
Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität
und der Kinderklinik der HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken in Wiesbaden
Abteilung für Neonatologie
Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Anthropometrisches und neurologisches Outcome von
extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter
1000 Gramm**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Khelifa-Anis Belhadj
aus Wiesbaden

Mainz, 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung/Zielsetzung	5
1.1 Definitionen	7
1.1.1 Frühgeburtlichkeit und Einteilung von Frühgeborenen	7
1.1.2 Postpartale Adaptation	9
1.1.3 Somatische Einteilungen von Frühgeborenen.....	10
1.1.4 Neurologische Entwicklung von Frühgeborenen	11
2 Literaturdiskussion	14
2.1 Das Outcome von extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g	14
2.1.1 Überlebenschancen, Mortalität und Morbidität	14
2.2 Anthropometrische Entwicklung	30
2.2.1 Einflussfaktoren auf die anthropometrische Entwicklung	33
2.3 Neurologisches Outcome	36
2.3.1 Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung.....	37
3 Patienten und Methoden.....	43
3.1 Patientenkollektiv	43
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten.....	43
3.3 Methoden	44
3.3.1 Mütterliche Daten	44
3.3.2 Allgemeine Angaben zum Frühgeborenen	46
3.3.3 Komorbiditäten	48
3.3.4 Überlebensrate der Frühgeborenen	50
3.4 Statistische Methoden.....	52
4 Ergebnisse.....	53
4.1 Perinatalphase	55
4.1.1 Geburtsmodus.....	55
4.1.2 Mütterliche Daten	56
4.1.3 Postpartale Adaption	58
4.1.4 Charakteristika bei Geburt.....	59
4.2 Anthropometrische Parameter bei Geburt.....	60
4.2.1 Geburtsgewicht der Frühgeborenen.....	60
4.2.2 Kopfumfang der Frühgeborenen bei Geburt.....	61
4.2.3 Körperlänge bei Geburt	63

4.3	Therapieverlauf der Frühgeborenen.....	65
4.3.1	Respiratorisch	65
4.3.2	Infektiologisch	69
4.3.3	Ernährung	69
4.4	Komorbiditäten und Komplikationen.....	70
4.4.1	Komorbiditäten nach Geburtsgewicht.....	72
4.4.2	Komorbiditäten nach Gestationsalter	74
4.5	Outcome der Frühgeborenen.....	77
4.5.1	Überleben nach Geschlecht	77
4.5.2	Überleben nach Geburtsgewicht	78
4.5.3	Überleben nach Gestationsalter	79
4.5.4	Überleben nach Geburtsjahrgang	80
4.6	Anthropometrische Parameter bei Entlassung.....	81
4.6.1	Körpergewicht	81
4.6.2	Kopfumfang.....	83
4.6.3	Körperlänge.....	84
4.6.4	Entwicklung der anthropometrischen Parameter.....	85
4.7	Klinischer Zustand bei Entlassung	88
4.7.1	Sauerstoffbedarf bei Entlassung	88
4.7.2	Hörtest-Ergebnisse bei Entlassung	88
4.7.3	Augenärztliche Untersuchungsergebnisse bei Entlassung.....	89
4.8	Neurologisches Outcome nach 2 Jahren	90
4.8.1	Neurologische Entwicklung der Geburtsjahrgänge 2010-2014 nach den Bayley Scales of Infant Development II.....	90
4.8.2	Neurologische Entwicklung des Geburtsjahrganges 2015 nach den Bayley Scales of Infant Development III.....	93
5	Diskussion	95
5.1	Überleben der Frühgeborenen.....	96
5.2	Komorbiditäten.....	100
5.3	Anthropometrische Entwicklung.....	108
5.4	Neurologische Entwicklung	112
5.5	Methodenkritik.....	116
5.6	Fazit	118
6	Zusammenfassung.....	121
7	Literaturverzeichnis	123
	Danksagung.....	142

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for gestational age
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSID-II	Bayley Scales of Infant and Toddler development, 2.Version
BSID-III	Bayley Scales of Infant and Toddler development, 3.Version
CMV	Cytomegalie-Virus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CTG	Cardiotography
ELBW	Extremely Low Birth Weight
ELGA	Extremely Low Gestational Age
GA	Gestationsalter
HBV	Hepatitis B-Virus
IgG	Immunglobulin-G
IgM	Immunglobulin-M
IUGR	Intrauterine growth restriction
LGA	Large for gestational age
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
MDI	Mental Development Index
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PDI	Psychomotor Development Index
Perz.	Perzentile
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrom

ROP	Retinopathia Praematurorum
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswochen
VLBW	Very Low Birth Weight
WHO	World Health Organization

1 Einleitung/Zielsetzung

Trotz fortschrittlicher medizinischer Entwicklung in den letzten Jahrzehnten ist die Frühgeburtlichkeit bis heute noch einer der Hauptgründe neonataler Mortalität (Purisch S. E. et al. 2017). Zwar konnten die Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert werden (Ancel P. et al. 2015, Costeloe K. L. et al. 2012, Bode M. M. et al. 2009), jedoch stellt sich mit steigenden Überlebensraten von Frühgeborenen ebenso die Frage nach erworbenen Langzeitschäden und -beeinträchtigungen dieser vulnerablen Patientengruppe (Purisch S. E. et al. 2017, Hack M. et al. 2000). Als Überlebensgrenze von Frühgeborenen wird mittlerweile ein Gestationsalter von 24. und in Ausnahmefällen zwischen 22. - 23. Schwangerschaftswochen bei Geburt angesehen (Mehler K. et al. 2016). Die aktive intensivmedizinische Behandlung von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22. bzw. 23. Schwangerschaftswochen bei Geburt ist hierbei Bestandteil einer wichtigen Debatte (Mehler K. et al. 2016). Die medizinische Versorgung dieser Frühgeborenen stellt mit den damit verbundenen Erschwernissen und Komplikationen sowohl medizinisches Personal als auch Eltern der betroffenen Frühgeborenen vor eine große Herausforderung. Um die medizinische Behandlung Frühgeborener weiterhin qualitativ zu verbessern und genauere Entwicklungsprognosen für ehemalige Frühgeborene zu erstellen, ist eine detaillierte Datenerfassung und -analyse in diesem Bereich unabdingbar und von ausgesprochener Bedeutung. Vor allem extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene sind erhöhter Morbidität und Mortalität ausgesetzt (Stoll B. J. et al. 2015, Valcamonico A. et al. 2007, Hack M. et al. 2000), weshalb sich umso mehr das Erfordernis ergibt, intensive Forschung ihrer Pathologien, Mortalität und ihrer weiteren somatischen und neurologischen Entwicklung zu betreiben.

Ziel der Forschungsarbeit

Um wissenschaftlich an diesem wichtigen Prozess teilzunehmen, sollen im Rahmen dieser Forschungsarbeit das Überleben, die weitere anthropometrische, sowie die neurologische Entwicklung extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener analysiert und im Lichte des aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstandes diskutiert werden. Hierfür wurden die klinischen Daten einer Wiesbadener Kohorte von 184 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g der Geburtsjahrgänge 2010-2015 erfasst und überprüft.

Die Überlebenschancen der untersuchten Frühgeborenen, das Auftreten häufiger Komorbiditäten und ihr neurologisches Outcome nach zwei Jahren sollen zudem in Abhängigkeit verschiedener bekannter Risikofaktoren untersucht werden. Die resultierenden Ergebnisse dieser Studie sollen mit Daten aus aktueller Literatur verglichen und auf bestehende Gemeinsamkeiten und Unterschiede überprüft werden.

Anhand der erlangten Erkenntnisse dieser Studie soll ein Beitrag zur Optimierung der Überlebenschancen, der Behandlung und der weiteren Entwicklung des genannten Patientenkollektivs geleistet werden. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit sollen bei einer Aktualisierung des bestehenden Forschungsstandes zum Themenkomplex der Frühgeburtlichkeit beitragen und weiteren Studien als Bezugsquelle dienen.

1.1 Definitionen

1.1.1 Frühgeburtschaftlichkeit und Einteilung von Frühgeborenen

Als Frühgeburt bezeichnet man die Geburt eines Kindes vor Vollendung der 37. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche post menstruationem (World Health Organization 2010). Als Goldstandard zur Berechnung der intrauterinen Schwangerschaftsdauer gilt die Messung der Scheitel-Steiß-Länge (Gembruch U. et al. 2013). Sie bezeichnet die längste Gerade vom äußeren Rand des kephalen Pols bis zum Ende des Rumpfes (Gembruch U. et al. 2013). Die erste Messung erfolgt im 1. Trimenon, die sicherste Messung ergibt sich zwischen der 6. und 10. Schwangerschaftswoche. Anhand von Messtafeln und der Berechnung des Durchschnitts aus drei Messungen lässt sich das Gestationsalter berechnen (Gembruch U. et al. 2013). Abhängig von Gestationsalter und Geburtsgewicht lassen sich (frühgeborene) Feten näher klassifizieren. Frühgeburten können anhand des Gestationsalters der Frühgeborenen in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen bei Geburt in unterschiedliche Gruppen unterteilt werden. Bei einer Frühgeburt zwischen 32. und < 37. Schwangerschaftswochen bei Geburt handelt es sich um eine „späte“ Frühgeburt (late preterm birth), zwischen 28. und < 32. Schwangerschaftswochen spricht man von einer „sehr frühen“ Frühgeburt (very preterm birth) und bei einem Gestationsalter < 28. SSW bei Geburt bezeichnet man diese als „extreme“ Frühgeburt (extreme preterm birth) (Weichert A. et al. 2015). Mit 84 % wird die Mehrheit der Frühgeborenen zwischen der 32. – 34. SSW geboren (Blencowe et al. 2012). 10 % werden zwischen der 28. – 32. SSW geboren und nur 5 % haben ein Gestationsalter < 28. SSW bei Geburt (Blencowe H. et al. 2012). Bezüglich ihres Geburtsgewichts werden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 2500 g von der WHO (World Health Organization) als Frühgeborene mit einem geringen Geburtsgewicht (low birth weight, LBW) eingeteilt. Eine weitere Unterteilung erfolgt bei einem Geburtsgewicht < 1500 g in Frühgeborene mit einem sehr geringen Geburtsgewicht (very low birth weight, VLBW) und bei einem Geburtsgewicht < 1000 g in Frühgeborene mit einem extrem geringen Geburtsgewicht (extremely low birth weight, ELBW) (World Health Organization 2004). Diese Einteilungen sind insofern von Bedeutung, als sich abhängig von Gestationsalter und Geburtsgewicht der Frühgeborenen unterschiedliche Komplikationen und Behandlungskonsequenzen ergeben (Mehler K. et al. 2016, Ancel P. et al. 2015, Bajwa N. M. et al. 2011, Hack M. et al. 2000).

Als bekannte Risikofaktoren für eine Frühgeburt gelten unter anderem mütterliche Infektionen, eine zuvor durchgemachte Frühgeburt der Mutter, ein Lebensalter der Mutter von > 40 bzw. < 16 Jahren, Drogenkonsum während der Schwangerschaft und eine In-Vitro-Fertilisation (Hoffman M. C. et al. 2007, Gonçalves L. F. et al. 2002, Friese K. et al. 2003, Hediger M. L. et al. 1997, Jackson R. A. et al. 2004). Weltweit beträgt die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit ungefähr 7-14 % (Weichert A. et al. 2015). Die Frühgeborenen-Rate in Deutschland stieg von 7 % im Jahr 2008 bis 2013 auf 8,7 % an und gehört laut Literatur zu den höchsten in Europa (Helmer H. et al. 2015, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung 2009, Weichert A. et al. 2015, Zeitlin J. et al. 2013, AQUA Qualitätsreport 2013). Als Gründe steigender Frühgeborenen-Raten in westlichen Ländern nimmt man unter anderem ein steigendes durchschnittliches Schwangerschaftsalter der Mütter und steigende Zahlen von In-Vitro-Fertilisationen an (Gravese R. et al. 2017, Ciancimino L. et al. 2014).

1.1.2 Postpartale Adaptation

Nach der Geburt eines Kindes bedarf es einer Umstellung seiner wichtigsten Vitalfunktionen, die unter anderem den Gasaustausch und weitere Überlebensfunktionen beinhalten (Obladen M. et al. 2006). Ein bewährtes Bewertungsschema zur Anpassung des Neugeborenen an das extrauterine Umfeld ist der APGAR-Score (Apgar V. et al. 1958). Der APGAR-Score ist ein in der Perinatalmedizin gängiges Punktbewertungsschema, das verschiedene Parameter zur postnatalen Anpassung des Früh- und Neugeborenen beurteilen soll. Diese beinhalten Aussehen bzw. Hautkolorit des Frühgeborenen nach Geburt, Puls, Grimassieren bzw. Gesichtsausdruck, Aktivität und Respiration (Apgar V. et al. 1958). Für die verschiedenen Vitalparameter werden jeweils Punktzahlen zwischen 0 und 2 vergeben. Die Evaluation des Kindes erfolgt nach der 1., 5. und 10. Minute nach Geburt, wobei maximal 10 Punkte erreicht werden können. APGAR-Werte zwischen 7-10 werden als regelrecht definiert. Werte < 7 können Anhalt für eine postpartale Adaptionsstörung geben (Simon L. V. et al. 2018, Obladen M. et al. 2006). Für Frühgeborene muss die Aussagekraft des APGAR-Scores jedoch differenzierter betrachtet werden, da die Vitalfunktionen von Frühgeborenen sehr stark von deren Gestationsalter bei Geburt abhängig sind und mit sinkendem Gestationsalter bei Geburt reifebedingt nicht vollständig ausgebildet sind (Obladen M. et al. 2006, Catlin E. A. et al. 1986, Olbertz D. et al. 2009). Ein weiteres diagnostisches Mittel zur Beurteilung der postpartalen Adaptation ist die Messung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes (Normwerte: 7,22-7,42) (Obladen M. et al. 2006). Arterielle Nabelschnur-pH-Werte < 7,20 geben Hinweise auf eine Azidose, bei Werten < 7,10 nach 15-30 Minuten post partum ergibt sich der Verdacht einer perinatalen Maladaptation (Obladen M. et al. 2006, Carter B. S. et al. 1993). Weiterhin eignet sich zur Beurteilung der postpartalen Adaptation besonders bei Frühgeborenen eine Messung der Körperkerntemperatur (Obladen M. et al. 2006). Aufgrund einer großen Körperfläche verglichen mit einem verhältnismäßig kleinen Körpervolumen/-gewicht und einem geringen Anteil an subkutanem Fettgewebe, neigen vor allem Frühgeborene zu einer Hypothermie (Mank A. et al. 2016, World Health Organization 1993). Dabei ist eine Hypothermie bei Frühgeborenen als eine Unterschreitung der Körperkerntemperatur von 36,2 °C definiert (Bauer J. et al. 2003). Eine Hypothermie wird in Bezug auf Frühgeborene mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert, da diese unter anderem die Entstehung einer Hypoxie, Hypoglykämie und einer metabolischen Azidose begünstigt (Mank A. et al. 2016, Johannsen J. K. I. et al. 2017).

1.1.3 Somatische Einteilungen von Frühgeborenen

Um das somatische Wachstum Frühgeborener im Vergleich zu einer gleichaltrigen Referenzpopulation zu evaluieren, werden in der Geburtshilfe und Neonatologie populationsbezogene Wachstumskurven verwendet. Diese beurteilen das somatische Wachstum eines Kindes sowohl für dessen Körpergewicht in Gramm als auch für dessen Kopfumfang, sowie Körperlänge in Centimeter, im Vergleich zu einer definierten gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Referenzpopulation. Die Referenzwerte einer Perzentilenkurve entstammen dabei gemessenen somatischen Werten einer Stichprobe von Kindern (Wright C. M. et al. 2005). Perzentilenkurven werden nicht nur dafür verwendet, um für einen einzelnen Zeitpunkt die somatische Beschaffenheit eines Kindes zu erfassen. Sie können ebenso der Beurteilung des Wachstums eines Kindes im zeitlichen Verlauf dienen, indem beobachtet wird, ob ein Kind im zeitlichen Verlauf einen vorherigen Perzentilenwert beibehält, unterschreitet oder überschreitet (Voigt M. et al. 2006). Liegt ein Frühgeborenes mit seinen Gewichtspersentilen zwischen der 10. - 90. Perzentile, wird es als eutroph (appropriate for gestational age, AGA) klassifiziert und ist bezogen auf sein Körpergewicht altersentsprechend entwickelt (Olbertz D. et al. 2009). Frühgeborene mit Gewichtspersentilen > 90. Perzentile gelten als hypertroph (large for gestational age, LGA) und sind dementsprechend schwerer als 90 % der gleichaltrigen Referenzpopulation. Eine Unterschreitung der 10. Gewichtspersentile bezeichnet die Hypotrophie eines Kindes (Olbertz D. et al. 2009). Eine weitere verbreitete Bezeichnung ist der Begriff „small for gestational age“ (SGA). Per definitionem bezeichnet SGA ein Körpergewicht oder eine Körperlänge, die im Vergleich zum Gewicht oder der Länge von gleichaltrigen Kindern einer definierten Referenzpopulation unter einem definierten Normwert liegt (Zeve D. et al. 2016). Hierfür wird anhand von populationsbezogenen Perzentilenkurven häufig die Unterschreitung der 10. Perzentile als Grenzwert bestimmt, es existieren jedoch auch Forschungsarbeiten die niedrigere Perzentilenwerte oder Standardabweichungen für die Definition SGA verwenden (Fell D. B. et al. 2012, Nordin J. D. et al. 2014, Baum U. et al. 2015). Weiterhin kann man SGA-Kinder in symmetrisch SGA oder asymmetrisch SGA unterteilen (Maciejewski E. et al. 2016). Symmetrische SGA-Neugeborene liegen zusätzlich zu ihrem Körpergewicht auch mit ihrem Kopfumfang unter einem definierten statistischen Normwert, während asymmetrische SGA-Kinder mit ihrem Kopfumfang entweder im definierten Referenzbereich oder sogar darüber liegen (Maciejewski E. et al. 2016). Eine weitere Unterteilung differenziert die „physiologische“ SGA-Form, bei der

ein Kind genetisch bedingt dazu prädestiniert ist, ein geringeres Entwicklungspotenzial als gleichaltrige Kinder zu entwickeln, von einer pathologischen Form, der häufig eine intrauterine Wachstumsretardierung vorausgeht (intrauterine growth restriction, IUGR) (Strauss A. et al. 2006). Die intrauterine Wachstumsretardierung bezeichnet eine Wachstumsrate eines Fetus, die unter dem normalen Wachstumspotenzial gleichaltriger Feten liegt (Longo S. et al. 2013). Zu den verschiedenen Ursachen einer IUGR gehören unter anderem Chromosomenaberrationen, plazentäre Funktionsstörungen, Drogenabusus der Mutter oder bakterielle bzw. virale Infektionen während der Schwangerschaft (Longo S. et al. 2013). Auch wenn die Begriffe SGA und IUGR oft synonym verwendet werden, müssen sie voneinander getrennt betrachtet werden. Während SGA nur ein unterdurchschnittliches Wachstum eines Kindes im Vergleich zur gleichaltrigen Referenzpopulation definiert, bedeutet eine vorherige intrauterine Wachstumsretardierung eine pathologische Ursache für dieses unterdurchschnittliche Wachstum (Hartkopf J. et. al. 2018, Sharma D. et. al. 2016).

1.1.4 Neurologische Entwicklung von Frühgeborenen

Die Entwicklung des menschlichen Gehirns beginnt ungefähr in der 3. Gestationswoche nach Konzeption und startet mit der Ausbildung der embryonalen Neuralplatte (Linderkamp O. et al. 2009). Hieraus differenziert sich wiederum einige Tage darauf das Neuralrohr, aus dem die späteren Gehirnentrikel und der Zentralkanal entstehen. Die Entwicklung des zerebralen Kortex läuft nachfolgend in mehreren Schritten ab und bietet in jeder Phase eine gewisse Vulnerabilität, in der durch verschiedene Störfaktoren die Gehirnentwicklung beeinflusst werden kann. Ab der 4. bis 5. Woche nach Konzeption beginnt die Bildung von Neuronen hauptsächlich am Innenrand des Neuralrohrs, der späteren Hirnentrikel und des Zentralkanals die Bildung von Neuronen (Neurogenese/Neuronale Proliferation), wobei bei einem Gestationsalter von 12. - 18. Schwangerschaftswochen die meisten Neuronen gebildet werden (Linderkamp O. et al. 2009). Mit der Proliferation von Neuronen vollzieht sich hauptsächlich 12-20 Wochen nach Konzeption ebenso die neuronale Migration der gebildeten Zellen in die äußeren Schichten des Neuralrohrs. Aus dieser neuronalen Migration heraus folgt wiederum die Entstehung der 6 Kortex-Schichten. Weitere wichtige Entwicklungsschritte sind die Proliferation und Differenzierung von Gliazellen (15. Gestationswoche bis 18

Monate postnatal), das Auswachsen von Nervenfasern (Bildung von Axonen, Dendriten) zwischen der 24. Gestationswoche bis 15 Monate postnatal und die Myelinisierung von Axonen zwischen der 35. Gestationswoche bis 24 Monate postnatal (Linderkamp O. et al. 2009). Teilweise laufen die genannten Entwicklungsstadien bis ins Erwachsenenalter oder sogar lebenslang ab (Linderkamp O. et al. 2009). Die maximale Wachstumsbeschleunigung des menschlichen Gehirns vollzieht sich jedoch zwischen der 24. und 25. Schwangerschaftswoche und leitet einen Wachstumsschub ein, der vom letzten Trimester der Schwangerschaft bis in die letzten 3 postnatalen Monate andauert (Gilles F. H. et al. 2012). Zwischen der 35. und 41. Schwangerschaftswoche nimmt ebenso das Volumen der weißen Substanz um das Fünffache zu, was durch die zuvor stattgefundene Myelinisierung und zunehmende Reifung von Oligodendrozyten bedingt ist (Natalucci G. et al. 2010, Hüppi P. S. et al. 1998).

Vor allem eine Frühgeburt unter der 28. Schwangerschaftswoche fällt zeitlich in verschiedene wichtige Phasen der Gehirnentwicklung und birgt daher durch die Unterbrechung einer regulären Entwicklungsreihenfolge das Risiko für eine abnorme Gehirnentwicklung (Kadri H. et al. 2006, Sherlock R. L. et al. 2005). Dies erklärt unter anderem, weshalb Frühgeborene und vor allem extrem unreife Frühgeborene anfälliger für neurologische Entwicklungsbeeinträchtigungen sind (Hack M. et al. 2009, Hack M. et al. 2000, Sherlock R. L. et al. 2005, Johnson S. et al. 2009, Serenius F. et al. 2013). Frühgeborene haben abhängig von ihrem Gestationsalter bei Geburt aufgrund der ausgeprägten Unreife ihres Gehirns, sowie den mit einer Frühgeburt verbundenen Komorbiditäten und Komplikationen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung verschiedener neurologischer Entwicklungsstörungen. Zu diesen gehören: Verhaltensstörungen (z. B. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Autismus), kognitive Störungen (verminderte Intelligenz, mentale Retardierung) und motorische Störungen, wie die Entwicklung einer infantilen Zerebralparese (Voss W. et al. 2016). Die Zerebralparese ist definiert als Gruppe von Störungen der Motorik, Bewegung und Haltung, die eine körperliche Aktivitätsminderung verursacht und durch eine Schädigung des sich entwickelnden fetalen oder kindlichen Gehirns zustande kommt (Rosenbaum P. et al. 2007). Das Risiko eine Zerebralparese zu entwickeln, steigt mit sinkendem Gestationsalter des Frühgeborenen bei Geburt. Während die Inzidenz bei einem Gestationsalter zwischen 26. und 28. Schwangerschaftswochen bei Geburt bei 8 % liegt, sind bei einem Gestationsalter zwischen 22. und 24. Schwangerschaftswochen prozentual mehr als 6-mal so viele Frühgeborene betroffen (Smith D. D. et al. 2018).

Einer der bekanntesten und meist verwendeten Tests zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung Frühgeborener sind die 1968 von Nancy Bayley entwickelten Bayley Scales of Infant Development (BSID) (Bayley N. 1968, Bayley N. 1993, Bayley N. 2006). Die ursprüngliche Version der BSID evaluierten anhand unterschiedlicher Testitems die kognitiven und motorischen Fähigkeiten von Frühgeborenen mit einem korrigierten Alter von 2-40 Monaten, während die 1993 überarbeitete Version (BSID-II) auch Frühgeborene im korrigierten Alter von 1-42 Monaten inkludierte (Bayley N. 1968, Bayley N. 1993, Bayley N. 2006). Der Test beinhaltet einen kognitiven Teil (Mental developmental Index, MDI), der kognitive Funktionen wie Gedächtnis, Lernfähigkeit und Problemlösung beurteilt sowie einen motorischen Teil (Psychomotor developmental Index, PDI), der sowohl grob- als auch feinmotorische Fähigkeiten erfasst (Bayley N. 1993). Die aktuellste Version der Bayley Scales of Infant Development (BSID-III) besitzt zusätzlich einen Sprach-Teil, der unter anderem das Sprachverständnis und die aktive Sprachproduktion beurteilt (Macha T. et al. 2015, Bayley N. 2006). Weiterhin beurteilen die BSID-III auch Alltagsfertigkeiten und die sozial-emotionale Entwicklung der Kinder (Bayley N. 2006). Die BSID-III folgen einem Stufenleiterverfahren, das die Aufgaben der verschiedenen Skalen ihrer Schwierigkeit nach ordnet (Macha T. et al. 2015, Bayley N. 2006). Die Testergebnisse der BSID werden anhand zweier Rohwerte, MDI- und PDI-Wert, quantifiziert (Bayley N. 1993, Bayley N. 2006). Als durchschnittlich zählen Werte von 100 ± 15 . Werte > 115 gelten als über- und Werte < 85 als unterdurchschnittlich (Macha T. et al. 2015, Ruiter S. A. J. et al. 2008).

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Outcome von extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g

Zur Beurteilung des Überlebens extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener (< 1000 g) werden in verschiedenen Forschungsarbeiten die Parameter Mortalität, Morbidität und sowohl anthropometrische als auch neurologische Parameter hinzugezogen, da alle genannten Faktoren einen erwiesenen Einfluss auf das Überleben bzw. die weitere Entwicklung der Frühgeborenen bei Überleben haben (Ancel P. et al. 2015, Stoll B. J. et al. 2010, Hintz S. R. et al. 2005, Dusick A. M. et al. 2003, Vohr B. R. et al. 2000). Der Zusammenhang dieser verschiedenen Parameter zueinander und ihr Einfluss auf das Outcome von extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g soll im folgenden Kapitel anhand unterschiedlicher Studien erläutert und diskutiert werden.

