH: Mit einem  $p<0,0001$  (Fisher's-Exact-Test) bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines neurologischen Defizits und einer IVH. Da ein neurologisches Defizit über eine IVH definiert war, ist diese starke Korrelation nicht überraschend.

Neurologisches Defizit – NEC: 2,3% ( $n=2$ ) der Kinder ohne neurologisches Defizit wiesen eine NEC auf; und 97,7% ( $n=86$ ) der Kinder hatten keine NEC (Abb. 5). Ein leichtes neurologisches Defizit war bei 11,5% ( $n=3$ ) der Kinder mit einer NEC und bei 88,4% ( $n=23$ ) der Kinder ohne zusätzliche NEC nachweisbar. Ein schweres neurologisches Defizit trat bei 33,3% ( $n=1$ ) der Kinder mit und bei 66,7% ( $n=2$ ) der Kinder ohne NEC auf.



Die Befunde könnten darauf hindeuten, dass die Gefahr an einer NEC zu erkranken, mit dem Grad des neurologischen Defizites zunimmt ( $p=0,0193$ ) (Fisher's-Exact-Test).

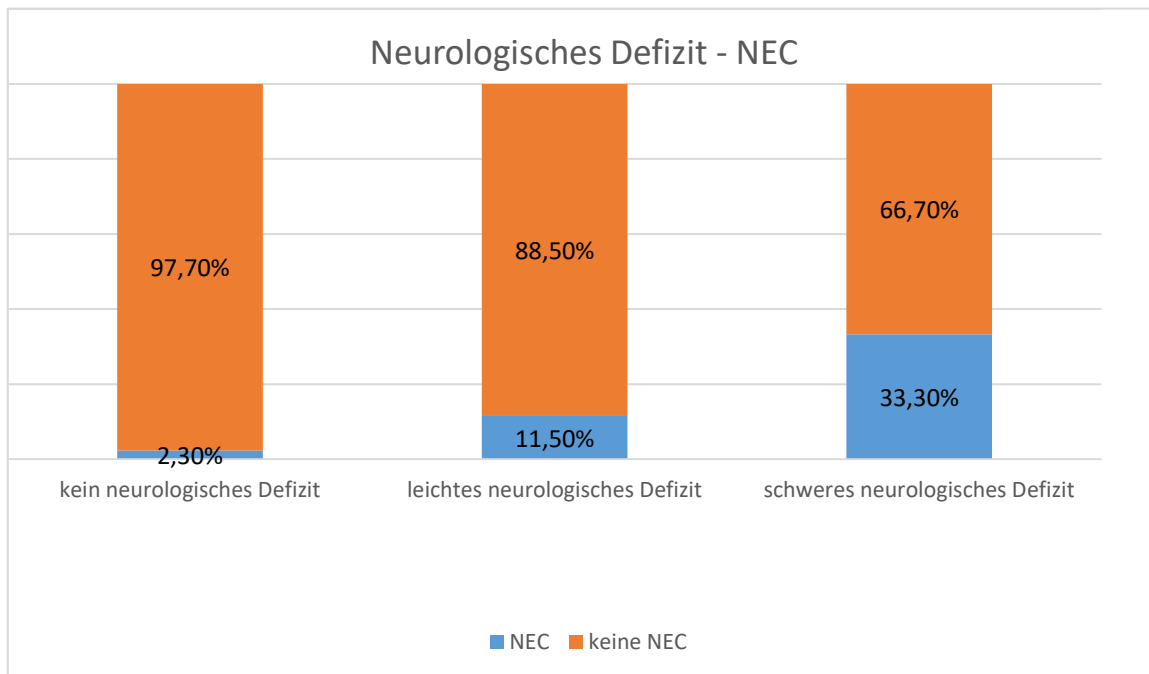


Abb. 5. Auftreten schwerer und leichter neurologischer Defizite in Abhängigkeit von dem Auftreten einer NEC

**Neurologisches Defizit – Asphyxie:** In 95,5% der Fälle lagen weder eine Asphyxie noch ein neurologisches Defizit vor. Auch die Mehrheit der Kinder mit leichtem (96,2%) und schwerem (66,7%) neurologischen Defizit hatten keine Asphyxie. Mit einem  $p=0,1675$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem neurologischen Defizit und der Asphyxie.

**Neurologisches Defizit – Sepsis:** Am Häufigsten blieben Kinder mit leichtem (65,4%), schwerem (100%) oder keinem (79,6%) neurologischen Defizit von einer Sepsis verschont. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis und neurologischer Defizite nachgewiesen werden ( $p=0,2934$ ) (Fisher's-Exact-Test).

**Neurologisches Defizit – Pneumonie:** Bei den Kinder ohne neurologisches Defizit hatten 2,3% ( $n=2$ ) der Kinder eine und 97,7% ( $n=86$ ) keine Pneumonie. Ein leichtes neurologisches Defizit konnte bei 3,9% ( $n=1$ ) der Kinder mit und bei 96,2% ( $n=25$ ) der Kinder ohne Pneumonie

nachgewiesen werden. Keines (n=3; 100%) der Kinder mit schwerem neurologischen Defizit litt unter einer Pneumonie. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem neurologischen Defizit und dem Auftreten einer Pneumonie (p=0,5781) (Fisher's-Exact-Test)

Neurologisches Defizit – Sauerstoffbedarf bei Entlassung: Kinder ohne neurologisches Defizit wurden in 13,6% (n=12) der Fälle mit und in 86,4% (n=76) der Fälle ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf nach Hause entlassen. Bei den Kindern mit leichtem neurologischen Defizit betragen die Anteile 11,5% (n=3) und 88,4% (n=23). Bei Kindern mit schwerem neurologischen Defizit wurden alle (n=3; 100%) ohne zusätzlichen Sauerstoff entlassen. Zwischen dem Sauerstoffbedarf bei Entlassung und der Häufigkeit neurologischer Defizite bestand kein signifikanter Zusammenhang (p=1,0000) (Fisher's-Exact-Test).

Neurologisches Defizit – Mortalität: Kinder ohne neurologisches Defizit verstarben in 19,3% (n=17) und überlebten in 80,7% (n=71) der Fälle. Bei den Kindern mit leichtem neurologischen Defizit betragen die Anteile 19,2% (n=5) und 80,8% (n=21) und bei den Kindern mit schwerem neurologischen Defizit 66,7% (n=2) und 33,3% (n=1). Mit einem p=0,1927 (Fisher's-Exact-Test) war keine signifikante Assoziation zwischen den beiden Parametern nachweisbar.

Neurologisches Defizit – Intubationstage: Kinder ohne neurologisches Defizit (n=73) waren im Mittel für 46,7 Tage intubiert, Kinder mit leichtem neurologischem Defizit (n=25) für 63,6 Tage und Kinder mit schweren neurologischem Defizit (n=3) für 49,2 Tage. Kinder mit neurologischen Defiziten waren im Mittel länger intubiert als Kinder ohne neurologisches Defizit (p=0,0136) (Kruskal-Wallis-Test).

### 3.8 Einfluss des Geburtsmodus auf das Outcome

Tab. 8: Einfluss des Geburtsmodus auf das Outcome

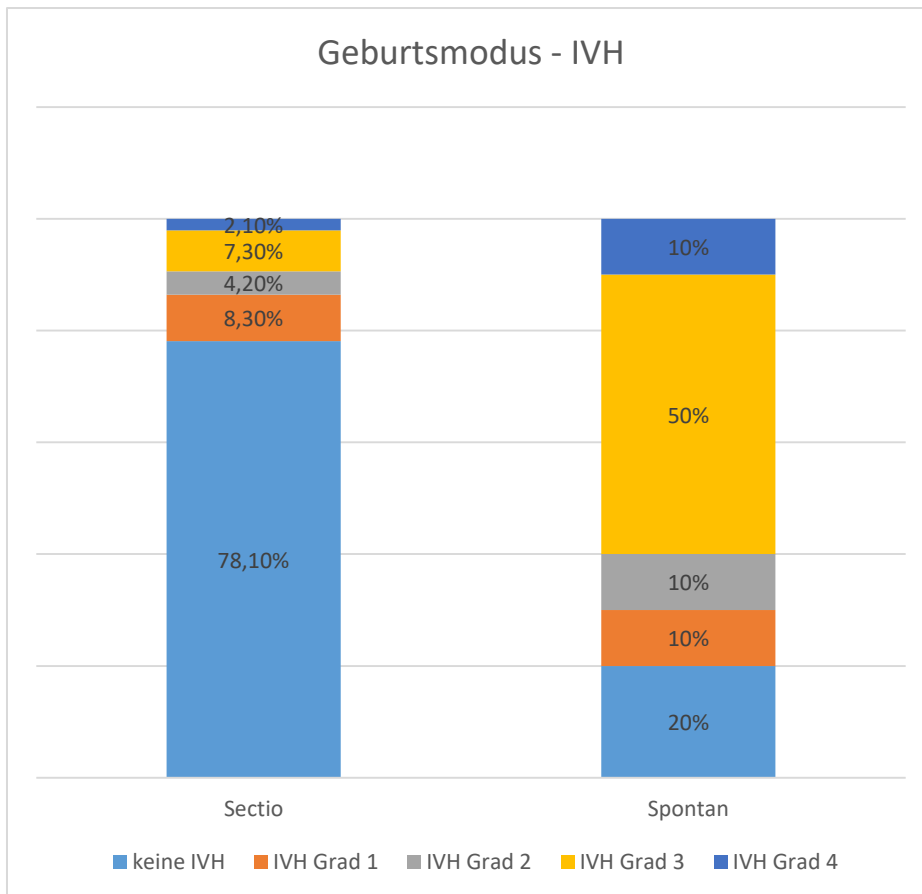
	<u>Spontan</u>		<u>Sectio</u>		<u>Test</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>ja</u>	<u>nein</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>		
<b><u>Fehlbildungen</u></b>	10% (n=1)	90% (n=9)	10,4% (n=10)	89,6% (n=86)	Fisher's Exact	0,6828
<b><u>BPD</u></b>	60% (n=6)	40% (n=4)	46,8% (n=44)	53,2% (n=50)	Fisher's Exact	0,2988
<b><u>ROP</u></b>	60% (n=6)	40% (n=4)	47,9% (n=46)	52,1% (n=50)	Fisher's Exact	0,4459
<b><u>IVH</u></b>	80% (n=8)	20% (n=2)	21,9% (n=21)	78,1% (n=75)	Fisher's Exact	0,0004
<b><u>NEC</u></b>	20% (n=2)	80% (n=8)	4,2% (n=4)	95,8% (n=92)	Fisher's Exact	0,0983
<b><u>Asphyxie</u></b>	0%	100% (n=10)	5,2% (n=5)	94,8% (n=91)	Fisher's Exact	1,0000
<b><u>Sepsis</u></b>	50% (n=5)	50% (n=5)	22,9% (n=22)	77,1% (n=74)	Fisher's Exact	0,1187
<b><u>Pneumonie</u></b>	10% (n=1)	90% (n=9)	2,1% (n=2)	97,9% (n=94)	Fisher's Exact	0,2594
<b><u>Entlassung inkl. Sauerstoff</u></b>	20% (n=2)	80% (n=8)	13,5% (n=13)	86,5% (n=83)	Fisher's Exact	0,6309
<b><u>Mortalität</u></b>	20% (n=2)	80% (n=8)	11,5% (n=11)	88,5% (n=85)	Fisher's Exact	0,3538
<b><u>Neurologisches Defizit</u></b>	80% (n=8)	20% (n=2)	21,9% (n=21)	78,1% (n=75)	Fisher's Exact	0,0006

Geburtsmodus – Fehlbildungen: 89,6% der Frühgeborenen, die per Sectio zur Welt kamen, wiesen keine Fehlbildungen auf. Auch bei den spontan Geborenen hatten die Meisten mit 90% keine Fehlbildungen. Mit einem  $p=0,6828$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten von Fehlbildungen.

Geburtsmodus – BPD: Kinder, die per Sectio zur Welt kamen hatten in 53,2% der Fälle keine, in 34% der Fälle eine moderate und in 12,8% der Fälle eine schwere BPD. Bei den spontan Geborenen waren es im Vergleich 40%, 60% und 0%. Es trat keine signifikante Korrelation zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer BPD auf ( $p=0,2988$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Geburtsmodus – ROP: Insgesamt litten weniger Kinder ( $n=46$ ; 47,9%), die durch eine Sectio geboren wurden, unter einer ROP als Kinder ( $n=6$ ; 60%) die spontan zur Welt kamen. Es bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer ROP ( $p=0,4459$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Geburtsmodus – IVH: 96 (90,6%) Kinder kamen per Sectio zur Welt. Davon hatte der größte Anteil ( $n=75$ ; 78,1%) keine IVH (Abb. 6). 10 (9,4%) wurden spontan geboren. Von diesen Kindern hatten lediglich 2 (20%) keine IVH. Kinder, die spontan zur Welt kamen, wiesen ein signifikant höheres Risiko für eine IVH als Kinder, die per Sectio geboren wurden ( $p=0,0004$ ) (Fisher's-Exact-Test).



*Abb. 6. Auftreten einer IVH in Abhängigkeit vom Geburtsmodus*

Geburtsmodus – NEC: Von den 96 (90,6%) Kindern, die per Sectio zur Welt kamen, hatten 92 (95,8%) keine NEC. Von den 10 (9,4%) spontan geborenen Kindern hatten 8 (80%) keine NEC. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren ( $p=0,0983$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Geburtsmodus – Asphyxie: Alle zehn (100%) spontan geborene Kinder hatten keine Asphyxie. Bei den Frühgeborenen, die per Sectio zur Welt kamen, hatten 94,8% keine Asphyxie. Mit einem  $p=1,0000$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer Asphyxie.

Geburtsmodus – Sepsis: Bei den spontan Geborenen hatten genau 50% eine Sepsis. Im Vergleich dazu litten lediglich 22,9% der Kinder, die per Sectio zur Welt kamen unter einer

Sepsis. Es konnte keine signifikante Korrelation ( $p=0,1187$ ) (Fisher's-Exact-Test) zwischen der Geburtsart und dem Auftreten einer Sepsis gefunden werden.

Geburtsmodus – Pneumonie: Die Mehrheit ( $n=94$ ; 97,9%) der Kinder, die per Sectio zur Welt kamen, und der spontan geborenen Kindern ( $n=9$ ; 90%) wiesen keine Pneumonie auf. Zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer Pneumonie bestand kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,2594$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Geburtsmodus – Sauerstoffbedarf bei Entlassung: Sowohl bei den spontan Geborenen (80%) als auch bei den Kindern, die per Sectio (86,5%) zur Welt kamen, konnten die Meisten ohne Sauerstoff nach Hause entlassen werden. Mit einem  $p=0,6309$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Sauerstoffbedarf bei Entlassung.

Geburtsmodus – Mortalität: Lediglich 11,5% der Kinder, die per Sectio geboren wurden verstarben. Bei den spontan Geborenen waren es im Vergleich dazu 20%. Weiter fehlte eine signifikante Korrelation ( $p=0,3538$ ) (Fisher's-Exact-Test) zwischen dem Geburtsmodus und der Mortalität.

Geburtsmodus – Intubationstage: Mit einem  $p=0,4394$  (Kruskal-Wallis-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang.

Geburtsmodus – Neurologisches Defizit: 78,1% ( $n=75$ ) der Kinder, die per Sectio und 20% ( $n=2$ ) der Kinder, die spontan zur Welt gebracht wurden hatten kein neurologisches Defizit. Im Vergleich dazu hatten die meisten Frühgeborenen, die spontan geboren wurden ein neurologisches Defizit (80%). Ein neurologisches Defizit trat somit häufiger innerhalb der Gruppe spontan entbundener Frühgeborener auf. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ( $p=0,0006$ ) (Fisher's-Exact-Test).

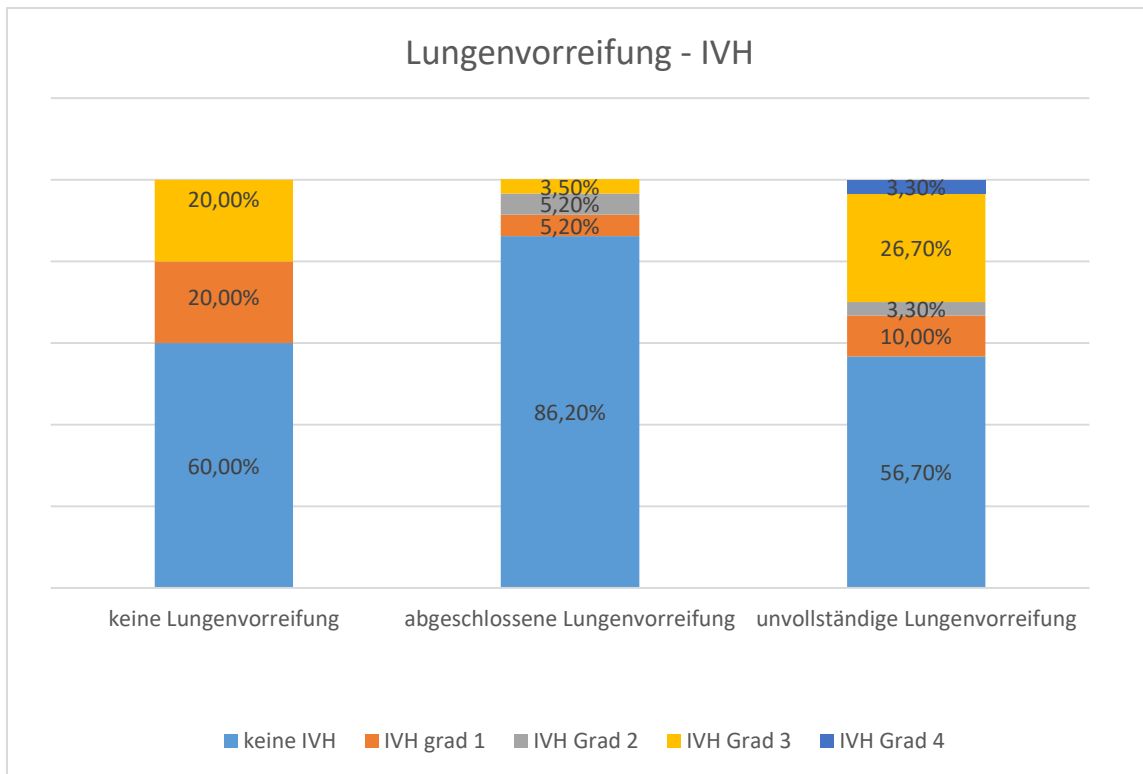
### 3.9 Einfluss einer Lungenvorreifung auf das Outcome

Lungenvorreifung – Fehlbildungen: Insgesamt hatten 82 (88,2%) der Kinder keine Fehlbildungen. Davon war bei 53 (64,6%) die Lungenvorreifung abgeschlossen, bei 26 (31,7%) die Lungenreife unvollständig und bei 3 (3,7%) fehlte die Lungenvorreifung komplett. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten von Fehlbildungen ( $p=0,0892$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Lungenvorreifung – BPD: In den meisten Fällen lag sowohl bei abgeschlossener (50,9%) als auch bei unvollständiger (56,7%) Lungenvorreifung keine BPD vor. Bei Kindern ohne Lungenvorreifung trat in 60% der Fälle eine moderate und jeweils in 20% der Fälle eine schwere oder keine BPD auf. Mit einem  $p=0,2814$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer BPD.

Lungenvorreifung – ROP: Bei abgeschlossener (53,5%) sowie unvollständiger (53,3%) Lungenvorreifung trat in den meisten Fällen keine ROP auf. Bei Kindern ohne Lungenvorreifung lag in 60% der Fälle eine ROP Grad II und in jeweils 20% der Fälle eine ROP Grad I und III vor. Weiter gab es keine signifikante Korrelation ( $p=0,0751$ ) (Fisher's-Exact-Test) zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer ROP.

Lungenvorreifung – IVH: Bei 50 (86,2%) Kindern mit abgeschlossener Lungenvorreifung, bei 17 (56,7%) Kindern mit unvollständiger Lungenvorreifung und bei 3 (60%) Kindern ohne Lungenvorreifung trat keine IVH auf (Abb. 7). Bei abgeschlossener Lungenvorreifung trat eine IVH am seltensten auf. Der Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer IVH war signifikant ( $p=0,0090$ ) (Fisher's-Exact-Test).



*Abb. 7. Auftreten einer IVH in Abhängigkeit von der Lungenvorreifung*

Lungenvorreifung – NEC: Bei abgeschlossener (96,6%), unvollständiger (90%) und fehlender (100%) Lungenvorreifung trat in den meisten Fällen keine NEC auf. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer NEC ( $p=0,4968$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Lungenvorreifung – Asphyxie: Auch hier zeigte sich sowohl bei fehlender (80%) als auch bei unvollständiger (96,7%) und abgeschlossener (94,8%) Lungenvorreifung am Häufigsten keine zusätzliche Asphyxie. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer Asphyxie gezeigt werden ( $p=0,3677$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Lungenvorreifung – Sepsis: Bei abgeschlossener (74,1%) und unvollständiger (73,3%) Lungenvorreifung lag häufiger keine Sepsis vor. Bei fehlender Lungenvorreifung trat in 60% der Fälle eine Sepsis auf. Es bestand weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer Sepsis ( $p=0,3057$ ) (Fisher's-Exact-Test).



Lungenvorreifung – Pneumonie: Sowohl bei fehlender (100%) als auch bei unvollständiger (96,7%) und abgeschlossener (96,6%) Lungenvorreifung lag in den meisten Fällen keine Pneumonie vor. noch zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer Pneumonie ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Lungenvorreifung – Sauerstoffbedarf bei Entlassung: Insgesamt wurden mehr Kinder ( $n=51$ ; 87,9%) mit abgeschlossener Lungenvorreifung ohne Sauerstoff entlassen als mit Sauerstoff ( $n=7$ ; 12,1%; Abb. 8). Auch bei den Kindern mit unvollständiger Lungenvorreifung konnten mehr ( $n=27$ ; 90%) ohne Sauerstoff entlassen werden. Bei den Kindern, die keine Lungenvorreifung erhalten hatten, hatten 60% ( $n=3$ ) einen Sauerstoffbedarf nach der Entlassung und 40% ( $n=2$ ) wurden ohne zusätzlichen Sauerstoff entlassen. Der Unterschied in der Häufigkeit des Sauerstoffbedarfs bei der Entlassung war in den Gruppen signifikant ( $p=0,0301$ ) (Fisher's-Exact-Test).