2.1.1 Überlebenschancen, Mortalität und Morbidität

Die Überlebenschancen von Frühgeborenen steigen mit zunehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt (Ogawa M. et al. 2013, Itabashi K. et al. 2009, Draper E. S. et al. 1999, Shankaran S. et al. 2002, Jeschke E. et al. 2016, Stoll B. J. et al. 2015, Stensvold H. J. et al. 2017, Voss W. et al. 2016, Ancel P. et al. 2015, Larroque B. et al. 2004). Im Laufe des medizinischen Fortschritts der vergangenen Jahre haben sich die Überlebenschancen von extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen sehr verbessert (Ancel P. et al. 2015, Costeloe K. L. et al. 2012, Bode M. M. et al. 2009). Während noch in den 1970er Jahren nur ungefähr 1/3 der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28. SSW überlebte, überleben heutzutage mit 80 % weitaus mehr Frühgeborene dieser Kohorte (Voss W. et al. 2016). Als Gründe verbesserter Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener in den letzten Jahrzehnten werden unter anderem die Entstehung strukturierter Perinatalzentren (Trotter A. et al. 2010), die vorgeburtliche Applikation von Kortikosteroiden zur pränatalen Prophylaxe des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen (Ehret D. E. Y. et al. 2018) und die Einführung der Surfactant-Therapie (Niemarkt H. J. et al. 2017) zur Behandlung desselbigen genannt.

Veränderte Überlebenschancen in den letzten Jahrzehnten

Betrachtet man die Entwicklung der Überlebenschancen extrem unreifer Frühgeborener, lassen sich in den letzten Jahrzehnten verschiedene Veränderungen aufzeigen, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Die EPIPAGE-2 Studie (Étude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) untersuchte im Jahre 2011 als populationsbasierte Kohortenstudie die Überlebenschancen von mehr als 6000 Frühgeborenen (22. - 34. SSW) in verschiedenen Regionen Frankreichs und verglich diese mit Ergebnissen der EPIPAGE-1 Vorgängerstudie aus dem Jahr 1997 (Ancel P. et al. 2015, Larroque B. et al. 2004). Hierbei konnten bezüglich der Überlebenschancen extrem unreifer Frühgeborener mit einem Gestationsalter zwischen 25. und 27. SSW bei Geburt von 1997 bis 2011 prozentuale Anstiege von bis zu 18 % beobachtet werden. Mit 3/4 überlebenden Frühgeborenen und einem Anstieg von 18 % zu den Ergebnissen ihrer Vorgängerstudie, ließen sich vor allem verbesserte Überlebenschancen extrem unreifer Frühgeborener mit einem Gestationsalter von 26. SSW bei Geburt beobachten (Ancel P. et al. 2015, Larroque B. et al. 2004). Als möglicher Grund für diese Veränderung wurden von Ancel P. et al. zum einen ein Anstieg aktiver perinataler Interventionen bzw. eine proaktivere Haltung zu intensivmedizinischen Maßnahmen zur Lebenserhaltung (unter anderem durchgeführte Reanimationen, Intubationen, invasive und nicht-invasive Beatmung) der besagten Kohorte in Frankreich diskutiert. Zum anderen konnte beim Vergleich der beiden Kohorten, vor allem für die Gabe von antenatalen Kortikosteroiden und Surfactant, eine signifikante Zunahme beobachtet werden, die die Erhöhung der Überlebenschancen der Frühgeborenen begünstigt haben könnte (Ancel P. et al. 2015). Auch Costeloe K. L. et al. (2012) verglichen anhand der Ergebnisse der englischen populationsbasierten Kohortenstudien EPICure-1- und EPICure-2 Veränderungen der Überlebenschancen extrem unreifer Frühgeborener (22. - 25. SSW) zwischen den Jahren 1995 und 2006 (Costeloe K. L. et al. 2012). Hierfür wurden 1115 der überlebenden Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 22. und 25. SSW aus dem Jahre 2006 mit 666 überlebenden Frühgeborenen der gleichen Kohorte aus dem Jahre 1995 verglichen. 2006 überlebte ungefähr die Hälfte der untersuchten Frühgeborenen, was einen Anstieg von 13 % zu 1995 bedeutete. Auch hier konnte mit etwas mehr als 2/3 überlebenden Frühgeborenen und einem prozentualen Anstieg von 16 % in der Gruppe Frühgeborener mit einem Gestationsalter von 25. SSW bei Geburt der größte Anstieg verzeichnet werden (Costeloe K. L. et al. 2012). Auch Costeloe K. L. et al. erklären sich die gestiegenen Überlebenschancen

extrem unreifer Frühgeborener in England durch eine breitere Anwendung evidenzbasierter Verfahren, die vor allem die Überlebenschancen in der ersten Lebenswoche erhöhen würden. Hierzu gehörten eine signifikante Zunahme antenataler Kortikoidsteroid-Gaben (67-82 %), antenataler Tokolytika (24-34 %) und einem häufigeren postnatalen Surfactant-Gebrauch (85-97 %). Im Vergleich zu 1995 habe in der jüngeren EPICure-Kohorte zudem der vorgeburtliche Transfer in eine spezialisierte neonatale Level III-Intensivstation um 44 % zugenommen, was eine bessere Erstversorgung und ein damit verbundenes besseres Überlebensoutcome der Frühgeborenen erklären könnte (Costeloe K. L. et al. 2012, Costeloe K. L. et al. 2008). Beim Vergleich der Überlebenschancen zweier Kohorten Frühgeborener (≤ 30 . SSW) der Geburtsjahrgänge 1985/1986 und 2005/2006 konnten Bode M. M. et al. (2009) für extrem unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 27 . SSW der Geburtsjahrgänge 2005/2006 im Vergleich zu ihrer Vorgängerkohorte einen signifikanten Anstieg überlebender Frühgeborener um 23 % (63 % versus 85 %) beobachten. Auch Bode M. M. et al. führen die Einführung der postnatalen Surfactant-Therapie, den Gebrauch postnataler Kortikosteroide sowie nicht-invasiver Beatmungsmethoden und einem damit verbundenen verbesserten respiratorischen Outcome als mögliche Einflussfaktoren für die gestiegenen Überlebenschancen ihrer untersuchten Frühgeborenen an. Weiterhin wird eine Umstrukturierung der neonatologischen intensivmedizinischen Behandlungsschemata diskutiert, die sich in einer stärkeren neonatologischen Behandlungsabsicht extrem unreifer Frühgeborener manifestieren würde (Bode M. M. et al. 2009).

Ebenso lassen sich geburtsgewichtsspezifisch für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g verbesserte Überlebenschancen im Laufe der letzten Jahrzehnte verzeichnen. Meadow W. et al. (2004) konnten während einer Untersuchung von 1142 US-amerikanischen ELBW-Frühgeborenen zwischen 1991-1997 eine durchschnittliche jährliche Steigerung überlebender Frühgeborener um ca. 4 % feststellen (Meadow W. et al. 2004). Itabashi K. et al. (2009) analysierten die Daten von 3065 japanischen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (≥ 22 . SSW) des Geburtsjahrganges 2005 und beschreiben beim Vergleich mit 5 Jahre zuvor erhobenen Studientaten sogar einen Anstieg überlebender Frühgeborener um fast 10 % (Itabashi K. et al. 2009, Japan pediatric society 2002). Als möglichen Grund für diesen Anstieg diskutierten Itabashi K. et al. eine größere Bereitschaft für die Durchführung lebensret-

tender und intensivmedizinischer Maßnahmen, auch bei extrem unreifen Frühgeborenen mit einer womöglich schlechteren Prognose (Itabashi K. et al. 2009).

Outcomebestimmende Prognosefaktoren

Es lassen sich verschiedene Prognosefaktoren für das Überleben extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener festmachen, die nachfolgend anhand unterschiedlicher Forschungsarbeiten zu diesem Thema diskutiert werden sollen.

Gestationsalter als Prognosefaktor

Als wichtigster Prognosefaktor für die Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener lässt sich ihr Gestationsalter bei Geburt beschreiben. Allgemein gilt, dass ihre Überlebenschancen mit steigendem Gestationsalter bei Geburt steigen (Itabashi K. et al 2009, Stoll B. J. et al. 2015, Stensvold H. J. et al. 2017, Voss W. et al. 2016).

Stoll B. J. et al. (2010) untersuchten zu diesem Thema für den Untersuchungszeitraum 2003 bis 2007 das gestationsaltersabhängige Überleben von 9575 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 22. und 28. SSW bei Geburt. Während 92 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 28. SSW bei Geburt überlebten, lag das Überleben der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22. SSW nur bei 6 %. Beim Vergleich der Überlebenschancen Frühgeborener der 24. SSW mit denjenigen der 25. SSW zeigte sich mit 17 % der größte Anstieg im Überleben der Frühgeborenen (55 % versus 72 %) und auch in den Gruppen Frühgeborener mit höherem Gestationsalter (25. - 27. SSW) stieg der prozentuale Anteil der Überlebenden pro abgeschlossener Schwangerschaftswoche kontinuierlich an und lag zwischen 72 % und 88 %. Die Überlebenschancen der untersuchten Frühgeborenen erhöhten sich also mit steigendem Gestationsalter bei Geburt und die Wahrscheinlichkeit zu versterben, war in der Kohorte Frühgeborener mit einem Gestationsalter zwischen 22. und 23. SSW bei Geburt mehr als drei Mal höher als bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 28. SSW (Stoll B. et al. 2010). Bei einer aktuelleren schwedischen Forschungsarbeit, die im Studienzeitraum 2013 bis 2014 das Outcome von 420 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 22. und 26. SSW bei Geburt untersuchte, verdreifachten sich die Überlebenschancen der Frühgeborenen beim Vergleich von 23. SSW mit

26. SSW (29 % versus 90 %) (Stensvold H. J. et al. 2017). Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Gestationsalters-abhängigen Überlebens extrem unreifer Frühgeborener liefert eine deutsche Datenerhebung von Voss W. et al. (2016), die die Überlebensrate von 437 extrem unreifen Frühgeborenen (< 28. SSW) erforschte (Voss W. et al. 2016). Zwar überlebte bei ihrer Untersuchung keines der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 23. SSW, jedoch nahm die Überlebensrate mit zunehmendem Gestationsalter bei Geburt kontinuierlich zu und erhöhte sich von 44,4 % im Gestationsalter von 23. SSW auf 91,5 % im Gestationsalter von 27. SSW (Voss W. et al. 2016). Itabashi K. et al. beschreiben dabei für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g und einem Gestationsalter von 22. SSW mit einer Mortalitätsrate von 66 % eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit zu versterben als bei 24. SSW (23,4 %) (Itabashi K. et al. 2005). Dagegen lag im selben Kollektiv die Mortalitätsrate von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von \geq 28. SSW bei Geburt nur noch bei bzw. 8,3 %, was die starke inverse Korrelation ihrer Mortalität zum Gestationsalter bei Geburt demonstriert (Itabashi K. et al. 2005).

Geburtsgewicht als Prognosefaktor

Unterschiedliche Studien konnten nachweisen, dass das Geburtsgewicht Frühgeborener neben ihrem Gestationsalter bei Geburt in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen ebenfalls einen wichtigen Prognosefaktor für ihr Outcome bzw. Überleben darstellt (Ogawa M. et al. 2013, Itabashi K. et al 2009, Draper E. S. et al. 1999, Shankaran S. et al. 2002, Jeschke E. et al. 2016). Schon 1960 wurde in Deutschland das Überleben Frühgeborener abhängig von ihrem Geburtsgewicht untersucht und das Geburtsgewicht als wichtiger Prognosefaktor in Bezug auf das Überleben Frühgeborener definiert (Gleiss J. et al 1960). Gleiss J. et al. beschrieben noch Mortalitätsraten von 100 % bei einem Geburtsgewicht < 700 g bzw. von 90 % bei einem Geburtsgewicht zwischen 700 und 1000 g (Gleiss J. et al 1960). Draper E. S. et al. (1999) analysierten für den Zeitraum 1994 bis 1997 die Überlebenschancen von 3760 europäischen und asiatischen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 250 bis 2500 g (22. - 32. SSW) abhängig von ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter und zeigten davon abhängig erhebliche Unterschiede auf (Draper E. S. et al. 1999). Während knapp mehr als die Hälfte der europäischen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 749 g (27. SSW) überlebte, war der Anteil Überlebender bei gleichem Gestationsalter und bis zu doppelt so hohem Geburtsgewicht um 25 % höher (Draper E. S.

et al. 1999). Shankaran S. et al. (2002) untersuchten für den Zeitraum 1993 bis 1997 die Mortalität von 5986 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 501 und 1000 g (23. - 26. SSW) und stellten fest, dass die überwiegende Mehrheit (86 %) früh verstorbener Frühgeborener (< 12 h nach Geburt) ein Geburtsgewicht < 750 g besaß, womit Shankaran S. et al. ein Geburtsgewicht < 750 g mit sinkenden Überlebenschancen in den ersten 12 Lebensstunden assoziierten (Shankaran S. et al. 2002). Morse S. B. et al. (2006) untersuchten für den Zeitraum 1996-2000 das Überleben von 5067 US-amerikanischen untergewichtigen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 300-1000 g (20. - 35. SSW) in Abhängigkeit ihres Geburtsgewichts und beschrieben mit 85 % überlebenden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht > 800 g fast 7-mal höhere Überlebenschancen als in der Kohorte mit einem Geburtsgewicht \leq 500 g (Morse S. B. et al. 2006). Ogawa M. et al. (2013) wiederum beschreiben in einer Forschungsarbeit für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 400 und 499 g Mortalitätsraten von 60 % bzw. 40 % für 100 g schwerere Frühgeborene (Ogawa M. et al. 2013). Itabashi K. et al. verzeichnen in ihrer Analyse ebenso kontinuierlich steigende Überlebenschancen Frühgeborener mit steigendem Geburtsgewicht, die bei einem Geburtsgewicht > 699 g durchgehend über 80 % lagen (Itabashi K. et al. 2009). Deutschlandweite Daten zu den geburtsgewichtsspezifischen Überlebenschancen von Frühgeborenen liefern Jeschke E. et al. (2016) anhand einer Analyse von 13147 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g im Zeitraum 2008 bis 2012. Während knapp mehr als 1/3 der Frühgeborenen ihrer Studie mit einem Geburtsgewicht < 500 g überlebte, verdoppelte sich die Überlebensrate bei einem Geburtsgewicht zwischen 500-749 g und nahm mit steigendem Geburtsgewicht kontinuierlich zu bis sie bei einem Geburtsgewicht \geq 750 g auf über 90 % anstieg (Jeschke E. et al. 2016).

Morbidität

Frühgeborene mit einem extrem geringen Geburtsgewicht (< 1000 g) bzw. mit einem Gestationsalter < 28. SSW bei Geburt können im Laufe ihrer Neonatalperiode und ihrer weiteren Lebenszeit aufgrund der ausgeprägten Unreife aller ihrer Organe (unter anderem Lunge, Gehirn, Auge und Immunsystem) Komorbiditäten und Komplikationen entwickeln, die wiederum sowohl ihre Überlebenschancen, als auch ihr anthropometrisches und neurologisches Outcome beeinflussen können. Auch Frühgeborene mit einem Gestationsalter \geq 28. SSW bzw. einem Geburtsgewicht \geq 1000 g können erwähnte postnatale Komplikationen entwickeln, jedoch treten diese hier in niedrigerer Inzidenz und meist milderer Form auf (Larroque B. et al. 2004). Häufige postnatale Komplikationen und Komorbiditäten von Frühgeborenen sollen im Folgenden diskutiert und näher beschrieben werden.

Respirationstrakt

Die physiologische Entwicklung der Lunge läuft in verschiedenen Stadien ab. Zu diesen Stadien gehören: die embryonale Anlage der Lunge, das pseudoglanduläre Stadium (8-17 Wochen), das kanalikuläre Stadium (16-23 Wochen), das sakkuläre (23-32 Wochen) und das alveoläre Stadium (zwischen sakkulärem Stadium bis postnatal) (Glass H. C. et al. 2015, Baraldi E. et al. 2007, Smith L. J. et al. 2010). Pulmonale Pathologien und Komplikationen können sich abhängig vom Schweregrad der erworbenen Erkrankungen in einer Störung des Gasaustausches bzw. einer respiratorischen Insuffizienz äußern, die in die respiratorische Partialinsuffizienz und die respiratorische Globalinsuffizienz unterteilt wird (Burt C. C. et al. 2009).

Das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS) ist eine der häufigsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und betrifft > 90 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28. SSW bei Geburt (Stoll B. J. et al. 2010). Dies geht aufgrund der fehlenden Lungenreife des Frühgeborenen mit einer mangelhaften Surfactant-Bildung einher und gehört zu den häufigsten Gründen für eine respiratorische Insuffizienz des Frühgeborenen (Rodriguez R. J. et al. 2003, Sweet D. G. et al. 2010). Surfactant wird von spezialisierten Zellen in der Lunge gebildet und dient der Herabsetzung der Lungenoberflächenspannung. Fehlt Surfactant in der Lunge, wird dadurch die Spontanatmung erheblich erschwert (Spillane N. T. et al. 2018, Rodriguez R. J. et al. 2003). Das ANS wird nach Couchard M. et al. (1974) in vier Schweregrade (I-IV) unterteilt

(Couchard M. et al. 1974) und klinisch sowie röntgenologisch diagnostiziert. Die Inzidenz der Erkrankung korreliert invers mit dem Gestationsalter des Frühgeborenen und steigt mit abnehmendem Gestationsalter bei Geburt (Spillane N. T. et al. 2018, Ho J. J. et al. 2015, Sweet D. G. et al. 2010). Eine Prophylaxe der Erkrankung kann schon pränatal durch eine maternale Kortikosteroid-Einnahme erfolgen und unterstützt die Lungenreifung des Fetus und somit gleichzeitig die Surfactant-Bildung (Ehret D. E. Y. et al. 2018). Postnatal steht zudem die direkte intratracheale Applikation von Surfactant zur Verfügung (Niemarkt H. J. et al. 2017, Patel R. M. et al. 2016).

Eine weitere häufige Komplikation und Ursache für eine respiratorische Insuffizienz von extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen ist **die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)** (Thébaud B. et al. 2019, Herting E. et al. 2013, Davidson L. M. et al. 2017). Die BPD ist eine Lungenerkrankung des Frühgeborenen, bei der es zum strukturellen Umbau der Lunge und damit zu einer eingeschränkten Lungenfunktion kommt und betrifft ca. 40 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 28 . SSW bei Geburt (Davidson L. M. et al. 2017). Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g wird eine BPD-Inzidenz von 50 % beschrieben (Jensen E. A. et al. 2014, Stoll B. J. et al. 2010). Als Pathogenitätsfaktoren werden ein Gestationsalter unter der 32. Schwangerschaftswoche bei Geburt, inflammatorische Prozesse, Sauerstofftoxizität und eine Langzeitbeatmung diskutiert (Bancalari E. et al. 2019, Thébaud B. et al. 2019, Tremblay L. et al. 1997, Jobe A. H. et al. 2001). Die Erkrankung wird nach Jobe A. H. et al. (2001) abhängig von verschiedenen Kriterien in die Schweregrade mild, moderat und schwer unterteilt (Jobe A. H. et al. 2001). Kriterien für die Diagnose und Schweregradeinteilung einer BPD sind unter anderem eine Sauerstofftherapie mit mehr als 21 % für ≥ 28 Tage, das Gestationsalter der erkrankten Frühgeborenen, der Untersuchungszeitpunkt und die verabreichten Sauerstoffkonzentrationen in Prozent (Jobe A. H. et al. 2001). Die detaillierte Darstellung der Diagnosekriterien erfolgt in Abbildung 1 (Jobe A. H. et al. 2001).

Abbildung 1: Einteilung der Bronchopulmonalen Dysplasie nach Jobe A. H. et al. (2001)

Gestationsalter	< 32. SSW	≥ 32. SSW
Untersuchungszeitpunkt	Alter von 36. SSW	> 28 bis < 56 Tage
	oder bei Entlassung	oder bei Entlassung
Sauerstofftherapie mit > 21 % für mindestens 28 Tage oder länger		
Mild BPD	Raumluft mit 36. SSW	Raumluft mit 56 Tagen postnatal
	oder bei Entlassung	oder bei Entlassung
Moderate BPD	O ₂ -Bedarf von < 30 % O ₂	O ₂ -Bedarf < 30 % O ₂
	mit 36. SSW	mit 56 Tagen postnatal oder bei Entlassung
Schwere BPD	O ₂ -Bedarf ≥ 30 % O ₂	O ₂ -Bedarf ≥ 30 % O ₂
	und/oder positiver Atemdruck mit 36. SSW	und/oder positiver Atemdruck mit 56 Tagen

BPD=Bronchopulmonale Dysplasie; SSW=Schwangerschaftswochen

Die Entwicklung einer BPD konnte in verschiedenen Studien mit höheren Inzidenzen von Zerebralpareesen, somatischen Wachstumsverzögerungen und sowohl motorischen als auch kognitiven Entwicklungs- bzw. Sprachentwicklungsstörungen im weiteren Entwicklungsverlauf betroffener Frühgeborener assoziiert werden (Natarajan G. et al. 2012, Vohr B. R. et al. 2000, Kair L. R. et al. 2012, Kinsella J. P. et al. 2006, Laughon M. M. et al. 2009). Als Gründe hierfür werden zum einen die mit einer BPD verbundene Unterernährung sowie hohe Kortikosteroid-Gaben (Dexamethason) diskutiert, die mit Gehirnwachstumsstörungen in Verbindung gebracht werden (Lista G. et al. 2017, Natarajan G. et al. 2012, Wood N. et al. 2005). Zudem besteht die Annahme, dass mit einer BPD verbundene Hypoxie-Episoden die neuronale Migration und Myelinisierung negativ affektieren könnten (Natarajan. et al. 2012, Wood N. et al. 2005).

Kardiologische Komplikationen

Bei einem **Persistierenden Ductus Arteriosus Botalli** (PDA) kommt es postnatal nicht zum Verschluss der Shuntverbindung zwischen Truncus Pulmonalis und Aorta und damit zur Persistenz eines fetalen Kreislaufes (Jorch G. et al. 2010). Dies kann zu hämodynamisch relevanten Oxygenierungsstörungen führen, weshalb bei nicht vorhandener Kontraindikation medikamentös bzw. chirurgisch ein Verschluss des PDA angestrebt wird (Clyman R. I. et al. 2007). Die medikamentöse Therapie des PDA erfolgt über Cyklooxygenase-Hemmstoffe wie Ibuprofen und Indomethacin und konnte in Studien bereits in den 70er Jahren als wirkungsvolle Therapie zum Verschluss eines PDA beschrieben werden (Hamrick S. E. G. et al. 2010, Heymann M. A. et al. 1976, Friedman W. F. et al. 1976). Lässt sich ein PDA medikamentös nicht verschließen, besteht die Möglichkeit eines chirurgischen Verschlusses (Hamrick S. E. G. et al. 2010, Kabra N. S. et al. 2007). 55 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g entwickeln einen hämodynamisch relevanten PDA (Hamrick S. E. G. et al. 2010, Koch J. et al 2006, Richards J. et al. 2009). Dabei benötigen 60-70 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28. SSW eine konservative oder chirurgische PDA-Therapie (Hamrick S. E. G. et al. 2010, Clyman R. I. et al. 2000). Ein PDA wird in verschiedenen Studien über Frühgeborene mit der Entwicklung einer Bronchopulmonalen Dysplasie, einer Intraventrikulären Hämorrhagie, einer Nekrotisierenden Enterokolitis und erhöhter Mortalität in Assoziation gebracht (Hamrick S. E. G. et al. 2010, Marshall et al. 1999, Clyman R. I. et al. 2007, Clyman R. I. et al. 2000, Cassady G. et al. 1989, Noori S. et al 2009). Da Frühgeborene mit einem PDA eine erniedrigte intestinale und renale Perfusion aufweisen, wird dadurch ein Zusammenhang zur Entwicklung einer Nekrotisierenden Enterokolitis diskutiert (Hamrick S. E. G. et al. 2010, Shimada S. et al. 2003). Zudem ist bekannt, dass auch die zerebrale Perfusion durch einen PDA beeinträchtigt wird und deshalb bei der Entstehung intrazerebraler Blutungen eine wichtige Rolle spielen könnte (Jaleel M. A. et al. 2013, Maier R. F. et al. 2005). Als mögliche Gründe für die angenommene Assoziation eines PDA zur Bronchopulmonalen Dysplasie werden eine durch den PDA verursachte gesteigerte Lungenperfusion, die Entwicklung eines Lungenödems und ebenfalls damit verbundene längere Beatmungszeiten des Frühgeborenen diskutiert (Chock V. Y. et al. 2014). Xu Y. et al. (2016) konnten eine höhere Inzidenz einer schweren BPD bei Frühgeborenen mit einem hämodynamisch relevanten PDA feststellen und erwägen deshalb einen möglichen Kausalzusammenhang der beiden Erkrankungen zueinander (Xu Y. et al. 2016).

Infektiologische Komplikationen

Die neonatale **Sepsis** ist eine häufige Komplikation Frühgeborener und wird in verschiedenen Studien als häufiger Grund neonataler Morbidität und Mortalität genannt (Morioka I. et al. 2012, Stoll B. J. et al. 2004). Tritt die Sepsis innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt des Neugeborenen auf, bezeichnet man diese als Frühsepsis (early-onset sepsis), tritt sie nach 72 Stunden nach Geburt auf, spricht man von einer Spätsepsis (late-onset sepsis) (Jorch G. et al. 2010, Stoll B. et al. 2002, Stoll B. J. et al. 2008, Stoll B. J. et al. 2011, Stoll B. J. et al. 2015). Als Risikofaktoren werden ein Geburtsgewicht unter 1000 g und eine Frühgeburt, vor allem ≤ 28 . SSW aufgeführt (Stoll B. J. et al. 2015, Morioka I. et al. 2012). Morioka I. et al. (2012) berichten dabei über signifikant höhere Sepsis-Raten bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g verglichen mit Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht über 1000 g (Morioka I. et al. (2012). Stoll B. J. et al. (2004) berichten hier von Sepsis-Raten von 32 %, Morioka I. et al. dagegen von einer viel geringeren Inzidenz von 5,8 % (Stoll B. J. et al. 2004, Morioka I. et al. 2012). Als Gründe für die höhere Sepsis-Anfälligkeit Frühgeborener werden ein noch nicht vollständig ausgebildetes Immunsystem und eine Abwesenheit von transplazentar übertragenen mütterlichen Immunglobulinen diskutiert (Shane A. L. et al. 2017). Zudem benötigt das genannte Patientenkollektiv häufiger endotracheale Intubationen, minimal- und invasive Gefäß-Zugänge, die wiederum auch gleichzeitig Zugangswege für potentielle Sepsis-Erreger darstellen (Shane A. L. et al. 2017).

Gastrointestinaltrakt

Die **Nekrotisierende Enterokolitis** (NEC) ist eine entzündliche Darmerkrankung, die den gesamten Darmtrakt betreffen kann und bei Frühgeborenen, vor allem mit einem niedrigen Geburtsgewicht < 2500 g, beobachtet werden kann (Feldens L. et al. 2018, Henry M. C. W. et al. 2009). Zwar sind 90 % der Patienten mit einer NEC Frühgeborene, doch wird sie, wenn auch selten, ebenfalls bei Reifgeborenen beobachtet (Gephart S. M. et al. 2010, Neu J. et al. 2008). Die Pathogenese der nekrotisierenden Enterokolitis ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings nimmt man als Ursache eine bakterielle Keimbesiedlung des Frühgeborenen und eine durch immunologische Unreife bedingte Ischämie an (Anand R. J. et al. 2007, Boccia D. et al. 2001). Zudem wird ein persistierender Ductus Arteriosus Botalli als Risikofaktor der Entwicklung einer

NEC diskutiert, da dieser die intestinale Perfusion beeinträchtigt und dadurch zur Entwicklung der NEC beitragen könnte (Cassady G. et al. 1989). Bezüglich ihrer Häufigkeitsverteilung werden abhängig von Gestationsalter (24. - 29. SSW) und Geburtsgewicht der Frühgeborenen Inzidenzen von 5,1-11 % beschrieben (Shulhan J. et al. 2017, Yee W. H. et al. 2012, Stoll B. J. et al. 2010). Zudem scheint auch für die NEC eine inverse Korrelation zum Geburtsgewicht und Gestationsalter von Frühgeborenen zu bestehen (Guillet R. et al. 2006, Stoll B. J. et al. 2010, Yee W. H. et al. 2012). Ungefähr 20 bis 40 % der NEC-Erkrankten Kinder benötigen einen chirurgischen Eingriff (Darmresektion/Enterostoma/Anus praeter) aufgrund der Erkrankung (Sisk P. M. et al. 2017, Luig M. et al. 2005, Ganapathy V. et al. 2012). Die Erkrankung wird in verschiedenen Studien mit erhöhter Mortalität und sowohl mit anthropometrischen als auch neurologischen Entwicklungsstörungen in Verbindung gebracht (Shah T. A. et al. 2012, Vohr B. R. et al. 2000). Die Mortalität Erkrankter liegt ungefähr bei 20 bis 40 % (McMillan J. A. et al. 2006). Bezüglich neurologischer Entwicklungsstörungen zeigte sich bei Frühgeborenen mit einer NEC im Alter von einem Jahr, verglichen mit Frühgeborenen im selben Alter, die keine NEC entwickelten, ein höheres Risiko für die Entwicklung von Zerebralpareesen, kognitiven Störungen und Sehbeeinträchtigungen (Schulzke S. M. et al. 2007). Als protektiver Faktor auf den Verlauf einer nekrotisierenden Enterokolitis wird in unterschiedlichen Studien die Gabe von Muttermilch als enterale Ernährung genannt (Cristofalo E. A. et al. 2013, Sisk P. M. et al. 2017). Der schützende Effekt von Muttermilch wird durch immunmodulatorische Komponenten der Muttermilch erklärt, die wiederum eine gesunde intestinale Mukosa-Barriere-Funktion unterstützen und protektiv gegen inflammatorische Reaktionen auf Bakterien wirken (Sisk P. M. et al. 2017, Dvorak B. et al. 2003, Abdelhamid A. E. et al. 2011, Willems R. et al. 2015, Taylor S. N. et al. 2009).

Gehirn

Weiterhin prognosebestimmend und dies vor allem für das neurologische Outcome extrem unreifer Frühgeborener sind die **Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)** und die **Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)** (Volpe J. J. et al. 2009, Vohr B. R. et al. 2000, Franz A. R. et al. 2009). Beide Erkrankungen hängen mit der ausgeprägten Unreife Frühgeborener zusammen und zeigen eine zunehmende Inzidenz mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht extrem unreifer Frühgeborener (Kadri H. et al. 2006, Papile L. A. et al. 1978, Bolisetty S. et al. 2014, Shang Q. et al. 2015).

Die Pathogenese der **intraventrikulären Hirnblutung (IVH)** ist multifaktoriell bedingt und wird unter anderem durch eine intrinsische Fragilität der germinalen Matrix im Gehirn und Flussratenänderungen im zerebralen Blutfluss von Frühgeborenen erklärt (Ballabh P. et al. 2014). Aufgrund einer guten Vaskularisierung ist die germinale Matrix anfällig für Gefäßrupturen und Hämorrhagien. Nach der 24. SSW nimmt ihre Dicke ab und nach der 36. - 37. SSW ist sie fast komplett aufgelöst. Eine entstandene Hämorrhagie in der germinalen Matrix führt dazu, dass ihre untere ependymale Schicht einbricht und das Blut in die lateralen Ventrikel einströmt und so in einer Intraventrikulären Hämorrhagie resultiert (Ballabh P. et al. 2014). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer IVH werden ein Gestationsalter < 28. SSW und ein Geburtsgewicht unter 1000 g diskutiert (Sherlock R. L. et al. 2005). Zudem besteht eine inverse Korrelation der Erkrankung zum Geburtsgewicht und Gestationsalter der betroffenen Frühgeborenen (Kadri H. et al. 2006). Die gängige medizinische Klassifikation der Intraventrikulären Hämorrhagie erfolgt sonographisch nach Papile et al. und teilt die Erkrankung in vier Schweregrade von I-IV ein. Hierbei werden die Grade III-IV (nach Papile) als schwere Intraventrikuläre Hämorrhagien definiert (Papile L. A. et al. 1978). Für die IVH zeigen sich je nach Literatur Inzidenzen von 20-30 % bei einem Gestationsalter < 32. SSW bei Geburt (Stoll B. J. et al. 2015, Bolisetty S. et al. 2014). Die Mortalität der Erkrankung reicht von 5 % bei einer IVH Grad I bis zu 90 % bei einer IVH Grad IV (Afsharkhas L. et al. 2015, Tortorolo G. et al. 1999). Laut Schindler T. et al. (2017) sterben 2,2 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32. SSW an einer schweren IVH (Schindler T. et al. 2017). Für die neurologische Entwicklung ehemaliger von einer IVH betroffener Frühgeborener ergibt sich eine Zunahme des Schweregrades der neurologischen Beeinträchtigung abhängig vom Schweregrad der IVH, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung neurologischer Langzeitschäden bei einer schweren

IVH Grad III-IV (Sherlock R. L. et al. 2005, Vohr B. R. et al. 2000). Die Erklärung hierfür könnte in Markinfarkten und der ausgeprägten Ventrikelvergrößerung liegen, die durch eine schwere IVH verursacht werden und durch die Schädigung von Hirngewebe zu Intelligenzminderung, neurosensorischen und motorischen Störungen führen können (Sherlock R. L. et al. 2005). Sherlock R. L. et al. (2005) fanden heraus, dass ehemalige Frühgeborene, die eine schwere IVH Grad IV entwickelten, im Alter von 8 Jahren häufiger an Sprachentwicklungsproblemen und Lernstörungen litten als ehemalige Frühgeborene, die an keiner oder niedrigeren IVH-Schweregraden litten (Sherlock R. L. et al. 2005). Dies bedeutet wiederum eine schwere Lebenseinschränkung für die betroffenen Kinder, die sich unter anderem in weniger günstigeren Bildungschancen äußern (Ballabh P. et al. 2014). Die **Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)** ist eine hypoxisch-ischämische Schädigung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz der Früh- und Neugeborenen (Volpe J. J. et al. 2003). Zur PVL gehören zwei Komponenten: eine fokale Nekrose, tief in der weißen Hirnsubstanz gelegen, die zu einem Verlust aller zellulären Strukturen führt und eine diffuse Nekrose zentral gelegener zerebraler weißer Hirnsubstanz, die zu einem Verlust der sogenannten Prä-Oligodendrozyten führt (Khwaja O. et al. 2008, Volpe J. J. et al. 2003). Sie kommt in zwei sich überlappenden Formen vor: die zystische Form, bei der sich eine makroskopische fokale Nekrose ausbildet, die in multiplen Zysten resultiert und die nicht-zystische Form, die sich in einer mikroskopischen diffusen Nekrose mit einer Vernarbung von Gliazellen äußert (Khwaja O. et al. 2008, Volpe J. J. et al. 2003). Eine ausgeprägte zerebrale Unreife scheint eine starke Anfälligkeit für Beschädigungen der weißen Hirnsubstanz von Frühgeborenen zu bedingen (Khwaja O. et al. 2008). Als Pathogenitätsfaktoren der Erkrankung werden zudem eine zerebrale Ischämie, maternale intrauterine Infektionen und fetale systemische Inflammationen diskutiert, die durch die Ausbildung freier Sauerstoff-Radikale und anderer neurotoxischer Substanzen zu einem Absterben weißer Hirnsubstanz führen (Khwaja O. et al. 2008). Die zystische Form der PVL reicht tiefer als die nicht-zystische und zerstört eher medial gelegene Fasertrakte, die wichtig für die motorische Kontrolle der unteren Extremitäten sind, was zu spastischen Lähmungen der unteren Extremitäten betroffener Frühgeborener führen kann (Bass W. T. et al. 2011). Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32. SSW bei Geburt wird eine Inzidenz von 2 % angegeben (Bajwa N. M. et al. 2011). In der Kohorte Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g und einem Gestationsalter \leq 34. SSW liegt die Inzidenz laut Valcamonica A. et al. bei 14,1 % (Valcamonica A. et al. 2007).

Auge

Frühgeburtlichkeit ist einer der Hauptgründe für eine reduzierte Sehfunktion im Kindesalter (Fieß A. et al. 2019, Fieß A. et al. 2018, Fieß A. et al. 2017a, Fieß A. et al. 2017b). Die **Retinopathia Praematurorum** (ROP) ist eine häufige schwere Komplikation der Frühgeburtlichkeit und kann zu schweren Sehbeeinträchtigungen führen (Gerull R. et al. 2018, Fieß A. et al. 2017a, Fieß A. et al. 2017b, Tan Z. et al. 2015, Wang J. et al. 2012, Rivera J. C. et al. 2011). Regulär beginnt die Entwicklung retinaler Blutgefäße zwischen der 24. - 28. SSW und wird durch Sauerstoffkonzentrationsgradienten und Wachstumsfaktoren, wie den Vascular Endothel Growth Factor (VEGF), reguliert (Fieß A. et al. 2017a, Wang J. et al. 2012, Rivera J. C. et al. 2011, Provis J. M. et al. 2001). Durch eine Frühgeburt wird die Sauerstoff-Umgebung des Frühgeborenen drastisch verändert, was eine Unterbrechung der regulären Gefäßproliferation bedeuten könnte (Wang J. et al. 2012, Rivera J. C. et al. 2011, Provis J. M. et al. 2001). Die ROP läuft dabei in zwei Stadien ab: Phase I setzt ein, wenn nach Geburt das retinale Wachstum sistiert. Frühgeborene sind nach ihrer Geburt höheren Sauerstoffkonzentrationen ausgesetzt als in der intrauterinen Umgebung, was wiederum zur Downregulation des hypoxie-induzierten Wachstumsfaktors VEGF führt und in einer Vasokonstriktion der sich entwickelnden retinalen Kapillaren resultiert (Rivera J. C. et al. 2011). Dies verursacht wiederum eine retinalen Hypoxie, die in Phase II eine unkontrollierte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und damit verbunden eine unkontrollierte Gefäßproliferation triggert. Die neu gebildeten Gefäße können dabei in den Glaskörper einwachsen und somit Blutungen und Traktionen der Retina auslösen (Rivera J. C. et al. 2011, Pollan C. et al. 2009). Die gängige Klassifikation der ROP besteht in einer Einteilung nach Schweregraden von I-V, wobei die Schweregrade III-V nach internationaler Klassifikation eine schwere ROP definieren (The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ROP werden eine Frühgeburt unter der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche, ein Geburtsgewicht unter 1500 g und eine protrahierte Sauerstofftherapie des Frühgeborenen mit erhöhten Sauerstoffpartialdrücken angenommen (Zin A. et al. 2013, Connor K. M. et al. 2009). Laut Schmidt B. et al. (2003) liegt die Inzidenz einer schweren ROP in der Gruppe Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht < 1000 g bei ungefähr 10 % (Schmidt B. et al. 2003). Insgesamt entwickeln 15,6 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 32. SSW bei Geburt eine ROP und 5,2 % eine schwere ROP (Mitsiakos G. et al. 2016). Fieß A. et al. (2017a) beschreiben wiederum mit 20,8 % eine

etwas höhere ROP-Inzidenz für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32. SSW bei Geburt (Fieß A. et al. 2017a). In der Literatur wird zudem eine starke inverse Korrelation des Auftretens einer ROP zum Gestationsalter von Frühgeborenen beschrieben (Fieß A. et al. 2017, Mitsiakos G. et al. 2016). In einem Experiment mit Mäusen konnten Connor K. M. et al. (2009) zudem einen Zusammenhang zwischen verabreichten hohen Sauerstoffpartialdrücken ($FiO_2=75\%$) und der Triggerung retinaler Neovaskularisationen beobachten (Connor K. M. et al. 2009). Bei einer Untersuchung von 1316 Frühgeborenen (< 28. SSW) konnten Carlo W. A. et al. (2010) zudem feststellen, dass Frühgeborene mit höheren stationären Sauerstoffsättigungen (91-95 %) häufiger eine schwere ROP entwickelten als Frühgeborene mit niedrigeren Sättigungen (85-89 %) (Carlo W. A. et al. 2010). Schwere Grade der ROP werden in verschiedenen Studien mit neurologischen und visuellen Beeinträchtigungen von ehemaligen Frühgeborenen in Verbindung gebracht (Schmidt B. et al 2003, Schmidt B. et al. 2014, Waugh N. R. et al. 1996, O'Connor A. R. et al. 2002, Msall M. E. et al. 2000). Schmidt B. et al. (2014) beschreiben beispielsweise für ehemalige Frühgeborene mit einer schweren ROP und einem Geburtsgewicht ≤ 1250 g ein 3 bis 4 mal höheres Risiko für die Entwicklung von schweren Hörverlusten (71-90 dB) und sowohl motorischen als auch kognitiven Beeinträchtigungen im Alter von 5 Jahren (Schmidt B. et al. 2014). Laut Blencowe H. et al. (2013) entwickelten im Jahre 2010 weltweit 184700 Frühgeborene jegliches Stadium einer ROP, von denen wiederum ungefähr 1/10 erblindeten oder als schwer sehbeeinträchtigt und 6,7 % als leicht oder moderat sehbeeinträchtigt klassifiziert werden konnten (Blencowe H. et al. 2013).

2.2 Anthropometrische Entwicklung

Das somatische Wachstum von Neu- und Frühgeborenen ist ein dynamischer Prozess, der von unterschiedlichen komplexen Interaktionen bestimmt wird (Jorch G. et al. 2010). Neben genetischen, spielen während des frühkindlichen Wachstumsprozesses unter anderem endokrinologische, nutritive und morbiditätsassoziierte Faktoren eine sehr große Rolle (Jorch G. et al. 2010). Ein altersgerechtes somatisches Wachstum Frühgeborener kann in der Perinatalmedizin anhand populationsbasierter alters- und geschlechtsadjustierter Referenzperzentilenkurven beurteilt werden (Wright C. M. et al. 2005). Anhand regelmäßiger Messungen der anthropometrischen Parameter kann das Unterschreiten einer definierten Perzentile bzw. das Abfallen der Perzentilen im Wachstumsverlauf zur Beurteilung eines eingeschränkten somatischen Wachstums hinzugezogen werden (Wright C. M. et al. 2005). Für eine altersgerechte und adäquate somatische Entwicklung ist ein Aufholwachstum von Frühgeborenen essenziell (Jorch G. et al. 2010). Dies bedeutet, dass sie anschließend an eine Periode des anfänglichen Wachstumsdefizits eine altersentsprechende Entwicklung ihrer anthropometrischen Parameter aufzeigen (Wit J. et al. 2003). Hierzu existieren unterschiedliche wissenschaftliche Definitionen: eine Länge, die > -2 Standardabweichungen über der den Referenzwerten einer Vergleichspopulation liegt, ≥ 3 . Perzentile bzw. ein Z-Score von $-1,28$ (Brandt I. et al. 2003, Euser A. M. et al. 2008). In unterschiedlichen Studien lässt sich für extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene eine verzögerte bzw. eingeschränkte anthropometrische Entwicklung nachweisen (Sices L. et al. 2007, Kitchen W. H. et al. 1992, Dusick A. M. et al. 2003). Ein postnatales Wachstumsversagen wird hierbei als Körpergewicht unter der 10. Perzentile im Alter von 36 korrigierten Schwangerschaftswochen nach Geburt oder einer Abnahme des Z-Score von > 2 zwischen Geburt und einem Alter von 36 korrigierten Schwangerschaftswochen definiert (Young N. E. et al. 2019, Horbar J. D. et al. 2015, Euser A. M. et al. 2008, Ehrenkranz R. A. et al. 2000, Shah P. S. et al. 2006). Sices L. et al. (2007) berichten über ein gehäuftes Auftreten von Gewichts- und Längenwachstumsversagen bei ELBW-Frühgeborenen mit einem korrigierten Lebensalter von 20 Monaten (Sices L. et al. 2007). Sie untersuchten hierfür 154 ELBW-Frühgeborene bis zu einem korrigierten Alter von 20 Monaten und konnten mit einem Anteil von fast $1/3$ betroffenen Kindern vor allem im korrigierten Alter von 4-8 Monaten ein gehäuftes Auftreten eines postnatalen Wachstumsversagens beobachten (Sices L. et al. 2007). Laut Dusick A. M. et al.

(2003) sind 16 % der Frühgeborenen mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (< 1000 g) bei ihrer Geburt small for gestational age (SGA) und somit verglichen mit einer Referenzpopulation zu leicht für ihr Gestationsalter. Nach 36 korrigierten Schwangerschaftswochen seien 89 % dieser Frühgeborenen von einem Wachstumsversagen betroffen und noch 18 bis 22 Monate nach Geburt lagen mehr als 1/3 dieser Frühgeborenen mit Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge unter der 10. Perzentile (Dusick A. M. et al. 2003).

In einer Studie, die 128 ehemalige Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g bzw. Gestationsalter < 32. SSW auf ihre somatische Entwicklung bis ins Schulalter untersuchte, beschreiben Zellner K. et al. (2000) im Alter von 5 bis 9,5 Jahren im Vergleich zur Jenaer Vergleichspopulation niedrigere Durchschnittswerte für Körperhöhe, Körpergewicht und Kopfumfang. Aus diesem Grund nennen Zellner K. et al. ein Geburtsgewicht < 1500 g bzw. ein Gestationsalter < 32. SSW als prädiktive Faktoren für eine eingeschränkte somatische Entwicklung im Schulalter (Zellner K. et al. 2000). Kitchen W. H. et al. (1992) beobachteten, dass auch im Alter von 8 Jahren sowohl ELBW- als auch VLBW-Frühgeborene signifikant kleiner und leichter waren als normalgewichtige (> 2500 g) Frühgeborene bei Geburt (Kitchen W. H. et al. 1992). Vor allem im Alter zwischen 5 bis 8 Jahren zeigten sich signifikante Wachstumsverzögerungen im Vergleich zur reifgeborenen Kohorte. Mit 8 Jahren waren ELBW-Frühgeborene zudem signifikant kleiner als VLBW-Frühgeborene (Kitchen W. H. et al. 1992). Der ungefähre Eintrittszeitpunkt einer Wachstumsverzögerung und die Tatsache, dass diese für eine bestimmte Frühgeborenen-Kohorte besteht, ist insofern von Bedeutung, als dass dadurch die Frage einer Therapie mit Wachstumshormonen aufkommt und wann diese bestmöglich begonnen werden sollte (Kitchen W. H. et al. 1992).

Bezüglich der Entwicklung des Kopfumfanges werden in bestehender Literatur unterschiedliche Aussagen getroffen. Bei einer Untersuchung von VLBW-Frühgeborenen, die zudem „small for gestational age“ waren, zeigte mehr als die Hälfte der Frühgeborenen mit 12 Monaten ein Aufholwachstum des Kopfumfanges (Brandt I. et al. 2003). Brandt I. et al. nehmen hierbei an, dass zwischen einem Gestationsalter von 30. SSW und 6 Monaten korrigierten Alters eine empfindliche Periode für ein Aufholwachstum des Kopfumfanges bestehen könnte und in diesem Zeitraum durch eine adäquate Ernährung des Kindes positiv beeinflusst werden könnte (Brandt I. et al. 2003, Brandt I. et al. 1986). Monset-Couchard M. et al (2000) konnten bei einer Analyse von 166

ELBW-Frühgeborenen, die gleichzeitig als „small for gestational age“ klassifiziert wurden, sogar bei 81 % der Kinder ein Aufholwachstum des Kopfumfangs vor dem 3. Lebensjahr beobachten (Monset-Couchard M. et al. 2000). Ghods E. et al. (2011) dagegen beschreiben in einer Forschungsarbeit, bei der 179 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g auf ein Aufholwachstum des Kopfumfangs untersucht wurden, einen geringeren Anteil Frühgeborener mit einem Aufholwachstum nach 12 Lebensmonaten. Annähernd 1/3 der Frühgeborenen ihrer Kohorte zeigten im Alter von 12 Monaten ein Aufholwachstum des Kopfumfangs (Ghods E. et al. 2011). Ghods E. et al. erwähnen jedoch aufgrund der Unterschiede der aufgezählten Studienkohorten die erschwerte Vergleichbarkeit bezüglich ihres Aufholwachstums (Ghods E. et al. 2011).

2.2.1 Einflussfaktoren auf die anthropometrische Entwicklung

Geburtsgewicht

Die Annahme, dass das Geburtsgewicht ein ausschlaggebender Einflussfaktor auf das weitere Wachstum von ELBW-Frühgeborenen darstellt, lässt sich in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten bestätigen (Kitchen W. H. et al. 1992, Ehrenkranz R. A. et al. 2000, Steward D. K. et al. 2002). Dusick A. M. et al. nennen als Risikofaktoren für die Entwicklung eines postnatalen Wachstumsversagens eine SGA-Geburt und vermuten eine inverse Korrelation des Geburtsgewichtes zur Entwicklung eines postnatalen Wachstumsversagens (Dusick A. M. et al. 2003). Kitchen W. H. et al. (1992) beschreiben für Frühgeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht (< 1500 g) und vor allem extrem geringem Geburtsgewicht (< 1000 g) Längenwachstumsdefizite im Vorschul- und Schulalter (Kitchen W. H. et al. 1992).

Postnatale Ernährung

Als weiterer Einflussfaktor auf die somatische Entwicklung von extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen wird ihr postnatales Ernährungsregime diskutiert (Hiltunen H. et al. 2018, Genoni G. et al. 2017, Dinerstein A. et al. 2006). Dinerstein A. et al. (2006) beispielsweise beschreiben einen positiven Effekt „aggressiver“ enteraler und parenteraler Ernährung von VLBW-Frühgeborenen auf ihr postnatales Wachstum (Dinerstein A. et al. 2006). Hierfür untersuchten sie 117 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g auf ihr postnatales Wachstum in Abhängigkeit ihrer Substratzufuhr. Demnach hatten Frühgeborene, die einen höheren Aminosäure-, Lipid- und Glukosegehalt in ihrer Nahrung erhielten und ebenso früher enteral mit Muttermilch oder Formula-Nahrung ernährt wurden, im Alter von 40 korrigierten Schwangerschaftswochen ein 66 % niedrigeres Risiko an einem postnatalen Wachstumsversagen zu leiden. Zudem wiesen diese Kinder zum Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt höhere Perzentilenwerte auf bezogen auf Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge (Dinerstein A. et al. 2006). Eine Erklärung hierfür ist die Annahme, dass Frühgeborene eine deutlich höhere Energieaufnahme benötigen, um das gleiche Wachstum wie gleichaltrige Feten zu erreichen (Dinerstein A. et al. 2006, Sirch M. et al. 2019). Oft würde bei der postnatalen Ernährung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g nicht die nötige hohe transplazentäre Nahrungsaufnahme im 2. und beginn-

nenden 3. Trimenon erreicht, weshalb die Frühgeborenen in ihrem Wachstum zurückblieben (Dinerstein A. et al. 2006). Auch Genoni G. et al. (2017) berichten über einen positiven Effekt aggressiver parenteraler Ernährung Frühgeborener auf ihre postnatale somatische Entwicklung. Im Rahmen ihrer Studie ernährten sie von 100 untersuchten Frühgeborenen (≤ 34 . SSW) die Hälfte mit kalorisch höherem Energiegehalt und sowohl höheren Aminosäure- als auch Lipidanteilen in der parenteralen Nahrung und konnten beim Vergleich mit der weniger „aggressiv“ ernährten Kontrollgruppe eine signifikant geringere Prävalenz extrauteriner Wachstumsverzögerungen (Körpergewicht, Kopfumfang oder Körperlänge < 10 . Perzentile) für alle drei anthropometrischen Parameter aufzeigen (Genoni G. et al. 2017).

Komorbiditäten

Verschiedene Komorbiditäten scheinen einen negativen Einfluss auf die somatische Entwicklung von Frühgeborenen zu nehmen (Hintz S. R. et al. 2005, Stoll B. J. et al. 2004, Sonntag J. et al. 2000). Stoll B. J. et al. (2004) konnten eine diagnostizierte Sepsis oder Nekrotisierende Enterokolitis als prädiktive Faktoren für ein Wachstumsversagen bezogen auf das Körpergewicht, den Kopfumfang und die Körperlänge von ELBW-Frühgeborenen feststellen (Stoll B. J. et al. 2004). Bei ihrer Analyse des postnatalen Wachstums von 6093 ELBW-Frühgeborenen in Abhängigkeit dieser Komorbiditäten, präsentierten ELBW-Frühgeborene, die eine Sepsis entwickelten, häufiger ein Wachstumsversagen (Körpergewicht < 10 . Perzentile im Alter von 36 korrigierten Schwangerschaftswochen) als Frühgeborene ohne Sepsis oder jegliche Art von Infektion (77 % in Sepsis-Gruppe versus 60 % ohne Sepsis). Entwickelten Frühgeborene zusätzlich zur Sepsis noch eine Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), erhöhte sich das Risiko für ein Wachstumsversagen zudem auf 80 %. Ebenso hatten nach 36 korrigierten Schwangerschaftswochen nach Geburt mit einem Anteil von ungefähr 1/2 doppelt so viele Frühgeborene mit erlittener Sepsis einen Kopfumfang < 10 . Perzentile als Frühgeborene ohne Sepsis/Infektion und erreichten bei gleichzeitiger NEC ein noch höheres Risiko für ein Wachstumsdefizit des Kopfumfanges (Stoll B. J. et al. 2004). Als Erklärung für die Beeinträchtigung des somatischen Wachstums von Frühgeborenen in Abhängigkeit inflammatorischer Ereignisse wird eine Hemmung der Ausschüttung des wachstumsfördernden Insulin-like growth factor (IGF-1) diskutiert (Ahmad I. et al. 2007). Auch Sonntag J. et al. (2000) berichten von langsameren Gewichtszunahmen von NEC-Frühgeborenen verglichen mit Frühgeborenen ohne eine entwickelte NEC,

begründen dies jedoch durch Ernährungsprobleme und eine verspätete parenterale Ernährung in der akuten Phase der Erkrankung, die zu Phasen der Wachstumsstagnation führen würden (Sonntag J. et al. 2000). Hintz S. R. et al. (2005) differenzieren wiederum zwischen ELBW-Frühgeborenen mit einer chirurgisch versorgten NEC (Drainageanlage, Laparotomie oder beides) und einer nicht chirurgisch versorgten NEC und beschreiben dabei im Alter von 18 bis 22 Monaten für Frühgeborene, die einer chirurgischen Intervention unterliefen, niedrigere Durchschnittswerte für Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge (Hintz S. R. et al. 2005). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Annahme sein, dass chirurgisch versorgte NEC-Kinder häufiger fortgeschrittene Stadien der Erkrankung und allgemein häufiger damit verbundene Komplikationen entwickeln, die die Kinder somatisch einschränken. Die beeinträchtigte körperliche Entwicklung der Kinder könnte stärker durch den ausgeprägten Schweregrad der Erkrankung und weniger durch die dadurch resultierende chirurgische Intervention erklärt werden (Hintz S. R. et al. 2005).