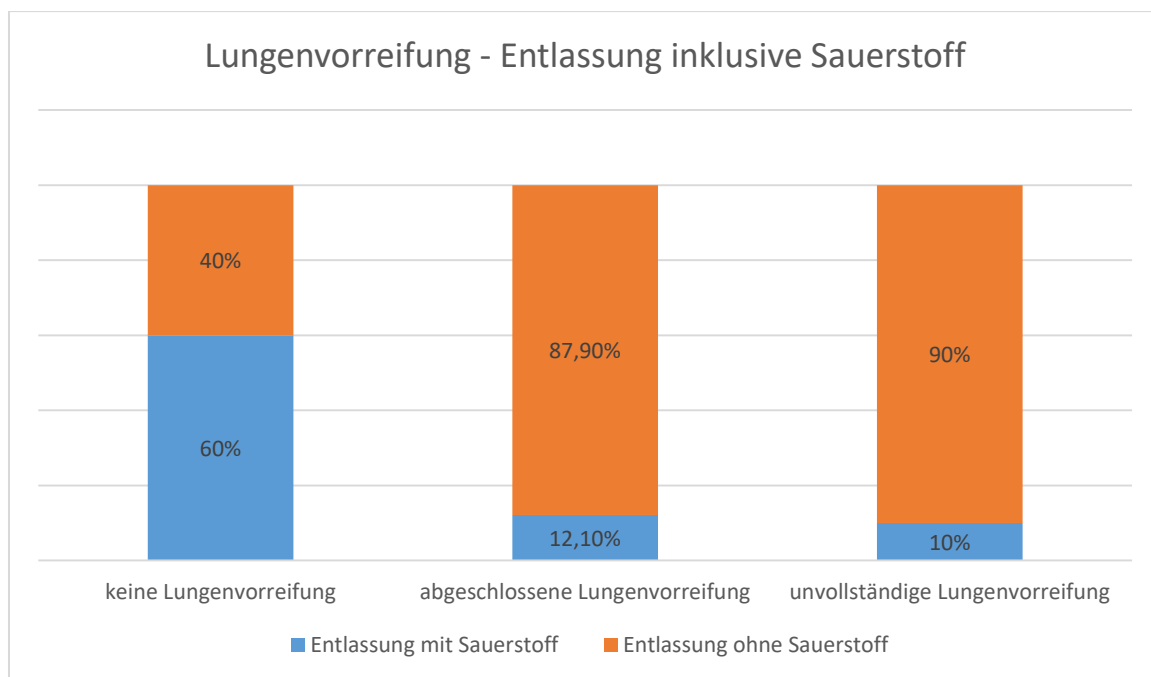


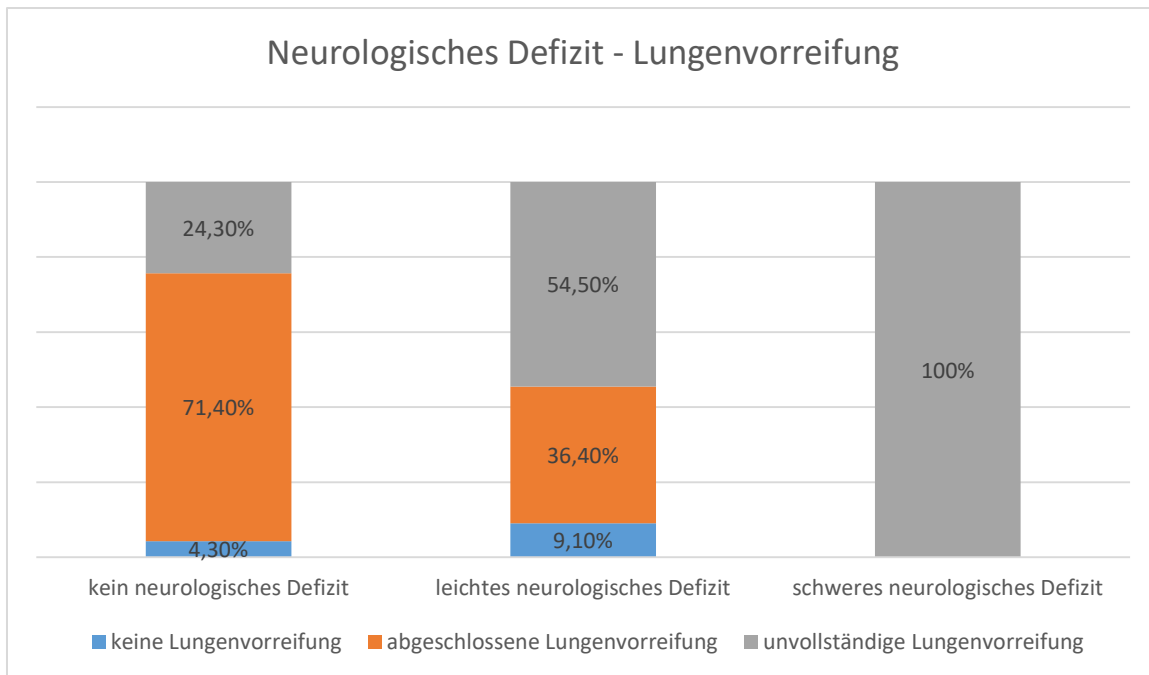
Abb. 8. Sauerstoffbedarf bei Entlassung in Abhängigkeit von der Lungenvorreifung

Lungenvorreifung – Mortalität: Die Mehrheit der Kinder, sowohl mit abgeschlossener Lungenvorreifung ( $n=53$ ; 91,4%), als auch mit unvollständiger ( $n=25$ ; 83,3%) oder keiner

Lungenvorreifung (n=4; 80%), überlebten. Es bestand somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern ( $p=0,3071$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Lungenvorreifung – Intubationstage: Kinder mit fehlender Lungenvorreifung wurden im Mittel 55,4 Tage intubiert, Kinder mit abgeschlossener bzw. unvollständiger Lungenvorreifung dagegen 15,28 bzw. 26,20 Tage intubiert. Die Anzahl der Intubationstage nahm bei zunehmender Lungenvorreifung ab. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant ( $p=0,1118$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

Lungenvorreifung – Neurologisches Defizit: Kein neurologisches Defizit trat bei 4,3% (n=3) der Kinder ohne, bei 71,4% (n=50) mit abgeschlossener und bei 24,3% (n=17) mit unvollständiger Lungenvorreifung auf (Abb. 9). Bei einem leichten neurologischen Defizit waren es 9,1% (n=2), 36,4% (n=8) und 54,5% (n=12). Ein schweres neurologisches Defizit trat nur bei Kindern mit unvollständiger Lungenvorreifung auf (100). Die Lungenvorreifung scheint einen protektiven Einfluss auf das Entstehen eines neurologischen Defizits zu haben. Bei einer abgeschlossenen Lungenvorreifung wiesen signifikant mehr Kinder kein neurologisches Defizit auf, als bei einer unvollständigen Lungenvorreifung oder bei keiner Lungenvorreifung ( $p=0,0080$ ) (Fisher's-Exact-Test).



*Abb. 9. Auftreten schwerer und leichter neurologischer Defizite bei fehlender / unvollständiger oder abgeschlossener Lungenvorreifung*

### **3.10 Einfluss des Auftretens einer Plazentapathologie auf das Outcome**

**Plazentapathologie – Endpunkte:** Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Plazentapathologie und den folgenden Endpunkten: Fehlbildungen ( $p=0,1075$ ) (Fisher's-Exact-Test), BPD ( $p=0,7582$ ) ( $\chi^2$ -Test), ROP ( $p=0,6438$ ) (Fisher's-Exact-Test), IVH ( $p=0,0868$ ) (Fisher's-Exact-Test), NEC ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), Asphyxie ( $p=0,0617$ ) (Fisher's-Exact-Test), Sepsis ( $p=0,8515$ ) (Fisher's-Exact-Test), Pneumonie ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), Sauerstoffbedarf bei Entlassung ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), Mortalität ( $p=1,0000$ ), Anzahl der Intubationstage ( $p=0,3252$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

**Plazentapathologie – IVH:** Bei den meisten Kindern ( $n=78$ ; 88,6%) ohne IVH war die Plazenta ohne pathologischen Befund. 33,3% der Kinder mit IVH Grad I wiesen eine Plazentapathologie auf. Bei einer IVH Grad II waren es 20% und bei einer IVH Grad III 8,3%. Lediglich bei einer IVH grad IV war der Anteil an Kindern mit Plazentapathologie (66,7%) größer als ohne (33,3%). Ein signifikanter Zusammenhang besteht nicht ( $p=0,0868$ ) (Fisher's-Exact-Test).

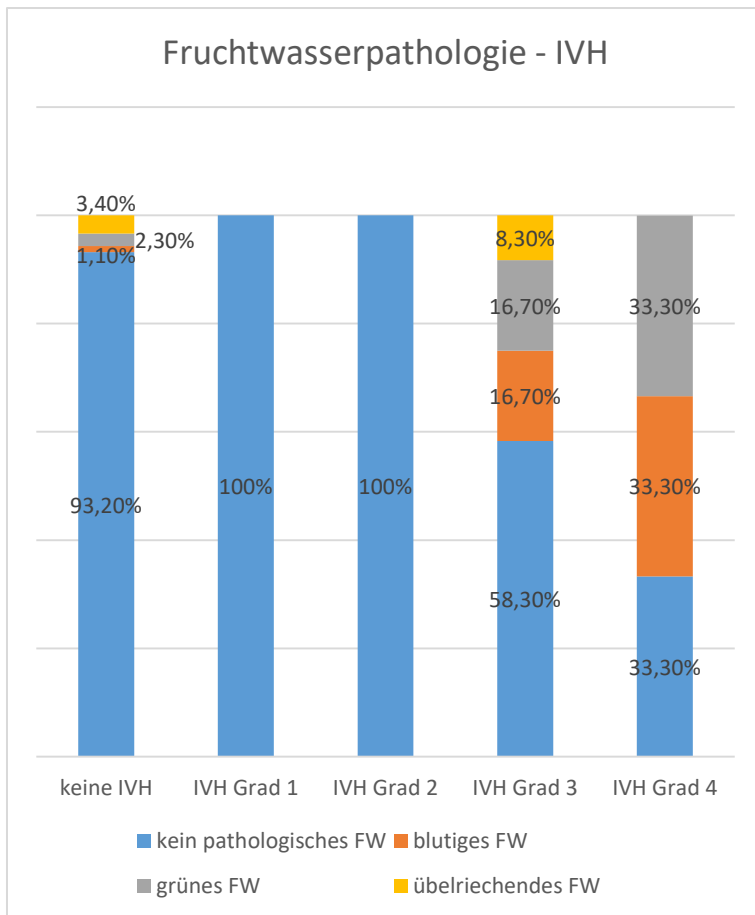
Plazentapathologie – Neurologisches Defizit: Die meisten Kinder ohne Plazentapathologie wiesen auch kein neurologisches Defizit auf (88,6%). Mit einem  $p=0,0623$  (Fisher's-Exact-Test) bestand kein Zusammenhang zwischen einer Plazentapathologie und dem Auftreten eines neurologischen Defizites.

### **3.11 Einfluss des Auftretens einer Fruchtwasserpathologie auf das Outcome**

Fruchtwasserpathologie – Endpunkte: Für folgende Größen bestand kein signifikanter Zusammenhang mit einer Fruchtwasserpathologie: Fehlbildungen ( $p=0,0656$ ) (Fisher's-Exact-Test), BPD ( $p=0,5175$ ) (Fisher's-Exact-Test), ROP ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), NEC ( $p=0,5148$ ) (Fisher's-Exact-Test), Asphyxie ( $p=0,5148$ ) (Fisher's-Exact-Test), Sepsis ( $p=0,1741$ ) (Fisher's-Exact-Test), Pneumonie ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), Sauerstoffbedarf bei Entlassung ( $p=0,2139$ ) (Fisher's-Exact-Test), Mortalität ( $p=0,4640$ ) (Fisher's-Exact-Test), Anzahl der Intubationstage ( $p=0,2316$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

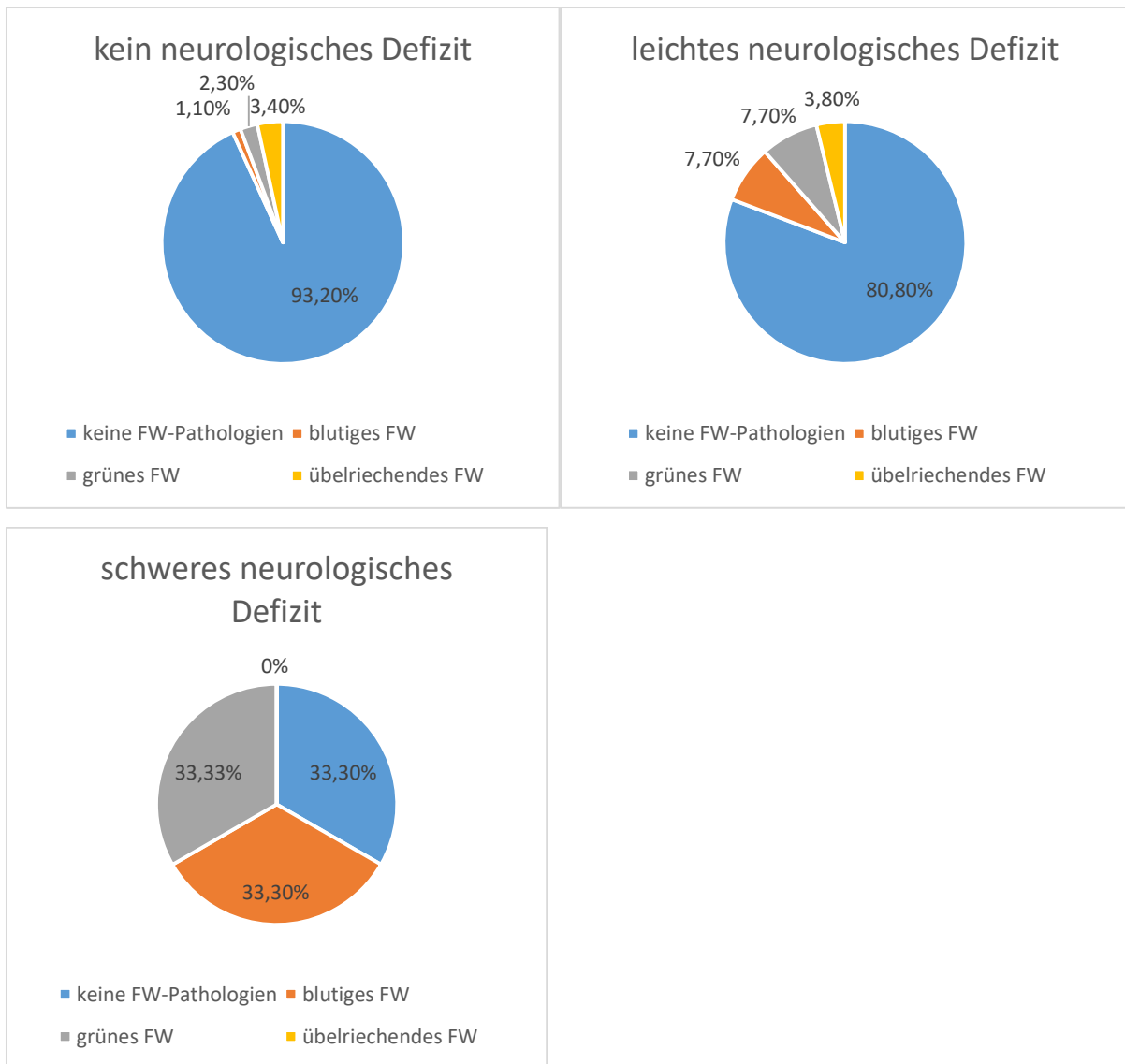
Fruchtwasserpathologie – Fehlbildungen: 90,4% ( $n=94$ ) der Kinder ohne Fruchtwasserpathologie wiesen keine Fehlbildungen auf. Die Hälfte der Frühgeborenen mit leichten Fehlbildungen wies eine Fruchtwasserpathologie auf. Bei schweren Fehlbildungen waren es 25% und bei letalen Fehlbildungen 0%. Kinder mit unauffälligem Fruchtwasser hatten signifikant weniger Fehlbildungen ( $p=0,0480$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Fruchtwasserpathologie – IVH: 82 (93,2%) der Kinder ohne Fruchtwasserpathologie wiesen keine IVH auf (Abb. 10). Die Anzahl der Frühgeborenen mit Fruchtwasserpathologie nahm beim Auftreten einer schweren IVH (Grad III bzw. IV) im Vergleich zu einer leichten IVH (Grad I bzw. II) zu. Dieser Zusammenhang war signifikant ( $p=0,0072$ ) (Fisher's-Exact-Test).



*Abb. 10. Auftreten der IVH Grad I bis IV in Abhängigkeit von der Fruchtwasserpathologie*

**Fruchtwasserpathologie – Neurologisches Defizit:** Kein neurologisches Defizit lag bei 1,1% (n=1) der Kinder mit blutigem, bei 2,3% (n=2) der Kinder mit grünem, bei 93,2% (n=82) der Kinder mit unauffälligem und bei 3,4% (n=3) der Kinder mit übelriechendem Fruchtwasser vor (Abb. 11). Bei unauffälligem Fruchtwasser lagen signifikant seltener neurologische Defizite vor als bei Fruchtwasserpathologien ( $p=0,0088$ ) (Fisher's-Exact-Test).



*Abb. 11. Auftreten schwerer und leichter neurologischer Defizite in Abhängigkeit von der Fruchtwasserpathologie (FW)*

### 3.12 Einfluss des Auftretens eines vorzeitigen Blasensprungs auf das Outcome

Tab. 9: Einfluss des Auftretens eines vorzeitigen Blasensprungs auf das Outcome

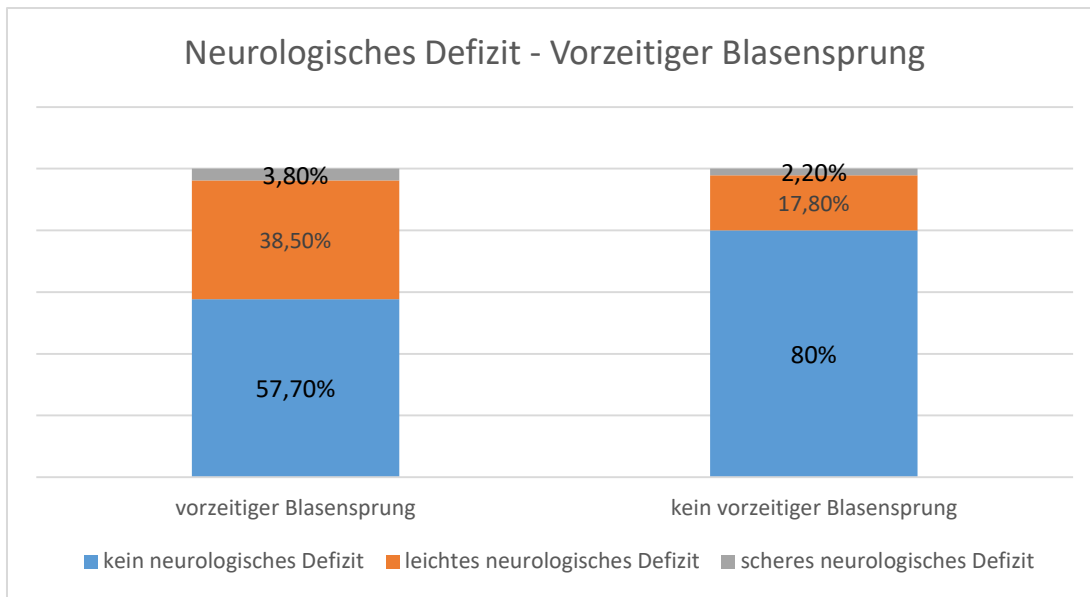
	<u>Vorzeitiger Blasensprung</u>		<u>Kein vorzeitiger Blasensprung</u>		<u>Test</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>ja</u>	<u>nein</u>	<u>ja</u>	<u>nein</u>		
<u>Fehlbildungen</u>	11,5% (n=3)	88,5% (n=23)	11,1% (n=10)	88,9% (n=80)	Fisher's Exact	1,0000
<u>BPD</u>	52% (n=13)	48% (n=12)	41,6% (n=37)	58,4% (n=52)	Chi <sup>2</sup> -Test	0.4349
<u>ROP</u>	46,1% (n=12)	53,9% (n=14)	44,4% (n=40)	55,6% (n=50)	Fisher's Exact	0,8498
<u>IVH</u>	42,3% (n=11)	57,7% (n=15)	20% (n=18)	80% (n=72)	Fisher's Exact	0,0067
<u>NEC</u>	7,7% (n=2)	92,3% (n=24)	4,4% (n=4)	95,6% (n=86)	Fisher's Exact	0,6149
<u>Asphyxie</u>	3,9% (n=1)	96,1% (n=25)	5,6% (n=5)	94,4% (n=85)	Fisher's Exact	1,0000
<u>Sepsis</u>	30,8% (n=8)	69,2% (n=18)	20% (n=18)	80% (n=72)	Chi <sup>2</sup> -Test	0,2461
<u>Pneumonie</u>	0%	100% (n=26)	3,3% (n=3)	96,7% (n=87)	Fisher's Exact	1,0000
<u>Entlassung inkl. Sauerstoff</u>	3,8% (n=1)	96,2% (n=25)	15,6% (n=14)	84,4% (n=76)	Fisher's Exact	0,1846
<u>Mortalität</u>	15,4% (n=4)	84,6% (n=22)	21,1% (n=19)	78,9% (n=71)	Chi <sup>2</sup> -Test	0,5189
<u>Neurologisches Defizit</u>	42,3% (n=11)	57,7% (n=15)	20% (n=18)	80% (n=72)	Fisher's Exact	0,0413
<u>Intubationstage</u>	<u>Mittelwert</u>		<u>Mittelwert</u>			
	5		8		Kruskal-Wallis	0,0763

Vorzeitiger Blasensprung – Endpunkte: Für folgende Größen bestand kein signifikanter Zusammenhang mit einem vorzeitigem Blasensprung: Fehlbildungen ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), BPD ( $p=0,4296$ ) ( $\chi^2$ -Test), ROP ( $p=0,8498$ ) (Fisher's-Exact-Test), NEC ( $p=0,6149$ ) (Fisher's-Exact-Test), Asphyxie ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), Sepsis ( $p=0,2878$ ) ( $\chi^2$ -Test), Pneumonie ( $p=1,0000$ ) (Fisher's-Exact-Test), Sauerstoffbedarf bei Entlassung ( $p=0,1846$ ) (Fisher's-Exact-Test), Mortalität ( $p=0,5907$ ) ( $\chi^2$ -Test), Anzahl der Intubationstage ( $p=0,7824$ ) (Kruskal-Wallis-Test).

Vorzeitiger Blasensprung – IVH: Von den Frühgeborenen, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung vorlag (22,4%;  $n=26$ ) hatten 3,9% ( $n=1$ ) eine IVH Grad I, 15,4% ( $n=4$ ) eine IVH Grad II, 19,2% ( $n=5$ ) eine IVH Grad III und 3,9% ( $n=1$ ) eine IVH Grad IV. Bei den Kindern ohne vorzeitigem Blasensprung (77,6%;  $n=90$ ) waren es 8,9% ( $n=8$ ), 1,1% ( $n=1$ ), 7,8% ( $n=7$ ) und 2,2% ( $n=2$ ). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass bei vorzeitigem Blasensprung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer IVH erhöht ist ( $p=0,0067$ ) (Fisher's-Exact-Test).