2.3 Neurologisches Outcome

Extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene haben im Vergleich zu Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung unterschiedlicher neurologischer Defizite in ihrem weiteren Lebensverlauf (Hack M. et al. 2000, Sherlock R. L. et al. 2005, Johnson S. et al. 2009, Serenius F. et al. 2013). Die verschiedenen Manifestationen dieser Beeinträchtigungen sollen nachfolgend anhand verschiedener Forschungsarbeiten definiert und näher erläutert werden.

In einer Studie von Hack M. et al. (2000), die 333 zwischen 1992 und 1995 geborene ELBW-Frühgeborene umfasste, präsentierte im korrigierten Alter von 20 Lebensmonaten fast die Hälfte der untersuchten Frühgeborenen neurologische Entwicklungsstörungen im Sinne neurosensorischer Defizite (Blindheit oder Taubheit) und/oder unterdurchschnittlicher MDI-Werte (< 70) nach den Bayley Scales of Infant Development oder neurologischer Beeinträchtigungen wie einer Zerebralparese, was das schwere Ausmaß ihrer neurologischen Beeinträchtigung verdeutlicht (Hack M. et al. 2000). Im Rahmen einer Fall-Kontroll Studie untersuchten Serenius F. et al. (2013) im Alter von 2,5 Jahren extrem unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 27 . SSW bei Geburt und beschrieben für extrem unreife Frühgeborene ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz schwerer kognitiver Beeinträchtigungen, schwerer Sprachstörungen, Zerebralparesen, Blindheit und moderater/schwerer Hörbeeinträchtigungen als in der Gruppe Reifgeborener (Serenius F. et al. 2013).

Extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene leiden somit häufiger an neurologischen Entwicklungsstörungen im weiteren Verlauf ihres Lebens als Reifgeborene, was abhängig von der jeweiligen Pathologie eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutet (Hack M. et al. 2000, Bhutta A. T. et al. 2002, Kitchen W. H. et al. 1992).

2.3.1 Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung

Es lassen sich zahlreiche Gründe und Einflussfaktoren für die abnorme neurologische Entwicklung ehemaliger extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener herausarbeiten und beschreiben. Die verschiedenen prädiktiven Faktoren für eine eingeschränkte neurologische Entwicklung ehemaliger Frühgeborener sollen im Folgenden näher diskutiert und aufgeführt werden.

Komorbiditäten als prädiktiver Faktor für die neurologische Entwicklung

Es werden unterschiedliche Komorbiditäten extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener mit einem negativen Einfluss auf die weitere neurologische Entwicklung dieser Patientenkohorte assoziiert. In diesem Kontext häufig beschriebene Komorbiditäten sind eine erlittene **Intraventrikuläre Hämorrhagie** oder **Periventrikuläre Leukomalazie** (Bolisetty S. et al. 2014, Hack M. et al. 2000, Sherlock R. L. et al. 2005, Franz A. R. et al. 2009, Vohr B. R. et al. 2000). Bolisetty S. et al. (2014) konnten bei der Nachuntersuchung von 1472 ehemaligen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 23. und 28. SSW bei Geburt im Alter von 2 bis 3 Jahren eine höhere Inzidenz verschiedener neurologischer Beeinträchtigungen bei der Entwicklung einer IVH nach Geburt nachweisen (Bolisetty S. et al. 2014). Schon bei einer entwickelten leichten IVH Grad I-II litten im Alter von 2 bis 3 Jahren mit einem Anteil von fast 1/4 doppelt so viele Frühgeborene an moderaten bis schweren neurosensorischen Beeinträchtigungen wie Frühgeborene, die keine IVH nach Geburt entwickelten. Bei einer schweren IVH Grad III-IV stieg der Anteil von neurosensorisch moderaten bis schwer beeinträchtigten Kindern sogar auf 25 % bzw. 50 %, was wiederum den Anstieg der Inzidenz neurosensorischer Beeinträchtigungen mit steigendem IVH-Schweregrad verdeutlicht (Bolisetty S. et al. 2014). Eine Erklärung für den Einfluss schon leichter IVH-Grade auf die neurologische Entwicklung Frühgeborener mit einem niedrigen Gestationsalter besteht in der Annahme, dass zwischen der 10. und 20. SSW eine neuronale Migration in kortikale Hirnregionen stattfindet und möglicherweise schon leichte IVH-Grade diese kortikale Migration durch eine Beschädigung zu unterbrechen scheinen und somit zu einer schweren Hirnschädigung und zu damit verbundenen neurologischen Langzeitschäden führen können (Bolisetty S. et al. 2014, Papile L. A. et al. 1978, Ajayi-Obe M. et al. 2000). Sherlock R. L. et al. untersuchten ehemalige ELBW-Frühgeborene in einem Alter von 8 Jahren auf ihre neurologische Entwicklung und

berichten über eine höhere Inzidenz von Zerebralpareesen und motorischen bzw. neu-rosensorischen Funktionseinschränkungen mit steigendem Schweregrad der entwickelten IVH (Sherlock R. L. et al. 2005). Während bei ihrer Untersuchung nur 6,7 % der Frühgeborenen ohne IVH eine Zerebralparese im Alter von 8 Jahren entwickelten, lag die Inzidenz bei einer IVH Grad IV bei 100 %. Genauso konnten mit steigendem durchgemachtem IVH-Schweregrad schlechtere kognitive Fähigkeiten (niedrigere IQ-Werte/intellektuelle Beeinträchtigung) der ehemaligen ELBW-Frühgeborenen beobachtet werden (Sherlock R. L. et al. 2005). Der resultierende Schweregrad der neurologischen Beeinträchtigung nach einer schweren IVH kann eventuell durch die damit einhergehende Ventrikel-Dilatation erklärt werden, die zu einer Kompression und Schädigung der kortikalen Ummantelung des Corpus Callosum und womöglich weiterhin für Motorik, Sensorik und Kognition wichtiger zerebraler Strukturen führt (Sherlock R. L. et al. 2005, James H. E. et al. 1987). Vohr B. R. et al. nennen abgesehen von einer erlittenen IVH oder einer PVL ebenso die NEC als signifikanten Risikofaktor für ein abnormes neurologisches Outcome (Vohr B. R. et al. 2000). Als Erklärung des Einflusses einer NEC auf die neurologische Entwicklung betroffener Frühgeborenen wird die damit verbundene Ernährungsproblematik (Malabsorption und Maldigestion) der Frühgeborenen angenommen, die wiederum die Entwicklung des Kopfumfanges negativ beeinflusst (Hintz S. R. et al. 2005). Da eine adäquate Entwicklung des Kopfumfanges mit einem regelrechten Gehirnwachstum assoziiert ist und dies durch eine NEC beeinträchtigt werden kann, können darin möglicherweise die Gründe für neurologische Beeinträchtigungen betroffener Kinder gefunden werden (Ehrenkranz R. A. et al. 2006, Kitchen W. H. et al. 1992, Sicard M. et al. 2017, Hintz S. R. et al. 2005). Shah D. K. et al. (2008) bauten in einer Untersuchung von 192 Frühgeborenen (< 30. SSW) zusätzlich zur Abhängigkeit ihres neurologischen Outcomes von einer **NEC** eine postnatal entwickelte **Sepsis** ein (Shah D. K. et al. 2008). Bei der neurologischen Nachuntersuchung im Alter von korrigiert 2 Jahren demonstrierten ehemalige Frühgeborene mit einer NEC und Sepsis häufiger kognitive und motorische Beeinträchtigungen als ehemalige Frühgeborene ohne die besagten Erkrankungen. Dies äußerte sich unter anderem in einer doppelt so hohen Inzidenz entwickelter Zerebralpareesen und niedrigeren durchschnittlichen MDI-/ und PDI-Werten bei der neurologischen Untersuchung mittels Bayley Scales of Infant Development. Gleichzeitig zeigten ehemalige Frühgeborene mit einer NEC/Sepsis im Alter von 40 korrigierten Schwangerschaftswochen in der MRT-Untersuchung häufigere und schwerere Abnormalitäten

der weißen Hirnsubstanz. Hieraus schlossen Shah D. K. et al., dass die Entwicklung einer NEC/Sepsis mit einer Beschädigung der weißen Hirnsubstanz assoziiert werden kann und damit zumindest teilweise mit neurologischen Schäden in Verbindung gebracht werden kann (Shah D. K. et al. 2008). Als Erklärung für den Zusammenhang dieser Erkrankungen zu einer Beschädigung der weißen Hirnsubstanz werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Möglicherweise kommt es bei einer Sepsis durch die Bildung von freien Radikalen, reaktiven Sauerstoffspezies und inflammatorischen Zytokinen zur Beschädigung von Prä-Oligodendrozyten und einer damit verbundenen Hirnschädigung (Shah D. K. et al. 2008, Volpe J. J. et al. 2001). Bezüglich des Einflusses einer NEC auf das neurologische Outcome betroffener Frühgeborener erwähnen Shah D. K. et al. abhängig vom Schweregrad der Erkrankung eine damit verbundene, allgemein höhere Inzidenz verschiedener Komorbiditäten (Zystische PVL, Schäden der weißen Hirnsubstanz), die sich negativ auf das neurologische Outcome auswirken können (Shah D. K. et al. 2008). Eine entwickelte **BPD** als starker Einflussfaktor auf die neurologische Entwicklung von Frühgeborenen wird in unterschiedlicher Literatur diskutiert (Vohr B. R. et al. 2005). Zum Beispiel berichten Gray P. H. et al. darüber, dass 41 % ehemaliger Frühgeborener mit einer entwickelten BPD im Schulkindalter unterdurchschnittliche IQ-Werte aufwiesen (Gray P. H. et al. 2004). Singer L. et al. (1997) konnten bei einer Untersuchung ehemaliger VLBW-Frühgeborener zudem feststellen, dass Frühgeborene mit einer BPD im Alter von 3 Jahren mit einem Anteil von ungefähr 1/5 doppelt so häufig mental retardiert (MDI-Wert < 70) waren wie Frühgeborene ohne erlittene BPD. Auch mit ihren PDI-Ergebnissen lagen Frühgeborene mit einer BPD mit einem Anteil von ungefähr 1/4 mehr als doppelt so häufig im unterdurchschnittlichen Bereich wie Frühgeborene ohne BPD, was auf den negativen Einfluss der BPD auf die neurologische Entwicklung von Frühgeborenen hinweist (Singer L. et al. 1997). Vohr B. R. et al. (2005) beobachteten außerdem, dass eine entwickelte BPD mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Zerebralparese vergesellschaftet ist (Vohr B. R. et al. 2005). Erklärt wird das beeinträchtigte neurologische Outcome von Frühgeborenen aufgrund einer BPD durch chronische Hypoxien, die wiederum zu einer Hirnatrophie und Gliosis und somit zu den genannten neurologischen Störungen führen können (Singer L. et al. 1997, Volpe J. J. et al. 1992).

Gestationsalter als prädiktiver Faktor für die neurologische Entwicklung

Die neurologische Entwicklung von Frühgeborenen ist laut Literatur stark abhängig von ihrem Gestationsalter bei Geburt (Bhutta A. T. et al. 2002, Johnson S. et al. 2009, Serenius F. et al. 2013, Voss W. et al. 2016). Voss W. et al. (2016) untersuchten 437 ehemalige extrem unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 28. SSW auf ihre neurologische Entwicklung und beschreiben für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 26. SSW das höchste Risiko für die Entwicklung kognitiver Entwicklungseinschränkungen im Alter von 5 Jahren. Fast 1/4 der überprüften Frühgeborenen zeigten unterdurchschnittliche IQ-Werte (< 85) und 14,1 % wurden aufgrund von IQ-Werten < 70 als kognitiv beeinträchtigt eingestuft, was eine ungefähr 6 mal so hohe Inzidenz verglichen mit der deutschen Referenzpopulation bedeute. Beim Vergleich Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 26. SSW mit denen zwischen 26. und 27. SSW., war der prozentuale Anteil kognitiv Beeinträchtigter in der jüngeren Gruppe mehr als doppelt so hoch (20,9 % versus 9,5 %). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass ein geringeres Gestationsalter bei Geburt von extrem unreifen Frühgeborenen mit niedrigeren Intelligenzquotienten im Alter von 5 Jahren assoziiert ist (Voss W. et al. 2016). Auch Johnson S. et al. (2009) berichten über deutlich niedrigere kognitive Leistungen von 11-jährigen ehemaligen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 26. SSW bei Geburt verglichen mit Reifgeborenen 11-Jährigen (Johnson S. et al. 2009). In ihrem Vergleich der kognitiven Leistungen von 219 ehemaligen extrem unreifen Frühgeborenen mit denen von 153 gleichaltrigen reifgeborenen Klassenkameraden, präsentierten extrem unreife Frühgeborene deutlich niedrigere Ergebnisse als ihre reifgeborenen Klassenkameraden, was den Verdacht erhärtet, dass eine Frühgeburt mit einem Gestationsalter < 26. SSW bei Geburt mit einem erhöhten Risiko einer beeinträchtigten kognitiven Entwicklung vergesellschaftet ist (Johnson S. et al. 2009). Valcamonico A. et al. (2007) konnten bei ihrer Untersuchung von ehemaligen ELBW-Frühgeborenen im Alter von 2 Jahren zudem nachweisen, dass Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 28. SSW bei Geburt mit einem Anteil von mehr als 1/3 mehr als dreimal so häufig schwere neurologische Beeinträchtigungen (Zerebralparesen, Blindheit, Taubheit, Epilepsie, Psychosen) entwickelten wie Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 28. - 32. SSW bei Geburt (Valcamonico A. et al. 2007).

Kopfumfang als prädiktiver Faktor für die neurologische Entwicklung

Die Entwicklung des Kopfumfanges hat auf das neurologische Outcome von Frühgeborenen laut Literatur ebenso einen erwiesenen Einfluss (Ehrenkranz R. A. et al. 2006, Kitchen W. H. et al. 1992, Sicard M. et al. 2017). Eine adäquate Entwicklung des Kopfes ist mit einer regelrechten Gehirnentwicklung assoziiert und gilt als ein guter Prognoseparameter für das neurologische Outcome ehemaliger Frühgeborener (Ehrenkranz et al. 2006, Kitchen W. H. et al. 1992). Ross G. et al. (1990) berichten zum Beispiel von niedrigeren Kopfumfängen von neurologisch nicht adäquat entwickelten ehemaligen VLBW-Frühgeborenen im Schulalter (Ross G. et al. 1990). Auch Kitchen W. H. et al. (1992) beschreiben in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem gemessenen Kopfumfang ehemaliger Frühgeborener und der Höhe ihres IQ-Werts mit 8 Jahren, was die Bedeutung einer adäquaten Entwicklung des Kopfumfanges für das neurologische Outcome ehemaliger Frühgeborener widerspiegelt (Kitchen W. H. et al. 1992). Ein wichtiger Einflussfaktor auf die postnatale Entwicklung des Kopfumfanges und damit die verbundene psychomotorische Entwicklung von Frühgeborenen scheint die Substratzufuhr in ihrer Ernährung darzustellen (Morgan C. et al. 2014). Morgan C. et al. (2014) überprüften hierzu das postnatale Wachstum von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1200 g und einem Gestationsalter < 29. SSW in Abhängigkeit ihres postnatalen Ernährungsregimes. Dabei erhielten Frühgeborene ihrer Interventionsgruppe höhere Glukose-, Protein und Fettanteile pro Tag als Kinder in der Kontrollgruppe und hatten nach 28 Tagen durchschnittlich 5 mm größere Kopfumfänge als Kinder aus der Kontrollgruppe. Auch im Alter von 36 korrigierten Schwangerschaftswochen waren die Wachstumsunterschiede der beiden Gruppen ersichtlich, was darauf hinweist, dass ein höherer Energie-/ Proteingehalt in der Nahrung von Frühgeborenen mit einem besseren Wachstum des Kopfumfanges verbunden ist (Morgan C. et al. 2014). Wichtig ist diese Erkenntnis, da die maximale Wachstumsbeschleunigung des menschlichen Gehirns vor allem zwischen der 24. und 25. Schwangerschaftswoche stattfindet und einen Wachstumsschub einleitet, der im letzten Trimester der Schwangerschaft bis in die letzten 3 postnatalen Monate andauert (Morgan C. et al. 2014, Gilles F. H. et al. 2012, Dobbing J. et al. 1973). Deshalb scheint ein angemessenes Ernährungsregime vor allem in den ersten Lebenswochen eines Frühgeborenen von großer Bedeutung, um ein regelrechtes Wachstum des Kopfumfanges und eine damit adäquate neurologische Entwicklung zu ermöglichen (Morgan C. et al. 2014, Ehrenkranz R. H. et al. 2006, Kitchen W. H. et al. 1992).

Die zuvor diskutierten Studien sollten einen Überblick über den Themenkomplex der Überlebenschancen, des anthropometrischen sowie des neurologischen Outcomes extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener geben. Die vorliegende Analyse soll mit ihren Ergebnissen im Lichte der erwähnten Forschungsarbeiten durchleuchtet werden und Gemeinsamkeiten oder Unterschiede aufzeigen, die wiederum zur stetigen Aktualisierung des Forschungsstandes zum besagten Themenkomplex beitragen sollen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden retrospektiv klinisch die Daten von 184 überlebenden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm erfasst, die im Zeitraum der Jahre 2010 bis 2015 auf der neonatologischen Intensivstation der Helios Dr. Horst Schmidt-Kinderklinik in Wiesbaden aufgenommen und behandelt wurden.

Das anthropometrische Outcome der Frühgeborenen sollte dabei anhand ihres Körpergewichts, ihres Kopfumfanges und ihrer Körperlänge bei ihrer Geburt bzw. ihrer Entlassung analysiert werden. Das neurologische Outcome der überprüften Frühgeborenen wurde anhand von zwei Jahre nach ihrem stationären Aufenthalt durchgeführten neurologischen Testergebnissen analysiert und sollte ihre mentale und psychomotorische Entwicklung im Zusammenhang ihrer ausgeprägten Unreife bei Geburt untersuchen.

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten

In diese Studie eingeschlossen wurden alle Neugeborenen, deren Geburt vor Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche erfolgte und die somit die Kriterien einer Frühgeburt erfüllten (World Health Organization 2010). Überprüft wurden hierbei Frühgeborene der Geburtsjahrgänge von 2010 bis 2015 mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm bzw. bis 999 Gramm. Ausschlusskriterien waren ein Gestationsalter über der 37. Schwangerschaftswoche, ein Geburtsgewicht ab 1000 Gramm, sowie chromosomalen Störungen oder Fehlbildungen.

3.3 Methoden

Relevante Daten wurden anhand der erstellten Patientenakten und Entlass-Briefe der aufgenommenen Frühgeborenen während ihres stationären Aufenthaltes erfasst und über das Patienten-Programm (SAP-Programm der Klinik) bearbeitet. Implementiert wurden die zu erfassenden Daten anhand eines selbst konzipierten Erfassungsbogens, der alle für die Fragestellung dieser Forschungsarbeit wichtigen Angaben und Werte zum anthropometrischen und neurologischen Outcome der Frühgeborenen erfasste.

3.3.1 Mütterliche Daten

Die erfassten allgemeinen mütterliche Angaben waren Name der Mutter und das Datum der stationären gynäkologischen Erstaufnahme. Es wurden Informationen über pränatal applizierte Medikamente, wie die Überprüfung der Durchführung einer vorgeburtlichen Lungenreifung des Frühgeborenen mittels Kortikosteroid-Applikation und eine vorgeburtliche Antibiotika-Einnahme bei bestehender bakterieller Kolonisation oder Infektion, überprüft. Im Schwangerschaftsverlauf aufgetretene bakterielle oder mykotische Keimbesiedelungen wurden erfasst und dafür verantwortliche Erreger benannt und aufgelistet. Auch wurden sowohl die vorgeburtliche mütterliche virologische Diagnostik als auch die TORCH-Diagnostik mit in den ersten Abschnitt des Erfassungsbogens einbezogen. Bei der TORCH-Diagnostik handelt es sich um eine vorgeburtliche Untersuchung auf verschiedene infektiöse Erreger, die zu Schwangerschaftskomplikationen und zu gesundheitlichen Komplikationen bei Frühgeborenen führen können (Chung M. H. et al. 2018).

Weiterhin wurden Schwangerschaftskomplikationen bzw. Aufnahmegrund, Geburtsablauf, Geburtsmodus (Spontangeburt bzw. Sectio Caesarea) und medizinische Gründe der Frühgeburt überprüft.

Mütterliche Komplikationen als Grund der Frühgeburt

Erfasst wurde unter anderem das HELLP-Syndrom der Schwangeren als bekannte Geburtskomplikation (z. B. Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, erniedrigte Thrombozytenzahl). Weitere mögliche gynäkologische Aufnahmegründe und Geburtskomplikationen waren eine frühzeitige bzw. unaufhaltsame Wehentätigkeit, ein vorzeitiger Blasensprung, ein Fruchtblasenprolaps, ein vorgeburtlicher Körpertemperaturanstieg, eine Plazentainsuffizienz, eine Uterusruptur, eine vorzeitige Plazentalösung, eine Placenta Praevia, eine Insertio velamentosa, eine Cervixinsuffizienz, eine Präeklampsie, ein retroplazentares Hämatom, hypertensive Blutdruckwerte (Systolischer Blutdruckwert ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruckwert ≥ 90 mmHg, nach Williams B. et al. 2018: „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“), eine vaginale Blutung, der Abgang von grünem Fruchtwasser, der Zustand nach Krampfanfall der Mutter, eine vorzeitige Muttermunderöffnung, ein Anhydramnion und ein Oligohydramnion.

Fetale Komplikationen als Gründe der Frühgeburt

Erfasst wurden unter anderem der Verdacht auf eine fetale Anämie, ein Amnioninfektionssyndrom, eine fetale intrauterine Wachstumsverzögerung, ein suspekter Kardiotokogramm-Befund (CTG), Bradykardien, auffällige sonographische Befunde, Nabelschnuranomalien und pathologische Blutflüsse in der Nabelschnurarterie.

Fetale Geburtslage

Erfasst und dokumentiert wurden alle vorgekommenen fetalen Lageformen.

3.3.2 Allgemeine Angaben zum Frühgeborenen

Aufnahmedaten der Frühgeborenen

Die Erfassung von allgemeinen Angaben zum Frühgeborenen beinhaltet dessen Name, Geschlecht, Geburtsdatum und die Angabe des Gestationsalters in vollendeten Schwangerschaftswochen.

Anthropometrische Angaben zum Frühgeborenen

Zu den erfassten anthropometrischen Daten gehörten Geburtsgewicht (Gramm), Kopfumfang (cm) und Körperlänge (cm).

Um eine Referenz zur bestehenden Vergleichspopulation herstellen zu können, wurden anhand des Gestationsalter zusätzlich die jeweiligen Geburtsperzentilen zu diesen drei anthropometrischen Parametern bestimmt und dokumentiert. Als Referenzwerte hierfür galten die von Voigt M. et al. im Zeitraum der Jahre 1995 bis 2000 erfassten Perzentilenwerte für Frühgeborene (Voigt M. et al. 2006).

Postpartale Adaption

Die postpartale Adaption der Frühgeborenen wurde anhand der arteriellen Nabelschnur-pH-Werte nach Geburt, der APGAR-Score-Werte nach der ersten, fünften und zehnten Lebensminute und der nach Geburt gemessenen rektalen Aufnahme-Temperatur überprüft.

Postnatale Therapie

Der nächste Abschnitt beschäftigte sich mit der Erfassung des nachgeburtlichen Therapieverlaufes des Frühgeborenen, der ferner mit seinen einzelnen Unterpunkten näher beschrieben werden soll.

Pulmonaler Verlauf

Wurde das Frühgeborene aufgrund fehlender oder insuffizienter Spontanatmung künstlich beatmet oder erhielt eine unterstützende Beatmungstherapie über CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) wurde diese erfasst und dokumentiert. Es wurden alle Behandlungstage zusammengerechnet und im Datenerfassungsbogen aufgezeichnet. Wurde dem Frühgeborenen aufgrund eines diagnostizierten Atemnotsyndroms intratracheal Surfactant verabreicht, wurde die Anzahl an Applikationen erfasst

und aufgelistet. Weitere erfasste Informationen über die respiratorische Therapie waren Angaben über den im Therapieverlauf maximal benötigten Sauerstoffbedarf. Hierbei wurde die Anzahl an Tagen erfasst und zusammengezählt, an denen ein Kind, unabhängig von der Beatmungsart, mehr als 21 Prozent Sauerstoff erhielt. Wurde dem Frühgeborenen aufgrund eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms eine atemstimulierende Medikation (oral oder intravenös) Coffeincitrat verabreicht, wurden die Behandlungstage zusammengezählt und dokumentiert.

Antiinfektiöse Behandlung

Alle im stationären Therapieverlauf verabreichten antibiotischen, antiviralen und antimykotischen Wirkstoffe wurden im Erfassungsbogen erfasst und dokumentiert. Wurden dem Frühgeborenen antiinfektiöse Wirkstoffe appliziert, wurden die Wirkstoffnamen genannt und die mit dem jeweiligen Wirkstoff behandelten Tage zusammengezählt und dokumentiert.

Enterale Ernährung

Bei der Erfassung der Ernährungsform der Frühgeborenen wurde zwischen der Gabe von Muttermilch und/oder künstlicher Frühgeborennahrung unterschieden.

3.3.3. Komorbiditäten

Im Rahmen dieser Studie wurden häufige Erkrankungen überprüft, die nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand das Überleben und sowohl das anthropometrische als auch das neurologische Outcome von Frühgeborenen beeinflussen.

Infektionen

Entwickelte das Frühgeborene im Verlauf seines Klinikaufenthaltes eine Sepsis, wurde dies erfasst. Die Sepsis ist definiert als systemische Immunreaktion auf eine bakterielle Infektion mit klinischen Zeichen einer Infektion, erhöhten laborchemischen Interleukin-6- und 8-Werten ($IL-6 \geq 6 \text{ pg/mL}$, $IL-8 \geq 35 \text{ pg/mL}$), erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP; $\geq 3 \text{ mg/dL}$), Neutropenie (Neutrophile Granulozyten $\leq 2.5 \times 10^9/L$) oder Neutrophilie (Neutrophile Granulozyten $\geq 8.7 \times 10^9/L$) (Linderkamp O. et al. 1998, De Bont E. S. et al. 1993, Bauer J. et al. 2002).

Gehirn

Die **Intraventrikuläre Hämorrhagie** mit Schweregrad nach Papile (Grad I-IV) wurde erfasst (Papile L. A. et al. 1978). Erfasst wurden alle intraventrikulären Hämorrhagien, die im Verlauf des stationären Aufenthaltes sonographisch diagnostiziert wurden. Entwickelte ein Frühgeborenes eine intraventrikuläre Hämorrhagie, wurde der Schweregrad und zusätzlich der Lebensstag der Erstdiagnose erfasst.

Weiterhin wurde die **Periventrikuläre Leukomalazie** (PVL) des Frühgeborenen erfasst. Das Auftreten der besagten Erkrankung wurde anhand durchgeführter intrakranieller sonographischer Untersuchungsergebnisse überprüft und dokumentiert.

Auge

Sowohl das Auftreten einer **Retinopathia Praematurorum** (ROP) als auch der Schweregrad von I-V nach internationaler Klassifikation wurden anhand ophthalmologischer Untersuchungsergebnisse im Datenerfassungsbogen aufgezeichnet. Zudem erfolgte die Überprüfung einer durchgeführten Laserkoagulation des betroffenen Auges und/oder einer durchgeführten Antikörpertherapie.

Gastrointestinaltrakt

Sowohl das Auftreten als auch der Zeitpunkt des Auftretens einer **nekrotisierenden Enterokolitis** wurden überprüft. Die Diagnose der nekrotisierenden Enterokolitis erfolgte klinisch, sonographisch und röntgenologisch.

Respirationstrakt

Das **Atemnotsyndrom des Frühgeborenen** wird in vier Grade (I-IV) unterteilt und klinisch/röntgenologisch diagnostiziert.

Die Diagnose der **Bronchopulmonalen Dysplasie** (BPD) wurde klinisch, abhängig vom Gestationsalter des Frühgeborenen, anhand der verabreichten Sauerstoffkonzentrationen und Behandlungstage und radiologischer Untersuchungsbefunde gestellt und in mild, moderat und schwer eingeteilt.

Entwickelte eines der Frühgeborenen im Verlauf seines Stationsaufenthaltes eine Bronchopulmonale Dysplasie, wurde dies im Datenerfassungsbogen der Studie erfasst und mit angegebenem Schweregrad dokumentiert.

Kardiologisch

Ein **Persistierender Ductus Arteriosus Botalli** (PDA) wurde echokardiographisch diagnostiziert. Sowohl das Auftreten eines Persistierenden Ductus Arteriosus Botalli als auch die durchgeführte Therapie (medikamentöse Therapie mit Ibuprofen oder Indomethacin und/oder durchgeführter interventioneller chirurgischer Verschluss) wurden analysiert.

3.3.4. Überlebensrate der Frühgeborenen

Es folgten Informationen über verschiedene für die Studie relevante Daten nach Abgang des Frühgeborenen aus der Klinik. Überprüft wurden eine stattgefundene Entlassung, Verlegung oder Versterben der Frühgeborenen.

Alter bei Entlassung, Verlegung oder Versterben

Es wurde der Lebensstag der Frühgeborenen zum Zeitpunkt ihrer Entlassung, Verlegung oder ihres Versterbens erfasst. Dabei wurde die Zeitspanne von der Geburt der Frühgeborenen bis zu den oben genannten Zeitpunkten (Entlassung, Verlegung, Versterben) berechnet und der errechnete Lebensstag dokumentiert.

Anthropometrische Parameter bei Entlassung, Verlegung oder Versterben

Es wurden zur Beurteilung der anthropometrischen Entwicklung und Reife des überprüften Frühgeborenen dessen Körpergewicht in Gramm, Kopfumfang in cm und Körperlänge in cm bei Entlassung mit den altersentsprechenden Perzentilenwerten erhoben. Dabei wurden bei einem Gestationsalter unter der vollendeten 43. Schwangerschaftswoche bei Abgang, wie schon bei Bestimmung der Aufnahme-Perzentilen, die Geburtsperzentilenwerte nach Voigt M. et al. verwendet (Voigt M. et al. 2006). Lag das Gestationsalter des überprüften Frühgeborenen über der vollendeten 43. Schwangerschaftswoche, wurden die Perzentilenwerte nach Brandt I. et al. herangezogen (Brandt I. et al. 1986).

Sauerstoffbedarf nach Entlassung

Da einem Teil der überprüften Frühgeborenen aufgrund einer respiratorischen Komplikation bei Entlassung eine Heimsauerstofftherapie verordnet wurde, erfassten wir auch diese Information, wie ferner den verordneten Sauerstoffbedarf in Prozent im Datenerfassungsbogen.

Hörtest-Ergebnisse der Frühgeborenen bei Entlassung

Die Untersuchungsergebnisse des bei Entlassung der Frühgeborenen durchgeführten Hör screenings wurden aus den Hörtest-Untersuchungsergebnissen der überprüften Frühgeborenen dieser Studie entnommen und auf Auffälligkeiten im Sinne einer Hörstörung analysiert.

Augenärztliche Untersuchungsergebnisse bei Entlassung

Ab der 6. Lebenswoche war eine augenärztliche Untersuchung Bestandteil der Abschlussuntersuchung vor Entlassung der überprüften Frühgeborenen. Dabei wurden eine noch unreife Netzhaut der Frühgeborenen, aufgetretene retinale Blutungen, Zeichen einer Retinopathia Praematurorum und noch gräuliche Netzhautareale anhand ophthalmologischer Untersuchungsergebnisse erfasst und dokumentiert.

Neurologische Entwicklung der Frühgeborenen nach zwei Jahren

Um eine Aussage über die weitere neurologische Entwicklung bzw. das neurologische Outcome der Frühgeborenen treffen zu können, wurden auch die im sozialpädiatrischen Zentrum Wiesbaden durchgeführten neurologischen Untersuchungsergebnisse der überlebenden Frühgeborenen im Alter von korrigiert 2 Jahren erfasst. Diese Untersuchungen überprüften die neurologische und psychomotorische Entwicklung der Frühgeborenen zum Untersuchungszeitpunkt und klassifizierten sie nach den Bayley Scales of Infant Development (BSID) (Bayley N. et al. 2006). Der Bayley-Score beinhaltet dabei die drei Komponenten Kognitive Skala (mental scale), Motorische Skala (motor scale) und Verhaltensbeurteilung (behavior rating scale) und beurteilt anhand verschiedener durchgeführter Tests die neurologische Entwicklung von Kindern zwischen 2 Jahren und 40 Monaten. Der Bayley-Score-III ist eine überarbeitete, ausführlichere Version der Vorgängerversion Bayley-II und beinhaltet zusätzlich zur kognitiven und motorischen Skala noch weitere Items und auch Skalen, wie die sozial-emotionale Entwicklung und die Beurteilung von Alltagsfertigkeiten (Bayley N. et al. 2006). Quantifiziert werden diese neurologischen Untersuchungsergebnisse anhand der MDI (mental developmental index) und PDI-Werte (psychomotor developmental index) der Frühgeborenen. Die jeweiligen Bayley-Werte wurden anhand der vorhandenen Untersuchungsergebnisse erfasst und dokumentiert.

3.4 Statistische Methoden

Bei dieser Forschungsarbeit handelt es sich um eine retrospektive, analytische, monozentrische Kohortenstudie mit explorativem Charakter.

Zur Darstellung prozentualer Häufigkeitsverteilungen wurden Häufigkeitstabellen und Kreisdiagramme angefertigt, die absolute und relative Häufigkeitsangaben in Prozentsätzen und absoluten Anzahlen beinhalten. Zur Darstellung ordinalskalierten Merkmale wurden Box-Whisker-Plots erstellt. Für Zahlensätze verschiedener Messwerte wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimalwert und Maximalwert berechnet und dokumentiert. Korrelationen wurden mit dem Pearson-Koeffizienten überprüft. Zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und zur Analyse signifikanter Unterschiede wurde der Zweistichproben-t-Test durchgeführt. Als parameterfreier statistischer Test wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verschiedene Gruppen miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede überprüft. Der Wilcoxon-Test diente der Analyse von Veränderungen im zeitlichen Verlauf in einer Gruppe mit gleichzeitiger Signifikanzüberprüfung. Für nominale Parameter wurde der Chi-Quadrat-Test zur Signifikanzüberprüfung durchgeführt. Der gruppenabhängige Einfluss einer unabhängigen Variable auf die Mittelwerte abhängiger Variablen wurde mit einer ANOVA (Analysis of Variance) überprüft. Der Zusammenhang einer abhängigen zu einer oder mehreren unabhängigen Variablen wurde mittels linearer Regressionsanalyse getestet. Als Konfidenzintervall wurden 95 % gewählt und somit p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant betrachtet. Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Programmes IBM SPSS Statistics 22® (Stanford, USA) durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte durch Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (IMBEI Mainz).

4 Ergebnisse

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurden die Daten von 184 extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (22. - 33. SSW) der Geburtsjahrgänge von 2010 bis 2015 erhoben und statistisch analysiert. Die statistisch analysierten Ergebnisse dieser Datenerfassung sollen im Folgenden erläutert werden.

Einteilung der Frühgeborenen in Gruppen

Um im weiteren Verlauf dieser Arbeit eine bessere Vergleichbarkeit der Frühgeborenen zu ermöglichen, wurden sie anhand ihres Geburtsgewichts und ihres Gestationsalters in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen bei Geburt in unterschiedliche Gruppen unterteilt.

Einteilung der Patienten nach Geburtsgewicht

Die Frühgeborenen wurden anhand ihres Geburtsgewichts in vier Gruppen unterteilt:

Gruppe I: Geburtsgewicht < 400 g

Gruppe II: Geburtsgewicht > 400 bis 600 g

Gruppe III: > 600 bis 800 g

Gruppe IV: > 800 bis 999 g

Tabelle 1: Gruppen nach Geburtsgewicht unterteilt (n=184)

Gruppen nach Geburtsgewicht	Häufigkeitsverteilung Anzahl (%)
Gruppe 1 (< 400 g)	4 (2,2 %)
Gruppe 2 (400 bis 599 g)	49 (26,6 %)
Gruppe 3 (600 bis 799 g)	40 (21,7 %)
Gruppe 4 (800 bis 999 g)	91 (49,5 %)

Angaben in % der Gesamtzahl der Patienten (n= 184)

Man kann Tabelle 1 entnehmen, dass mit 72,2 % (n=131) die Mehrheit der Frühgeborenen dieses Kollektivs ein Geburtsgewicht ≥ 600 g hatte.

Einteilung der Frühgeborenen nach Gestationsalter

Anhand ihres Gestationsalters in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen wurden die Frühgeborenen dieser Studie in fünf definierte Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 2). Die Mehrheit der Frühgeborenen (76,7 %) wurde zwischen der 23. und 28. Schwangerschaftswoche geboren.

Tabelle 2: Gruppen nach Gestationsalter unterteilt mit ihren Häufigkeitsverteilungen (n=184)

Gruppen nach Gestationsalter	Häufigkeitsverteilung Anzahl (Prozent)
Gruppe 1 (< 23. SSW)	6 (3,2 %)
Gruppe 2 (23. – 25. SSW)	75 (40,7 %)
Gruppe 3 (26. – 28. SSW)	66 (36,0 %)
Gruppe 4 (29. – 31. SSW)	34 (18,5 %)
Gruppe 5 (32. – 34. SSW)	3 (1,6 %)

SSW=Schwangerschaftswochen, Angaben in % der Gesamtzahl der Patienten (n= 184)

4.1 Perinatalphase

4.1.1 Geburtsmodus

Von 184 überprüften Frühgeborenen wurden 19 (10,3 %) via Spontangeburt entbunden. 165 (89,7 %) der überprüften Frühgeborenen wurden via Sectio Caesaria geboren. Die Mehrheit (89,7 %) der überprüften Frühgeborenen wurde also via Kaiserschnitt-Geburt geboren.

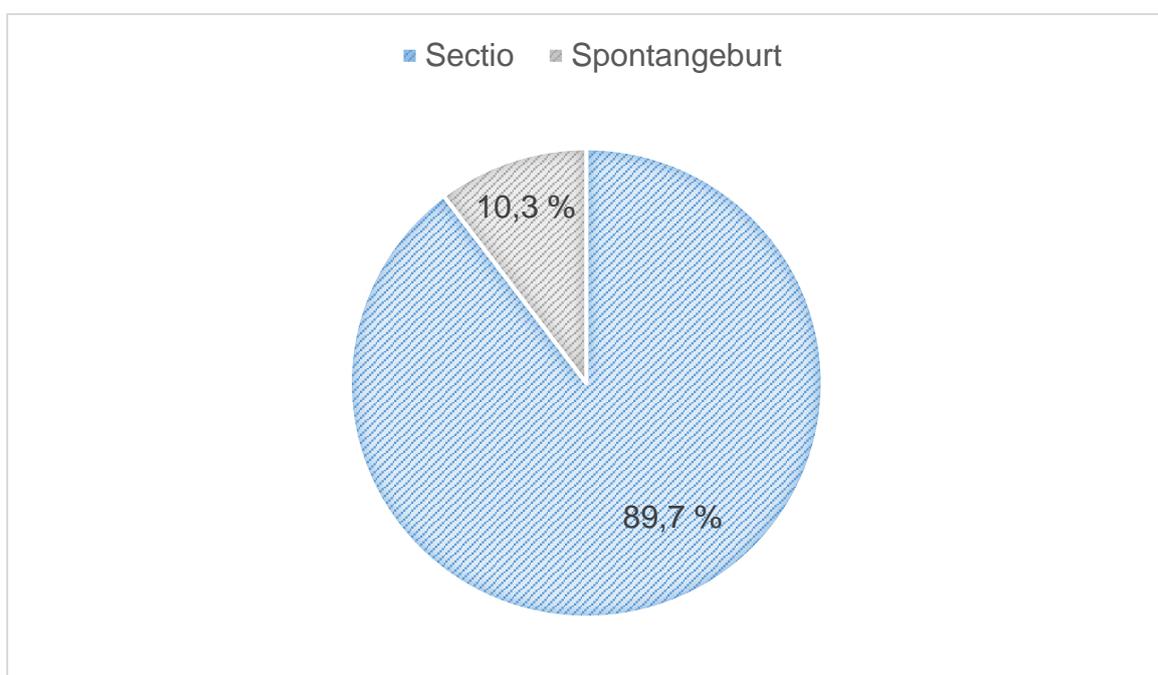


Abbildung 2: Geburtsmodus mit Angaben in % der Gesamtanzahl von Patienten (n=184)

4.1.2 Mütterliche Daten

Vaginalabstriche der Mutter

In den vorgeburtlichen Vaginalabstrichen der Mütter aufgetretene Keime waren Klebsiella Pneumoniae (3,8 %), B-Streptokokken (1,1 %), Multiresistente gramnegative Erreger (1,1 %), Koagulase negative Staphylokokken (1,1%), Enterobacter-Komplexe (1,1 %), Citrobacter Farmeri (0,5%), Prevotella Bivia (0,5 %), Klebsiella Oxytoca (0,5%), Vancomycin-resistente Enterokokken (0,5 %) und Proteus-Spezies (0,5 %).

Am häufigsten konnten Escherichia Coli (5,4 %), Extended-Spectrum-Betalaktamsenkeime (4,3 %) und Enterococcus Faecalis (4,3 %) in den vorgeburtlichen Vaginalabstrichen der Mutter nachgewiesen werden.

Vorgeburtliche Antibiotikagabe der Mutter

Von 184 Frühgeborenen erfolgte bei 109 (59,2 %) eine vorgeburtliche Antibiotika-Gabe der Mutter aufgrund auffälliger Vaginalabstriche oder erhöhter Infektwerte.

Lungenreifung

Bei 184 untersuchten Frühgeborenen wurde bei 181 (98,4 %) eine vorgeburtliche Lungenreifung durch Kortikosteroidgabe (Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium) der Mutter durchgeführt. Bei 3 (1,6 %) Frühgeborenen wurde vorgeburtlich keine Lungenreifung durchgeführt.

Vorgeburtliche TORCH- und virale Diagnostik der Mutter

Bei 7 Patientinnen zeigte sich eine auffällige vorgeburtliche TORCH-Diagnostik (Definition in Kapitel 3.3.1). Die häufigsten Erreger waren hier CMV (1,6 %) und Herpes-Viren (1,1 %). Mit jeweils 0,5 % vertreten, waren eine auffällige Hepatitis B-Diagnostik und ein positives Treponema-IgM im Labor zu verzeichnen (CMV=Cytomegalievirus, HBS=Hepatitis-B Surface Protein).

Schwangerschaftskomplikationen und Gründe für die Frühgeburt

Häufigste Schwangerschaftskomplikationen bzw. Gründe für die Frühgeburt der Patienten waren mit 34,2 % ein pathologisches CTG des Frühgeborenen (n=63), mit 33,7 % die vorzeitige Wehentätigkeit der Patientin (n=62) und mit 15,8 % eine

vorzeitige Muttermunderöffnung der Patientinmutter (n=29). Andere häufige Schwangerschaftskomplikationen und Gründe für die stattgefundene Frühgeburt waren mit 15,2 % pathologische Doppler-Befunde in der Nabelschnurarterie (n=28), mit 13,6 % ein vorzeitiger Blasensprung (n=25), mit 12,0 % erhöhte Entzündungsparameter der Mutter (n=22), mit 10,9 % eine Präeklampsie (n=20), mit 9,8 % eine vaginale Blutung (n=18), mit 7,1 % eine Pathologie des Zwillings/Drillings (n=13) und mit 6 % die intrauterine Wachstumsretardierung des Fetus (n=11) und eine vorzeitige Plazentalösung. Seltener Gründe für die Frühgeburt waren mit 4,3 % (n=8) der Fruchtblasenprolaps, mit 3,3 % (n=6) das Anhydramnion und mit und mit 2,7 % (n=5) ein Nullflow in der Nabelschnurarterie.

Weniger vertreten waren hypertensive Blutdruckwerte (2,2 %, n=4), die fetale Bradykardie im sonographischen Befund (2,2 %, n=4), der Abgang von grünem Fruchtwasser (1,6 %, n=3), das retroplazentäre Hämatom (1,6 %, n=3) und der Nabelschnurvorfal (1,6 %, n=3).

Selten kam es zu den folgenden Komplikationen: Zustand nach Krampfanfall (1,1 %, n=2), HELLP-Syndrom (1,1 %, n=2), pathologischer Temperaturanstieg der Mutter (1,1 %, n=2), Plazenta Praevia (1,1 %, n=2), Plazentainsuffizienz (1,1 %, n=2) und Oligohydramnion (1,1 %, n=2). Die seltensten Komplikationen waren: Uterusruptur (0,5 %, n=1), Cervixinsuffizienz (0,5 %, n=1), Insertio Velamentosa (0,5 %, n=1), ein fehlender Nabelschnurpuls (0,5 %, n=1), die Nabelschnurumschlingung (0,5 %, n=1) und der Verdacht einer fetalen Anämie (0,5 %, n=1).

Was die Geburtslage der Frühgeborenen angeht, kam es am häufigsten zu einer Beckenendlage (8,2 %), gefolgt von der Querlage (2,7 %) und des Fußvorfalls (1,1 %) als Lageanomalie. Jeweils mit 0,5 % als Geburtslage vertreten waren die vordere Hinterhauptslage, die Steißlage, die Schädellage und eine Beineinklemmung in der Cervix.

4.1.3 Postpartale Adaption

Die durchschnittlichen Apgar-Werte, die rektale Aufnahmetemperatur und die durchschnittlichen arteriellen Nabelschnur-pH-Werte der überprüften Frühgeborenen bei Geburt sind in Tabelle 3 dargestellt. 2 (1,1 %) der Frühgeborenen hatten zudem arterielle Nabelschnur-pH-Werte < 7,00 und somit eine perinatale Azidose (Randolph D. A. et al. 2014).

Tabelle 3: Postnatale Adaption (n=184)

Geburtscharakteristikum	Mittelwert
Apgar-Score 1. Min.(n=183*)	5 ± 2 (0-9)
Apgar-Score 5. Min.	7 ± 2 (1-9)
Apgar-Score 10. Min.	8 ± 1 (2-10)
Nabelschnur-pH art. (n=169*)	7,29 ± 0,1 (6,90-7,65)
Rektale Temperatur bei Aufnahme (°C) (n=182*)	36,25 ± 0,98 (32,5-38,2)

Mittelwert ± Standardabweichung (Range), n=184, *fehlende Werte, die nicht aus den Patientenakten entnommen werden konnten.

4.1.4 Charakteristika bei Geburt

Die Hälfte der Frühgeborenen (n=93; 50,5 %) war weiblich und 91 (49,5 %) männlich. Das durchschnittliche Gestationsalter in Schwangerschaftswochen lag bei einem Mittelwert von $26,4 \pm 2,4$ SSW (Mädchen: $26,6 \pm 2,6$ SSW, Jungen: $26,3 \pm 2,1$ SSW). Nur der durchschnittliche Kopfumfang und die dazugehörigen durchschnittlichen Perzentilen der Jungen waren signifikant höher (p-Werte=0,030;0,024) als in der weiblichen Gruppe. Die verschiedenen Charakteristika bei Geburt und ihre Durchschnittswerte können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Charakteristika bei Geburt

Geburtscharakteristikum	Gesamtes Patientenkollektiv (n=184)	Mädchen (n=93)	Jungen (n=91)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	$26,4 \pm 2,4$ (22-33)	$26,6 \pm 2,6$ (22-33)	$26,3 \pm 2,1$ (22-33)	0,456
Geburtsgewicht (g)	$743,4 \pm 190,6$ (340-999)	$721,7 \pm 196,0$ (340-999)	$765,6 \pm 183,2$ (350-995)	0,119
Perzentile (Gewicht)	$23,8 \pm 19,9$ (0-78)	$22,9 \pm 20,6$ (0-67)	$24,7 \pm 19,2$ (0-78)	0,551
Kopfumfang (cm)	$23,6 \pm 2,4$ (19-35)	$23,2 \pm 2,3$ (19-28)	$24,0 \pm 2,5$ (20-35)	0,030
Perzentile (Kopfumfang)	$24,9 \pm 20,0$ (0-100)	$21,6 \pm 16,6$ (0-84)	$28,3 \pm 22,5$ (0-100)	0,024
Körperlänge (cm)	$32,7 \pm 3,5$ (20-41)	$32,4 \pm 3,6$ (23-39)	$32,9 \pm 3,3$ (20-41)	0,287
Perzentile (Körperlänge)	$30,0 \pm 22,1$ (0-92)	$28,1 \pm 21,7$ (0-89)	$32,0 \pm 22,7$ (0-92)	0,234

Mittelwert \pm Standardabweichung (Range in Klammern), n=184

4.2 Anthropometrische Parameter bei Geburt

4.2.1 Geburtsgewicht der Frühgeborenen

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Frühgeborenen mit den dazugehörigen Perzentilenwerten ist in Tabelle 5 dargestellt. Männliche Frühgeborene hatten zwar höhere Durchschnittswerte als weibliche Frühgeborene, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 5).

Tabelle 5: Geburtsgewicht (g) der Frühgeborenen und dazugehörige Perzentilenwerte

Anthropometrischer Parameter	Gesamt-Kollektiv (n=184)	Mädchen (n=93)	Jungen (n=91)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	743,4 ± 190,6 (340-999)	721,7 ± 196 (340-999)	765,6 ± 183,2 (350-995)	0,119
Perzentile für das Geburtsgewicht	23,8 ± 19,9 (0-78)	22,9 ± 20,6 (0-67)	24,7 ± 19,2 (0-78)	0,534

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=184

Eutrophie, Hypotrophie und Hypertrophie

Tabelle 6 zeigt, dass prozentual die meisten Frühgeborenen mit ihren Gewichtspersentilen bei Geburt zwischen der 10. und der 90. Perzentile lagen und damit eutroph waren. Ein Drittel (32 %) der 184 überprüften Frühgeborenen lag mit ihren Gewichtspersentilen bei Geburt unter der 10. Perzentile und war per definitionem hypotroph verglichen mit einer Referenzpopulation. Dabei waren innerhalb der weiblichen Gruppe zwar prozentual mehr Frühgeborene hypotroph als in der männlichen Gruppe, jedoch war dieser Unterschied mit $p=0,143$ statistisch nicht signifikant (Tabelle 6).

Tabelle 6: Eutrophie, Hypotrophie und Hypertrophie innerhalb des Patientenkollektivs

Somatische Einteilung	Gesamt-Kollektiv (n=184) Anzahl (%)	Mädchen (n=93) Anzahl (%)	Jungen (n=91) Anzahl (%)
Hypotroph (Perzentile 0-9)	59 (32,0 %)	35 (37,7 %)	24 (26,4 %)
Eutroph (Perzentile 10-90)	125 (68,0 %)	58 (62,3 %)	69 (73,6 %)
Hypertroph (>90. Perzentile)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Angaben in % der Gesamtzahl der Patienten (n=184) und Untergruppen.

4.2.2 Kopfumfang der Frühgeborenen bei Geburt

Der allgemeine durchschnittliche Kopfumfang bei Geburt der überprüften Frühgeborenen und die dazugehörigen durchschnittlichen Perzentilenwerte lassen sich Tabelle 7 entnehmen. In Abbildung 3 lässt sich zudem ein Ausreißer-Wert von 34,5 cm anhand des beschriebenen Boxplots darstellen, der eventuell aufgrund eines Übertragungsfehlers in den Patientenakten zustande gekommen sein könnte. Betrachtet man Tabelle 3, zeigt sich, dass Jungen bezogen auf den Kopfumfang und den dazugehörigen Perzentilen höhere Durchschnittswerte zeigten als Mädchen. Dieser Unterschied war mit p-Werten unter 0,05 statistisch signifikant.