Vorzeitiger Blasensprung – Neurologisches Defizit: Kein neurologisches Defizit trat bei 57,7% ( $n=15$ ) der Frühgeborenen bei vorzeitigem und bei 80% ( $n=72$ ) der Kinder bei einem Blasensprung  $<12$  h vor der Geburt auf (Abb. 12). Bei einem Blasensprung  $<12$  h vor der Geburt wiesen Kinder signifikant seltener ein neurologisches Defizit auf als bei vorzeitigem Blasensprung ( $p=0,0413$ ) (Fisher's-Exact-Test).





*Abb. 12. Auftreten schwerer und leichter neurologischer Defizite in Abhängigkeit von dem Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs*

## **4 Diskussion**

Die Überlebensrate und das Outcome von ELBW-Frühgeborenen hat sich in den vergangenen Jahrzehnten dank des technologischen Fortschrittes in der neonatologischen Intensivmedizin deutlich verbessert <sup>[225]</sup>. Aufgrund der Vielzahl der potentiell auftretenden, variabel verlaufenden Erkrankungen bei Frühgeborenen ist die Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit und des Outcomes im Einzelfall schwierig. Dank der diagnostischen Möglichkeiten können die Erkrankungen oftmals früh erkannt und eine Therapie eingeleitet werden. Bei drohender Frühgeburtlichkeit ist es sinnvoll, eine spezialisierte Klinik aufzusuchen. Daten belegen, dass ein pränataler Transport in ein Perinatalzentrum Level I mit einem besseren Outcome für das Frühgeborene assoziiert ist <sup>[328-330]</sup>. Für den Therapieentscheid sind auch postpartale Parameter relevant.

In die vorliegende Studie wurden 117 ELBW-Frühgeborene eingeschlossen, die von 2009–2014 in der Universitätsmedizin in Mannheim geboren wurden. Ziel war es, postpartale Parameter zu definieren, die das Outcome der Kinder vorhersagen. Weiter sollten die Ergebnisse mit internationalen Daten verglichen werden.

### **4.1 Erwartetet Ergebnisse**

#### **Gestationsalter und Outcome**

Wir hatten erwartet, dass Frühgeborene mit einem niedrigeren Gestationsalter häufiger unter den typischen Frühgeborenenenerkrankungen wie NEC, ROP, BPD und IVH leiden als Kinder mit höherem Gestationsalter. Diese Annahme konnte in der vorliegenden Studie nur bezogen auf das Auftreten einer ROP oder NEC bestätigt werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer BDP oder IVH zeigte sich nicht. Aufgrund der unzureichenden Surfactantproduktion vor der 28. SSW war darüber hinaus anzunehmen, dass Kinder, die vor der 28. SSW zur Welt kamen, häufiger mit einem zusätzlichen Sauerstoffbedarf entlassen wurden und mehr Intubationstage benötigten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich jedoch nur zwischen dem gestationsalter

und der Anzahl an Intubationstagen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einem niedrigeren Gestationsalter eine höhere Mortalität aufweisen, als Frühgeborene mit höherem Gestationsalter.

### **Geburtsgewicht und Outcome**

Die Annahme, dass bei Abnahme des Geburtsgewichts die Mortalität steigt, wurde ebenfalls verifiziert. Das Gleiche gilt für die Korrelation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und dem Auftreten einer BPD. Zwischen dem Auftreten einer ROP, IVH oder NEC konnte kein Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht des Kindes gezeigt werden. Auch die Zahl der Intubationstage stieg erwartungsgemäß bei niedrigerem Geburtsgewicht an. Ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Sauerstoffbedarf bei der Entlassung zeigte sich nicht.

### **Lungenvorreifung und Outcome**

Die Surfactantproduktion durch das pulmonale Epithel beginnt zwischen der 25. und 26. SSW. Erst ab der 28.–30. SSW reicht sie für das eigenständige Überleben des Kindes aus. Die darauf beruhende Annahme, dass bei Kindern mit fehlender oder unvollständiger Lungenvorreifung eine BPD häufiger auftritt als bei Kindern mit abgeschlossener Lungenvorreifung, konnte nicht bestätigt werden. Dagegen wurden Kinder mit fehlender oder unvollständiger Lungenvorreifung erwartungsgemäß häufiger mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf entlassen. Ein Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und der Anzahl an Intubationstagen zeigte sich hingegen nicht.

## **BPD**

In der vorliegenden Untersuchung litten 44,9% der Kinder an einer BPD. In der EpiCure-Studie waren 68% der überlebenden Frühgeborenen der 22.–26. SSW davon betroffen. Die Häufigkeit einer moderaten BPD war mit 74,2% deutlich höher als in der EpiCure-Studie (39%). Die Definition einer moderaten BPD war in der EpiCure-Studie, anders als in der hier vorliegenden Studie, nicht an eine Mindestanzahl an Tagen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf geknüpft. In der EpiCure-Studie hatten die Kinder dagegen häufiger eine schwere BPD als in der vorliegenden Studie (61% vs. 25,8%). Die Neonatologie der Universitätsmedizin Mannheim ist unter Anderem auf respiratorische Erkrankungen spezialisiert, so dass durch die langjährige Erfahrung und Therapieoptimierung die Häufigkeit schwerer BPDs reduziert werden kann<sup>[331]</sup>.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien beruhen nicht auf dem unterschiedlich häufigen Einsatz von Maßnahmen der Lungenvorreifung (EpiCure-Studie 83%; vorliegenden Studie 80,6%). Zudem bestand in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und dem Auftreten einer BPD ( $p=0,2814$ ). Weiter ist das Level der an der EpiCure-Studie teilnehmenden Kliniken nicht bekannt<sup>[331]</sup>. Die Daten der vorliegenden Studie stammen aus einem Perinatalzentrum Level 1 mit optimalen Voraussetzungen zur Frühgeborenenbetreuung. Wenn die Daten der EpiCure-Studie teilweise aus Kliniken mit niedrigerem Level stammen, wäre dies eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die geringere Häufigkeit einer schweren BPD in der vorliegenden Studie.

In der Neonatalerhebung Baden-Württemberg hatten 29,6% der Kinder <24. SSW, 35,5% der Kinder zwischen der 24. und 25. SSW und 18,2% der Kinder der 26. und 27. SSW eine BPD<sup>[209]</sup>. Im Vergleich dazu waren in der vorliegenden Studie bei 14,3% der Kinder <24. SSW, 61,9% der Kinder zwischen der 24. und 25. SSW und 43,9% der Kinder der 26. und 27. SSW betroffen. Wir konnten jedoch keine Signifikanz nachweisen. Die unterschiedlichen Häufigkeiten in den beiden Erhebungen könnten auch wieder an der sehr kleinen Fallzahl der hier vorliegenden Studie liegen.

In der Studie der „Office for National Statistics, Gestation-specific infant mortality in England and Wales“ litten 40% der überlebenden Frühgeborenen an einer BPD <sup>[332]</sup>. In der vorliegenden Studie waren 44,9% betroffen. In der Studie von *Farstad et al.* wurden 7% der überlebenden Frühgeborenen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf nach Hause entlassen. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Studie (5,9%). In der Studie von *Farstad et al.* und in der vorliegenden Studie litten männliche Frühgeborene häufiger unter einer BPD als weibliche (*Farstad et al.* 63,3% vs. 36,6% <sup>[333]</sup>; vorliegende Studie 51,6% vs. 32,7%). Mit einem  $p=0,0667$  konnten wir keine Signifikanz nachweisen. Jedoch zeigte sich eine Tendenz. Eine mögliche Erklärung ist der Einfluss von Sexalhormonen, die entweder zur Pathogenese einer Erkrankung beitragen oder als protektive Faktoren wirken. Weiter beeinträchtigt Dihydrotestosteron, das im männlichen Fötus produziert wird, die Surfactantproduktion <sup>[333-335]</sup>. Durch Glukokortikoide regulierte epitheliale Kanäle spielen eine Rolle in der Reabsorption der Alveolarflüssigkeit nach der Geburt. Dieser Regulationsmechanismus scheint durch das Progesteron und Estradiol des weiblichen Fötus verbessert zu werden <sup>[333, 336]</sup>. Tierversuche belegen ein früheres Einsetzen der Surfactantproduktion bei weiblichen Föten <sup>[333, 337]</sup>.

In der Studie von *Farstad et al.* wie auch in der vorliegenden Studie ( $p=0,2814$ ) bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer pränatalen Lungenvorreifung mittels Kortikosteroiden und dem Auftreten einer BPD <sup>[333]</sup>. Dagegen sank in der Studie von *Borszewska-Kornacka et al.* die Inzidenz einer BPD bei einer durchgeführten Lungenvorreifung <sup>[338]</sup>. Wenn der protektive Effekt der Lungenvorreifung bei Kindern höheren Gestationsalters stärker ist <sup>[333]</sup>, könnte das unterschiedliche Gestationsalter der Kinder in den Studien (*Borszewska-Kornacka et al.*:  $\leq 32$  SSW; *Farstad et al.*:  $\leq 30$  SSW) die Ursache für diese Unterschiede sein <sup>[333, 338]</sup>. In der vorliegenden Studie wurden Kinder mit einem Gestationsalter zwischen der 22. und 32. SSW und einem Geburtsgewicht  $<1000$  g untersucht. Darüber hinaus bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer BPD ( $p=0,0048$ ). Daher könnte in der vorliegenden Studie der Einfluss des Geburtsgewichtes den protektive Effekt durch die Lungenvorreifung überlagert haben, so dass kein Zusammenhang zwischen der Lungenvorreifung und der Entstehung einer BPD nachweisbar war.

*Abassi et al.* konnten zeigen, dass eine pränatale Steroidbehandlung bei Frühgeborenen zwischen der 23. und 25. SSW die Mortalität senkt <sup>[339]</sup>. In der hier vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

## Überleben

Die Daten der EPICure-Studie zu den Überlebensraten von Frühgeborenen in Abhängigkeit von der Gestationswoche stimmen nur teilweise mit den vorliegenden Daten überein (EPICure-Studie vs. vorliegende Studie: 22. SSW 2% vs. 0%; 23. SSW 19% vs. 55,5%; 24. SSW: 40% vs. 86,6%; 25. SSW: 66% vs. 68,4%; 26. SSW: 77% vs. 81,8%) Große Unterschiede war in der 23. und 24. SSW erkennbar. Die Fallzahl der EPICure-Studie war mit 3133 Kindern deutlich größer als die der vorliegenden Studie. Die Validität von Erhebungen mit großer Fallzahl ist möglicherweise größer. Die großen Unterschiede bei der 23. und 24. SSW beruhen möglicherweise auf die extrem kleine Fallzahl der hier vorliegenden Studie. Eine weitere Ursache könnten die unterschiedlichen Versorgungslevel der beteiligten Kliniken (siehe oben) sein <sup>[331]</sup>. Bei potentiell niedrigeren Versorgungsstandards der an der EPICure-Studie beteiligten Kliniken wäre keine vergleichbare Therapie der Frühgeborenen gewährleistet, was die deutlich höheren Überlebensraten der Frühgeborenen zwischen der 23. und 24. SSW in der vorliegenden Studie erklären könnte. In der Epipage-, die EPIBEL- und in einer norwegischen Studie von *Markestad et al.* aus dem Jahr 2005 überlebten wie auch die vorliegende Studie keine Kinder, die in der 22 SSW geboren wurden. Alle Studien inklusive der vorliegenden Erhebung belegen, dass die Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit der Zunahme an Gestationswochen steigt <sup>[168, 331, 340-342]</sup>. Überlebende Kinder in der vorliegenden Studie hatten ein mittleres Gestationsalter von 26,6 SSW und verstorbene Kinder von 25,2 SSW.

In der Studie von *Pierre-Yves Ancel et al.* konnten nur 0,7% der Frühgeborenen, die vor der 24. SSW geboren wurden, lebend entlassen werden. In der vorliegenden Studie war der Anteil mit 0,4% vergleichbar. In den anderen Gestationsaltersklassen waren die Überlebensraten in der vorliegenden Studie vor allen Dingen bei Kindern mit niedrigem Gestationsalter höher 24. SSW: 66,7% vs. 31,2%, 25. SSW: 80% vs. 59,1%, 26. SSW: 70 vs. 75,3%, 27.–31. SSW: 93,2% vs.

93,6%) [343]. In der vorliegenden Studien waren die Überlebensraten der weiblichen (80,7%) und männlichen (79,6%) Frühgeborenen vergleichbar. *Upadhyay et al.* zeigten dagegen ein signifikant höheres Überleben weiblicher Frühgeborener (39,2% vs. 13,8%) [280]. Das schlechtere Überleben männlicher Frühgeborener könnte auf der Beeinträchtigung der Surfactantproduktion und die daraus resultierende langsamere Lungenreifung durch männliche Geschlechtshormone (siehe oben) beruhen [335]. Weiter belegen Studien eine stärkere Immunantwort bei Mädchen, wodurch die Inzidenz von infektiösen Erkrankungen geringer ist [344, 345].

### **Anzahl der Feten**

Wie die Neonatalerhebung 2009 von Baden-Württemberg zeigt, steigt die Mortalität mit der Anzahl der Feten. Beispielsweise verstarben 6,7% der Einlinge, 18,2% der Zwillinge und 33,3% der Drillinge mit einem Gestationsalter von 24–25 SSW [209]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist das häufig niedrigere Geburtsgewicht der Kinder bei Mehrlingsschwangerschaften. In der vorliegenden Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,0081$ ) zwischen dem Geburtsgewicht und der Mortalität. Ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Anzahl der Feten wurde nicht untersucht. In der vorliegenden Studie verstarben 17,4% der Einlinge, 25,9% der Zwillinge und 12,5% der Drillinge. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Feten und der Mortalität konnte nicht gezeigt werden. In der Neonatalerhebung wurden, anders als in der vorliegenden Studie, auch Mehrlinge mit einer letalen Fehlbildung in die Statistik aufgenommen [209]. Die Tatsache, dass die Todesursache dieser Frühgeborenen nicht bekannt ist, erschwert den Vergleich der Studien.

### **Intubation / Entlassung mit Sauerstoff**

Die Anzahl der überlebenden Kinder, die intubiert wurden, war in der EPICure-Studie (95%), und in der vorliegenden Studie (97,9%) vergleichbar. 4 der 23 (17,4%) Kinder mit moderater BPD zeigten in der vorliegenden Studie bei Entlassung einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf. In

der Epicure-Studie waren davon 36% betroffen. Bei den Frühgeborenen mit schwerer BPD war dieser Anteil mit 62,5% (vorliegende Studie) und 62% (EPICure-Studie) fast identisch <sup>[331]</sup>.

Kinder mit einem niedrigen Apgar-3-Wert wiesen in der hier vorliegenden Studie im Mittel weniger Intubationstage als Kinder mit einem hohen Apgar-3-Wert auf. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte die höhere Mortalität der Kinder mit niedrigeren Apgar-3-Werten sein.

## IVH

Sowohl in der EPICure-Studie als auch in der vorliegenden Untersuchung bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Auftreten einer IVH <sup>[331]</sup>. In der Neonatalerhebung und in der vorliegenden Studie fällt jedoch auf, dass die IVH-Inzidenz mit sinkendem Gestationsalter zunahm (Tab. 10) <sup>[209]</sup>. Eine mögliche Erklärung ist die Unreife des Gehirns und des Gefäßsystems bei geringem Gestationsalter <sup>[346]</sup>.

Tab. 10: Vergleich der IVH-Inzidenzen nach Gestationsalter – eigene Erhebung versus Neonatalerhebung<sup>[209]</sup>

		<u>&lt;24. SSW</u>	<u>24.–25. SSW</u>	<u>26.–27. SSW</u>	<u>28.–29. SSW</u>
<b><u>IVH Grad</u></b>	Vorliegende Studie	0%	12,5%	7,1%	6,5%
<b><u>I</u></b>	Neonatalerhebung	8,2%	8,1%	10,2%	9,8%
<b><u>IVH Grad</u></b>	Vorliegende Studie	0%	4,2%	9,5%	3,2%
<b><u>II</u></b>	Neonatalerhebung	12,2%	11,3%	6,1%	3,3%
<b><u>IVH Grad</u></b>	Vorliegende Studie	0%	12,5%	21,5%	0%
<b><u>III</u></b>	Neonatalerhebung	6,1%	8,1%	5,1%	2,2%
<b><u>IVH Grad</u></b>	Vorliegende Studie	0%	4,2%	4,8%	0%
<b><u>IV</u></b>	Neonatalerhebung	18,4%	9,4%	4,1%	2,2%

Eine mögliche Erklärung für die teilweise unterschiedlichen Daten könnte die Abhängigkeit der IVH-Diagnostik (Schädelsonographie) vom jeweiligen Untersucher sein.



## ROP

Auch bei der ROP nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Gestationsalter ab (Tab 11).

Tab. 11: Vergleich der ROP-Inzidenzen nach Gestationsalter – eigene Erhebung versus Neonatalerhebung <sup>[209]</sup>

		<u>&lt;24. SSW</u>	<u>24.–25. SSW</u>	<u>26.–27. SSW</u>	<u>28.–29.SSW</u>
<b><u>ROP</u></b>	Vorliegende Studie	0%	21,7%	16,7%	16,1%
<b><u>Grad I</u></b>	Neonatalerhebung	15,6%	22,5%	20,6%	17,8%
<b><u>ROP</u></b>	Vorliegende Studie	0%	39,2%	23,8%	12,9%
<b><u>Grad II</u></b>	Neonatalerhebung	25%	20,3%	12,4%	4,6%
<b><u>ROP</u></b>	Vorliegende Studie	0%	17,4%	9,5%	3,2%
<b><u>Grad III</u></b>	Neonatalerhebung	40,6%	20,3%	7,1%	1,7%
<b><u>ROP</u></b>	Vorliegende Studie	0%	0%	0%	0%
<b><u>Grad IV</u></b>	Neonatalerhebung	6,3%	1,4%	0%	0%

Auch hier könnte die Unreife des Organsystems die Ursache für die höhere ROP-Inzidenz bei niedrigem Gestationsalter darstellen (p=0,0248).

## NEC

In der Studie von *Younge et al.* konnte bei Frühgeborenen der 22.–24. SSW in 15% der Fälle eine NEC nachgewiesen werden <sup>[347]</sup>. In der vorliegenden Studie waren mit 15,4% vergleichbar viele Frühgeborene betroffen.

## Outcome insgesamt

*Ancel et al.* untersuchten, welchen Einfluss das Gestationsalter auf die Wahrscheinlichkeit nimmt, ohne schwere neonatale Erkrankungen (IVH Grad III und IV, ROP  $\geq$  Grad III, NEC, BPD) nach Hause entlassen zu werden. Wie auch in der vorliegenden Studie traf dies auf keines der

Kinder zu, die in der 23. SSW geboren wurden. Da das Risiko einer solchen Erkrankung bei einem niedrigeren Gestationsalter höher ist, ist es möglich dass diese Kinder alle vor der Entlassung verstarben <sup>[343]</sup>.

Tab 12: Vergleich der Entlassungsraten ohne schwerwiegende Erkrankung – eigene Erhebung versus der Studie von Ancel et al <sup>[343]</sup>

	<u>23. SSW</u>	<u>24. SSW</u>	<u>25. SSW</u>	<u>26. SSW</u>	<u>30.–31.SSW</u>
<b><u>Vorliegende Studie</u></b>	0%	0%	28,6%	9,1%	70%
<b><u>Ancel et al.</u></b>	0%	11,6%	30%	30,4%	51,2%

### **Lungenvorreifung**

2015 untersuchte eine kanadische Studie das Outcome von 6870 Frühgeborenen zwischen der 24. und 33. SSW in Abhängigkeit von der Lungenvorreifung. Dabei wurde zwischen einer unvollständigen (< 24 h vor Geburt, 21,4%) und einer fehlenden Lungenvorreifung (20,1%) unterschieden. Bei einer vollständigen Lungenvorreifung wurde nochmal unterschieden zwischen Verabreichung 1–7 Tage vor Geburt (39,6%) und Verabreichung mehr als 7 Tage vor Geburt (18,9%). Zur vereinfachten Vergleichbarkeit sind die Daten der vollständigen Lungenreife (1-7 Tage vor Geburt und mehr als 7 Tage vor Geburt) in den folgenden Abschnitten addiert worden. In der vorliegenden Studie wurde zwischen einer vollständigen (2 Zyklen, 64%), einer unvollständigen (1 Zyklus, 31,5%) und einer fehlenden Lungenvorreifung (3,4%) unterschieden <sup>[348]</sup>. In der vorliegenden Studie erhielten die Frühgeborenen deutlich häufiger eine partielle oder abgeschlossene Lungenvorreifung. Nur wenige (3,4%) erhielten keine Kortikosteroide.

Bei der Analyse der verstorbenen Kinder fiel auf, dass in der hier vorliegenden Studie lediglich 9,1% dieser Kinder keine Lungenvorreifung erhalten hatten; jeweils 45,5% der verstorbenen Frühgeborenen waren einer unvollständigen bzw. vollständigen Lungenvorreifung unterzogen worden. In der kanadischen Studie erhielten 8% der verstorbenen Kinder keine, 6% eine unvollständige und 8% eine vollständige Lungenvorreifung <sup>[348]</sup>. In einer japanischen Studie wurde lediglich zwischen durchgeführter und nicht durchgeführter Lungenvorreifung bei

Frühgeborenen <34. SSW unterschieden. Von den Kindern, die eine Lungenvorreifung erhielten sind 6,1% verstorben. 9% der Kinder ohne Lungenvorreifung verstarben <sup>[349]</sup>. Anders als in der vorliegenden Studie war der Anteil der verstorbenen Kinder ohne Lungenvorreifung tendenziell höher, als der der Kinder mit einer vollständigen bzw. unvollständigen Lungenvorreifung.

In der vorliegenden Studie mit Kindern der 24.–33. SSW wurde bei 54,8% der Kinder mit BPD eine vollständige, bei 28,6% eine unvollständige und bei 16,6% keine Lungenvorreifung durchgeführt. In der Studie von *Melamed et al.* wiesen im Vergleich dazu 11% der Kinder ohne Lungenvorreifung eine BPD auf. 15% bei einer unvollständigen und 28% bei einer abgeschlossenen Lungenvorreifung <sup>[348]</sup>. In der Studie von *Sasaki et al.* entwickelten 52,6% der Frühgeborenen ohne Lungenvorreifung und 56,8% der Frühgeborenen mit Lungenvorreifung ein RDS, was häufig zur Entwicklung einer BPD führt <sup>[349]</sup>. In allen drei Studien war der Anteil der Kinder mit BPD /RDS bei einer vollständigen bzw. unvollständigen Lungenvorreifung höher als bei Kindern, die keine Lungenvorreifung erhielten. Zu erwarten gewesen wäre, dass eine Lungenvorreifung das Risiko eine BPD zu entwickeln senkt. Eine mögliche Ursache für die Befunde ist, dass die Lungenreifung die Surfactantproduktion nur kurzzeitig fördert und diese Wirkdauer nicht ausreicht, die Entstehung einer BPD zu verhindern <sup>[348, 350]</sup>. Tabelle 13 zeigt den Zusammenhang der Lungenreifung mit weiteren Faktoren.

Tab. 13: Vergleich verschiedener Parameter in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lungenreifung – eigene Erhebung versus Vergleichsstudien

		<u>Vorliegende Studie</u>	<u>Melamed et al. [348]</u>	<u>Sasaki et al. [349]</u>
<b><u>IVH ≥ Grad III</u></b>				
<b><u>Lungen- reifung</u></b>	<b><u>vollständig</u></b>	3,4%	14%	12,2%
	<b><u>unvollständig</u></b>	30%	8%	
	<b><u>fehlend</u></b>	25%	19%	14,3%
<b><u>ROP ≥ Grad III</u></b>				
<b><u>Lungen- reifung</u></b>	<b><u>vollständig</u></b>	6,9%	8%	51,1%
	<b><u>unvollständig</u></b>	13,3%	7%	
	<b><u>fehlend</u></b>	3,4%	8%	57,8%
<b><u>NEC</u></b>				
<b><u>Lungen- reifung</u></b>	<b><u>vollständig</u></b>	3,4%	4%	1,6%
	<b><u>unvollständig</u></b>	10%	4%	
	<b><u>fehlend</u></b>	3,5%	4%	1,3%
<b><u>Apgar-2-Wert &lt; 4</u></b>				
<b><u>Lungen- reifung</u></b>	<b><u>vollständig</u></b>	3,4%	4%	
	<b><u>unvollständig</u></b>	3,3%	5%	
	<b><u>fehlend</u></b>	0%	7%	

In allen drei Studien bestand kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NEC und der Lungenvorreifung [348, 349]. Kinder mit einem Apgar-2-Wert < 4 erhielten in der vorliegenden Studie alle zumindest eine unvollständige Lungenvorreifung. Auch zwischen dem Apgar-2-Wert und der Durchführung einer Lungenvorreifung bestand kein eindeutiger Zusammenhang. In der hier vorliegenden Studie ist die Fallzahl an Kindern mit oben genannten Kriterien extrem gering. Ein Vergleich mit Studien mit weitaus größeren Fallzahlen ist daher nur bedingt aussagekräftig.

### **Geburtsmodus**

In der vorliegenden Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten eines neurologischen Defizits. Ein neurologisches Defizit trat weniger häufig bei Entbindungen mittels Sectio auf. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei einer Sectio viele Geburtskomplikationen, wie beispielsweise eine Hypoxie bei zu lange andauerndem Geburtsvorgang, umgangen werden können.

Man kann erkennen, dass die in der hier vorliegenden Arbeit erhobene Daten in vielen Fällen ähnlich zu denen aus Vergleichsstudien sind. Des Weiteren konnten einige signifikante Zusammenhänge zwischen Einfluss- und Outcomeparametern gezeigt werden. Einige erwartete Zusammenhänge ließen sich jedoch nicht signifikant nachweisen. Die Fallzahl in der hier vorliegenden Studie war sehr gering. Es wäre möglich, dass bei einer größeren Fallzahl unter Umständen einige weitere signifikante Zusammenhänge aufgezeigt werden können.

Seit dem 1. Dezember 2015 sind Perinatalzentren in Deutschland verpflichtet, ihre Ergebnisdaten auf einer zentralen Plattform zu veröffentlichen. Dieses Verfahren erleichtert die Schaffung von Qualitätsstandards und den Vergleich zwischen den Kliniken. Für die Zukunft ist zu erwarten, dass durch die Weiterentwicklung der Therapieoptionen das Outcome von (extrem) Frühgeborenen noch weiter verbessert werden kann.

#### **4.2 Limitationen**

Die Fallzahl der vorliegenden Studie war mit 117 Kindern sehr klein, was die Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Die Untersuchungen sollten mit größeren Fallzahlen wiederholt werden, um die vorliegenden Ergebnisse zu verifizieren. Eine weitere Limitation ist die in einigen Fällen fehlenden Daten zu bestimmten Parametern (z.B. Apgar-Werte, Geburtsmodus, Durchführung einer Lungenreife, Anzahl der Intubationstage). Diese Fälle konnten daher nicht in die gesamte Ergebnisauswertung eingeschlossen werden.

Weiter fehlte eine Verlaufskontrolle des Outcomes der Kinder. In Mannheim wird den Eltern von frühgeborenen Kindern ein Termin in der Entwicklungsambulanz zu einem späteren Zeitpunkt angeboten. Jedoch wird dieses Angebot häufig nicht genutzt. Dadurch fehlt in vielen Fällen die Information über die Langzeitentwicklung der Frühgeborenen. Beispielsweise lässt sich daher nicht nachvollziehen, in wie weit sich eine IVH auf die weitere neurologische Entwicklung des betroffenen Kindes auswirkt. Auch bei einer BPD oder NEC fehlen dann Informationen zur weiteren Entwicklung des Kindes. Es stellt sich beispielsweise die Frage, ob an einer BPD erkrankte Kinder später vermehrt unter respiratorischen Symptomen leiden. Aber auch bei Frühgeborenen ohne Komplikationen während des stationären Aufenthaltes

wäre es interessant zu evaluieren, ob sich die Kinder altersentsprechend oder verzögert entwickeln.

### **4.3 Rechtliche Grundlagen und Leitlinien**

Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit stehen im Fokus rechtlicher und ethischer Überlegungen. Im Verlauf der Therapie müssen Entscheidungen getroffen werden, die oftmals nicht eindeutig als richtig oder falsch zu werten sind. Dazu zählt die grundlegende Entscheidung, ob bei einem Kind eine lebenserhaltende Therapie begonnen bzw. weitergeführt wird, oder ob man diese unterlässt. Diese Fragen müssen im Einzelfall entschieden werden und können nicht durch Regeln beantwortet werden. Die Entscheidungsfindung ist ein Kompromiss auf der Basis ethischer und rechtlicher Grundlagen, sowie der kindlichen Voraussetzungen, die die Überlebenschancen determinieren. Bei den medizinisch ethischen Überlegungen liegt der Fokus auf der Abwägung, in wieweit das Kind von lebenserhaltenden Maßnahmen profitiert bzw. ob ein möglicher Schaden durch diese Therapie überwiegt <sup>[351]</sup>. Jedes Kind ist ein Individuum und reagiert aufgrund unterschiedlicher Voraussetzungen (z.B. Geburtsgewicht, Geschlecht, Gestationsalter) anders auf bestimmte Situationen oder Therapien. Diese unterschiedlichen Voraussetzungen können eine Entscheidungsfindung beeinflussen.

Neben den kindlichen Voraussetzungen spielen zusätzliche Faktoren wie der Glaube der Eltern, ihre Einstellung zu einem Leben mit einem möglicherweise behinderten Kind sowie der gesamte kulturelle Hintergrund eine Rolle. Da die Eltern in der Regel gemeinsam mit den Ärzten die Entscheidungen bezüglich des weiteren Vorgehens treffen, hat das medizinische Fachpersonal die Möglichkeit diese Entscheidung zu beeinflussen. Aus ethischer Sicht stellt sich die Frage, ob ein möglicherweise lebensfähiges Kind nicht automatisch lebenserhaltende Maßnahmen erhalten sollte. Die Entscheidung, ob ein Kind eine Chance auf Lebensfähigkeit besitzt, kann nur der Arzt treffen. Ausnahmen bei der Entscheidung für die Einleitung von lebenserhaltenden Maßnahmen sind Kinder mit körperlichen Beeinträchtigungen, die nicht mit einem längeren Leben vereinbar sind, und Kinder, die an der Grenze zur Lebensfähigkeit,

d. h. vor der vollendeten 24. SSW geboren werden. In diesen Fällen muss immer eine Einzelfallentscheidung getroffen werden <sup>[351]</sup>.

In diesem Kontext fordert die Leitlinie des „Neonatal Resuscitation Programme“, die als Standard u.a. in Nordamerika Verwendung findet: „Die ethischen Grundsätze bezüglich der Reanimation von Neugeborenen sollte sich nicht von denen unterscheiden, die sich auf ältere Kinder bzw. Erwachsene beziehen“ <sup>[236, 352]</sup>. In der Realität werden aber durchaus Unterschiede gemacht <sup>[236]</sup>. Um die möglichen Ursache zu untersuchen, legten *Janivier et al.* Ärzten und Studenten verschiedener Fachgebiete 8 Fallbeschreibungen unterschiedlichen Alters und Outcomes vor. Die Probanden sollten entscheiden, ob sie die beschriebenen Patienten reanimieren würden oder nicht. Danach wird das Unterlassen einer Reanimation bei sehr jungen (ein extrem Frühgeborenes der 24. SSW) bzw. sehr alten Patienten (80-jähriger Patient) eher akzeptiert wird <sup>[353]</sup>.

Neben den ethischen Aspekten sind die Vorgaben des Gesetzgebers entscheidend. Im Grundgesetz Artikel 2, Absatz 2 steht: „Jeder hat das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit. Die Freiheit der Person ist unverletzlich. In diese Rechte darf nur aufgrund eines Gesetzes eingegriffen werden“ <sup>[354]</sup>. In dem Kontext stellt sich jedoch die Frage, wie körperliche Unversehrtheit zu definieren ist. Die lebenserhaltenden Maßnahmen bei einem Frühgeborenen können unter Umständen dazu führen, dass das Kind bleibende körperliche Beeinträchtigungen davonträgt. Daher gibt es Fallkonstellationen, bei denen das „Recht auf Leben“ und das „Recht auf körperliche Unversehrtheit“ nicht gemeinsam verwirklicht werden können. In einigen Fällen geht die Verwirklichung des „Rechts auf Leben“ zu Lasten des „Rechts auf körperliche Unversehrtheit“. Die besondere Schwierigkeit bei Frühgeborenen ist das Selbstbestimmungsrecht: „Jeder hat das Recht auf die freie Entfaltung seiner Persönlichkeit, soweit er nicht die Rechte anderer verletzt und nicht gegen die verfassungsmäßige Ordnung oder das Sittengesetz verstößt“ <sup>[355]</sup>. Da diese Kinder nicht in der Lage sind, für sich selbst Entscheidungen zu treffen, wird diese Aufgabe an die Sorgeberechtigten, in den meisten Fällen die Eltern, weitergegeben. Diese sollen im Sinne des Kindes und in seinem Interesse anfallende Entscheidungen treffen. Eine Entscheidung nach dem mutmaßlichen Willen einer Person, die nie die Möglichkeit hatte, seine Meinung zu äußern, ist jedoch schwierig. Da aussichtslose Therapien in jedem Fall vermieden werden

sollten, ist es eine große Herausforderung, den Zeitpunkt zu bestimmen, ab dem das Leiden unter der Therapie deren Nutzen überwiegt. Laut der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs sind „Maßnahmen zur Lebensverlängerung [...] nicht schon deswegen unerlässlich, weil sie technisch möglich sind“ <sup>[356]</sup>.

Da gesetzlich festgelegt ist, dass jede Heilbehandlung die Zustimmung des Patienten bzw. dessen Sorgeberechtigten bzw. Stellvertreters erfordert, hat der Arzt grundsätzlich kein Recht selbstständig Entscheidungen zu treffen. Dem Arzt kommt die Aufgabe zu, die Eltern beratend zu unterstützen. Diese können gegen ärztlichen Rat Heilmaßnahmen zustimmen oder diese ablehnen <sup>[351]</sup>. Dieses Recht der Eltern wird jedoch durch das Kindeswohl begrenzt <sup>[357]</sup>. Beispielsweise wird die Verweigerung der Zustimmung zu einer "objektiv erforderlichen und gefahrlosen Operation" als Verletzung der Sorgerechspflicht der Eltern gewertet. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit der richterlichen Entscheidung über die Behandlung <sup>[358, 359]</sup>. Bei extrem Frühgeborenen gibt es derzeit keine genauen rechtlichen Grundlagen, die sich auf die Therapieverweigerung durch die Eltern beziehen <sup>[358]</sup>. Stimmen die Eltern einer nach Ansicht des Arztes notwendigen lebenserhaltenden Therapie nicht zu, kann der Arzt sich an das Familiengericht wenden, das die Entscheidung der Eltern überprüft und ggf. der Therapie zustimmt <sup>[360]</sup>. Die Leitlinien besagen auch, dass der Arzt die Möglichkeit hat, Maßnahmen, die unmittelbar zur Lebenserhaltung notwendig sind, auch gegen den Willen der Eltern durchzuführen. Dies gilt nur für Maßnahmen zur Erstversorgung, bei denen aufgrund der Dringlichkeit keine Möglichkeit besteht, das Familiengericht mit einzubeziehen. Das Gericht muss jedoch unverzüglich benachrichtigt werden, um die Möglichkeit zu erhalten, diese Entscheidung nachzuholen <sup>[351]</sup>.

In einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt, der die Leitlinien bezüglich des Umgangs mit extrem Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit in deutschsprachigen Ländern vergleicht, wurden länderspezifische Unterschiede gefunden. Die deutsche Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin gibt vor: „Lebenserhaltende Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn für das Kind auch nur eine kleine Chance zum Leben besteht.“ <sup>[351, 361]</sup>. Dagegen besagt die Leitlinie der Arbeitsgruppe der Schweizer Gesellschaft für Neonatologie, dass auch „die Aussicht des Kindes auf eine akzeptable Lebensqualität“ bei der Entscheidung über eine medizinische Versorgung mit beachtet werden muss <sup>[361, 362]</sup>.



In die Entscheidungsfindung sollen nach der deutschen Leitlinie „Ärzte, Hebammen, Pflegekräfte und andere Berufsgruppen, sowie die Eltern mit einbezogen werden“. Des Weiteren besagen sie: „Ärzte haben als Garanten des Kindes [...] gegebenenfalls gegen die Wünsche der Eltern zu handeln“ [351, 361]. Die Leitlinie der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde unterscheidet sich deutlich in diesem Aspekt [361, 363] in der Hinsicht, dass eine Therapie bei jeglichem Zweifel einer der oben genannten Personen eingeleitet bzw. fortgeführt werden sollte [361, 363, 364]. Daraus resultierend sollte eine Therapie nur beendet bzw. unterlassen werden, wenn alle Beteiligten dieser Entscheidung zustimmen [363, 365, 366]. Interessant ist, dass in keiner der drei Leitlinien die Eltern als „selbstständige oder allein kompetente Entscheidungsträger im Sinne eines rechtlich und ethisch legitimierten Stellvertreters ihres Kindes betrachtet, sondern vielmehr als schutzbedürftige Betroffene angesehen werden, die primär vor der Last einer irreversiblen Entscheidung bewahrt werden sollten“ [351, 361- 363]. Die drei Leitlinien siedeln die Aufgabe der Entscheidungsfindung bei den Behandelnden an, die jedoch die Zustimmung der Eltern einholen sollten [351, 361-364]. Auf vielen neonatologischen Stationen wird zur Entscheidungsfindung bei Bedarf ein Ethikkomitee hinzugezogen [361, 367], dieses Vorgehen wird in den drei Leitlinien empfohlen [351, 361- 364, 367].

Vorgeburtlich getroffene Entscheidungen, wie lediglich eine palliative Therapie einzuleiten, sind hinfällig, wenn das Kind „vitaler ist als erwartet“ oder eine unvorhersehbare Bedrohung der Vitalität besteht [361]. Die drei Leitlinien geben eine untere Grenze des Gestationsalters des Kindes an, oberhalb der eine intensivmedizinische Betreuung erfolgen sollte. Diese liegt in Deutschland und in Österreich bei der 24+0. SSW und in der Schweiz bei der 25+0. SSW. Jedoch verdeutlichen alle drei Leitlinien, dass diese Entscheidung im Einzelfall abzuwägen und ggf. zu variieren ist. Ebenso verhält sich bei der Entscheidung bei Kindern, deren Gestationsalter unterhalb dieser Grenzen liegt [351, 361-364].

Falls im konkreten Fall eine Überleitung von einer kurativen in eine palliative Therapie erforderlich ist, sprechen sich die drei Leitlinien für den Gebrauch von Opiaten aus, auch auf die Gefahr hin, das Leben des Kindes zu verkürzen. Die Gabe von Opiaten zur aktiven Sterbehilfe, wird jedoch ausdrücklich abgelehnt. Die Frage nach dem Zeitpunkt bzw. die Voraussetzungen für eine Umwandlung eines kurativen Therapieansatzes in einen palliativen, wird in den Leitlinien ebenfalls thematisiert [351, 361-364]. Die österreichische Leitlinie formuliert:

„Die Prognose muss in Bezug auf ein menschenwürdiges Leben schlecht sein“, und „der Patient muss dem Tod sehr nahe, also sterbend sein“ [361, 363]. Das Kriterium in der Schweizer Leitlinie ist die Abwägung des Gewinns, den das Kind möglicherweise aus der Therapie schöpfen kann, gegenüber dem Leiden, das durch diese verursacht wird [361, 362, 364]. Auch in der Schweizer Leitlinie ist ein Therapieziel definiert: Das Kind soll „mit akzeptabler Lebensqualität überleben“ [361, 362]. In der deutschen Leitlinie wird empfohlen, die kurative Therapie bei Frühgeborenen unterhalb der vollendeten 24. SSW in eine palliative überzuleiten, wenn eine offensichtliche, statistisch fundierte Aussichtslosigkeit bezüglich des Überlebens des Kindes bzw. eine hohe Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass das Kind bleibende Behinderungen davonträgt [351, 361, 364].

Der Begriff der „akzeptablem Lebensqualität“ wird von Eltern oftmals anders definiert als von Ärzten. Ärzte sind häufig der Meinung, dass eine schwerwiegende körperliche Behinderung für das Kind schlimmer ist als der Tod [368-370]. Laut *Saigal et al.* schätzt die Mehrheit der Eltern die Lebensqualität ihrer extrem frühgeborenen Kinder trotz körperlicher Behinderungen als gut ein. Daher sollten Eltern stets über die Überlebenschancen und die Möglichkeit einer späteren Beeinträchtigung informiert werden. Weiter können Unterschiede in der Bewertung des Schweregrades einer Beeinträchtigung zwischen dem medizinischen Personal und den Eltern auftreten [370, 371]. Von den Medizinern als „leicht“ eingestufte Beeinträchtigungen, wie Verhaltensauffälligkeiten, können im Alltag mit dem Kind zu ähnlich großen Problemen führen wie „schwere“ Beeinträchtigungen (z.B. Taubheit) [236].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Leitlinien der drei Länder in vielen Punkten Übereinstimmungen aufweisen. Da konkrete Formulierungen fehlen, bleibt den Ärzten zusammen mit den Eltern die Möglichkeit, die einzelnen Aspekte abzuwägen und eine individuelle Entscheidung zu treffen [361]. Die Leitlinien geben auch Empfehlungen zum Vorgehen bei einer drohenden Frühgeburt. Die Ärzte sollen die Eltern über die Vorteile einer Verlegung in ein Perinatalzentrum Level 1 informieren und ggf. eine Verlegung in die Wege leiten. In Deutschland ist es bei einer drohenden Frühgeburt nach der vollendeten 24. SSW vorgeschrieben, die Mutter in ein Perinatalzentrum Level 1 zu verlegen [372]. Laut verschiedener Studien ist die Morbidität und Mortalität der Neugeborenen bei einer Verlegung der Mutter in ein Perinatalzentrum Level 1 geringer als bei einer postpartalen

Verlegung des Neugeborenen <sup>[373-375]</sup>. Die Neonatologen und Gynäkologen vor Ort sollten die Eltern über die Vorteile bzw. Risiken möglicher Behandlungsmaßnahmen informieren. In diesem Gespräch erfahren die Eltern auch, welche Entscheidungsgewalt sie bezüglich des Beginns bzw. der Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen bei ihrem Kind haben. Der Inhalt der Beratung muss den ethischen und rechtlichen Vorgaben der Leitlinie entsprechen und dokumentiert werden. Ebenso ist es wichtig, bezüglich der Prognose ihres Kindes zu informieren <sup>[351]</sup>.

Entspricht die Reife des Kindes nach der Geburt nicht den vorgeburtlichen Annahmen, sind vor der Geburt getroffene Entscheidungen bezüglich der Behandlungsmaßnahmen ggf. nochmals zu überdenken. Die Leitlinien geben in Abhängigkeit vom Gestationsalter des Kindes Empfehlungen über das weitere Vorgehen <sup>[351]</sup>. Die Überlebenschance von frühgeborenen Kindern hängt stark von der Lungenentwicklung des Kindes ab, die physiologischerweise zwischen der 22. und der 24. SSW stattfindet <sup>[352, 376]</sup>. Daher überleben Kinder, die vor der vollendeten 22. SSW geboren wurden, nur in Ausnahmefällen <sup>[377]</sup>. In diesen Fällen wird empfohlen, auf eine initiale Reanimation zu verzichten und das Kind bei dem Sterbeprozess zu begleiten <sup>[351]</sup>. In der Neonatalerhebung von 2002–2004 lag die Überlebenschance Frühgeborener, mit deutlichen regionalen Unterschieden, in der 24. SSW durchschnittlich bei 60% und in der 25. SSW bei 75% <sup>[377, 378]</sup>. Die Einleitung lebenserhaltender Maßnahmen war aufgrund dieser Überlebenschance grundsätzlich angebracht <sup>[351]</sup>. In Publikationen aus dem Jahre 2010 lag die Überlebenschance bei Frühgeborenen, die in der 22. SSW geboren wurden, zwischen 5% und 32% <sup>[253]</sup>. 20–30% der überlebenden Kinder litten jedoch an schwerwiegenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen und waren daher lebenslang auf fremde Hilfe angewiesen <sup>[379-385]</sup>. Liegen bei einem Frühgeborenen schwere angeborene oder perinatal erworbene Gesundheitsstörungen vor, muss überprüft werden, ob lebenserhaltende Maßnahmen im Sinne des Kindes durchgeführt oder unterlassen werden sollen. Wenn der Tod eines Kindes vorhersehbar ist, sollte der Sterbeprozess begleitet werden, möglichst auch durch die Eltern <sup>[351]</sup>.

Wie beschrieben, beziehen sich die meisten Leitlinien bei den Behandlungsempfehlungen auf das Gestationsalter des Kindes <sup>[351]</sup>. Meist werden lebenserhaltende Maßnahmen bei Kindern, die in der 22. SSW geboren wurden als „aussichtslos“, in der 23. und 24. SSW als „Grauzone“

und ab der 25. SSW als „profitierend“ bezeichnet <sup>[386-388]</sup>. Die Definition der „Grauzone“ reicht von der 21. bis zur 26. SSW, abhängig davon, in welchem Land geboren wurde <sup>[156, 253, 389-394]</sup>. Die Überlebensraten von Kindern, die in der 23. SSW in einer Klinik geboren werden, die in diesem Alter keine lebenserhaltenden Maßnahmen durchführt, ist geringer, obwohl nicht sicher ist, dass diese Kinder unter lebenserhaltenden Maßnahmen nicht überlebt hätten <sup>[387, 395]</sup>. Das Gleiche gilt für die Entscheidung der Eltern bzw. Ärzte <sup>[253, 387]</sup>. In einem Haus, das lebenserhaltenden Maßnahmen eher skeptisch gegenübersteht und diese Einstellung auch an die Eltern weiter gibt, erhalten weniger Kinder die Chance zum Überleben durch lebenserhaltende Maßnahmen <sup>[387, 395]</sup>. Das Fazit aus diesen Überlegungen ist, dass die Entscheidung über Leben und Tod nur schwer ausschließlich anhand des Gestationsalters getroffen werden kann.