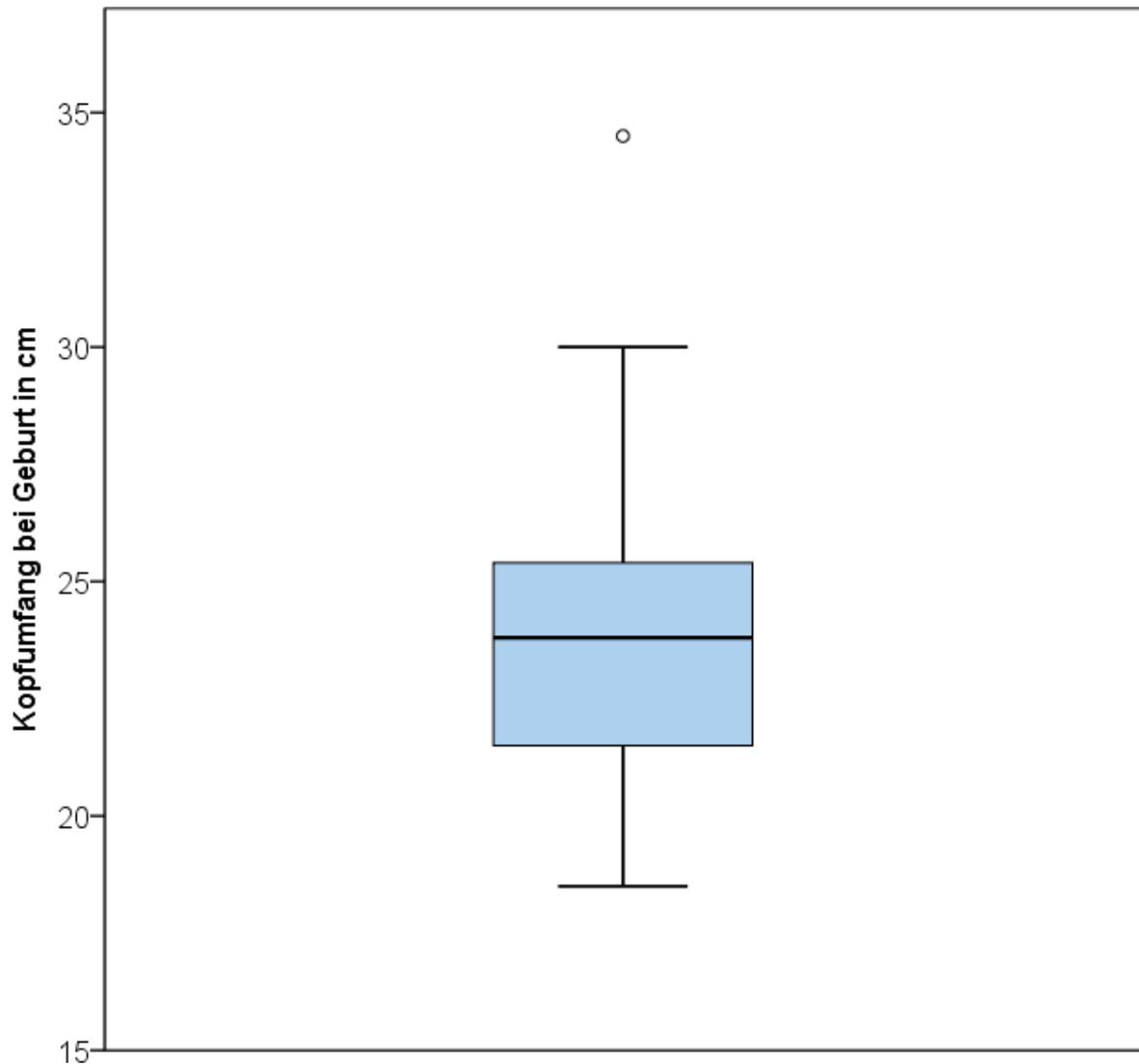
Tabelle 7: Kopfumfang (cm) der Frühgeborenen bei Geburt und dazugehörige Perzentilenwerte

Anthropometrischer Parameter	Gesamt-Kollektiv (n=184)	Mädchen (n=93)	Jungen (n=91)	p-Wert
Kopfumfang (cm)	23,6 ± 2,4 (19-35)	23,2 ± 2,3 (19-28)	24,0 ± 2,5 (20-35)	0,030
Perzentile für den Kopfumfang	24,9 ± 20,0 (0-100)	21,6 ± 16,6 (0-84)	28,3 ± 22,5 (0-100)	0,024

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=184

Man kann bei der Darstellung der verschiedenen Kopfumfang-Werte in cm anhand Abbildung 3 einen Ausreißer-Wert von 34,5 cm detektieren.

Abbildung 3: Boxplot mit Kopfumfang (cm) bei Geburt



Kopfumfang bei Geburt in cm: Mittelwert= $23,6 \pm 2,4$, Range=19-45 cm, Ausreißer von 34,5 cm als Kreis gekennzeichnet.

4.2.3 Körperlänge bei Geburt

Die allgemeine durchschnittliche Körperlänge der überprüften Frühgeborenen bei Geburt mit ihren durchschnittlichen Perzentilenwerten ist in Tabelle 8 dargestellt. Es zeigt sich, dass Jungen und Mädchen bei Geburt im Durchschnitt in etwa gleich groß waren, die Mädchen des Kollektivs jedoch niedrigere durchschnittliche Perzentilenwerte aufzeigten. Statistisch zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. Es lässt sich zudem ein Ausreißerwert von 20,0 cm detektieren, der eventuell durch einen Übertragungsfehler zustande gekommen sein könnte und in Abbildung 4 anhand des nachfolgenden Boxplots graphisch dargestellt werden soll.

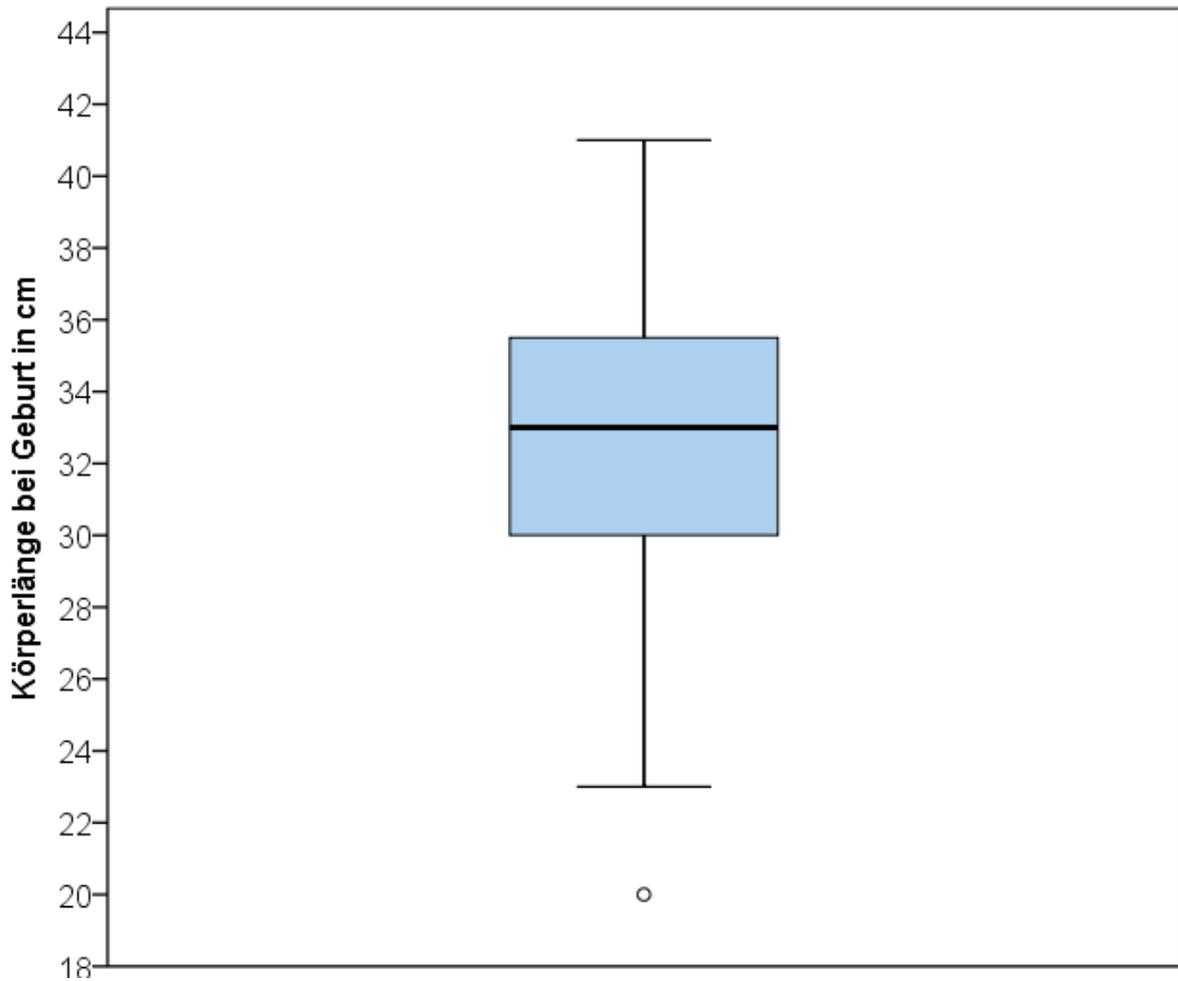
Tabelle 8: Körperlänge (cm) der Frühgeborenen bei Geburt und dazugehörige Perzentilenwerte

Anthropometrischer Parameter	Gesamt- kollektiv (n=184)	Mädchen (n=93)	Jungen (n=91)	p-Wert
Körperlänge (cm)	32,7 ± 3,5 (20-41)	32,4 ± 3,6 (23-39)	32,9 ± 3,3 (20-41)	0,287
Perzentile für die Körperlänge	30,0 ± 22,1 (0-92)	28,1 ± 21,7 (0-89)	32,0 ± 22,7 (0-92)	0,234

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=184

Abbildung 4 stellt die Verteilung der verschiedenen Körperlängen-Werte mit dem erfassten Ausreißer-Wert von 20 cm in einem Boxplot dar.

Abbildung 4: Boxplot mit Körperlänge (cm) der Frühgeborenen bei Geburt



Körperlänge bei Geburt in cm: Mittelwert=32,7 ± 3,5 cm Range=20-41 cm, Ausreißer von 20 cm als Kreis gekennzeichnet.

4.3 Therapieverlauf der Frühgeborenen

4.3.1 Respiratorisch

Pulmonale Situation

Von 184 überprüften Frühgeborenen wurden 142 (77,2 %) aufgrund einer fehlenden bzw. insuffizienten Spontanatmung primär nach ihrer Geburt intubiert und künstlich beatmet. 18 (9,8 %) Frühgeborene wurden im weiteren Therapieverlauf intubiert und künstlich beatmet. Der Durchschnitt der zusammengezählten Beatmungstage der Frühgeborenen im Therapieverlauf lag bei einem Mittelwert von $13,0 \pm 18,6$ Tagen (Range=0-141 Tage). 26 (14,1 %) Frühgeborene wurden entweder überhaupt nicht oder weniger als 12 Stunden invasiv beatmet, 6 (3,3 %) Frühgeborene wurden 50 bis 99 Tage und 2 (1,1 %) Frühgeborene 100 bis 150 Tage während ihres stationären Aufenthaltes invasiv beatmet, wobei bei allen genannten Frühgeborenen mehrfache Extubationsversuche erfolgten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass über $\frac{2}{3}$ (77,2 %) der überprüften Frühgeborenen aufgrund einer fehlenden bzw. insuffizienten Spontanatmung nach Geburt primär intubiert und invasiv beatmet werden musste. 8 (4,4 %) der überprüften Frühgeborenen mussten sogar länger als 50 Tage invasiv beatmet werden.

158 Frühgeborene (85,9 %) erhielten während ihres stationären Aufenthaltes eine atemunterstützende Therapie über CPAP. Der Mittelwert lag bei $33,11 \pm 28,1$ CPAP-Tagen (Range= 1-203).

Die Mehrheit (85,9 %) der überprüften Frühgeborenen benötigte also aufgrund einer pulmonalen Unreife eine CPAP-Atemtherapie zur respiratorischen Unterstützung.

Surfactant-Therapie der Frühgeborenen

Von 184 überprüften Frühgeborenen erhielten 148 (80,4 %) intratracheal Surfactant nach ihrer Geburt. Der Mittelwert lag hier bei $1,4 \pm 0,4$ Gaben (Range=0-5).

Mit 80,4 % benötigte also die Mehrheit der überprüften Frühgeborenen zusätzlich Surfactant zur respiratorischen Therapie, was das Ausmaß der respiratorischen Einschränkung der überprüften extrem unreifen Frühgeborenen widerspiegelt.

Sauerstofftherapie und maximaler Sauerstoffbedarf in Prozent

Die überprüften Frühgeborenen erhielten während ihres stationären Aufenthaltes durchschnittlich $47,5 \pm 55,8$ Tage Sauerstoff. Mit 60,9 % (n=112) erhielt die Mehrheit der Frühgeborenen nur bis zu 50 Tagen mit Unterbrechungen Sauerstoff. 28,3 % (n=52) der Frühgeborenen erhielt bis zu 100 Tage und 9,2 % (n=17) der Frühgeborenen erhielten länger als 100 Tage intermittierende Sauerstoffgaben, wobei 2,1 % (n=4) sogar länger als 200 Tage intermittierend Sauerstoffgaben erhielten. Nur 2 (1,1 %) Frühgeborene erhielten keinen Tag zusätzliche Sauerstoffgaben.

180 (97,8 %) der Frühgeborenen erhielten mindestens einmalig mehr als 21,0 Prozent Sauerstoff während ihres stationären Aufenthaltes. Der durchschnittliche maximale Sauerstoffbedarf nach Geburt lag bei $65,5 \pm 28,3$ Prozent (Range=21-100 Prozent). 59 (32,1 %) der überprüften Frühgeborenen erhielten während ihres stationären Aufenthaltes kurzfristig 100 Prozent Sauerstoff, was sich sowohl der Intensität der respiratorischen Insuffizienz der Frühgeborenen als auch der fortgeschrittene Eskalation ihrer Atemtherapie abzeichnet. Lediglich 4 (2,2 %) der überprüften Frühgeborenen benötigten nach ihrer Geburt keine zusätzliche Sauerstoffapplikation zur respiratorischen Unterstützung.

Coffeincitrattherapie der Frühgeborenen

Es wurden 162 (88 %) der überprüften Frühgeborenen aufgrund eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms mit Coffeincitrat behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei $54,5 \pm 33,3$ Tagen (Range=3-155 Tage).

Es zeigt sich, dass mehr als 3/4 der Frühgeborenen mit Coffeincitrat behandelt werden mussten, was auf die hohe Prävalenz des Apnoe-Bradykardie-Syndroms bei den überprüften Frühgeborenen hinweist.

Pulmonale Therapie nach Gestationsalter

Tabelle 9 präsentiert die postnatale pulmonale Therapie der untersuchten Frühgeborenen abhängig von ihrem Gestationsalter. Für nahezu alle unten genannten Parameter zeigten sich statistisch signifikante gestationsaltersabhängige Gruppenunterschiede. Vor allem die summierten durchschnittlichen Intubations-Tage, Surfactant-Applikationen und Sauerstoff-Tage nahmen ab einem Gestationsalter ≥ 23 . SSW kontinuierlich und hochsignifikant ab ($p=0,000$). Für die durchschnittliche Dauer der postnatalen Coffeincitrat-Therapie zeigten sich hochsignifikante Gruppenunterschiede, die vor allem ab einem Gestationsalter ≥ 26 . SSW eine kontinuierliche Abnahme der Therapiedauer aufzeigt. Die durchschnittliche CPAP-Therapiedauer zeigt mit einem p-Wert von 0,05 ab einem Gestationsalter ≥ 23 . SSW ebenfalls eine sinkende Tendenz (Tabelle 9).

Tabelle 9: Pulmonale Therapie bei Gruppeneinteilung nach Gestationsalter (Anzahl der Frühgeborenen in den verschiedenen Gruppen in Klammern)

Therapie-Art	SSW < 23 (n=6)	SSW 23-25 (n=75)	SSW 26-28 (n=66)	SSW 29-31 (n=34)	SSW 32-34 (n=3)	p-Wert
Intubations- Tage	12,3 ± 12,1 (2-28)	22,8 ± 23,7 (1-141)	7,3 ± 9,9 (0-42)	4,0 ± 7,6 (0-39)	0 ± 0 (0)	0,000
CPAP-Tage	23,3 ± 36,2 (0-74)	38,6 ± 34,5 (0-203)	35,5 ± 18,8 (0-92)	21,0 ± 21,3 (0-108)	0,7 ± 1,2 (0-2)	0,05
Surfactant- Applikationen	2,5 ± 0,8 (1-3)	1,9 ± 0,9 (1-4)	1,3 ± 1,0 (0-5)	0,6 ± 0,8 (0-3)	0 ± 0 (0)	0,000
Sauerstoff- Tage	39,5 ± 58,5 (2-145)	67,7 ± 71,4 (1-363)	40,9 ± 33,2 (1-135)	20,9 ± 33,1 (1-179)	0,7 ± 0,6 (0-1)	0,000
Coffeincitrat- Tage	33,8 ± 52,8 (0-112)	57,8 ± 41,7 (0-155)	61,9 ± 22,2 (0-124)	40,8 ± 15,0 (3-78)	5,7 ± 5,1 (0-10)	0,001

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=184

4.3.2 Infektiologisch

Antinfektiöse Therapie der Frühgeborenen

Es erhielten 174 (94,6 %) Frühgeborene aufgrund einer bakteriellen Infektion oder aufgrund des Verdachts auf diese nach Geburt während ihres gesamten stationären Aufenthaltes eine antibiotische Therapie. 7 (3,8 %) Frühgeborene erhielten nach Geburt keine antibiotische Behandlung. Bei der Überprüfung der verabreichten Antibiotika zeigte sich, dass Tobramycin mit 94,9 % (n=171), Cefuroxim mit 91,8 % (n=169) und Ampicillin mit 61,9 % (n=114) therapierten Frühgeborenen, die am häufigsten applizierten Antibiotika bei den überprüften Frühgeborenen darstellten. Verabreicht wurden diese sehr häufig schon nach Geburt bei Verdacht auf eine Infektion (mütterliche Anamnese) oder einem schlechten klinischen Zustand, um das Keimspektrum neonataler Infektionen zu behandeln. 79 (42,9 %) der überprüften Frühgeborenen erhielten zudem Vancomycin, 54 (29,3 %) Meropenem und 40 (21,7 %) Imipenem als Eskalation der antibakteriellen Therapie bei Verdacht oder bestätigter schwerer bakterieller Sepsis.

25 (13,5 %) der überprüften Frühgeborenen erhielten während ihres stationären Aufenthaltes aufgrund einer mykotischen Infektion bzw. des Verdachts auf diese eine antimykotische Therapie. Dabei erhielten 10,3 % (n=19) der Frühgeborenen durchschnittlich 1,4 Tage Amphotericin B, 6,5 % (n=12) durchschnittlich 0,7 Tage Amikacin, 3,2 % (n=6) im Mittel 0,3 Tage Fluconazol und 0,5 % (n=1) im Mittel 0,2 Tage Nystatin als Antimykotikum. Am häufigsten wurde den Frühgeborenen also Amphotericin B als Antimykotikum verabreicht.

Ein Frühgeborenes (0,5 %) erhielt zur Behandlung einer Infektion mit dem Cytomegalie-Virus für 38 Tage das Virustatikum Ganciclovir.

4.3.3 Ernährung

Durchschnittlich wurden die Frühgeborenen $3,0 \pm 0,5$ Wochen parenteral ernährt. Als enterale Ernährung erhielten 25 (13,6 %) Frühgeborene ausschließlich Muttermilch und 114 (62,0 %) Muttermilch und Frühgeborenenennahrung als enterale Ernährung. Etwa 1/4 (n=45) der Frühgeborenen erhielt ausschließlich künstliche Frühgeborenenennahrung.

4.4 Komorbiditäten und Komplikationen

In Tabelle 10 sind die verschiedenen aufgetretenen Komorbiditäten mit ihren Häufigkeitsverteilungen nach Häufigkeit geordnet dargestellt. Am häufigsten aufgetreten sind in diesem Kollektiv das Atemnotsyndrom (90,2 %), der persistierende Ductus Arteriosus Botalli (60,9 %) und die Bronchopulmonale Dysplasie (25,0 %). Bezogen auf die Häufigkeitsverteilung dieser Erkrankungen nach Geschlecht, zeigt sich, dass abgesehen vom Atemnotsyndrom Grad I-II, dem persistierenden Ductus Arteriosus Botalli, der Intraventrikulären Hämorrhagie Grad I-II, der schweren Bronchopulmonalen Dysplasie und der Retinopathia Praematurorum Grad III-IV häufiger Jungen von allen besagten Erkrankungen betroffen waren als Mädchen. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede jedoch nur beim Auftreten eines schweren Atemnotsyndroms (Grad III-IV) und der Periventrikulären Leukomalazie (Tabelle 10).

Tabelle 10 Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Komorbiditäten

Erkrankung	Gesamt (n=184)	Weiblich (n=93)	Männlich (n=91)	p-Wert
Atemnotsyndrom Grad I-II	83 (45,1 %)	47 (50,6 %)	36 (39,6 %)	0,135
Atemnotsyndrom Grad III-IV	83 (45,1 %)	33 (35,5 %)	50 (54,9 %)	0,008
Persistierender Ductus Arteriosus Botalli	112 (60,9%)	58 (62,5 %)	54 (59,3 %)	0,676
Bronchopulmonale Dysplasie (mild-moderat)	35 (19,0 %)	15 (16,1 %)	20 (22,0 %)	0,444
Bronchopulmonale Dysplasie (schwer)	11 (6,0 %)	6 (6,5 %)	5 (5,5 %)	0,444
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I-II	25 (13,6 %)	13 (14,0 %)	12 (13,2 %)	0,875
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad III-IV	19 (10,3 %)	9 (9,7 %)	10 (11 %)	0,770
Sepsis	41 (22,3 %)	18 (19,4 %)	23 (25,3 %)	0,337
Retinopathia Praematurorum Grad I-II	24 (13,0 %)	11 (11,8 %)	13 (14,3 %)	0,621
Retinopathia Praematurorum Grad III-IV	15 (8,2 %)	8 (8,6 %)	7 (7,8 %)	0,839
Nekrotisierende Enterokolitis	8 (4,3 %)	4 (4,3 %)	4 (4,4 %)	0,975
Periventrikuläre Leukomalazie	4 (2,2 %)	0 (0,0 %)	4 (4,4 %)	0,041

Angaben in % der Anzahl von Patienten in den verschiedenen Untergruppen, n=184.

4.4.1 Komorbiditäten nach Geburtsgewicht

Tabelle 11 präsentiert die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten aufgetretenen Komorbiditäten, nach ihrem Geburtsgewicht unterteilt. Es zeigt sich, dass vor allem das Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie, eines schweren Atemnotsyndroms (Grad III-IV), einer leichten Retinopathia Praematurorum (Grad I-II) und einer schweren Intraventrikulären Hämorrhagie (Grad III-IV) bei sinkendem Geburtsgewicht signifikant anstieg ($p = < 0,05$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten bei Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht (Anzahl der Frühgeborenen in den verschiedenen Gruppen in Klammern)

Erkrankung	< 400 g (n = 4)	400-599 g (n=49)	600-799 g (n=40)	800-999 g (n=91)	p-Wert
Atemnotsyndrom Grad I-II	0 (0,0 %)	21 (42,9 %)	19 (47,5 %)	43 (47,3 %)	0,302
Atemnotsyndrom Grad III-IV	4 (100 %)	26 (53,0 %)	20 (50,0 %)	33 (36,3 %)	0,025
Persistierender Ductus Arteriosus Botalli	4 (100 %)	35 (71,4 %)	25 (62,5 %)	48 (52,7 %)	0,059
Bronchopulmonale Dysplasie (mild/moderat)	1 (25,0 %)	17 (34,7 %)	8 (20,0 %)	9 (9,9 %)	0,000
Bronchopulmonale Dysplasie (schwer)	1 (25,0 %)	4 (8,2 %)	5 (12,5 %)	1 (1,1 %)	0,000
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I-II	0 (0,0 %)	6 (12,2 %)	6 (15,0 %)	13 (14,3 %)	0,847
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad III-IV	0 (0,0 %)	9 (18,4 %)	6 (15,0 %)	4 (4,4 %)	0,041
Sepsis	1 (25,0 %)	9 (18,4 %)	15 (37,5 %)	16 (17,6 %)	0,073
Retinopathia Praematurorum Grad I-II	0 (0,0 %)	14 (28,6 %)	5 (12,5 %)	5 (5,5 %)	0,001
Retinopathia Praematurorum Grad III-IV	1 (25,0 %)	7 (14,3 %)	4 (10,0 %)	3 (3,3 %)	0,075
Nekrotisierende Enterokolitis	0 (0,0 %)	3 (6,1 %)	4 (10,0 %)	1 (1,1 %)	0,115
Periventrikuläre Leukomalazie	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,5 %)	2 (2,2 %)	0,990

Angaben in % der Anzahl von Patienten in den verschiedenen Untergruppen, n=184.

4.4.2 Komorbiditäten nach Gestationsalter

Tabelle 12 unterteilt die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten aufgetretenen Komorbiditäten nach Gestationsalter in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen. Dabei konnte erfasst werden, dass die Inzidenzen eines schweren Atemnotsyndroms (Grad III-IV), eines persistierenden Ductus Arteriosus Botalli, einer Bronchopulmonalen Dysplasie, einer schweren Intraventrikulären Hämorrhagie (Grad III-IV) und einer Retinopathia Praematurorum (Grad I-II und Grad III-IV) mit abnehmender Reife des Frühgeborenen signifikant zunahm (p-Werte unter 0,05) und ihr Maximum bei einem Gestationsalter < 26. SSW präsentierten. Die Inzidenz einer Sepsis, eines leichten Atemnotsyndroms Grad I-II und einer leichten intraventrikulären Hämorrhagie Grad I-II war zwischen der 29. und 31. SSW am höchsten. Zudem lässt sich aus Tabelle 12 entnehmen, dass keines der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32. bis 34. SSW bei Geburt eine der genannten Komplikationen entwickelte.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten bei Gruppeneinteilung nach Gestationsalter (Anzahl der Frühgeborenen in den verschiedenen Gruppen in Klammern)

Aufgetretene Erkrankung	SSW < 23 (n=6)	SSW 23-25 (n=75)	SSW 26-28 (n=66)	SSW 29-31 (n=34)	SSW 32-34 (n=3)	p-Wert
Atemnotsyndrom Grad I-II	0 (0,0 %)	38 (50,7 %)	28 (42,4 %)	17 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0,065
Atemnotsyndrom Grad III-IV	5 (83,3 %)	37 (49,3 %)	32 (48,5 %)	9 (26,5 %)	0 (0,0 %)	0,020
Persistierender Ductus Arteriosus Botalli	3 (50,0 %)	54 (72,0 %)	41 (62,1 %)	14 (41,2 %)	0 (0,0 %)	0,006
Bronchopulmonale Dysplasie (mild/moderat)	2 (33,3 %)	19 (25,3 %)	14 (21,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,003
Bronchopulmonale Dysplasie (schwer)	0 (0,0 %)	9 (12,0 %)	1 (1,5 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	0,003
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I-II	0 (0,0 %)	10 (13,3 %)	9 (13,6 %)	6 (17,6 %)	0 (0,0 %)	0,755
Intraventrikuläre Hämorrhagie Grad III-IV	3 (50,0 %)	14 (18,7 %)	2 (3,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,000
Sepsis	0 (0,0 %)	22 (29,3 %)	8 (12,1 %)	11 (32,4 %)	0 (0,0 %)	0,031
Retinopathia Praematurorum Grad I-II	2 (33,3 %)	15 (20,0 %)	7 (10,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,024
Retinopathia Praematurorum Grad III-IV	0 (0,0 %)	14 (18,7 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,001
Nekrotisierende Enterokolitis	0 (0,0 %)	5 (6,7 %)	3 (4,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,570
Periventrikuläre Leukomalazie	0 (0,0 %)	3 (4,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	0,568

Angaben in % der Anzahl von Patienten in den verschiedenen Untergruppen, n=184.