Studien belegen, dass Frühgeborene mit identischem Gestationsalter einen variablen individuellen Gesundheitszustand aufweisen. Diese „biologische Variabilität“ wird beispielsweise durch das Geschlecht, die ethnische Herkunft, das intrauterine Wachstum und die Anzahl der Feten beeinflusst <sup>[364, 396]</sup>. Die vorliegende Studie konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den Outcomeparametern zeigen. Einen Einfluss der Anzahl der Feten konnte nur signifikant im Zusammenhang mit dem Auftreten einer ROP gezeigt werden. Des Weiteren sind auch Aspekte, wie intrauteriner Stress, pränatal durchgeführte Maßnahmen (z.B. Lungenvorreifung) intrauterine Infektionen, wichtige Einflussfaktoren. Diese Faktoren werden in den Leitlinien nicht berücksichtigt <sup>[361]</sup>. Tabelle 14 zeigt Einflussfaktoren, die neben dem Gestationsalter bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollten <sup>[236, 397]</sup>.

Tab. 14: Einflussfaktoren auf das Überleben von Neugeborenen mit extrem niedrigem Gestationsalter

<b><u>Einflussfaktoren auf das Überleben von Neugeborenen mit extrem niedrigem Gestationsalter</u></b>
<i>Leitlinien von Fachgesellschaften</i>
<i>Willen des Geburtshelfers aktiv zu intervenieren</i>
<i>Geburt in einem Haus mit höchstem Versorgungslevel</i>
<i>Gestationsalter</i>
<i>Geburtsgewicht</i>
<i>Einlings- / Mehrlingsgeburt</i>
<i>Weibliches Geschlecht</i>
<i>Pränatale Steroidgabe</i>
<i>Chorioamionitis</i>
<i>Geburt in einem Haus mit höchstem Versorgungslevel mit Versorgung von &gt; 100 Neugeborenen mit extrem niedrigem Gestationsalter / Jahr</i>

Zusätzlich zu einer manchmal vorliegenden Unsicherheit bezüglich des exakten Gestationsalters ist auch aufgrund dieser Aspekte eine Orientierung ausschließlich am Gestationsalter fragwürdig.

In der Studie wurde untersucht, wie verschiedene europäische Länder mit der Entscheidungsfindung bezüglich der Durchführung lebenserhaltender Maßnahmen bei extrem Frühgeborenen der abgeschlossenen 22. bis 25. SSW umgehen und inwieweit dabei die Eltern einbezogen werden. Der standardisierte Fragebogen, der an Gesellschaften für Neonatologie gesendet wurde, enthielt Fragen zur Rolle des Gestationsalters und der Eltern bei der Entscheidungsfindung, zu Lösungsmethoden bei Meinungsverschiedenheiten der Entscheidungsträger und zum Vorgehen bei nicht lebensfähigen Kindern. In Tabelle 15 sind die Behandlungsempfehlungen nach dem Gestationsalter zusammengefasst.

Tab. 15: Vergleich der Entscheidungsfindung verschiedener Länder

<u>Land</u>	<u>22+0-23+6 SSW</u>	<u>24+0-24+6 SSW</u>	<u>&gt;25+0 SSW</u>
<u>Österreich</u>	Individuell	Reanimation	Reanimation
<u>Belgien</u>	Keine Reanimation	Kein aktives Handeln	Reanimation
<u>Tschechische Republik</u>	Individuell (Zustimmung erforderlich)	Reanimation	Reanimation
<u>Dänemark</u>	Individuell	Individuell	Individuell
<u>Estland</u>	Individuell	Reanimation	Reanimation
<u>Finnland</u>	Keine Reanimation	Individuell	Reanimation
<u>Frankreich</u>	Keine Reanimation	Individuell	
<u>Deutschland</u>	Individuell (Zustimmung erforderlich)	Reanimation	Reanimation
<u>Italien</u>	Keine Reanimation	Individuell	Reanimation
<u>Niederlande</u>	Keine Reanimation	Individuell	Reanimation
<u>Norwegen</u>	Individuell	Reanimation	Reanimation
<u>Portugal</u>	Individuell	Individuell	Reanimation
<u>Slowakei</u>	Individuell	Individuell	Individuell
<u>Slowenien</u>	Keine Reanimation	Kein aktives Handeln	Reanimation
<u>Spanien</u>	Keine Reanimation	Reanimation	Reanimation
<u>Schweden</u>	Individuell (Zustimmung erforderlich)	Reanimation	Reanimation
<u>Schweiz</u>	Individuell	Reanimation	Reanimation
<u>Türkei</u>	Reanimation	Reanimation	Reanimation
<u>Groß- Britannien</u>	Individuell	Individuell	Reanimation

Deutlich wird, dass die Länder unterschiedliche Empfehlungen aussprechen, ab welchem Gestationsalter lebenserhaltende Maßnahmen durchgeführt werden sollen. Die Slowakei und Frankreich empfehlen selbst bei Kindern, die ab der 25. SSW geboren wurden, eine individuelle Entscheidung bezüglich der Einleitung lebenserhaltender Maßnahmen. Die Türkei ist das einzige Land, in dem Kinder schon ab der 22. SSW reanimiert werden sollen. Die anderen Länder empfehlen bei diesem Gestationsalter entweder auf eine Reanimation zu verzichten oder in eine Einzelfallentscheidung. Bei Kindern, die vor der 24. SSW geboren werden, werden in 63% der Länder die Eltern bei der Entscheidung mit einbezogen. In 16%

der Länder ist die Zustimmung der Eltern für die Einleitung von Behandlungsmaßnahmen erforderlich. Bei Meinungsverschiedenheiten zwischen Eltern und Medizinern trifft in 84% der Länder der Arzt die Entscheidung. Interessant ist, dass in keinem der aufgeführten Länder die letztendliche Entscheidung den Eltern überlassen wird. In Deutschland sollen ab einem Gestationsalter von 24+0 SSW lebenserhaltende Therapien durchgeführt werden. Bei Kindern mit geringerem Gestationsalter soll eine individuelle Entscheidung zusammen mit den Eltern getroffen werden <sup>[397]</sup>.

## 5 Zusammenfassung

Da die Anzahl an Frühgeborenen mit dem Fortschritt der Medizin wahrscheinlich weiter zunehmen wird, wollten wir in der hiesigen Studie Parameter identifizieren, die das Outcome von Extremely low birth weight-Frühgeborenen beeinflussen. Dazu wurden die Daten von 117 Extremely low birth weight-Frühgeborenen, die von 2009–2014 in der Universitätsmedizin in Mannheim geboren wurden, ausgewertet.

Folgende signifikante Korrelationen wurden evaluiert:

- Zahl der Feten – Retinopathia praematurorum
- Gestationsalter – Nekrotisierende Enterokolitis, Retinopathia praematurorum, neurologische Defizite, Mortalität, Intubationstage
- Geburtsgewicht – Bronchopulmonale Dysplasie, Mortalität, Intubationstage
- Apgar-Wert – Asphyxie, Sepsis, Mortalität
- Geburtsmodus –neurologische Defizite, Intraventrikuläre Hämorrhagie
- Lungenvorreifung – neurologischer Defizite, Intraventrikuläre Hämorrhagie, Sauerstoffbedarf bei Entlassung
- Fruchtwasserpathologie – neurologischer Defizite, Intraventrikuläre Hämorrhagie, Fehlbildungen
- Plazentapathologie – Intraventrikuläre Hämorrhagie
- vorzeitiger Blasensprung – neurologischer Defizite
- Nekrotisierende Enterokolitis – neurologische Defizite
- Zahl der Intubationstage – neurologische Defizite

Die Ergebnisse belegen, dass verschiedene Parameter das Outcome eines Frühgeborenen beeinflussen. Das Gestationsalter und das Gewicht sind in diesem Kontext wichtige Einflussfaktoren. Eine Verlängerung der Schwangerschaft bei drohender Frühgeburt steigert die Chancen des Kindes auf ein besseres Outcome. Eine Lungenvorreifung ist eine relativ einfach umsetzbare Maßnahme und senkt u. a. die Gefahr eines neurologischen Defizites. Nicht beeinflussbare Parameter (z.B. Plazenta- oder Fruchtwasserpathologien) können helfen, die Kinder zu identifizieren, bei denen mit Komplikation zu rechnen ist und eine frühzeitige Diagnose und Therapie ermöglichen.



Die Fallzahl in der hier vorliegenden Studie war extrem gering. Ein Vergleich mit Studien mit einer deutlich größeren Fallzahl daher auch nur bedingt aussagekräftig. Es wäre möglich, dass bei einer größeren Fallzahl unter Umständen einige weitere signifikante Zusammenhänge aufgezeigt werden können. Die Untersuchungen sollten mit größeren Fallzahlen wiederholt werden, um die vorliegenden Ergebnisse zu verifizieren.

## **6 Anhang**

### **Leichte Fehlbildungen**

Albinismus, fetales Alkoholsyndrom, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Androgensensibilität, leichte Formen der Aortenisthmusstenose, Augenanomalien, Bartter-Syndrom, Buphthalmos, CHARGE-Assoziation, Dysplastische Zeichen, Ehlers-Danlos-Syndrom, Einzelniere, Fußfehlstellungen, Gastroschisis, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, Goldenhar-Syndrom, Handfehlbildungen, Hepatomegalie, Hypospadie, Kind einer diabetischen Mutter, geburtstraumatische Lähmungen, Laryngomalazie, Leistenhernie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Low-T4-Syndrom, Marden-Walter-Syndrom, Megaloenzephalie, Mikroenzephalie, Mikrognathie, erhabene kapilläre Naevi, multizystische Niere, Omphalozele, Osteogenesis imperfecta, Phokomelien, Pierre-Robin-Sequenz, Pulmonalstenose, Pylorusstenose, Skoliose, Thrombozythopathien, Thyreotoxikose, Trisomie 21, abdomineller Tumor, Turner-Syndrom, VATER-Assoziation, Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, siamesische Zwillinge.

### **Schwere Fehlbildungen**

Aortenisthmusstenose, Dünndarmatresie, Fallotsche Tetralogie, Harnstoffzyklusdefekte, Hydrops fetalis, Hypoplastisches Linksherz, Kardiomegalie, angeborene Listeriose, Lungenhypoplasie, polyzystische Nierendegeneration, Prune-Belly-Syndrom, TGA, Zwerchfellhernie.

### **Letale Fehlbildungen**

Anecephalie, bilaterale Nierenagenesie, Potter-Sequenz, Trisomie 13, Trisomie 18.

## 7 Quellen-/Abbildungs- / Tabellenverzeichnis

- 1) Singer, D. (2012). „Langzeitüberleben von Frühgeborenen“. Springer, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz
- 2) <http://www.efcni.org/index.php?id=1968>, European Foundation for the Care of Newborn Infants, (2014)
- 3) Rüdiger, M. (2013). „Entlassungsvorbereitung und ambulante Betreuung Frühgeborener“. Ligatur.
- 4) Obladen, M. (2008). "History of neonatal resuscitation. Part 1: Artificial ventilation." *Neonatology* 94(3): 144-149.
- 5) Bourgeois, L. (1992). „Observations diverses sur la stérilité, perte de fruits, fécondité, accouchements, et maladies des femmes et enfants nouveau-nés : suivi de Instructions à ma fille“. Paris, Dehoury, 1609; reprint Paris, Coté-femmes editions
- 6) Levret, A. (1766). „L'Art des accouchements démontré par des principes de physique et de mécanique“. Paris, Didot le Jeune
- 7) Rau, G. M. W. L. (1807). „Handbuch für Hebammen zur Selbstbelehrung und als Leitfaden beim Unterrichten“. Heyer
- 8) Hunter, J. (1776). „Double chambered bellows for artificial respiration“. *Trans. roy. hum. Soc. Introductory observations*
- 9) Chaussier, F. (1780–1981). „Réflexions sur les moyens propres à déterminer la respiration dans les enfants qui naissent sans donner aucune signe de vie, et à rétablir cette fonction dans les asphyxiés; et sur les effets de l'air vital ou déphlogistiqué employé pour produire ces avantages“. Paris, Histoire de la Société Royale de Médecine
- 10) Gorcy, P. (1790). "Nouveau instrument pour rétablir la respiration dans le mort apparent". *Gren Journal de Physique*
- 11) Capuron J. (1820). "Traité des maladies des enfants, jusqu'à la puberté". Paris, Croullebois
- 12) Baer A. (1861). "Über die Anwendung der Electricität in der Geburtshülfe". *Mschr Geburtsk*
- 13) Woillez EJ. (1876). "Du spiropore, appareil de sauvetage pour le traitement de l'asphyxie, et principalement de l'asphyxie des noyés et des nouveau-nés". *Bull Acad Méd*
- 14) Drinker, P. and L. A. Shaw (1929). "AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children." *J Clin Invest* 7(2): 229-247
- 15) Murphy D. et. al (1931). "The Drinker respirator treatment of the immediate asphyxia of the newborn. With a report of 350 cases." *Am J Obstet Gynecol*
- 16) Trueheard (1872). "Ein Apparat zur künstlichen Respiration bei Asphyxie." *Beitr Geburtsh Gynäk*
- 17) Blume G. and Draeger L. (1994). *Zur Geschichte des Drägerwerks von 1889 bis 1936: Erinnerungen eines Werksmeisters, Draeger Druck*
- 18) Keuth U. (1958). "Trachealintubation und Wechseldruckbeatmung bei atemgestörten Frühgeborenen. Erfahrungen bei Wiederbelebung und Atelektasenlösung." *Z Kinderheilk.*
- 19) Chaussier F (1777). "Mémoire de physique expérimentale sur quelques propriétés de l'air inflammable." Lu à la Séance Publique des Sciences et Belles-Lettres De Dijon. *J de Physique.*
- 20) Joseph Jacob Plenck, R.v. (1807) *Lehre von der Erkenntnis und Heilung der Kinderkrankheiten*, Wien, J.G. Binz
- 21) Engelmann F., (1911). "Die Sauerstoffdruckatmung zur Bekämpfung des Scheintodes Neugeborener." *Zentbl Gynäk.*
- 22) Gregory, G. A., J. A. Kitterman, R. H. Phibbs, W. H. Tooley and W. K. Hamilton (1971). "Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure." *N Engl J Med* 284(24): 1333-1340.
- 23) Ho, J. J., D. J. Henderson-Smart and P. G. Davis (2002). "Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002975.
- 24) Wang, C. L., C. Anderson, T. A. Leone, W. Rich, B. Govindaswami and N. N. Finer (2008). "Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen." *Pediatrics* 121(6): 1083-1089.
- 25) Colin J. Morley, M. D., Peter G. Davis, M.D., Lex W. Doyle, M.D., Luc P. Brion, M.D., Jean-Michel Hascoet, M.D., and John B. Carlin, (2008). "CPAP or intubation at birth for very preterm infants." *N Engl J Med.*
- 26) Network, S. S. G. o. t. E. K. S. N. N. R., N. N. Finer, W. A. Carlo, M. C. Walsh, W. Rich, M. G. Gantz, A. R. Lupton, B. A. Yoder, R. G. Faix, A. Das, W. K. Poole, E. F. Donovan, N. S. Newman, N. Ambalavanan, I. D. Frantz, 3rd, S. Buchter, P. J. Sanchez, K. A. Kennedy, N. Laroia, B. B. Poindexter, C. M. Cotten, K. P. Van Meurs, S. Duara, V. Narendran, B. G. Sood, T. M. O'Shea, E. F. Bell, V. Bhandari, K. L. Watterberg and R. D. Higgins (2010). "Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants." *N Engl J Med* 362(21): 1970-1979.

- 27) Dunn, M. S., J. Kaempf, A. de Klerk, R. de Klerk, M. Reilly, D. Howard, K. Ferrelli, J. O'Connor, R. F. Soll and D. R. M. S. G. Vermont Oxford Network (2011). "Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates." *Pediatrics* 128(5): e1069-1076.
- 28) Apgar V. (1953). "A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant." *Curr Res Anesth Analg*.
- 29) James LS (1975). "Fond memories of Virginia Apgar." *Pediatrics*.
- 30) Saugstad, O. D., T. Rootwelt and O. Aalen (1998). "Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study." *Pediatrics* 102(1): e1.
- 31) Saugstad OD. (2001). "Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen " *Semin Neonatol*.
- 32) J. Wyllie, J. B., C.C. Roehr, M. Rüdiger, D. Trevisanuto, B. Urlsberger (2015). "Die Versorgung und Reanimation des Neugeborenen Kapitel 7 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council." *Notfall Rettungsmed*
- 33) Vento, M., M. Moro, R. Escrig, L. Arruza, G. Villar, I. Izquierdo, L. J. Roberts, 2nd, A. Arduini, J. J. Escobar, J. Sastre and M. A. Asensi (2009). "Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease." *Pediatrics* 124(3): e439-449.
- 34) Armanian, A. M. and Z. Badiie (2012). "Resuscitation of preterm newborns with low concentration oxygen versus high concentration oxygen." *J Res Pharm Pract* 1(1): 25-29.
- 35) Kapadia, V. S., L. F. Chalak, J. E. Sparks, J. R. Allen, R. C. Savani and M. H. Wyckoff (2013). "Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy." *Pediatrics* 132(6): e1488-1496.
- 36) Lundstrom, K. E., O. Pryds and G. Greisen (1995). "Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 73(2): F81-86.
- 37) Rabi, Y., N. Singhal and A. Nettel-Aguirre (2011). "Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study." *Pediatrics* 128(2): e374-381.
- 38) Rook, D., H. Schierbeek, M. Vento, H. Vlaardingerbroek, A. C. van der Eijk, M. Longini, G. Buonocore, J. Escobar, J. B. van Goudoever and M. J. Vermeulen (2014). "Resuscitation of preterm infants with different inspired oxygen fractions." *J Pediatr* 164(6): 1322-1326 e1323.
- 39) Schücking A. (1902). "Infusion durch die Nabelvene." *Zentbl Gynäk*.
- 40) Usher, R. (1963). "Reduction of Mortality from Respiratory Distress Syndrome of Prematurity with Early Administration of Intravenous Glucose and Sodium Bicarbonate." *Pediatrics* 32: 966-975.
- 41) Dawes, G. S., E. Hibbard and W. F. Windle (1964). "The Effect of Alkali and Glucose Infusion on Permanent Brain Damage in Rhesus Monkeys Asphyxiated at Birth." *J Pediatr* 65: 801-806.
- 42) Corbet, A. J., J. M. Adams, J. D. Kenny, J. Kennedy and A. J. Rudolph (1977). "Controlled trial of bicarbonate therapy in high-risk premature newborn infants." *J Pediatr* 91(5): 771-776.
- 43) Vesalius A. (1543). "De humani corporis fabrica. Lib. VII Cap. XIX: De vivorum sectione nonnulla." Basel, Oporinus.
- 44) Kite C., (1788). "An Essay on the Recovery of the Apparently Dead." London, Dilly.
- 45) Smellie W. (1878). "A Treatise on the Theory and Practise of Midwifery." London, New Sydenham Society.
- 46) Chaussier F. (1806). "Procès-verbaux des distributions des prix, faites aux élèves sages-femmes de la Maternité, 1805–1824." Vol. Cote 678, FOSS 1, Liasse 678. Paris, Archives de l'Assistance Publique de Paris.
- 47) Boivin MAV. (1824). "Mémorial de l'art des accouchements, ou principes fondés sur la pratique de l'hospice de la maternité de Paris et sur celle des plus célèbres praticiens nationaux et étrangers." Paris, Méquignon.
- 48) Bouchut E. (1845). "Manuel pratique des maladies des nouveau-nés et des enfants a la mamelle." Paris, Baillière.
- 49) Pagenstecher H.A. (1856). "Über das Luftenblasen zur Rettung scheinotdter Neugeborener." Heidelberg: J.C.B. Mohr
- 50) O'Dwyer J. (1885), "Intubation of the larynx.", *NY Med J*
- 51) Kuhn F.(1902). "Die pernasale Tubage." *München Med Wochenschr*
- 52) Flagg PJ. (1928). "Treatment of asphyxia in the newborn. Preliminary report of the practical application of modern scientific methods." *JAMA*
- 53) Obladen, M. (2009). "History of neonatal resuscitation - part 3: endotracheal intubation." *Neonatology* 95(3): 198-202.