Therapie der von einer Retinopathia Praematurorum betroffenen Frühgeborenen

In Tabelle 13 sind die verschiedenen durchgeführten Therapien der Frühgeborenen mit einer Retinopathia Praematurorum mit ihren Häufigkeitsverteilungen bezogen auf die erkrankten Kinder dargestellt. Dabei erhielten 12,5 % (n=3) der betroffenen Frühgeborenen mit einer leichten ROP eine Therapie mittels Laserkoagulation, während 87,5 % (n=21) keine Therapie benötigten. Der Anteil mit einer Laserkoagulation behandelte Frühgeborener mit schwerer ROP lag bei 73,3 % (n=11), während 20 % (n=3) eine Antikörpertherapie und 6,7 % (n=1) keine Therapie erhielten.

Tabelle 13: Therapie der Frühgeborenen, die eine Retinopathia Praematurorum entwickelten (n=39)

Therapie der ROP	Häufigkeitsverteilung
Laserkoagulation	14 (35,9 %)
Antikörpertherapie	3 (7,7 %)
Keine Therapie	22 (56,4 %)

Angaben in Anzahl und prozentualen Anteil (%) von Patienten mit einer Retinopathia Praematurorum, n=39.

Therapie Persistierender Ductus Arteriosus Botalli

67 (36,4 %) der überprüften Frühgeborenen erhielten eine medikamentöse Therapie mit Ibuprofen, 19 (10,3 %) der überprüften Frühgeborenen erhielten eine medikamentöse Therapie mit Indomethacin und 9 (4,9 %) Frühgeborene erhielten beide Medikamente. 11 (6 %) Frühgeborene erhielten eine interventionelle Ductus-Ligatur.

4.5 Outcome der Frühgeborenen

Von 184 überprüften Frühgeborenen wurden 146 (79,3 %) lebend Nachhause entlassen. 29 (15,8 %) der überprüften Frühgeborenen sind während ihres stationären Aufenthaltes verstorben. Dabei lag der durchschnittliche Todestag der verstorbenen Frühgeborenen bei $33,2 \pm 77,2$ Lebenstagen (Range=1-328). Der durchschnittliche Lebenstag bei Entlassung der überlebenden Frühgeborenen lag bei $110,7 \pm 45,5$ Lebenstagen (Range=41-328).

4.5.1 Überleben nach Geschlecht

In Tabelle 14 ist die Mortalität der Frühgeborenen nach Geschlecht dargestellt. Mit einem berechneten p-Wert von 0,891 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der geschlechtsabhängigen Mortalität der Frühgeborenen.

Tabelle 14: Mortalität der Frühgeborenen nach Geschlecht unterteilt

Geschlecht	Verstorbene Frühgeborene
Weiblich	15 (16,1 %)
Männlich	14 (15,4 %)

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil (%) der verstorbenen Patienten in den verschiedenen Untergruppen; weiblich=93, männlich=91, n=184.

4.5.2 Überleben nach Geburtsgewicht

Analysiert man die Mortalität der überprüften Frühgeborenen bezogen auf ihr Geburtsgewicht, kann man feststellen, dass die Mortalität der Frühgeborenen mit steigendem Geburtsgewicht erheblich abnimmt (Tabelle 15). Zudem zeigt sich, dass mit 89,7 % (n=26) der Großteil der verstorbenen Frühgeborenen bei Geburt ein Gewicht < 800 g hatte. Mit einem errechneten p-Wert von 0,000 war der Unterschied der verschiedenen Subgruppen in ihrer Mortalität statistisch hoch signifikant.

Tabelle 15: Mortalität bei Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht

Geburtsgewicht in Gramm	Verstorbene Frühgeborene Anzahl (%)
< 400 g (n = 4)	1 (25,0 %)
400 bis 599 g (n = 49)	15 (30,6 %)
600 bis 799 g (n = 40)	10 (25,0 %)
800 bis 999 g (n = 91)	3 (3,3 %)

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil (%) der verstorbenen Patienten in den verschiedenen Untergruppen, n=29.

4.5.3 Überleben nach Gestationsalter

Betrachtet man die Mortalität der überprüften Frühgeborenen bezogen auf ihr Gestationsalter bei Geburt, kann man ebenso feststellen, dass ihre Mortalität mit steigendem Gestationsalter bei Geburt mit einem p-Wert von 0,000 hoch signifikant abnimmt. Die höchste Mortalitätsrate lag mit 2/3 Verstorbenen (66,7 %) in der Gruppe Frühgeborener mit einem Gestationsalter unter 23. SSW bei Geburt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Mortalität bei Gruppeneinteilung nach Gestationsalter

Gestationsalter in Schwangerschaftswochen	Verstorbene Frühgeborene Anzahl (%)
< 23. SSW (n = 6)	4 (66,7 %)
23-25. SSW (n = 75)	23 (30,7 %)
26-28. SSW (n = 66)	2 (3 %)

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil (%) der verstorbenen Patienten in den verschiedenen Untergruppen, n=29.

4.5.4 Überleben nach Geburtsjahrgang

Betrachtet man die Mortalität der überprüften Frühgeborenen nach ihrem Geburtsjahrgang unterteilt, zeigt sich ab dem Jahrgang 2011 eine kontinuierliche Abnahme der Mortalitätsrate. Von 20,8 % verstorbenen Frühgeborenen des Geburtsjahrgangs 2012 auf 8,3 % des Geburtsjahrgangs 2015 konnte sich die Mortalitätsrate mehr als halbieren (Tabelle 17). Mit einem Regressionskoeffizienten β von -0,887 und einem p-Wert von 0,046 präsentiert sich die Abnahme der Mortalitätsrate als statistisch aussagekräftig.

Tabelle 17: Mortalität nach Geburtsjahrgang unterteilt (Anzahl der Frühgeborenen in den verschiedenen Gruppen in Klammern)

Geburtsjahrgang	2010 (n=32)	2011 (n=26)	2012 (n=24)	2013 (n=42)	2014 (n=24)	2015 (n=36)
Verstorbene Frühgeborene (%)	6 (18,8 %)	7 (26,9 %)	5 (20,8 %)	6 (14,3 %)	2 (8,3 %)	3 (8,3 %)

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil (%) von Patienten der verschiedenen Jahrgänge, n=184.

4.6 Anthropometrische Parameter bei Entlassung

4.6.1 Körpergewicht

Das durchschnittliche Körpergewicht der 146 überprüften entlassenen Frühgeborenen bei ihrer Entlassung mit den dazugehörigen Perzentilenwerten lässt sich in Tabelle 18 darstellen. Zudem konnte ein Ausreißerwert von 6025 g detektiert werden. Das verhältnismäßig hohe Entlassgewicht des zugehörigen Kindes beruht am ehesten auf einer überdurchschnittlich langen stationären Verweildauer (328 Tage). Da zur weiteren Evaluation der anthropometrischen Entwicklung der Frühgeborenen die zu den anthropometrischen Parametern dazugehörigen Perzentilenwerte verwendet und diese altersabhängig berechnet wurden, kann der Einfluss dieses Ausreißerwertes auf die anthropometrische Entwicklung der Frühgeborenen vernachlässigt werden.

Tabelle 18: Durchschnittliches Körpergewicht der Frühgeborenen und dazugehörige durchschnittliche Perzentilen bei Entlassung

Anthropometrischer Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung (Range)
Körpergewicht bei Entlassung (g)	3368,0 ± 854,4 (1920-6025)
Perzentile des Gewichts bei Entlassung	22,7 ± 24,6 (0-98)

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=146

Gewichtspersentilen der entlassenen Frühgeborenen bei ihrer Entlassung

Mehr als die Hälfte der entlassenen Frühgeborenen war bei ihrer Entlassung eutroph (55,8 %). 41,8 % (n=61) konnten bei Entlassung als hypotroph und ein geringer Anteil (2,1 %) als hypertroph klassifiziert werden.

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der Perzentilenwerte der entlassenen Frühgeborenen bezogen auf ihr Entlassungsgewicht

Gewichtspersentilen bei Entlassung und somatische Klassifikation	Häufigkeit: Anzahl (%)
Hypotroph (Perzentile 0-9)	61 (41,8 %)
Eutroph (Perzentile 10-90)	82 (56,2 %)
Hypertroph (> 90. Perzentile)	3 (2,1 %)

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil (%) der Gesamtanzahl überlebender Patienten, n=146.

4.6.2 Kopfumfang

Der durchschnittliche Kopfumfang der entlassenen Frühgeborenen in cm mit den dazugehörigen durchschnittlichen Perzentilenwert ist in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Kopfumfang (cm) der Frühgeborenen und dazugehörige Perzentile bei Entlassung (n=146)

Anthropometrischer Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung (Range)
Kopfumfang bei Entlassung (cm)	34,7 ± 2,4 (28,6-48,0)
Perzentile des Kopfumfangs bei Entlassung	20,9 ± 24,4 (0-93)

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=146

4.6.3 Körperlänge

Die durchschnittliche Körperlänge in cm der entlassenen Frühgeborenen bei ihrer Entlassung mit den dazugehörigen durchschnittlichen Perzentilenwerten lässt sich Tabelle 21 entnehmen.

Tabelle 21: Körpergewicht (g) der Frühgeborenen und dazugehörige Perzentile bei Entlassung

Anthropometrischer Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung (Range)
Körperlänge bei Entlassung (g)	49,2 \pm 4,5 (37,5-63,0)
Perzentile der Körperlänge bei Entlassung	10,4 \pm 16,9 (0-97)

Mittelwert \pm Standardabweichung (Range in Klammern), n=146

4.6.4 Entwicklung der anthropometrischen Parameter

Tabelle 22 zeigt die Entwicklung der Perzentilenwerte von Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge der entlassenen Frühgeborenen bei ihrer Entlassung verglichen mit den anthropometrischen Parametern bei Geburt. Es zeigt sich, dass die Frühgeborenen mit den Perzentilen für Kopfumfang und Körperlänge signifikant abgesunken sind. Für die Entwicklung der Gewichtsperzentilen zeigt sich kein signifikantes Absinken bei Entlassung (p-Wert=0,378).

Tabelle 22: Anthropometrische Parameter der Frühgeborenen und dazugehörige Perzentilen

Anthropometrischer Parameter	Bei Geburt	Bei Entlassung	p-Wert
Körpergewicht (Perzentile)	22,9 ± 19,9 (0-78)	22,7 ± 24,6 (0-98)	0,378
Kopfumfang (Perzentile)	24,9 ± 20,4 (0-100)	20,9 ± 24,4 (0-93)	0,010
Körperlänge (Perzentile)	28,9 ± 22,3 (0-92)	10,4 ± 16,9 (0-97)	0,000

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=146

Entwicklung der anthropometrischen Parameter nach Gestationsalter

Betrachtet man die Entwicklung der Perzentilenwerte für das Körpergewicht, den Kopfumfang und die Körperlänge der Frühgeborenen nach Gestationsalter unterteilt, zeigt sich vor allem für die durchschnittlichen Perzentilen der Körperlänge zur Entlassung hin eine Abnahme in allen Gestationsaltersgruppen (Tabelle 23). Bezüglich der Entwicklung des Geburtsgewichts abhängig vom Gestationsalter zeigt sich nur in der Gruppe der Frühgeborenen < 23. SSW und 23. bis 25. SSW ein Aufholwachstum zur Entlassung hin (Perz. 22,0 auf P. 65,0) bzw. (Perz. 25,1 auf Perz. 29,9). Bei Frühgeborenen zwischen der 26. und 28. SSW zeigte sich noch einmal ein kleiner Abfall in den Perzentilen, der bei einem Gestationsalter ≥ 29 . SSW kaum noch zu beobachten ist. Auffällig ist jedoch die Abnahme der Durchschnittsperzentilen für das Geburtsgewicht der Frühgeborenen ab einem Gestationsalter ≥ 26 . SSW, sowie die signifikante konstante Abnahme der Entlass-Gewichtspersentilen bei steigendem Gestationsalter. Auch bezüglich ihres Kopfumfangs erkennt man ein Aufholwachstum der unreifsten Frühgeborenen, wobei sich hier jedoch auch ein Anstieg in den Kopfumfangspersentilen Frühgeborener mit einem Gestationsalter zwischen 32. und 34. SSW beobachten lässt (Perz. 1,7 auf Perz. 9,7). Wieder zeigt sich zumindest bezüglich der Geburtspersentilen des Kopfumfangs eine Abnahme des durchschnittlichen Perzentilenwerts der Frühgeborenen ab einem Gestationsalter ≥ 26 . SSW. Ein signifikanter Gruppenunterschied der Kopfumfangs-Entlasspersentilen lässt sich nicht beobachten ($p=0,334$). Bezüglich der Entwicklung der Körperlänge der Frühgeborenen zur Entlassung hin zeigt sich ein Absinken in allen Gestationsaltersgruppen. Vor allem die drei unreifsten Frühgeborenen-Gruppen und explizit Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23. und 25. SSW (Perz. 34,6 auf Perz. 8,9) zeigten hier den größten Abfall in ihren durchschnittlichen Perzentilen. Auch bezüglich der Perzentilenwerte ihrer Geburts- und Entlasskörperlänge zeigten sich signifikant niedrigere Durchschnittswerte bei höherem Gestationsalter (Tabelle 23).

Tabelle 23: Anthropometrische Parameter der Frühgeborenen und dazugehörige Perzentilen bei Gruppeneinteilung nach Gestationsalter

Anthropometrischer Parameter	SSW < 23 (n=2)	SSW 23-25 (n=47)	SSW 26-28 (n=60)	SSW 29-31 (n=34)	SSW 32-34 (n=3)	p-Wert
Körpergewicht bei Geburt (Perzentile)	22,0 ± 17,0 (10-34)	25,1 ± 22,6 (0-78)	30,5 ± 18,7 (1-69)	8,6 ± 5,6 (0-18)	0,7 ± 0,6 (0-1)	0,000
Körpergewicht bei Entlassung (Perzentile)	65,0 ± 7,1 (60-70)	29,9 ± 26,8 (0-97)	24,8 ± 24,4 (0-98)	8,5 ± 12,8 (0-48)	0,7 ± 0,6 (0-1)	0,000
Kopfumfang bei Geburt (Perzentile)	9,5 ± 6,4 (5-14)	24,9 ± 20,2 (1-100)	31,2 ± 21,4 (0-92)	16,9 ± 15,6 (0-83)	1,7 ± 1,5 (0-3)	0,002
Kopfumfang bei Entlassung (Perzentile)	17,5 ± 24,8 (0-35)	25,5 ± 28,4 (0-90)	21,5 ± 24,7 (0-93)	14,7 ± 17,0 (0-69)	9,7 ± 5,5 (4-15)	0,334
Körperlänge bei Geburt (Perzentile)	28,5 ± 34,6 (4-53)	34,6 ± 22,0 (1-85)	33,4 ± 22,7 (1-92)	15,2 ± 14,0 (0-62)	2,0 ± 2,6 (0-5)	0,000
Körperlänge bei Entlassung (Perzentile)	17,5 ± 10,6 (10-25)	8,9 ± 14,9 (0-86)	15,2 ± 20,9 (0-97)	4,4 ± 8,1 (0-35)	1,7 ± 2,9 (0-5)	0,027

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=146

4.7 Klinischer Zustand bei Entlassung

4.7.1 Sauerstoffbedarf bei Entlassung

3 (2 %) Frühgeborene benötigten nach ihrer Entlassung eine kontinuierliche Heim-Sauerstoffversorgung.

4.7.2 Hörtest-Ergebnisse bei Entlassung

Abbildung 5 kann man entnehmen, dass bei 5 (3,4 %) der 146 überprüften entlassenen Frühgeborenen bei Entlassung auffällige bzw. kontrollbedürftige Hörtest-Ergebnisse bei ihrer BERA-Untersuchung auffielen. Die Hörtest-Ergebnisse von 2 (1,4 %) der entlassenen Frühgeborenen konnten aufgrund von kindlicher Unruhe bei der Untersuchung nicht ausgewertet werden (Abbildung 5).

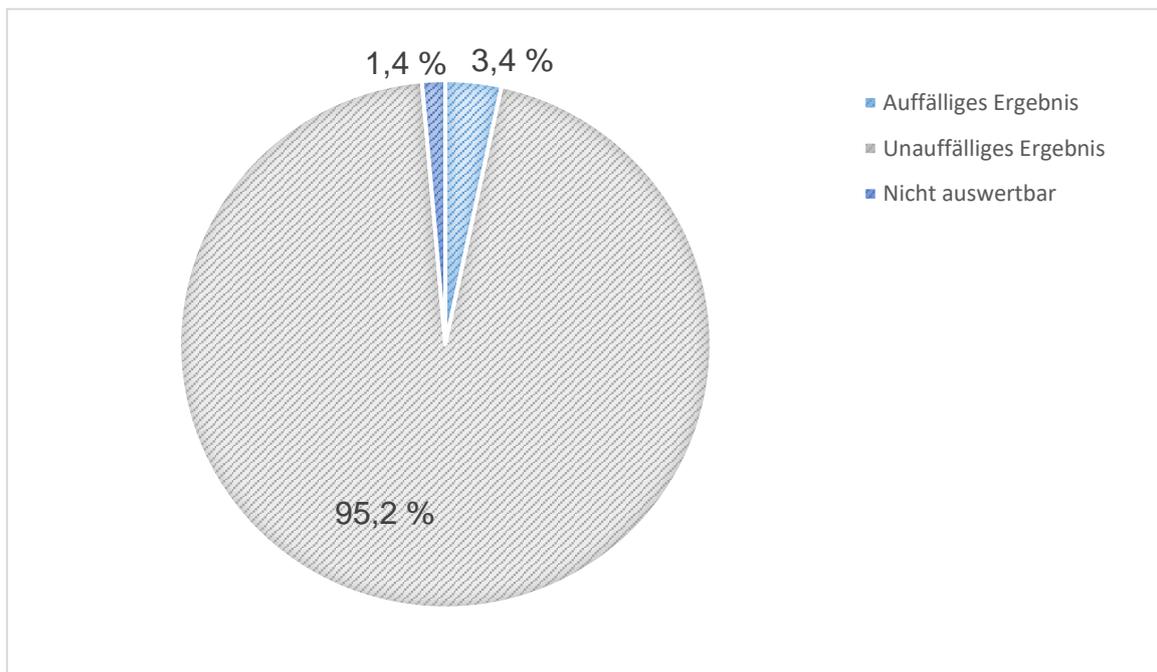


Abbildung 5: Hörtest-Ergebnisse der untersuchten Frühgeborenen mit Angaben in Anzahl und prozentuaalem Anteil (%) der Gesamtanzahl von Patienten, n=184

4.7.3 Augenärztliche Untersuchungsergebnisse bei Entlassung

Die verschiedenen erfassten augenärztlichen Untersuchungsergebnisse mit ihren Häufigkeitsverteilungen können der Tabelle 24 entnommen werden. 32 (21,2 %) der Frühgeborenen zeigten demnach bei ihrer Entlassung auffällige Befunde bei ihren ophthalmologischen Untersuchungen.

Tabelle 24: Augenärztliche Untersuchungsergebnisse der entlassenen Frühgeborenen mit ihren Häufigkeitsverteilungen

Untersuchungsergebnis	Häufigkeitsverteilung Anzahl (%)
Avaskuläre Netzhaut	25 (17,1 %)
Noch graue Netzhautareale	4 (2,7 %)
Retinale Blutung	2 (1,4 %)
Nicht vollständig beurteilbar	1 (0,7 %)

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil (%) der Gesamtanzahl überlebender Patienten, n=146.

4.8 Neurologisches Outcome nach 2 Jahren

Bei 98 (53,3 %) von 184 überprüften Frühgeborenen konnte im Alter von korrigiert 2 Jahren eine neurologische Untersuchung anhand der Bayley Scales of Infant Development (Definition in Kapitel 3.3.4) durchgeführt werden. Die erfassten neurologischen Untersuchungsergebnisse der überprüften Frühgeborenen im Alter von korrigiert 2 Jahren bestanden aus MDI-Wert (Mental developmental Index) und PDI-Wert (Psychomotor developmental Index). Insgesamt konnten für 98 (53,3 %) Frühgeborene MDI-Werte und für 76 (41,3 %) der Frühgeborenen PDI-Werte erfasst und ausgewertet werden. Zur Beurteilung der Bayley-Scales-Ergebnisse wurden Werte zwischen 85 und 115 als durchschnittlich, Werte unter 85 als unterdurchschnittlich und Werte über 115 als überdurchschnittlich betrachtet (Macha T. et al. 2015, Ruiter S. A. J. et al. 2008). Für Frühgeborene der Geburtsjahrgänge 2010 bis 2014 wurde der Bayley-Score-II zur neurologischen Beurteilung verwendet. Frühgeborene des Geburtsjahrganges 2015 wurden nach dem aktuelleren Bayley-Score-III beurteilt. Da die verschiedenen Scores in ihren Bestandteilen abweichen, werden die jeweiligen Ergebnisse separat diskutiert.

4.8.1 Neurologische Entwicklung der Geburtsjahrgänge 2010-2014 nach den Bayley Scales of Infant Development II

Für die Geburtsjahrgänge 2010-2014 konnten 83 MDI-Werte und 66 PDI-Werte erfasst werden. Der durchschnittliche MDI-Wert lag hier bei $83 \pm 23,4$ ($n=83$), der durchschnittliche PDI-Wert bei $85 \pm 17,4$ ($n=66$).

Bei der neurologischen Untersuchung nach zwei Jahren zeigten 37 (44,6 %) der Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010 bis 2014 durchschnittliche Mental Development Index-Ergebnisse. 40 (48,2 %) der Frühgeborenen dieser Geburtsjahrgänge lagen mit ihren MDI-Ergebnissen in einem unterdurchschnittlichen und 3 (7,2 %) in einem überdurchschnittlichen Bereich. In ihren Psychomotor Development Index-Untersuchungen erzielten 35 (53 %) Frühgeborene durchschnittliche, 29 (43,9 %) unterdurchschnittliche und 2 (3,0 %) Frühgeborene überdurchschnittliche Ergebnisse.

Neurologische Entwicklung nach Geburtsgewicht

Tabelle 25 beschreibt die neurologische Entwicklung der überprüften Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010 bis 2014 in Zusammenhang mit ihrem Geburtsgewicht. Zwar kann man erkennen, dass die durchschnittlichen MDI-Werte der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 600 g kleiner waren als diejenigen der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 600-999 g, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,303$). Bezüglich der durchschnittlichen PDI-Werte fällt auf, dass beide überprüften Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 400 g durchschnittliche PDI-Ergebnisse zeigten (PDI-Wert=92) und die PDI-Durchschnittswerte der Gruppen mit einem höheren Geburtsgewicht zwar darunter lagen, jedoch mit zunehmendem Geburtsgewicht stiegen. Jedoch zeigt sich auch hier keine statistische Signifikanz ($p=0,933$).

Tabelle 25: Bayley Score-Werte bei Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht

Bayley-Score Parameter	< 400g	400-599g	600-799g	800-999g	p-Wert
Mental Development Index (n=83)	56,5 ± 10,6 (49-64) n=2	78,6 ± 26,2 (49-126) n=20	86,1 ± 21,7 (49-116) n=19	84,2 ± 23,0 (49-125) n=42	0,303
Psychomotor Development Index (n=66)	92,0 ± 0 (92) n=2	83,5 ± 19,7 (50-107) n=11	85,0 ± 16,7 (49-103) n=16	85,8 ± 17,8 (49-118) n=37	0,933

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=83

Neurologische Entwicklung nach Gestationsalter

Tabelle 26 zeigt die neurologische Entwicklung der Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010 und 2014 nach Gestationsalter unterteilt. Es konnten für diese Geburtsjahrgänge keine Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 23. Schwangerschaftswochen bei Geburt untersucht werden. Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≥ 23 . SSW zeigen sich steigende durchschnittliche MDI- und PDI-Werte mit steigendem Gestationsalter bei Geburt, mit durchschnittlichen MDI- und PDI-Ergebnissen (MDI-/PDI ≥ 85) ab einem Gestationsalter ≥ 29 . SSW bei Geburt. Jedoch sind diese Ergebnisse mit p-Werten über 0,05 statistisch nicht signifikant.

Tabelle 26: Bayley Score-Werte bei Gruppeneinteilung nach Gestationsalter

Bayley-Score Parameter	SSW < 23	SSW 23-25	SSW 26-28	SSW 29-31	SSW 32-34	p-Wert
Mental Development Index (n=83)	n=0	80,8 \pm 24,1 (49-126) n=28	81,7 \pm 24,0 (49-125) n=33	85,2 \pm 22,5 (49-118) n=21	108,0 \pm 0 (108) n=1	0,655
Psychomotor Development Index (n=63)	n=0	83,4 \pm 19,4 (49-114) n=22	83,7 \pm 16,6 (49-118) n=28	91,1 \pm 16,0 (49-117) n=15	92 \pm 0 (92) n=1	0,521

Mittelwert \pm Standardabweichung (Range in Klammern), n=83

4.8.2 Neurologische Entwicklung des Geburtsjahrganges 2015 nach den Bayley Scales of Infant Development III

Für den Geburtsjahrgang 2015 konnten 15 MDI-Werte und 10 PDI-Werte erfasst werden. Der durchschnittliche MDI-Wert lag hier bei $82 \pm 18,3$ ($n=15$). Der durchschnittliche PDI-Wert des Geburtsjahrganges 2015 lag bei $95 \pm 13,3$ ($n=10$). Betrachtet man die neurologischen Untersuchungsergebnisse der Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 im Alter von zwei Jahren, zeigt sich, dass 53,3 % ($n=8$) der Frühgeborenen dieses Geburtsjahrganges unterdurchschnittliche und 46,7 % ($n=7$) durchschnittliche MDI- Ergebnisse erzielten. Mit ihren PDI-Werten lagen 20 % ($n=2$) der überprüften Frühgeborenen im unterdurchschnittlichen, 70 % ($n=7$) im durchschnittlichen und 10 ($n=1$) im überdurchschnittlichen Bereich.