- 54) Samuel Meites, P.D. (1963). "Laboratory Manual of Pediatrics. Micro and Ultramicrobiochemical Techniques 3rd Ed." Am J Dis Child.
- 55) Schaffer AJ. (1960). "Diseases of the Newborn" WB Saunders, Philadelphia
- 56) Dunn, P. M. (2006). "The birth of perinatal medicine in the United Kingdom." Semin Fetal Neonatal Med 11(6): 386-397.
- 57) Cone, T. E., Jr. (1981). "The first published report of an incubator for use in the care of the premature infant (1857)." Am J Dis Child 135(7): 658-660.
- 58) Philip, A. G. (2005). "The evolution of neonatology." Pediatr Res 58(4): 799-815.
- 59) Silverman, W. A., J. W. Fertig and A. P. Berger (1958). "The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants." Pediatrics 22(5): 876-886.
- 60) Sara B. DeMauro, M., MSCE, Emily Douglas, MPH, Kelley Karp, RN, Barbara Schmidt, MD, MS, Jay Patel, MD, Amy Kronberger, MSN, RNC-NIC, Russell Scarborough, MA, RRT, and Michael Posencheg, MD (2013). "Improving delivery room management for very preterm infants." Pediatrics.
- 61) Harms, K., E. Herting, M. Kron, M. Schill and H. Schiffmann (1997). "[Importance of pre- and perinatal risk factors in respiratory distress syndrome of premature infants. A logical regression analysis of 1100 cases]." Z Geburtshilfe Neonatol 201(6): 258-262.
- 62) Lee, H. C., R. J. Powers, M. V. Bennett, N. N. Finer, L. P. Halamek, C. Nisbet, M. Crockett, K. Chance, D. Blackney, C. von Kohler, P. Kurtin and P. J. Sharek (2014). "Implementation methods for delivery room management: a quality improvement comparison study." Pediatrics 134(5): e1378-1386.
- 63) Reilly, M. C., S. Vohra, V. E. Rac, M. Dunn, K. Ferrelli, A. Kiss, M. Vincer, J. Wimmer, D. Zayack, R. F. Soll and G. Vermont Oxford Network Heat Loss Prevention Trial Study (2015). "Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants." J Pediatr 166(2): 262-268 e262.
- 64) Lenclen, R., M. Mazraani, M. Jugie, S. Couderc, E. Hoenn, R. Carbajal, P. Blanc and A. Paupe (2002). "[Use of a polyethylene bag: a way to improve the thermal environment of the premature newborn at the delivery room]." Arch Pediatr 9(3): 238-244.
- 65) Vohra, S., G. Frent, V. Campbell, M. Abbott and R. Whyte (1999). "Effect of polyethylene occlusive skin wrapping on heat loss in very low birth weight infants at delivery: a randomized trial." J Pediatr 134(5): 547-551.
- 66) Bjorklund, L. J. and L. Hellstrom-Westas (2000). "Reducing heat loss at birth in very preterm infants." J Pediatr 137(5): 739-740.
- 67) Russo A., M. M., Torres L., Theuriere C., Venturini S., Spaight M., Hemway R.J., Handrinos S., Perlmutter D., Huynh T., Grunebaum A., Perlman J. (2014). "Reducing hypothermia in preterm infants following delivery." Pediatrics.
- 68) Joaquim M.B. Pinheiro, S. A. F., Susan Boynton, Robin Dugan, Christine Reu-Donlon, Sharon Jensen (2014). "Decreasing Hypothermia During Delivery Room Stabilization of Preterm Neonates." Pediatrics.
- 69) Toubas PL.(2000). "Historical Perspectives: Unanticipated Consequences of Early Advances in Newborn Medicine." AAP Perinatal Section News.
- 70) Royce, S., C. Tepper, W. Watson and R. Day (1951). "Indwelling polyethylene nasogastric tube for feeding premature infants." Pediatrics 8(1): 79-81.
- 71) Allan RoyDafoe O.B.E., M. D. (1940). "The survival of the Dionne quintuplets." Am J Obstet Gynecol.
- 72) Smallpeice, V. and P. A. Davies (1964). "Immediate Feeding of Premature Infants with Undiluted Breast-Milk." Lancet 2(7374): 1349-1352.
- 73) Dudrick, S. J., D. W. Wilmore, H. M. Vars and J. E. Rhoads (1968). "Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance." Surgery 64(1): 134-142.
- 74) Stanley J. Dudrick and Jonathan E. Rhoads (1972). "Total intravenous feeding." Sci Am
- 75) Denne, S. C. (2001). "Protein and energy requirements in preterm infants." Semin Neonatol 6(5): 377-382.
- 76) Putet, G. (2000). "Lipid metabolism of the micropremie." Clin Perinatol 27(1): 57-69, v-vi.
- 77) Salama, G. S., M. A. Kaabneh, M. N. Almasaeed and M. Alquran (2015). "Intravenous lipids for preterm infants: a review." Clin Med Insights Pediatr 9: 25-36.
- 78) Desmond MM. (1998). "Newborn Medicine and Society. European Background and American Practice (1750 –1975)." Eakin Press, Austin

- 79) Barnett, C. R., P. H. Leiderman, R. Grobstein and M. Klaus (1970). "Neonatal separation: the maternal side of interactional deprivation." *Pediatrics* 45(2): 197-205.
- 80) Klaus MH. (1982). "Parent-Infant Bonding." 2nd Ed. C.V. Mosby, St. Louis
- 81) Whitelaw, A. and K. Sleath (1985). "Myth of the marsupial mother: home care of very low birth weight babies in Bogota, Colombia." *Lancet* 1(8439): 1206-1208.
- 82) Anderson, G. C. (1991). "Current knowledge about skin-to-skin (kangaroo) care for preterm infants." *J Perinatol* 11(3): 216-226.
- 83) (2010). "Essential newborn care training course." World Health Organization.
- 84) Lawn, J. E., R. Davidge, V. K. Paul, S. von Xylander, J. de Graft Johnson, A. Costello, M. V. Kinney, J. Segre and L. Molyneux (2013). "Born too soon: care for the preterm baby." *Reprod Health* 10 Suppl 1: S5.
- 85) McCall, E. M., F. A. Alderdice, H. L. Halliday, J. G. Jenkins and S. Vohra (2008). "Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD004210.
- 86) (1997). "Thermal protection of the newborn: A practical guide." World Health Organization.
- 87) Lesser, A. J. (1963). "Phenylketonuria and the Guthrie Test." *Pediatrics* 32: 940.
- 88) Fisch, R. O., B. F. Anthony, H. Bauer and H. H. Bruhl (1968). "The effect of antibiotics on the results of the Guthrie test given to phenylketonuric patients." *J Pediatr* 73(5): 685-689.
- 89) Dussault, J. H., P. Coulombe, C. Laberge, J. Letarte, H. Guyda and K. Khoury (1975). "Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism." *J Pediatr* 86(5): 670-674.
- 90) Wilcken, B., V. Wiley, J. Hammond and K. Carpenter (2003). "Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry." *N Engl J Med* 348(23): 2304-2312.
- 91) Queenan, J.T. (2002). "Rh-disease: a perinatal success story." *Obstet Gynecol*.
- 92) Yamanouchi, I., Y. Yamauchi and I. Igarashi (1980). "Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital." *Pediatrics* 65(2): 195-202.
- 93) Bhutani, V. K., L. Johnson and E. M. Sivieri (1999). "Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns." *Pediatrics* 103(1): 6-14.
- 94) Dobbs, R. H. and R. J. Cremer (1975). "Phototherapy." *Arch Dis Child* 50(11): 833-836.
- 95) Lucey, J., M. Ferrero and J. Hewitt (1968). "Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy." *Pediatrics* 41(6): 1047-1054.
- 96) Friedman, W. F., M. J. Hirschklau, M. P. Printz, P. T. Pitlick and S. E. Kirkpatrick (1976). "Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant." *N Engl J Med* 295(10): 526-529.
- 97) Heymann, M. A., A. M. Rudolph and N. H. Silverman (1976). "Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis." *N Engl J Med* 295(10): 530-533.
- 98) Elliott, R. B., M. B. Starling and J. M. Neutze (1975). "Medical manipulation of the ductus arteriosus." *Lancet* 1(7899): 140-142.
- 99) Papile, L. A., J. Burstein, R. Burstein and H. Koffler (1978). "Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm." *J Pediatr* 92(4): 529-534.
- 100) Pape, K. E., R. J. Blackwell, G. Cusick, A. Sherwood, M. T. Houang, R. J. Thorburn and E. O. Reynolds (1979). "Ultrasound detection of brain damage in preterm infants." *Lancet* 1(8129): 1261-1264.
- 101) Daily, W. J., M. Klaus and H. B. Meyer (1969). "Apnea in premature infants: monitoring, incidence, heart rate changes, and an effect of environmental temperature." *Pediatrics* 43(4): 510-518.
- 102) Sinclair, J. C. (1970). "The premature baby who "forgets to breathe"." *N Engl J Med* 282(9): 508-509.
- 103) Hay, W. W., Jr., E. Thilo and J. B. Curlander (1991). "Pulse oximetry in neonatal medicine." *Clin Perinatol* 18(3): 441-472.
- 104) Huch, R., A. Huch and D. W. Lubbers (1973). "Transcutaneous measurement of blood Po<sub>2</sub> (tcPo<sub>2</sub>) -- Method and application in perinatal medicine." *J Perinat Med* 1(3): 183-191.
- 105) Halliday, H. L. (2008). "Surfactants: past, present and future." *J Perinatol* 28 Suppl 1: S47-56.
- 106) Gekle, M., Gründer, S., Petersen, M. and A. Schwab (2010). *Taschenlehrbuch Physiologie*, Georg Thieme.
- 107) Von Mutius, E., Gappa, M., Eber, E. and U. Frey (2013). *Pädiatrische Pneumologie*, Springer.
- 108) Bauer K. (2009). *Neonatologie*, Springer.

- 109) Avery, M. E. and J. Mead (1959). "Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease." *AMA J Dis Child* 97(5, Part 1): 517-523.
- 110) Von Neergaard, K. (1929). "Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen." *Z Gesamt Exp Med*.
- 111) Gruenwald, P. (1947). "Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration." *Am J Obstet Gynecol* 53(6): 996-1007.
- 112) Pattle, R. E. (1955). "Properties, function and origin of the alveolar lining layer." *Nature* 175(4469): 1125-1126.
- 113) Clements, J.A. (1956). "Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on intrinsic surface active material." *Am J Physiol*.
- 114) Clements, J. A. (1957). "Surface tension of lung extracts." *Proc Soc Exp Biol Med* 95(1): 170-172.
- 115) Macklin, C. C. (1954). "The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumonocytes." *Lancet* 266(6822): 1099-1104.
- 116) Robillard, E., Y. Alarie, P. Dagenais-Perusse, E. Baril and A. Guilbeault (1964). "Microaerosol Administration of Synthetic Beta-Gamma-Dipalmitoyl-L-Alpha-Lecithin in the Respiratory Distress Syndrome: A Preliminary Report." *Can Med Assoc J* 90: 55-57.
- 117) Chu, J., J. A. Clements, E. K. Cotton, M. H. Klaus, A. Y. Sweet, W. H. Tooley, B. L. Bradley and L. C. Brandorff (1967). "Neonatal pulmonary ischemia. I. Clinical and physiological studies." *Pediatrics* 40(4): Suppl:709-782.
- 118) Enhorning, G. and B. Robertson (1972). "Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant." *Pediatrics* 50(1): 58-66.
- 119) Enhorning, G., G. Grossmann and B. Robertson (1973). "Pharyngeal deposition of surfactant in the premature rabbit fetus." *Biol Neonate* 22(1): 126-132.
- 120) Adams, F. H., B. Towers, A. B. Osher, M. Ikegami, T. Fujiwara and M. Nozaki (1978). "Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings." *Pediatr Res* 12(8): 841-848.
- 121) Fujiwara, T., H. Maeta, S. Chida, T. Morita, Y. Watabe and T. Abe (1980). "Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease." *Lancet* 1(8159): 55-59.
- 122) Robertson, B., Curstedt, T., Johansson, J., Jörnvall, H. and T. Kobayashi (1990) "Structural and functional characterization of porcine surfactant isolated by liquid-gel chromatography." *Prog Resp Res*.
- 123) Soll, R. F. (2000). "Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD000511.
- 124) Soll, R. F. (2000). "Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001079.
- 125) Soll, R. F. (2000). "Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001149.
- 126) Speer, C. P., B. Robertson, T. Curstedt, H. L. Halliday, D. Compagnone, O. Gefeller, K. Harms, E. Herting, G. McClure, M. Reid and et al. (1992). "Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf." *Pediatrics* 89(1): 13-20.
- 127) Gortner, L., R. R. Wauer, H. Hammer, G. J. Stock, F. Heitmann, H. L. Reiter, P. G. Kuhl, J. C. Moller, H. J. Friedrich, I. Reiss, R. Hentschel, G. Jorch, G. Hieronimi and E. Kuhls (1998). "Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial." *Pediatrics* 102(5): 1153-1160.
- 128) Horbar, J. D., E. C. Wright and L. Onstad (1993). "Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network." *Pediatrics* 92(2): 191-196.
- 129) Hentschel, R., F. Dittrich, A. Hilgendorff, R. Wauer, M. Westmeier and L. Gortner (2009). "Neurodevelopmental outcome and pulmonary morbidity two years after early versus late surfactant treatment: does it really differ?" *Acta Paediatr* 98(4): 654-659.
- 130) Rojas-Reyes, M. X., C. J. Morley and R. Soll (2012). "Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD000510.
- 131) Schwartz, R. M., A. M. Luby, J. W. Scanlon and R. J. Kellogg (1994). "Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g." *N Engl J Med* 330(21): 1476-1480.

- 132) St John, E. B. and W. A. Carlo (2003). "Respiratory distress syndrome in VLBW infants: changes in management and outcomes observed by the NICHD Neonatal Research Network." *Semin Perinatol* 27(4): 288-292.
- 133) Wilson-Costello, D., H. Friedman, N. Minich, B. Siner, G. Taylor, M. Schluchter and M. Hack (2007). "Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002." *Pediatrics* 119(1): 37-45.
- 134) Fanaroff, A. A., M. Hack and M. C. Walsh (2003). "The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years." *Semin Perinatol* 27(4): 281-287.
- 135) Wright, L. L., J. D. Horbar, H. Gunkel, J. Verter, N. Younes, E. B. Andrews and W. Long (1995). "Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants." *Am J Obstet Gynecol* 173(1): 263-269.
- 136) Soll, R. F., E. M. Edwards, G. J. Badger, M. J. Kenny, K. A. Morrow, J. S. Buzas and J. D. Horbar (2013). "Obstetric and neonatal care practices for infants 501 to 1500 g from 2000 to 2009." *Pediatrics* 132(2): 222-228.
- 137) Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) (2017). "Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). AWMF-Leitlinien-Register 024/021 Entwicklungsstufe: S2k.
- 138) Malloy, M. H. (2008). "Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003." *Pediatrics* 122(2): 285-292.
- 139) R. E. Behrman and A. S. Butler (2007). "Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention." Washington (DC). National Academies Press (US)
- 140) Simmons, L. E., C. E. Rubens, G. L. Darmstadt and M. G. Gravett (2010). "Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions." *Semin Perinatol* 34(6): 408-415.
- 141) Allen MC. (2008). "Neurodevelopmental outcomes of preterm infants." *Current Opinion in Neurology*, Wolters Kluwer Health.
- 142) Goldenberg, R. L., J. F. Culhane, J. D. Iams and R. Romero (2008). "Epidemiology and causes of preterm birth." *Lancet* 371(9606): 75-84.
- 143) Gravett, M. G., C. E. Rubens, T. M. Nunes and G. R. Group (2010). "Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science." *BMC Pregnancy Childbirth* 10 Suppl 1: S2.
- 144) Austin, M. P. and L. Leader (2000). "Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40(3): 331-337.
- 145) Lumley, J., C. Chamberlain, T. Dowswell, S. Oliver, L. Oakley and L. Watson (2009). "Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD001055.
- 146) Dodd, J. M., V. J. Flenady, R. Cincotta and C. A. Crowther (2008). "Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review." *Obstet Gynecol* 112(1): 127-134.
- 147) Liu, L., H. L. Johnson, S. Cousens, J. Perin, S. Scott, J. E. Lawn, I. Rudan, H. Campbell, R. Cibulskis, M. Li, C. Mathers, R. E. Black, W. H. O. Child Health Epidemiology Reference Group of and Unicef (2012). "Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000." *Lancet* 379(9832): 2151-2161.
- 148) Darmstadt, G. L., A. C. Lee, S. Cousens, L. Sibley, Z. A. Bhutta, F. Donnay, D. Osrin, A. Bang, V. Kumar, S. N. Wall, A. Baqui and J. E. Lawn (2009). "60 Million non-facility births: who can deliver in community settings to reduce intrapartum-related deaths?" *Int J Gynaecol Obstet* 107 Suppl 1: S89-112.
- 149) Blencowe, H., S. Cousens, M. Z. Oestergaard, D. Chou, A. B. Moller, R. Narwal, A. Adler, C. Vera Garcia, S. Rohde, L. Say and J. E. Lawn (2012). "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications." *Lancet* 379(9832): 2162-2172.
- 150) Lawn, J. E., M. V. Kinney, J. M. Belizan, E. M. Mason, L. McDougall, J. Larson, E. Lackritz, I. K. Friberg, C. P. Howson and G. Born Too Soon Preterm Birth Action (2013). "Born too soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon." *Reprod Health* 10 Suppl 1: S6.
- 151) Goldenberg, R. L. and J. F. Culhane (2007). "Low birth weight in the United States." *Am J Clin Nutr* 85(2): 584S-590S.



- 152) McCormick, M. C. (1985). "The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity." *N Engl J Med* 312(2): 82-90.
- 153) Marlow, N., D. Wolke, M. A. Bracewell, M. Samara and E. P. S. Group (2005). "Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth." *N Engl J Med* 352(1): 9-19.
- 154) Stoll, B. J., N. I. Hansen, I. Adams-Chapman, A. A. Fanaroff, S. R. Hintz, B. Vohr, R. D. Higgins, H. National Institute of Child and N. Human Development Neonatal Research (2004). "Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection." *JAMA* 292(19): 2357-2365.
- 155) Petrou, S., J. Henderson, M. Bracewell, C. Hockley, D. Wolke, N. Marlow and E. P. S. Group (2006). "Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth." *Early Hum Dev* 82(2): 77-84.
- 156) Pignotti, M. S. and G. Donzelli (2008). "Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births." *Pediatrics* 121(1): e193-198.
- 157) Saigal, S. and L. W. Doyle (2008). "An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood." *Lancet* 371(9608): 261-269.
- 158) Mulder, H., N. J. Pitchford, M. S. Hagger and N. Marlow (2009). "Development of executive function and attention in preterm children: a systematic review." *Dev Neuropsychol* 34(4): 393-421.
- 159) Bühner, C., Felderhoff-Müser, U., Kribs, A., Roll, C., Völkner, A., Gembruch, U., Hecher, K., Kainer, F., Maier, R.F., Vetter, K., Kronen, T., Lipp, V., Steppat, S. and H.J. Wirthl (2008). "Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit." Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin; Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin; Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Geburtshilfe Neonatol.
- 160) Obladen M. and R.F. Maier (2006). "Neugeborenenintensivmedizin", Springer.
- 161) Doyle, L. W. and P. J. Anderson (2010). "Adult outcome of extremely preterm infants." *Pediatrics* 126(2): 342-351.
- 162) Howson, C. P., M. V. Kinney, L. McDougall, J. E. Lawn and G. Born Too Soon Preterm Birth Action (2013). "Born too soon: preterm birth matters." *Reprod Health* 10 Suppl 1: S1.
- 163) Schmidt, B., E. V. Asztalos, R. S. Roberts, C. M. Robertson, R. S. Sauve, M. F. Whitfield and I. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (2003). "Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms." *JAMA* 289(9): 1124-1129.
- 164) Bassler, D., B. J. Stoll, B. Schmidt, E. V. Asztalos, R. S. Roberts, C. M. Robertson, R. S. Sauve and I. Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (2009). "Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection." *Pediatrics* 123(1): 313-318.
- 165) Schlapbach, L. J., M. Adams, E. Proietti, M. Aebischer, S. Grunt, C. Borradori-Tolsa, M. Bickle-Graz, H. U. Bucher, B. Latal, G. Natalucci, N. Swiss Neonatal and G. Follow-up (2012). "Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008." *BMC Pediatr* 12: 198.
- 166) Wolke, D. and R. Meyer (1999). "Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study." *Dev Med Child Neurol* 41(2): 94-109.
- 167) Costeloe, K., E. Hennessy, A. T. Gibson, N. Marlow and A. R. Wilkinson (2000). "The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability." *Pediatrics* 106(4): 659-671.
- 168) Vanhaesebrouck, P., K. Allegaert, J. Bottu, C. Debauche, H. Devlieger, M. Docx, A. Francois, D. Haumont, J. Lombet, J. Rigo, K. Smets, I. Vanherreweghe, B. Van Overmeire, P. Van Reempts and G. Extremely Preterm Infants in Belgium Study (2004). "The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium." *Pediatrics* 114(3): 663-675.
- 169) Hack, M., H. Friedman and A. A. Fanaroff (1996). "Outcomes of extremely low birth weight infants." *Pediatrics* 98(5): 931-937.
- 170) Blackman, J. A. (1991). "Neonatal intensive care: is it worth it? Developmental sequelae of very low birthweight." *Pediatr Clin North Am* 38(6): 1497-1511.
- 171) Krageloh-Mann, I., P. Toft, J. Lunding, J. Andresen, O. Pryds and H. C. Lou (1999). "Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation." *Acta Paediatr* 88(8): 897-908.

- 172) Ghods, E., A. Kreissl, S. Brandstetter, R. Fuiko and K. Widhalm (2011). "Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome." *J Perinat Med* 39(5): 579-586.
- 173) Kilbride, H. W., K. Thorstad and D. K. Daily (2004). "Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings." *Pediatrics* 113(4): 742-747.
- 174) Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002). "Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants." *N Engl J Med* 346(3): 149-157.
- 175) Moster, D., R. T. Lie and T. Markestad (2008). "Long-term medical and social consequences of preterm birth." *N Engl J Med* 359(3): 262-273.
- 176) Strassburg, M., Leimer, S., Platz, A. and W. Thomas (2008). "Langzeitprognose sehr kleiner Frühgeborener in Deutschland." *Klin Padiatr.*
- 177) Doyle, L. W., G. Ford and N. Davis (2003). "Health and hospitalizations after discharge in extremely low birth weight infants." *Semin Neonatol* 8(2): 137-145.
- 178) Finnstrom, O., P. Otterblad Olausson, G. Sedin, F. Serenius, N. Svenningsen, K. Thiringer, R. Tunell and G. Westrom (1998). "Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study." *Acta Paediatr* 87(10): 1055-1060.
- 179) Kitchen, W. H., L. W. Doyle, G. W. Ford and C. Callanan (1992). "Very low birth weight and growth to age 8 years. I: Weight and height." *Am J Dis Child* 146(1): 40-45.
- 180) Hack, M., B. Weissman and E. Borawski-Clark (1996). "Catch-up growth during childhood among very low-birth-weight children." *Arch Pediatr Adolesc Med* 150(11): 1122-1129.
- 181) Wood, N. S., K. Costeloe, A. T. Gibson, E. M. Hennessy, N. Marlow, A. R. Wilkinson and E. P. S. Group (2003). "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(6): F492-500.
- 182) Saigal, S., B. L. Stoskopf, D. L. Streiner and E. Burrows (2001). "Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence." *Pediatrics* 108(2): 407-415.
- 183) Farooqi, A., B. Hagglof, G. Sedin, L. Gothefors and F. Serenius (2006). "Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study." *Pediatrics* 118(5): e1452-1465.
- 184) Powls, A., N. Botting, R. W. Cooke, D. Pilling and N. Marlow (1996). "Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75(3): F152-157.
- 185) Ford, G. W., L. W. Doyle, N. M. Davis and C. Callanan (2000). "Very low birth weight and growth into adolescence." *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(8): 778-784.
- 186) Hack, M., H. G. Taylor, D. Drotar, M. Schluchter, L. Cartar, L. Andreias, D. Wilson-Costello and N. Klein (2005). "Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s." *JAMA* 294(3): 318-325.
- 187) Simhan, H.N., Hyagriv, N., and S.N. Caritis (2007). "Prevention of preterm delivery." *N Engl J Med*.
- 188) Duerden, E. G., M. J. Taylor and S. P. Miller (2013). "Brain development in infants born preterm: looking beyond injury." *Semin Pediatr Neurol* 20(2): 65-74.
- 189) Gwin, K. M., R. Schrader, K. Peters, A. Moreno, K. W. Thiel and K. K. Leslie (2012). "An exploratory study of the variables impacting preterm birth rates in New Mexico." *BMC Pregnancy Childbirth* 12: 53.
- 190) Weightman, A.L., Morgan, H., Shepherd, M.A., Kitcher, H., Roberts, C. and F.D. Dunstan (2012). "Social inequality and infant health in the UK: Systematic review and meta-analyses" *BMJ Open*.
- 191) Peacock, J. L., J. M. Bland and H. R. Anderson (1995). "Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine." *BMJ* 311(7004): 531-535.
- 192) Martens, P. J., S. Derksen and S. Gupta (2004). "Predictors of hospital readmission of Manitoba newborns within six weeks postbirth discharge: a population-based study." *Pediatrics* 114(3): 708-713.

- 193) Joseph, K. S., S. Marcoux, A. Ohlsson, S. Liu, A. C. Allen, M. S. Kramer, S. W. Wen, Fetal and S. Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance (2001). "Changes in stillbirth and infant mortality associated with increases in preterm birth among twins." *Pediatrics* 108(5): 1055-1061.
- 194) Calling, S., X. Li, J. Sundquist and K. Sundquist (2011). "Socioeconomic inequalities and infant mortality of 46,470 preterm infants born in Sweden between 1992 and 2006." *Paediatr Perinat Epidemiol* 25(4): 357-365.
- 195) Tu, M. T., R. E. Grunau, J. Petrie-Thomas, D. W. Haley, J. Weinberg and M. F. Whitfield (2007). "Maternal stress and behavior modulate relationships between neonatal stress, attention, and basal cortisol at 8 months in preterm infants." *Dev Psychobiol* 49(2): 150-164.
- 196) Coussons-Read, M. E., M. Lobel, J. C. Carey, M. O. Kreither, K. D'Anna, L. Argys, R. G. Ross, C. Brandt and S. Cole (2012). "The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation." *Brain Behav Immun* 26(4): 650-659.
- 197) Bonifacio, S. L., H. C. Glass, V. Chau, J. I. Berman, D. Xu, R. Brant, A. J. Barkovich, K. J. Poskitt, S. P. Miller and D. M. Ferriero (2010). "Extreme premature birth is not associated with impaired development of brain microstructure." *J Pediatr* 157(5): 726-732 e721.
- 198) Adams, E., V. Chau, K. J. Poskitt, R. E. Grunau, A. Synnes and S. P. Miller (2010). "Tractography-based quantitation of corticospinal tract development in premature newborns." *J Pediatr* 156(6): 882-888, 888 e881.
- 199) Chau, V., R. Brant, K. J. Poskitt, E. W. Tam, A. Synnes and S. P. Miller (2012). "Postnatal infection is associated with widespread abnormalities of brain development in premature newborns." *Pediatr Res* 71(3): 274-279.
- 200) Chau, V., K. J. Poskitt, D. E. McFadden, T. Bowen-Roberts, A. Synnes, R. Brant, M. A. Sargent, W. Soulikias and S. P. Miller (2009). "Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns." *Ann Neurol* 66(2): 155-164.
- 201) Magee, L., Sawchuck, D., Synnes, A. and P. von Dadelszen (2011). "Magnesium sulphate for fetal neuroprotection" *J Obstet Gynaecol Can.*
- 202) Manzoni, P., M. Rinaldi, S. Cattani, L. Pagni, M. G. Romeo, H. Messner, I. Stolfi, L. Decembrino, N. Laforgia, F. Vagnarelli, L. Memo, L. Bordignon, O. S. Saia, M. Maule, E. Gallo, M. Mostert, C. Magnani, M. Quercia, L. Bollani, R. Pedicino, L. Renzullo, P. Betta, F. Mosca, F. Ferrari, R. Magaldi, M. Stronati, D. Farina, S. Italian Task Force for the and I. S. o. N. Prevention of Neonatal Fungal Infections (2009). "Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial." *JAMA* 302(13): 1421-1428.
- 203) Bhutta, A. T., M. A. Cleves, P. H. Casey, M. M. Cradock and K. J. Anand (2002). "Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis." *JAMA* 288(6): 728-737.
- 204) Stephens, B. E. and B. R. Vohr (2009). "Neurodevelopmental outcome of the premature infant." *Pediatr Clin North Am* 56(3): 631-646, Table of Contents.
- 205) Zwicker, J. G., S. W. Yoon, M. Mackay, J. Petrie-Thomas, M. Rogers and A. R. Synnes (2013). "Perinatal and neonatal predictors of developmental coordination disorder in very low birthweight children." *Arch Dis Child* 98(2): 118-122.
- 206) Goyen, T. A. and K. Lui (2009). "Developmental coordination disorder in "apparently normal" schoolchildren born extremely preterm." *Arch Dis Child* 94(4): 298-302.
- 207) Salzer-Muhar, U. (2010). "Säugling, Kindheit und Jugend." *Facultas.Wuv.*
- 208) Voss W., Damm, G., Harms, K. and P. Wenzlaff (2010/2011). "Entwicklungsergebnisse von extrem unreifen Frühgeborenen im Alter von 2 Jahren. Ergebnisse des Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt." *pädiat. prax.*; 76: S. 203-212
- 209) (2010). "Neonatalerhebung Baden- Württemberg, Deskriptive Neonatalstatistik 2009, Version 1.4, Baden- Württemberg gesamt." *Landesärztekammer Baden- Württemberg.*
- 210) Moro, T.T., Kavanaugh, K., Savage, T.A., Reyes, M.R., Kimura, R.E. and R. Bhat (2011). "Parent decision making for life support for extremely premature infants: from the prenatal through end -of-life period." *J Perinat Neonatal Nurs.*
- 211) Guillen, U., S. Suh, D. Munson, M. Posencheg, E. Truitt, J. A. Zupancic, A. Gafni and H. Kirpalani (2012). "Development and pretesting of a decision-aid to use when counseling parents facing imminent extreme premature delivery." *J Pediatr* 160(3): 382-387.

- 212) Yee, W. H. and R. Sauve (2007). "What information do parents want from the antenatal consultation?" *Paediatr Child Health* 12(3): 191-196.
- 213) Hack, M., Flannery, D.J., Schluchter, M., Cartar, L., Borawski, E. and N. Klein (2002). "Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants." *N Engl J Med*.
- 214) Lefebvre, F., E. Mazurier and R. Tessier (2005). "Cognitive and educational outcomes in early adulthood for infants weighing 1000 grams or less at birth." *Acta Paediatr* 94(6): 733-740.
- 215) Johnson, S., E. Hennessy, R. Smith, R. Trikić, D. Wolke and N. Marlow (2009). "Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94(4): F283-289.
- 216) Sommer, C., B. Urlesberger, U. Maurer-Fellbaum, J. Kutschera and W. Müller (2007). "Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants." *Klin Padiatr* 219(1): 23-29.
- 217) Marret, S., P. Y. Ancel, L. Marpeau, L. Marchand, V. Pierrat, B. Larroque, L. Foix-L'Helias, G. Thiriez, J. Fresson, C. Alberge, J. C. Roze, J. Matis, G. Breart, M. Kaminski and G. Epipage Study (2007). "Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation." *Obstet Gynecol* 110(1): 72-80.
- 218) Fierston, W.M., Lichtenstein, S.J., Buckley, E.G., Ellis, G.S., Kivlin, J.D., Lueder, G.T., Ruben, J.B., Denslow, G.T., Redmond, M.R., Repka, M.X., Alexander, S.N., Flynn, J., Good, W., Phelps, D.L., Reynolds, J. and R. Saunders (2006). "Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity." Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Pediatrics.
- 219) O'Connor, A. R., C. M. Wilson and A. R. Fielder (2007). "Ophthalmological problems associated with preterm birth." *Eye (Lond)* 21(10): 1254-1260.
- 220) Bhutta, A. T., M. A. Cleves, P. H. Casey, M. M. Craddock and K. J. Anand (2002). "Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis." *JAMA* 288(6): 728-737.
- 221) Wolke, D. and R. Meyer (1999). "Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study." *Dev Med Child Neurol* 41(2): 94-109.
- 222) Horwood, L. J., N. Mogridge and B. A. Darlow (1998). "Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 79(1): F12-20.
- 223) Taylor, H. G., N. Klein, N. M. Minich and M. Hack (2000). "Middle-school-age outcomes in children with very low birthweight." *Child Dev* 71(6): 1495-1511.
- 224) Litt, J., H. G. Taylor, N. Klein and M. Hack (2005). "Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions." *J Learn Disabil* 38(2): 130-141.
- 225) Brown, L., Y. R. Burns, P. Watter, K. S. Gibbons and P. H. Gray (2015). "Motor performance, postural stability and behaviour of non-disabled extremely preterm or extremely low birth weight children at four to five years of age." *Early Hum Dev* 91(5): 309-315.
- 226) Burns, Y. R., M. Danks, M. J. O'Callaghan, P. H. Gray, D. Cooper, L. Poulsen and P. Watter (2009). "Motor coordination difficulties and physical fitness of extremely-low-birthweight children." *Dev Med Child Neurol* 51(2): 136-142.
- 227) Foster-Cohen, S., J. O. Edgin, P. R. Champion and L. J. Woodward (2007). "Early delayed language development in very preterm infants: evidence from the MacArthur-Bates CDI." *J Child Lang* 34(3): 655-675.
- 228) Wood, N. S., K. Costeloe, A. T. Gibson, E. M. Hennessy, N. Marlow, A. R. Wilkinson and E. P. S. Group (2005). "The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90(2): F134-140.
- 229) Edgin, J. O., T. E. Inder, P. J. Anderson, K. M. Hood, C. A. Clark and L. J. Woodward (2008). "Executive functioning in preschool children born very preterm: relationship with early white matter pathology." *J Int Neuropsychol Soc* 14(1): 90-101.
- 230) Delobel-Ayoub, M., M. Kaminski, S. Marret, A. Burguet, L. Marchand, S. N'Guyen, J. Matis, G. Thiriez, J. Fresson, C. Arnaud, M. Poher, B. Larroque and E. S. Group (2006). "Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study." *Pediatrics* 117(6): 1996-2005.

- 231) Serenius, F., K. Kallen, M. Blennow, U. Ewald, V. Fellman, G. Holmstrom, E. Lindberg, P. Lundqvist, K. Marsal, M. Norman, E. Olhager, L. Stigson, K. Stjernqvist, B. Vollmer, B. Stromberg and E. Group (2013). "Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden." *JAMA* 309(17): 1810-1820.
- 232) Moore, G. P., B. Lemyre, N. Barrowman and T. Daboval (2013). "Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age: a meta-analysis." *JAMA Pediatr* 167(10): 967-974.
- 233) Moore, T., E. M. Hennessy, J. Myles, S. J. Johnson, E. S. Draper, K. L. Costeloe and N. Marlow (2012). "Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies." *BMJ* 345: e7961.
- 234) Andrews, B., J. Lagatta, A. Chu, S. Plesha-Troyke, M. Schreiber, J. Lantos and W. Meadow (2012). "The nonimpact of gestational age on neurodevelopmental outcome for ventilated survivors born at 23-28 weeks of gestation." *Acta Paediatr* 101(6): 574-578.
- 235) Marlow, N., E. M. Hennessy, M. A. Bracewell, D. Wolke and E. P. S. Group (2007). "Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth." *Pediatrics* 120(4): 793-804.
- 236) Dupont-Thibodeau, A., K. J. Barrington, B. Farlow and A. Janvier (2014). "End-of-life decisions for extremely low-gestational-age infants: why simple rules for complicated decisions should be avoided." *Semin Perinatol* 38(1): 31-37.
- 237) Hack, M., H. G. Taylor, D. Drotar, M. Schluchter, L. Cartar, D. Wilson-Costello, N. Klein, H. Friedman, N. Mercuri-Minich and M. Morrow (2005). "Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age." *Pediatrics* 116(2): 333-341.
- 238) Schmidt, B., P. J. Anderson, L. W. Doyle, D. Dewey, R. E. Grunau, E. V. Asztalos, P. G. Davis, W. Tin, D. Moddemann, A. Solimano, A. Ohlsson, K. J. Barrington, R. S. Roberts and I. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial (2012). "Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity." *JAMA* 307(3): 275-282.
- 239) Di Renzo, G. C., L. C. Roura and B. European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm (2006). "Guidelines for the management of spontaneous preterm labor." *J Perinat Med* 34(5): 359-366.
- 240) Woodward, L. J., S. Moor, K. M. Hood, P. R. Champion, S. Foster-Cohen, T. E. Inder and N. C. Austin (2009). "Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94(5): F339-344.
- 241) Saigal, S., B. Stoskopf, M. Boyle, N. Paneth, J. Pinelli, D. Streiner and J. Goddeeris (2007). "Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight." *Pediatrics* 119(3): e562-573.
- 242) Takahashi, R., M. Yamada, T. Takahashi, T. Ito, S. Nakae, Y. Kobayashi and A. Onuma (2005). "Risk factors for cerebral palsy in preterm infants." *Early Hum Dev* 81(6): 545-553.
- 243) Pinto-Martin, J. A., S. Riolo, A. Cnaan, C. Holzman, M. W. Susser and N. Paneth (1995). "Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population." *Pediatrics* 95(2): 249-254.
- 244) O'Shea, T. M., K. L. Klinepeter and R. G. Dillard (1998). "Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants." *Am J Epidemiol* 147(4): 362-369.
- 245) Wheeler, M. and J. M. Rennie (2000). "Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants." *Dev Med Child Neurol* 42(6): 364-367.
- 246) Nelson, K. B., J. K. Grether, J. M. Dambrosia, E. Walsh, S. Kohler, G. Satyanarayana, P. G. Nelson, B. F. Dickens and T. M. Phillips (2003). "Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants." *Pediatr Res* 53(4): 600-607.
- 247) Grether, J. K., K. B. Nelson, E. S. Emery, 3rd and S. K. Cummins (1996). "Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants." *J Pediatr* 128(3): 407-414.
- 248) Gaudier, F.L., Goldenberg, R.L., Nelson, K.G., Peralta-Carcelen, M., DuBard, M.B. and J.C. Hauth (1994). "Acid—base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 g infants." *Am J Obstet Gynecol*.
- 249) Yoon, B. H., R. Romero, J. S. Park, C. J. Kim, S. H. Kim, J. H. Choi and T. R. Han (2000). "Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years." *Am J Obstet Gynecol* 182(3): 675-681.
- 250) Murphy, D. J., S. Sellers, I. Z. MacKenzie, P. L. Yudkin and A. M. Johnson (1995). "Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies." *Lancet* 346(8988): 1449-1454.

- 251) Committee on, F. and Newborn (2002). "Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants." *Pediatrics* 109(2): 330-338.
- 252) Bartmann, Groneck, Kowalewski, Poets, Speer and Thomas (2009). "Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener." Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ).
- 253) Group, E. (2010). "Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS)." *Acta Paediatr* 99(7): 978-992.
- 254) Wood, N. S., N. Marlow, K. Costeloe, A. T. Gibson and A. R. Wilkinson (2000). "Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group." *N Engl J Med* 343(6): 378-384.
- 255) Doyle L. (1995). "Outcome to five years of age of children born at 24–26 weeks' gestational age in Victoria." The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Med J Aust*.
- 256) Skiold, B., B. Vollmer, B. Bohm, B. Hallberg, S. Horsch, M. Mosskin, H. Lagercrantz, U. Aden and M. Blennow (2012). "Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants." *J Pediatr* 160(4): 559-566 e551.
- 257) Lagercrantz, H. (2008). "The hard problem." *Acta Paediatr* 97(2): 142-143.
- 258) Spinillo, A., L. Montanari, B. Gardella, M. Roccio, M. Stronati and E. Fazzi (2009). "Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants." *Dev Med Child Neurol* 51(7): 518-525.
- 259) Woodward, L.J., Anderson, P.J., Austin, N.C., Howard, K. and T.E. Inder (2006). "Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants." *N Engl J Med*.
- 260) Frondas-Chauty, A., L. Simon, B. Branger, G. Gascoïn, C. Flamant, P. Y. Ancel, D. Darmaun and J. C. Roze (2014). "Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: impact of gender." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(5): F366-372.
- 261) Hintz, S. R., D. E. Kendrick, B. R. Vohr, W. Kenneth Poole, R. D. Higgins and N. Nichd Neonatal Research (2006). "Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants." *Acta Paediatr* 95(10): 1239-1248.
- 262) Lee, I., J. J. Neil, P. C. Huettner, C. D. Smyser, C. E. Rogers, J. S. Shimony, H. Kidokoro, I. U. Mysorekar and T. E. Inder (2014). "The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants." *J Perinatol* 34(10): 741-747.
- 263) Mansson, J. and K. Stjernqvist (2014). "Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years." *Acta Paediatr* 103(5): 504-511.
- 264) Rees, C. M., A. Pierro and S. Eaton (2007). "Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92(3): F193-198.
- 265) Schulzke, S. M., G. C. Deshpande and S. K. Patole (2007). "Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies." *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(6): 583-590.
- 266) Dalziel, S. R., V. K. Lim, A. Lambert, D. McCarthy, V. Parag, A. Rodgers and J. E. Harding (2007). "Psychological functioning and health-related quality of life in adulthood after preterm birth." *Dev Med Child Neurol* 49(8): 597-602.
- 267) Hack, M., H. G. Taylor, N. Klein and N. Mercuri-Minich (2000). "Functional limitations and special health care needs of 10- to 14-year-old children weighing less than 750 grams at birth." *Pediatrics* 106(3): 554-560.
- 268) O'Shea, T. M., E. N. Allred, K. C. Kuban, D. Hirtz, B. Specter, S. Durfee, N. Paneth, A. Leviton and E. S. Investigators (2012). "Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 months of age in extremely preterm infants." *J Child Neurol* 27(1): 22-29.
- 269) Kinney, H. C., R. L. Haynes, G. Xu, S. E. Andiman, R. D. Folkerth, L. A. Sleeper and J. J. Volpe (2012). "Neuron deficit in the white matter and subplate in periventricular leukomalacia." *Ann Neurol* 71(3): 397-406.
- 270) Laughon, M., M. T. O'Shea, E. N. Allred, C. Bose, K. Kuban, L. J. Van Marter, R. A. Ehrenkranz, A. Leviton and E. S. Investigators (2009). "Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation." *Pediatrics* 124(2): 637-648.
- 271) Alshaiikh, B., K. Yusuf and R. Sauve (2013). "Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis." *J Perinatol* 33(7): 558-564.

- 272) Cooke, R. W. and L. Foulder-Hughes (2003). "Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years." *Arch Dis Child* 88(6): 482-487.
- 273) Msall, M. E., D. L. Phelps, K. M. DiGaudio, V. Dobson, B. Tung, R. E. McClead, G. E. Quinn, J. D. Reynolds, R. J. Hardy and E. A. Palmer (2000). "Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group." *Pediatrics* 106(5): 998-1005.
- 274) Bassan, H. (2009). "Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it." *Clin Perinatol* 36(4): 737-762, v.
- 275) Bolisetty, S., A. Dhawan, M. Abdel-Latif, B. Bajuk, J. Stack, K. Lui, W. New South and C. Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data (2014). "Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants." *Pediatrics* 133(1): 55-62.
- 276) Leijser, L. M., F. T. de Bruine, S. J. Steggerda, J. van der Grond, F. J. Walther and G. van Wezel-Meijler (2009). "Brain imaging findings in very preterm infants throughout the neonatal period: part I. Incidences and evolution of lesions, comparison between ultrasound and MRI." *Early Hum Dev* 85(2): 101-109.
- 277) Vollmer, B., S. Roth, K. Riley, M. W. Sellwood, J. Baudin, B. G. Neville and J. S. Wyatt (2006). "Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage." *Dev Med Child Neurol* 48(5): 348-352.
- 278) Doyle, L. W., G. Roberts, P. J. Anderson and G. Victorian Infant Collaborative Study (2011). "Changing long-term outcomes for infants 500-999 g birth weight in Victoria, 1979-2005." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96(6): F443-447.
- 279) Kent, A. L., I. M. Wright, M. E. Abdel-Latif, W. New South and G. Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit (2012). "Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants." *Pediatrics* 129(1): 124-131.
- 280) Upadhyay, K., M. Pourcyrous, R. Dhanireddy and A. J. Talati (2015). "Outcomes of neonates with birth weight 500 g: a 20-year experience." *J Perinatol* 35(9): 768-772.
- 281) Kaplan, E., E. Bar-Yishay, D. Prais, G. Klinger, M. Mei-Zahav, H. Mussaffi, G. Steuer, S. Hananya, Y. Matyashuk, N. Gabarra, L. Sirota and H. Blau (2012). "Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the postsurfactant era." *Chest* 142(3): 725-733.
- 282) Northway, W. H., Jr., R. C. Rosan and D. Y. Porter (1967). "Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia." *N Engl J Med* 276(7): 357-368.
- 283) Abman, S. H. and S. J. Conway (2014). "Developmental determinants and changing patterns of respiratory outcomes after preterm birth." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 100(3): 127-133.
- 284) Pohlandt, Von Stockhausen, Hepp, Holzgreve, Dudenhausen, Grauel, Gründel and Wolfslast (2004). "Behandlung von extrem unreifen Frühgeborenen." *Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin*.
- 285) Smith, V. C., J. A. Zupancic, M. C. McCormick, L. A. Croen, J. Greene, G. J. Escobar and D. K. Richardson (2005). "Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002." *J Pediatr* 146(4): 469-473.
- 286) Vom Hove, M., F. Prenzel, H. H. Uhlig and E. Robel-Tillig (2014). "Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age." *J Pediatr* 164(1): 40-45 e44.
- 287) Jacob, S. V., A. L. Coates, L. C. Lands, C. F. MacNeish, S. P. Riley, L. Hornby, E. W. Outerbridge, G. M. Davis and R. L. Williams (1998). "Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia." *J Pediatr* 133(2): 193-200.
- 288) Brostrom, E. B., P. Thunqvist, G. Adenfelt, E. Borling and M. Katz-Salamon (2010). "Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD." *Respir Med* 104(3): 362-370.
- 289) Darlow, B. A., A. E. Cust and D. A. Donoghue (2003). "Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88(1): F23-28.
- 290) Peacock, J. L., L. Marston, N. Marlow, S. A. Calvert and A. Greenough (2012). "Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely." *Pediatr Res* 71(3): 305-310.
- 291) Neu, J. (1996). "Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention." *Pediatr Clin North Am* 43(2): 409-432.
- 292) Simon, N. P. (1994). "Follow-up for infants with necrotizing enterocolitis." *Clin Perinatol* 21(2): 411-424.

- 293) Sankaran, K., B. Puckett, D. S. Lee, M. Seshia, J. Boulton, Z. Qiu, S. K. Lee and N. Canadian Neonatal (2004). "Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39(4): 366-372.
- 294) Lemons, J. A., C. R. Bauer, W. Oh, S. B. Korones, L. A. Papile, B. J. Stoll, J. Verter, M. Temprosa, L. L. Wright, R. A. Ehrenkranz, A. A. Fanaroff, A. Stark, W. Carlo, J. E. Tyson, E. F. Donovan, S. Shankaran and D. K. Stevenson (2001). "Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics* 107(1): E1.
- 295) (1993). "The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project." *Pediatrics* 91(3): 540-545.
- 296) Fitzgibbons, S. C., Y. Ching, D. Yu, J. Carpenter, M. Kenny, C. Weldon, C. Lillehei, C. Valim, J. D. Horbar and T. Jaksic (2009). "Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories." *J Pediatr Surg* 44(6): 1072-1075; discussion 1075-1076.
- 297) Morecroft, J. A., L. Spitz, P. A. Hamilton and S. J. Holmes (1994). "Necrotizing enterocolitis--multisystem organ failure of the newborn?" *Acta Paediatr Suppl* 396: 21-23.
- 298) Sonntag, J., M. H. Wagner, J. Waldschmidt, J. Wit and M. Obladen (1998). "Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants." *J Pediatr Surg* 33(3): 481-484.
- 299) Soraisham, A. S., H. J. Amin, M. Y. Al-Hindi, N. Singhal and R. S. Sauve (2006). "Does necrotizing enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birthweight < or =1250 g?" *J Paediatr Child Health* 42(9): 499-504.
- 300) Sonntag, J., Grimmer, I., Scholz, T., Metzke, B., Wit, J. and M. Obladen (2000). "Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis." *Acta Paediatr* 89: 528-32.
- 301) Walsh, M. C., R. M. Kliegman and M. Hack (1989). "Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age." *Pediatrics* 84(5): 808-814.
- 302) Hintz, S. R., D. E. Kendrick, B. J. Stoll, B. R. Vohr, A. A. Fanaroff, E. F. Donovan, W. K. Poole, M. L. Blakely, L. Wright, R. Higgins and N. N. R. Network (2005). "Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis." *Pediatrics* 115(3): 696-703.
- 303) Ladd, A. P., F. J. Rescorla, K. W. West, L. R. Scherer, 3rd, S. A. Engum and J. L. Grosfeld (1998). "Long-term follow-up after bowel resection for necrotizing enterocolitis: factors affecting outcome." *J Pediatr Surg* 33(7): 967-972.
- 304) Salhab, W. A., J. M. Perlman, L. Silver and R. Sue Broyles (2004). "Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g." *J Perinatol* 24(9): 534-540.
- 305) Chacko, J., W. D. Ford and R. Haslam (1999). "Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy." *Pediatr Surg Int* 15(7): 496-499.
- 306) Halvorsen, T., Skadberg, B.T., Eide, G.E., Drange Røksund, O., Carlsen, K.H. and P. Bakke (2004). "Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study." *Acta Paediatr*; 93: 1294-300.
- 307) Practice, A. C. o. O. (2011). "ACOG Committee Opinion No. 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation." *Obstet Gynecol* 117(2 Pt 1): 422-424.
- 308) Di Renzo, G. C., E. Al Saleh, A. Mattei, I. Koutras and G. Clerici (2006). "Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus?" *BJOG* 113 Suppl 3: 72-77.
- 309) Mwansa-Kambafwile, J., S. Cousens, T. Hansen and J. E. Lawn (2010). "Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth." *Int J Epidemiol* 39 Suppl 1: i122-133.
- 310) Roberts, D. and S. Dalziel (2006). "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD004454.
- 311) Althabe, F., J. M. Belizan, A. Mazzoni, M. Berrueta, J. Hemingway-Foday, M. Koso-Thomas, E. McClure, E. Chomba, A. Garces, S. Goudar, B. Kodkany, S. Saleem, O. Pasha, A. Patel, F. Esamai, W. A. Carlo, N. F. Krebs, R. J. Derman, R. L. Goldenberg, P. Hibberd, E. A. Liechty, L. L. Wright, E. F. Bergel, A. H. Jobe and P. Buekens (2012). "Antenatal corticosteroids trial in preterm births to increase neonatal survival in developing countries: study protocol." *Reprod Health* 9: 22.



- 312) Nixon, P. A., L. K. Washburn and T. M. O'Shea (2013). "Antenatal steroid exposure and pulmonary outcomes in adolescents born with very low birth weight." *J Perinatol* 33(10): 806-810.
- 313) (1994). "Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes." *NIH Consens Statement* 12(2): 1-24.
- 314) Dudenhausen, J.W., Gortner, L., Hackelöer, B.J., Schneider, K.T.M. and K. Vetter (2008). "Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung." *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.*
- 315) Chawla, S., R. Bapat, A. Pappas, R. Bara, M. Zidan and G. Natarajan (2013). "Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids." *J Matern Fetal Neonatal Med* 26(15): 1542-1547.
- 316) Hsiao, C. C., M. L. Tsai, C. C. Chen and H. C. Lin (2014). "Early optimal nutrition improves neurodevelopmental outcomes for very preterm infants." *Nutr Rev* 72(8): 532-540.
- 317) Ehrenkranz, R. A., A. Das, L. A. Wraga, B. B. Poindexter, R. D. Higgins, B. J. Stoll, W. Oh, H. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child and N. Human Development Neonatal Research (2011). "Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants." *Pediatr Res* 69(6): 522-529.
- 318) Lafeber, H. N., E. A. Westerbeek, A. van den Berg, W. P. Fetter and R. M. van Elburg (2008). "Nutritional factors influencing infections in preterm infants." *J Nutr* 138(9): 1813S-1817S.
- 319) Hellstrom, A., D. Ley, I. Hansen-Pupp, A. Niklasson, L. Smith, C. Lofqvist and A. L. Hard (2010). "New insights into the development of retinopathy of prematurity--importance of early weight gain." *Acta Paediatr* 99(4): 502-508.
- 320) Alfaleh, K., J. Anabrees, D. Bassler and T. Al-Kharfi (2011). "Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD005496.
- 321) De Paoli, A. G., C. Morley and P. G. Davis (2003). "Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003?" *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88(3): F168-172.
- 322) Jandeck, C. (2008). "Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen." *Ophthalmologie*, Springer Medizin Verlag.
- 323) Deeg, K.H., Staudt, F. and L. v. Rohden (1999). "Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen." *Ultraschall in Med*, Georg Thieme Verlag.
- 324) Flemmer, A.W., Maier, R.F. and H. Hummler (2013). "Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie." *Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, AWMF Leitlinie.*
- 325) Berner, R., Bialek, R., Borte, M., Forster, J., Heininger, U., Liese, J.G., Nadal, D., Scholz, H. and R. Roos (2013). "Teil 3 Organbezogene Krankheiten: Fetale und neonatale Infektionen." *Georg Thieme Verlag.*
- 326) Pohlandt, F., Schweizer, P., Genzel-Boroviczény, O., Heger, A., Von Schweinitz, D., Höllwarth, , Mihatsch, W., Roll, C., Schmittbencher, P., Ure, B., Urlesberger, B., Waag, K. and K.P. Zimmer (2011). "Nekrotisierende Enterokolitis." *Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, AWMF Leitlinie.*
- 327) (2009). "Surveillance nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g." *Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen am Institut für Hygiene und Umweltmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin.*
- 328) Bellini, C., F. M. Risso and L. A. Ramenghi (2017). "The impact of Italian regionalisation on transporting neonatal patients back from the neonatal intensive care unit to the referring level two unit." *Acta Paediatr* 106(8): 1358.
- 329) Hummler, H. (2017). "The role of networks in improving perinatal and neonatal care." *Acta Paediatr* 106(8): 1218-1219.
- 330) Marlow, N., C. Bennett, E. S. Draper, E. M. Hennessy, A. S. Morgan and K. L. Costeloe (2014). "Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(3): F181-188.
- 331) Costeloe, K.L., Hennessy, E.M., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N., and E.S. Draper (2012). "Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies)." *BMJ.*
- 332) Messer, J. (2010). "Gestation-specific infant mortality in England and Wales, 2007+2008." *Office for National Statistics, Statistical bulletin.*
- 333) Farstad, T., D. Bratlid, S. Medbo, T. Markestad and G. Norwegian Extreme Prematurity Study (2011). "Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants." *Acta Paediatr* 100(1): 53-58.

- 334) Carey, M. A., J. W. Card, J. W. Voltz, S. J. Arbes, Jr., D. R. Germolec, K. S. Korach and D. C. Zeldin (2007). "It's all about sex: gender, lung development and lung disease." *Trends Endocrinol Metab* 18(8): 308-313.
- 335) Adamson, I. Y., J. Bakowska, E. McMillan and G. M. King (1990). "Accelerated fetal lung maturation by estrogen is associated with an epithelial-fibroblast interaction." *In Vitro Cell Dev Biol* 26(8): 784-790.
- 336) Sweezey, N., S. Tchepichev, S. Gagnon, K. Fertuck and H. O'Brodovich (1998). "Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel." *Am J Physiol* 274(2 Pt 1): C379-386.
- 337) Boezen, H. M., D. F. Jansen and D. S. Postma (2004). "Sex and gender differences in lung development and their clinical significance." *Clin Chest Med* 25(2): 237-245.
- 338) Borszewska-Kornacka, M. K., E. Gulczynska, M. Kostuch, P. Korbal, P. Krajewski and A. T. Study Group (2016). "Antenatal corticosteroids and respiratory distress syndrome - the first Polish national survey." *Ginekol Pol* 87(7): 498-503.
- 339) Abbasi, S., C. Oxford, J. Gerdes, H. Sehdev and J. Ludmir (2010). "Antenatal corticosteroids prior to 24 weeks' gestation and neonatal outcome of extremely low birth weight infants." *Am J Perinatol* 27(1): 61-66.
- 340) Larroque, B., G. Breart, M. Kaminski, M. Dehan, M. Andre, A. Burguet, H. Grandjean, B. Ledesert, C. Leveque, F. Maillard, J. Matis, J. C. Roze, P. Truffert and g. Epipage study (2004). "Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89(2): F139-144.
- 341) Larroque, B., P. Y. Ancel, S. Marret, L. Marchand, M. Andre, C. Arnaud, V. Pierrat, J. C. Roze, J. Messer, G. Thiriez, A. Burguet, J. C. Picaud, G. Breart, M. Kaminski and E. S. group (2008). "Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study." *Lancet* 371(9615): 813-820.
- 342) Markestad, T., P. I. Kaarensen, A. Ronnestad, H. Reigstad, K. Lossius, S. Medbo, G. Zanussi, I. E. Englund, R. Skjaerven, L. M. Irgens and G. Norwegian Extreme Prematurity Study (2005). "Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants." *Pediatrics* 115(5): 1289-1298.
- 343) Ancel, P. Y., F. Goffinet, E.-W. Group, P. Kuhn, B. Langer, J. Matis, X. Hernandez, P. Chabanier, L. Joly-Pedespan, B. Lecomte, F. Vendittelli, M. Dreyfus, B. Guillois, A. Burguet, P. Sagot, J. Sizun, A. Beuchee, F. Rouget, A. Favreau, E. Saliba, N. Bednarek, P. Morville, G. Thiriez, L. Marpeau, S. Marret, G. Kayem, X. Durrmeyer, M. Granier, O. Baud, P. H. Jarreau, D. Mitanchez, P. Boileau, P. Boulot, G. Cambonie, H. Daude, A. Bedu, F. Mons, J. Fresson, R. Vieux, C. Alberge, C. Arnaud, C. Vayssiere, P. Truffert, V. Pierrat, D. Subtil, C. D'Ercole, C. Gire, U. Simeoni, A. Bongain, L. Sentilhes, J. C. Roze, J. Gondry, A. Leke, M. Deiber, O. Claris, J. C. Picaud, A. Ego, T. Debillon, A. Poulichet, E. Coline, A. Favre, O. Flechelles, S. Samperiz, D. Ramful, B. Branger, V. Benhammou, L. Foix-L'Heliass, L. Marchand-Martin and M. Kaminski (2015). "Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study." *JAMA Pediatr* 169(3): 230-238.
- 344) Bouman, A., M. J. Heineman and M. M. Faas (2005). "Sex hormones and the immune response in humans." *Hum Reprod Update* 11(4): 411-423.
- 345) Chao, T. C. (1996). "Female sex hormones and the immune system." *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 19(1): 95-106.
- 346) Levene, M. I., C. L. Fawer and R. F. Lamont (1982). "Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate." *Arch Dis Child* 57(6): 410-417.
- 347) Younge, N., P. B. Smith, K. E. Gustafson, W. Malcolm, P. Ashley, C. M. Cotten, R. N. Goldberg and R. F. Goldstein (2016). "Improved survival and neurodevelopmental outcomes among extremely premature infants born near the limit of viability." *Early Hum Dev* 95: 5-8.
- 348) Melamed, N., J. Shah, A. Soraisham, E. W. Yoon, S. K. Lee, P. S. Shah and K. E. Murphy (2015). "Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates." *Obstet Gynecol* 125(6): 1377-1384.
- 349) Sasaki, Y., T. Ikeda, K. Nishimura, S. Katsuragi, K. Sengoku, S. Kusuda and M. Fujimura (2014). "Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan." *Neonatology* 106(2): 81-86.
- 350) Vidaeff, A. C., S. M. Ramin, L. C. Gilstrap, 3rd and J. L. Alcorn (2004). "In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells." *J Matern Fetal Neonatal Med* 15(3): 155-159.
- 351) (2007). "Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes." *Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.*

- 352) (2010). "Neonatal Resuscitation Program (NRP)." American Academy of Pediatrics, American Heart Association.
- 353) Janvier, A., I. Leblanc and K. J. Barrington (2008). "The best-interest standard is not applied for neonatal resuscitation decisions." *Pediatrics* 121(5): 963-969.
- 354) Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland, Artikel 2, Absatz 2
- 355) Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland §1626, Absatz 1/ 1629, Absatz 1/ 1631, Absatz 1 (Grundgesetz Artikel 2, Absatz 1)
- 356) Wittig, J. (1984). Bundesgerichtshof in Strafsachen, BGHSt, 32.
- 357) Bürgerliches Gesetzbuch BGB § 1666 Abs.1.
- 358) Dierks, C., Graf-Baumann, T. and H.G. Lenard (1995). "Therapieverweigerung bei Kindern und Jugendlichen." Springer-Verlag.
- 359) Rebmann, K., Rixecker, R., and F. Säcker (2001). "Münchener Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch." Verlag C.H. Beck.
- 360) Hanack E.W. (1985). "Grenzen ärztlicher Behandlungspflicht bei schwerstgeschädigten Neugeborenen aus juristischer Sicht." *MedR*.
- 361) Reiter-Theil S. (2005). "Klinische Ethikkonsultation – eine methodische Orientierung zur ethischen Beratung am Krankenbett." *Schweizerische Ärztezeitung*.
- 362) Berger, T., Büttiker, V., Fauchère, J.-C., Holzgreve, W., Kind, Ch., Largo, R., Moessinger, A. and R. Zimmermann (2002). "Empfehlungen zur Betreuung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit." *Schweizerische Leitlinie: Arbeitsgruppe der schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie, Pediatrica*.
- 363) Arbeitsgruppe Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Arbeitsgruppe Ethik (2005). "Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. Leitlinie der Arbeitsgruppe Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin und der Arbeitsgruppe Ethik." *Monatsschr Kinderheilkd* 153:711–715
- 364) Hentschel, R. and S. Reiter-Theil (2008). "Treatment of preterm infants at the lower margin of viability--a comparison of guidelines in German speaking countries." *Dtsch Arztebl Int* 105(3): 47-52.
- 365) Webb, M. S., D. Passmore, G. Cline and D. Maguire (2014). "Ethical issues related to caring for low birth weight infants." *Nurs Ethics* 21(6): 731-741.
- 366) Hentschel, R., K. Lindner, M. Krueger and S. Reiter-Theil (2006). "Restriction of ongoing intensive care in neonates: a prospective study." *Pediatrics* 118(2): 563-569.
- 367) Jobe, A. J. (1999). "The new BPD: an arrest of lung development." *Pediatr Res* 46(6): 641-643.
- 368) Lantos, J. D. and W. Meadow (2009). "Variation in the treatment of infants born at the borderline of viability." *Pediatrics* 123(6): 1588-1590.
- 369) Janvier, A. and S. R. Leuthner (2013). "Chronic patients, burdensome interventions and the Vietnam analogy." *Acta Paediatr* 102(7): 669-670.
- 370) Saigal, S., B. L. Stoskopf, D. Feeny, W. Furlong, E. Burrows, P. L. Rosenbaum and L. Hoult (1999). "Differences in preferences for neonatal outcomes among health care professionals, parents, and adolescents." *JAMA* 281(21): 1991-1997.
- 371) Lam, H. S., S. P. Wong, F. Y. Liu, H. L. Wong, T. F. Fok and P. C. Ng (2009). "Attitudes toward neonatal intensive care treatment of preterm infants with a high risk of developing long-term disabilities." *Pediatrics* 123(6): 1501-1508.
- 372) (1997). "Antepartaler Transport von Risiko-Schwangeren." *Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin*.
- 373) Li, Y., Q. F. Wei, X. N. Pan, D. H. Meng, W. Wei and Q. P. Wu (2014). "[Influencing factors for severity of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants]." *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 16(10): 1014-1018.
- 374) Usher, R.H. (1971). "Clinical implications of perinatal mortality statistics." *Clin Obstet Gynecol*.
- 375) Philip, A. G., G. A. Little, D. R. Polivy and J. F. Lucey (1981). "Neonatal mortality risk for the eighties: the importance of birth weight/gestational age groups." *Pediatrics* 68(1): 122-130.
- 376) Seri, I. and J. Evans (2008). "Limits of viability: definition of the gray zone." *J Perinatol* 28 Suppl 1: S4-8.
- 377) Pohlandt F. (2005). "Ergebnisse der Neonatallerhebungen der Bundesländer zur Sterblichkeit von Frühgeborenen (22 0/7 bis 25 6/6 Wochen) 2002-2004." *Andernorts unveröffentlichte Daten*

- 378) Hack, M. and A. A. Fanaroff (1989). "Outcomes of extremely-low-birth-weight infants between 1982 and 1988." *N Engl J Med* 321(24): 1642-1647.
- 379) Saigal, S., P. Rosenbaum, B. Hattersley and R. Milner (1989). "Decreased disability rate among 3-year-old survivors weighing 501 to 1000 grams at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980." *J Pediatr* 114(5): 839-846.
- 380) Robertson, C. M., G. J. Hrynychshyn, P. C. Etches and K. S. Pain (1992). "Population-based study of the incidence, complexity, and severity of neurologic disability among survivors weighing 500 through 1250 grams at birth: a comparison of two birth cohorts." *Pediatrics* 90(5): 750-755.
- 381) Rieger-Fackeldey, E., A. Schulze, F. Pohlandt, R. Schwarze, J. Dinger and W. Lindner (2005). "Short-term outcome in infants with a birthweight less than 501 grams." *Acta Paediatr* 94(2): 211-216.
- 382) Herber-Jonat, S., A. Schulze, A. Kribs, B. Roth, W. Lindner and F. Pohlandt (2006). "Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003)." *Am J Obstet Gynecol* 195(1): 16-22.
- 383) Sauve, R.S. and L.H. Guyn (1992). "Improving morbidity rates in < 750 g infants." *Pediatr Res*.
- 384) Stjernqvist, K. and N. W. Svenningsen (1995). "Extremely low-birth-weight infants less than 901 g: development and behaviour after 4 years of life." *Acta Paediatr* 84(5): 500-506.
- 385) Monset-Couchard, M., De Bethman, O. and B. Kastler (1996). "Mid- and long-term outcome of 89 premature infants weighing less than 1,000 g at birth, all appropriate for gestational age." *Biol Neonate*.
- 386) Jefferies, A. L., H. Kirpalani, S. G. Albersheim and A. Lynk (2014). "Counselling and management for anticipated extremely preterm birth." *Paediatr Child Health* 19(1): 25-26.
- 387) Kaempf, J.W., Tomlinson, M., Arduza, C., Anderson, S., Campbell, B., Ferguson, L.A., Zabari, M. and V.T. Stewart (2006). "Medical staff guidelines for periviability pregnancy counseling and medical treatment of extremely premature infants." *Pediatrics*.
- 388) Chervenak, F. A., L. B. McCullough and M. I. Levene (2007). "An ethically justified, clinically comprehensive approach to periviability: gynaecological, obstetric, perinatal and neonatal dimensions." *J Obstet Gynaecol* 27(1): 3-7.
- 389) Gerrits-Kuiper, J. A., R. de Heus, H. A. Bouwers, G. H. Visser, A. L. den Ouden and L. A. Kollee (2008). "[At the limits of viability: Dutch referral policy for premature birth too reserved]." *Ned Tijdschr Geneesk* 152(7): 383-388.
- 390) (2007). "Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: Ethical issues." *The Nuffield Council on Bioethics*.
- 391) Janvier, A. and J. Lantos (2011). "Variations of Practice in the Care of Extremely Preterm Infants." Cambridge University Press.
- 392) Batton, D.G. (2009). "Newborn. Antenatal counseling regarding resuscitation at an extremely low gestational age." *Pediatrics*.
- 393) (1995). "Extreme Prematurity, Ethical Aspects." *Danish Council of Ethics*.
- 394) Kono, Y., Mishina, J., Takamura, T., Hara, H.G., Sakuma, I., Kusuda, S. and H. Nishida (2007). "Impact of being small- for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23- 27weeks' gestation." *J PerinatMed*.
- 395) Salle, B., Sureau, C. (2006). "Le prématuré de moins de 28 semaines, sa réanimation et son avenir." *Bull. Acad. Natle Méd*.
- 396) Kaempf, J. W., M. Tomlinson, C. Arduza, S. Anderson, B. Campbell, L. A. Ferguson, M. Zabari and V. T. Stewart (2006). "Medical staff guidelines for periviability pregnancy counseling and medical treatment of extremely premature infants." *Pediatrics* 117(1): 22-29.
- 397) Gallagher, K., J. Martin, M. Keller and N. Marlow (2014). "European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(3): F245-249.

Tabelle 14) Dupont-Thibodeau, A., K. J. Barrington, B. Farlow and A. Janvier (2014). "End-of-life decisions for extremely low-gestational-age infants: why simple rules for complicated decisions should be avoided." *Semin Perinatol* 38(1): 31-37.

Tabelle 15) Gallagher, K., J. Martin, M. Keller and N. Marlow (2014). "European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(3): F245-249.

## 8 Lebenslauf

### Personalien

Name und Vorname: Caroline Stefanie Oetzel  
Geburtsdatum: 30.03.1990  
Geburtsort: Mannheim  
Familienstand: ledig  
Vater: Dipl. Ing. Thomas Oetzel  
Mutter: Beate Oetzel

### Schulischer Werdegang

1996-2000 Grundschule, Rheinau  
2000- 2009 Johann-Sebastian-Bachgymnasium, Mannheim  
22.06.2009 Abitur

### Universitärer Werdegang

WS 2009/2010 Beginn des Studiums (Humanmedizin)  
An der Johannes Gutenberg–Universität Mainz  
22.08.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
15.10.2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
22.12.2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## 9 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Schaible und meiner Betreuerin Dr. med. Julia Reinhard für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit es zu bearbeiten.

Ein großes Dankeschön geht an Frau Hein (Sekretariat Klinik für Neonatologie) für die Unterstützung und Geduld, die sie mir bei unzähligen Telefonaten und Emails entgegen gebracht hat.

Auch bei Frau Fowler (Archiv der Kinderklinik) möchte ich mich für die Hilfe bei der Suche von Patientenakten bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Büttner (medizinische Statistik) für die Zeit und Geduld bedanken, die sie bei der statistischen Beratung aufgebracht hat.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Verlobten bedanken, die immer hinter mir stehen und mich in allen Lebenslagen unterstützen. Die mir während meiner Promotion immer wieder Mut zu gesprochen haben und mich durch diese Zeit begleitet haben.