Neurologische Entwicklung nach Geburtsgewicht

Man kann aus Tabelle 27 die durchschnittlichen MDI-/PDI-Werte der Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 nach ihrem Geburtsgewicht unterteilt entnehmen. Kein untersuchtes Frühgeborenes dieses Geburtsjahrganges hatte ein Geburtsgewicht unter 400 g. Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 400-599 g zeigten sich zwar die höchsten Durchschnittswerte für den MDI/PDI, jedoch hatte diese Gruppe mit $n=4$ und $n=2$ kleinere Fallzahlen als die Gruppe Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht zwischen 800-999 g ($n=10$; $n=8$). Zudem zeigt sich mit p-Werten über 0,05 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen.

Tabelle 27: Bayley Score-Werte bei Gruppeneinteilung nach Geburtsgewicht

Bayley-Score Parameter	< 400g	400-599g	600-799g	800-999g	p-Wert
Mental Development Index (n=15)	n=0	$98,8 \pm 16,0$ (75-110) n=4	$70,0 \pm 0,0$ (70) n=1	$76,0 \pm 16,0$ (55-100) n=10	0,078
Psychomotor Development Index (n=10)	n=0	$103,0 \pm 4,2$ (100-106) n=2	n=0	$92,4 \pm 14,1$ (70-116) n=8	0,341

Mittelwert \pm Standardabweichung (Range in Klammern), $n=15$

Neurologische Entwicklung nach Gestationsalter

Betrachtet man die gestationsaltersabhängige neurologische Entwicklung der Frühgeborenen des Geburtsjahrgangs 2015 in Tabelle 28, fällt auf, dass Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23. und 25. SSW bei Geburt höhere durchschnittliche MDI-Werte erzielt haben als reifere Frühgeborene der Kohorte. Jedoch lässt sich mit p-Werten von 0,098 für den MDI-Wert und 0,057 für den PDI-Wert kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Subgruppen beobachten (Tabelle 28).

Tabelle 28: Bayley Score-Werte bei Gruppeneinteilung nach Gestationsalter

Bayley-Score Parameter	SSW < 23	SSW 23-25	SSW 26-28	SSW 29-31	SSW 32-34	p-Wert
Mental Development Index (n=15)	n=0	98,8 ± 16,0 (75-110) n=4	71,4 ± 14,6 (55-95) n=7	85,0 ± 18,0 (65-100) n=3	75,0 ± 0 (75) n=1	0,098
Psychomotor Development Index (n=10)	n=0	103,0 ± 4,2 (100-106) n=2	81,8 ± 9,1 (70-89) n=4	104,0 ± 10,6 (96-116) n=3	100 ± 0 (100) n=1	0,057

Mittelwert ± Standardabweichung (Range in Klammern), n=15

5 Diskussion

Die vorliegende Forschungsarbeit befasste sich mit dem anthropometrischen und neurologischen Outcome von 184 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g, die zwischen den Jahren 2010 bis 2015 geboren und an der Helios Dr. Horst Schmidt-Kliniken in Wiesbaden aufgenommen und behandelt wurden. Das Überleben, der klinische Zustand und das anthropometrische Outcome der Frühgeborenen bei Überleben wurden anhand ihrer Entlassbriefe und Patientenakten bis zum Zeitpunkt ihrer stationären Entlassung überprüft. Ihr kognitiver und psychomotorischer Entwicklungsstand im Alter von korrigiert 2 Jahren wurde mit Hilfe von im sozialpädiatrischen Zentrum Wiesbaden durchgeführten neurologischen Tests eruiert. Dabei wurde analysiert, inwiefern das Überleben, sowie das anthropometrische als auch das neurologische (kognitive und psychomotorische) Outcome der untersuchten Frühgeborenen im Alter von korrigiert 2 Jahren von ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt abhängig war.

Von 184 überprüften Frühgeborenen konnten die klinischen Daten von 146 (79,3 %) überlebenden Kindern bis zur Entlassung von der Kinderklinik analysiert werden, während 29 (15,8 %) Frühgeborene während ihres stationären Aufenthaltes verstarben und 9 (4,9 %) in andere Kliniken verlegt wurden.

Neurologische Untersuchungsergebnisse konnten wiederum für 98 (53,3 %) überlebende Kinder im Alter von korrigiert 2 Jahren erfasst werden.

5.1 Überleben der Frühgeborenen

Eines der Hauptziele der vorliegenden Forschungsarbeit war es, die Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener anhand der gewählten Kohorte Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g zu untersuchen und zu überprüfen, inwiefern diese mit der aktuellen Studienlage übereinstimmen.

Die Überlebensrate der Frühgeborenen dieses Kollektivs lag insgesamt bei 79,3 % (n=146), während 15,8 % (n=29) der untersuchten Frühgeborenen im Verlauf ihres stationären Aufenthalts verstarben (Kapitel 4.5). Für einen nationalen Vergleich der Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener bieten sich die herausgearbeiteten Daten von Jeschke E. et al. (2016) an. Sie beschrieben für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g für den Zeitraum 2008-2012 eine Mortalitätsrate von 22 % in den ersten 180 Lebenstagen, womit in der vorliegenden Studie etwas weniger ELBW-Frühgeborene verstarben (Jeschke E. et al. 2016). Ein kleiner Anteil (4,9 %, n=9) der ursprünglich 184 Frühgeborenen der vorliegenden Untersuchung wurde während des Therapieverlaufs in eine andere Klinik verlegt und konnte somit nicht in die Berechnung der Mortalitätsrate miteinbezogen werden. Da der klinische Zustand dieser Kinder stabil genug für eine Extern-Verlegung war, spricht dies jedoch vermutlich gegen eine Erhöhung der Mortalitätsrate des vorliegenden Kollektivs durch Berücksichtigung dieser verlegten Neugeborenen. Bezüglich der Überlebensrate der Frühgeborenen des vorliegenden Kollektivs zeigte sich ein sehr ähnlicher, jedoch etwas höherer Anteil überlebender ELBW-Frühgeborener, verglichen mit einer Analyse von Ogawa M. et al. (2013). Im Rahmen einer Untersuchung japanischer ELBW-Frühgeborener beschrieben sie eine Überlebensrate von 76,2 %, wonach in der vorliegenden Studie ebenfalls ein etwas höherer Anteil überlebender ELBW-Frühgeborener verzeichnet werden konnte (Ogawa M. et al. 2013). Nun könnte hervorgehoben werden, dass es sich bei den zwei verglichenen Kollektiven um zwei völlig verschiedene Populationen handelt, was aufgrund der Qualität der medizinischen Versorgung des Landes, sozioökonomischer und ethnischer Unterschiede tatsächlich große Diskrepanzen in den Überlebenschancen der untersuchten Frühgeborenen ausmachen kann (Smid M. C. et al. 2016). Jedoch wird Japan von der WHO als Land mit der niedrigsten neonatalen Mortalitätsrate genannt (Ogawa M. et al. 2013, World Health Organization 2005, Högberg U. et al. 2005), was für einen Vergleich mit einem medizinisch hoch standardisierten Land spricht, das als adäquate Referenz dienen kann.

Itabashi K. et al. (2009) konnten bei ihrer Analyse Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g sogar eine Überlebensrate von 83 % verzeichnen, die jedoch sehr nah an der Überlebensrate der Frühgeborenen des vorliegenden Kollektivs liegt (Itabashi K. et al. 2009). Valcamonico A. et al. (2007) wiederum beschreiben für ihre ELBW-Kohorte, bestehend aus 183 Frühgeborenen, eine Überlebensrate von 70 %, womit das Überleben der vorliegenden Kohorte höher lag (Valcamonico et al. 2007). Mit 183 untersuchten Frühgeborenen war die Fallzahl untersuchter Frühgeborener der besagten Forschungsarbeit vergleichbar zur untersuchten Kohorte der vorliegenden Analyse (n=184). Ein Grund für die niedrigere Mortalitätsrate im vorliegenden Kollektiv könnte unter anderem eine hier vorliegende geringere Rate an Spontangeburt (10,3 % vs. 17,5 %) sein, die wiederum in verschiedenen Studien mit einer höheren Mortalität extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener assoziiert wird (Valcamonico A. et al. 2007, Ogawa M. et al. 2013, Patel R. M. et al. 2017). Höhere Überlebenschancen weiblicher Frühgeborener, wie sie häufig in unterschiedlichen Forschungsarbeiten beschrieben wurden (Jeschke E. et al. 2016, Itabashi K. et al. 2009, Morse S. B. et al. 2006, Shankaran S. et al. 2002), konnten im vorliegenden Frühgeborenen-Kollektiv nicht beobachtet werden. Mit 16,1 % verstorbenen Frühgeborenen in der weiblichen Gruppe war die Mortalitätsrate prozentual ähnlich wie in der männlichen Gruppe (15,4 %) und zeigte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede auf ($p=0,891$) (Kapitel 4.5.1, Tabelle 14). Die vorliegende Studie schließt sich bezüglich der geschlechtsspezifischen Mortalität von Frühgeborenen somit in der Literatur seltener vertretenen Berichten über eine geschlechtsunabhängige Mortalitätsrate des besagten Kollektivs an (Shim S. et al. 2017).

Interessant ist, inwiefern das Überleben der Frühgeborenen der vorliegenden Analyse mit ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt korrelierte. Um dies zu überprüfen, wurden die untersuchten Frühgeborenen nach ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt in unterschiedliche Gruppen unterteilt (Kapitel 4, Tabellen 1-2). Betrachtet man die Mortalitätsrate der untersuchten Frühgeborenen der vorliegenden Forschungsarbeit, so zeigt sich, dass sie mit zunehmendem Geburtsgewicht statistisch hoch signifikant abnahm ($p=0,000$) (Kapitel 4.5.2, Tabelle 15). Während die Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 400-599 g bei 30,6 % lag, sank sie bei einem Geburtsgewicht zwischen 800-999 g auf nur 3,3 % ab. Die Mortalitätsrate der untersuchten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 400

g war zwar mit 25 % etwas niedriger als in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht zwischen 400-599 g, jedoch hatten nur 4 der untersuchten Frühgeborenen ein Geburtsgewicht < 400 g (n=4 versus n= 49 bei einem Geburtsgewicht von 400-599 g), weshalb die geringe Fallzahl der besagten Gruppe höchstwahrscheinlich für dieses Ergebnis verantwortlich ist. Es wäre erforderlich, eine höhere Anzahl Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht < 400 g in eine Studie miteinzubeziehen, um genauere Aussagen über ihr Überleben tätigen zu können. Dies ändert jedoch statistisch nichts am signifikanten Anstieg der Überlebenschancen der untersuchten Frühgeborenen mit steigendem Geburtsgewicht. Der genannte Anstieg der Überlebenschancen der untersuchten Frühgeborenen mit steigendem Geburtsgewicht entspricht der aktuellen Studienlage und wird ebenso in unterschiedlichen Forschungsarbeiten beschrieben (Jeschke E. et al 2016, Ancel P. et al. 2015, Ogawa M. et al. 2013, Itabashi K. et al. 2009, Valcamonico A. et al. 2007, Morse S. B. et al. 2006). In der vorliegenden Analyse zeigten Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht ≥ 800 g mit einer Überlebensrate von 91,2 % die höchsten Überlebenschancen (Kapitel 4.5.2). Morse S. B. et al. (2006) beschreiben in ihrer Analyse des Überlebens Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g eine Überlebensrate von 86-88 % bei einem Geburtsgewicht > 800 g (Morse S. B. et al. 2006). Verglichen damit, liegen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse etwas höher (91,2 % versus 86-88 %).

Wie zuvor herausgearbeitet, ist das Gestationsalter extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener der wichtigste Prognosefaktoren in Bezug auf ihr Überleben (Ancel P. et al 2015, Itabashi K. et al 2005, Stoll B. J. et al. 2015, Stensvold H. J. et al. 2017, Voss W. et al. 2016). Die Überlebenschancen von extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen korrelieren invers mit ihrem Gestationsalter bei Geburt und nehmen mit abnehmendem Gestationsalter ab (Jeschke E. et al 2016, Ancel P. et al. 2015, Ogawa M. et al. 2013, Itabashi K. et al. 2009, Valcamonico A. et al. 2007, Morse S. B. et al. 2006). Dies konnte ebenso in der vorliegenden Analyse bestätigt werden. Das vorliegende Frühgeborenen-Kollektiv umfasste Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen der 22. - 33. Schwangerschaftswoche bei Geburt. Wie auch zur Überprüfung des Geburtsgewichts-abhängigen Überlebens, wurden die Frühgeborenen dieses Kollektivs zur Analyse des Gestationsalters-abhängigen Überlebens in definierte Gruppen unterteilt (Kapitel 4, Tabelle 2). Es zeigte sich auch in der vorliegenden Kohorte eine hoch signifikante Zunahme der Überlebenschancen der untersuchten Frühgeborenen mit zunehmendem Gestationsalter bei Geburt ($p=0,000$) (Kapitel

4.5.3 Tabelle 16). Die niedrigsten Überlebenschancen zeigten hierbei, wie auch in unterschiedlichen Forschungsarbeiten beschrieben (Itabashi K. et al. 2009, Morse S. B. et al. 2006, Valcamonico A. et al. 2007), die jüngsten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 23. SSW. Etwa 2/3 (66,7 %) der Frühgeborenen dieser Gruppe verstarben nach ihrer Geburt. Itabashi K. et al. (2009) beschreiben mit 66,0 % eine ähnliche Mortalitätsrate ELBW-Frühgeborener mit einem Gestationsalter von 22. SSW bei Geburt. Morse S. B. et al. (2006) schildern mit 11 % überlebender Frühgeborener mit einem Gestationsalter < 23. SSW in ihrer ELBW-Kohorte eine dreimal so niedrige Überlebensrate, wie in der hier vorliegenden Arbeit (11 % versus 33,3 %) (Morse S. B. et al. 2006). Während jedoch in der vorliegenden Analyse keines der Frühgeborenen ein Gestationsalter < 22. SSW bei Geburt hatte, lag die Untergrenze in der Datenerhebung von Morse S. B. et al. bei 20. SSW, was zu der niedrigeren Überlebensrate beigetragen haben sollte. Valcamonico A. et al. (2007) beschreiben für die von ihnen untersuchten ELBW-Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 24. SSW bei Geburt noch schlechtere Überlebenschancen und verzeichneten, dass keines dieser Frühgeborenen in ihrem Kollektiv überlebte (Valcamonico A. et al. 2007). Obwohl nur 6 der untersuchten Frühgeborenen der vorliegenden Analyse zur jüngsten Gruppe mit einem Gestationsalter < 23. SSW gezählt wurden, scheint ihre Überlebensrate vergleichbar mit den beschriebenen Forschungsarbeiten zu sein. Dies könnte wiederum die Annahme bestätigen, dass sich die Überlebensgrenze extrem unreifer Frühgeborener bezüglich ihres Gestationsalters bei Geburt in den letzten Jahrzehnten immer weiter in untere Bereiche verschoben haben und mittlerweile auch immer mehr der unreifsten Frühgeborenen überleben (Ancel P. et al. 2015, Costeloe K. L. et al. 2012). Eine weitere Auffälligkeit im Überleben der Frühgeborenen der vorliegenden Kohorte war eine deutliche Abnahme ihrer Mortalitätsraten beim Überschreiten eines Gestationsalters von 26. SSW bei Geburt (Kapitel 4.5.3, Tabelle 16). Während die Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 23. - 25. SSW noch bei 30,7 % lag, verstarben mit 3,0 % nur sehr wenige Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 26. - 28. SSW. Bei einem Gestationsalter \geq 29. SSW bei Geburt lag die Mortalitätsrate der Frühgeborenen sogar durchgehend bei 0 %, was die starke Abhängigkeit der Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener von ihrem Gestationsalter bei Geburt und den erheblichen Anstieg ihrer Überlebenschancen mit steigendem Gestationsalter bei Geburt darlegt.

Auch weitere Forschungsarbeiten bestätigen die genannten hohen Überlebensraten ELBW-Frühgeborener ab einem Gestationsalter von 28. - 32. SSW (Valcamonico A. et al. 2013, Itabashi K. et al. 2009, Morse S. B. et al. 2006). Valcamonico A. et al. konnten für ELBW-Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 28. - 31. SSW eine hohe Überlebensrate von 90,7 % und ab einem Gestationsalter von ≥ 32 . SSW eine hundertprozentige Überlebensrate verzeichnen (Valcamonico A. et al. 2013). Itabashi K. et al. (2009) konnten für ELBW-Frühgeborene ab einem Gestationsalter von ≥ 28 . SSW in ihrem Kollektiv ebenfalls eine sehr niedrige Mortalitätsrate von 8,3 % festhalten (Itabashi et al. 2009). Morse S. B. et al. (2006) wiederum erfassten in ihrer ELBW-Kohorte ab einem Gestationsalter von ≥ 28 . SSW durchgehend Überlebensraten von > 85 %, mit konstant hohen Überlebensraten von 100 % ab einem Gestationsalter von 33. SSW (Morse S. B. et al. 2006).

Verglichen mit den genannten Analysen, liegen die Überlebensraten der oberen Gestationsalters-Gruppen in der vorliegenden Arbeit höher und sprechen für eine stetige Erhöhung der Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener. Die zuvor erwähnten Studien sowie die vorliegende Forschungsarbeit stützen somit die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≥ 24 . SSW bei ihren hohen Überlebenschancen postnatal lebenserhaltend zu therapieren (Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit, AWMF-Register Nr. 024/019, Stand 2019).

5.2 Komorbiditäten

Wie schon zuvor in Kapitel 2.1 diskutiert, sind extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene abhängig von ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt von einer erhöhten Mortalität betroffen (Jeschke E. et al. 2016, Ancel P. et al. 2015, Costeloe K. L. et al. 2012). Diese ergibt sich unter anderem durch die mit ihrer Frühgeburtlichkeit verbundenen schweren gesundheitlichen Komplikationen und Komorbiditäten, die ebenso in Kapitel 2.1 erläutert wurden. In der vorliegenden Studie wurde das Auftreten häufiger und schwerer Komplikationen und Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit anhand der vorliegenden Kohorte Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g überprüft. Die analysierten Komplikationen und Komorbiditäten wurden erfasst und detailliert untersucht, da sie alle bekanntermaßen einen Einfluss auf

die Mortalität bzw. auf die anthropometrische sowie neurologische (kognitive und psychomotorische) Entwicklung extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener nehmen (Voss W. et al. 2016, Natarajan G. et al. 2012, Hintz S. R. et al. 2005, Wood N. et al. 2005, Vohr W. et al. 2004, Shankaran S. et al. 2002). Überprüft wurde das Auftreten des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen, eines Persistierenden Ductus Arteriosus Botalli, einer Bronchopulmonalen Dysplasie, einer Intraventrikulären Hämorrhagie, einer Sepsis, einer Retinopathia Praematurorum, einer Nekrotisierenden Enterokolitis und einer Periventrikulären Leukomalazie. Zu den häufigsten Komorbiditäten im vorliegenden Patientenkollektiv gehörten das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (90,2 %), ein Persistierender Ductus Arteriosus Botalli (60,9 %), die Bronchopulmonale Dysplasie (25 %) und eine Intraventrikuläre Hämorrhagie (23,9 %). Gefolgt wurde dies vom Auftreten einer Sepsis (22,3 %) und einer Retinopathia Praematurorum (21,2 %). Die niedrigsten Inzidenzen lagen bei einer Nekrotisierenden Enterokolitis (4,3 %) und einer Periventrikulären Leukomalazie (2,2 %) vor (Kapitel 4.5, Tabelle 10).

Auffällig hoch war mit 90,2 % die Inzidenz eines **Atemnotsyndroms**. Laut Literatur beträgt diese bei einem Gestationsalter < 28. SSW > 90 % (Stoll B. J. et al. 2010). Mit einem prozentualen Anteil von 79,9 % bestand das vorliegende Kollektiv überwiegend aus Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von \leq 28. SSW bei Geburt, was diese hohe Inzidenz erklären könnte. Es bestätigte sich zudem vor allem für das Auftreten eines schweren Atemnotsyndroms (Grad III-IV) eine beschriebene signifikante Zunahme des Atemnotsyndroms mit sinkendem Gestationsalter der Frühgeborenen bei Geburt (Sweet D. G. et al. 2010). Sweet D. G. et al. (2010) nennen für Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24. - 25. SSW bei Geburt eine Inzidenz von 91 % mit einem Absinken auf 74 % bei einem Gestationsalter von 28. bis 29. SSW bzw. auf 53 % bei 30. bis 31. SSW (Sweet D. G. et al. 2010). Im vorliegenden Kollektiv lag die Inzidenz bei einem Gestationsalter zwischen 23. bis 25. SSW bei Geburt mit 100 % höher als von Sweet D. G. et al. berichtet. Beachtet man jedoch den hohen Anteil Frühgeborener mit einem Gestationsalter von 23. bis 25. SSW bei Geburt und zudem die relativ hohen Überlebensraten dieser Frühgeborener verglichen mit anderen ELBW-Kohorten (Valcamonico A. et al. 2013, Morse S. B. et al. 2006), lässt sich dadurch eventuell die Erklärung für die hohe Inzidenz des Atemnotsyndroms in diesem Kollektiv finden.

Mit 1/4 (25 %) erkrankten Frühgeborenen war die **Bronchopulmonale Dysplasie** die zweithäufigste respiratorische Komorbidität in der vorliegenden ELBW-Kohorte. Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g wird eine BPD-Inzidenz von 50 % beschrieben (Jensen E. A. et al. 2014, Stoll B. J. et al. 2010), während sie vorliegend mit 25 % halb so niedrig war. Es bestätigte sich zudem mit einem p-Wert von 0,003 eine signifikante Zunahme der allgemeinen BPD-Inzidenz bei abnehmendem Gestationsalter bei Geburt, wie sie in weiteren Forschungsarbeiten erwähnt wird (Davidson L. M. et al. 2017, Natarajan G. et al. 2012). Die Inzidenz der Erkrankung nahm bei einem Gestationsalter ≤ 28 . SSW kontinuierlich zu und erreichte bei einem Gestationsalter zwischen 23. - 25. SSW mit 37,3 % ihr Maximum (Kapitel 4.4, Tabelle 12). Die Inzidenz der BPD war bei einem Gestationsalter < 23. SSW mit 33,3 % zwar etwas niedriger, jedoch muss bedacht werden, dass in dieser Alterskohorte auch weniger Frühgeborene überlebten und die geringere Inzidenz der jüngeren Frühgeborenen wahrscheinlich damit zusammenhing. Erfreulicherweise erkrankte nur ein geringer Anteil (2,9 %) der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 29. - 31. SSW und keines der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≥ 32 . SSW an einer BPD. Ebenso konnte eine signifikante Zunahme der BPD (p-Wert=0,000) mit sinkendem Geburtsgewicht beobachtet werden (Kapitel 4.5, Tabelle 11), wie sie auch in aktueller Literatur beschrieben wird (Jensen E. A. et al. 2014). Die BPD-Inzidenz stieg in den unterschiedlichen Geburtsgewichtgruppen mit sinkendem Gewicht kontinuierlich an und erreichte mit 50 % bei einem Geburtsgewicht < 400 g ihr Maximum, was die in verschiedenen Studien beschriebene inverse Korrelation der BPD zum Geburtsgewicht extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener verdeutlicht (Jensen E. A. et al. 2014, Davidson L. M. et al. 2019).

Die häufigste kardiologische Komplikation in der vorliegenden Analyse war mit 60,9 % ein **Persistierender Ductus Arteriosus Botalli**. Bei einer Analyse der PDA-Inzidenz von insgesamt 28025 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g erfassten Ngo S. et al. (2017) für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g ebenfalls eine Inzidenz von 60,9 %, wie sie im vorliegenden Kollektiv vorlag (Ngo S. et al. 2017). Es muss jedoch beachtet werden, dass es sich bei der genannten PDA-Inzidenz um alle PDA-Diagnosen der untersuchten Frühgeborenen handelte und die hämodynamische Relevanz des Ductus' nicht in die Berechnung der Inzidenz hineinfließt. Dementsprechend hätte die Inzidenz der Diagnose geringer sein können und muss daher dif-

ferenzierter betrachtet werden. Eine Abhängigkeit der PDA-Inzidenz vom Geburtsgewicht der Frühgeborenen des vorliegenden Kollektivs konnte nicht mit statistischer Signifikanz, sondern nur als Tendenz beobachtet werden ($p=0,059$). Bezüglich einer Abhängigkeit vom Gestationsalter der untersuchten Frühgeborenen bei Geburt, zeigte sich jedoch eine statistisch signifikante Zunahme der PDA-Inzidenz mit abnehmendem Gestationsalter ($p=0,006$) (Kapitel 4.4, Tabelle 12), wie sie auch in der Literatur beschrieben wird (Ngo S. et al. 2017).

Mit ungefähr 1/4 (23,9 %) betroffenen Frühgeborenen war die **Intraventrikuläre Hämorrhagie** eine der häufigsten Komorbiditäten und die häufigste intrazerebrale Komplikation im vorliegenden Frühgeborenenkollektiv. Dabei entwickelten 13,6 % der Frühgeborenen eine leichte IVH Grad I-II (prognostisch günstigere Form) und 10,3 % eine schwere IVH Grad III-IV. Für ELBW-Frühgeborene wird in Studien eine allgemeine IVH-Inzidenz von 25-35 % angeführt (Sherlock R. L. et al. 2005), womit die Inzidenz im vorliegenden Kollektiv mit 23,9 % etwas unter der genannten Untergrenze lag. Die Inzidenz der schweren IVH variiert in verschiedenen ELBW-Kohorten zwischen 14-23 % (Paul D. A. et al. 2006, Fanaroff A. A. et al. 2006, Fanaroff A. A. et al. 2007) und war somit in der vorliegenden Analyse ebenso niedriger. Es konnte eine signifikante Zunahme der allgemeinen IVH-Rate mit abnehmendem Gestationsalter beobachtet werden (Kapitel 4.4, Tabelle 12), wie sie auch in anderen Datenanalysen beschrieben wird (Kadri H. et al. 2006). Vor allem die Erkrankung an einer schweren IVH betraf Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 29 . SSW und zeigte eine statistisch hochsignifikante Zunahme ihrer Inzidenz mit abnehmendem Gestationsalter bei Geburt ($p=0,000$). Während bei einem Gestationsalter zwischen 23. - 25. SSW 18,7 % der Frühgeborenen eine schwere IVH entwickelten, war der Anteil bei einem Gestationsalter < 23 . SSW prozentual mehr als doppelt so hoch (50 %), was den erheblichen Einfluss des Gestationsalters bei Geburt auf die Entwicklung einer schweren IVH verdeutlicht. Ebenso präsentierte sich für die Inzidenz der schweren IVH mit einem p-Wert von 0,041 ein signifikanter Anstieg bei sinkendem Geburtsgewicht der Frühgeborenen dieser Analyse (Kapitel 4.4, Tabelle 11). Innerhalb der Gruppe Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht ≥ 800 g entwickelte nur ein geringer Anteil (4,4 %) eine schwere IVH, während Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 400-599 g ungefähr vier Mal so häufig davon betroffen waren. Diese inverse Korrelation der schweren IVH zum Geburtsgewicht von Frühgeborenen wird auch in weiteren Forschungsarbeiten beschrieben (Paul D. A. et al. 2006, Fanaroff A. A. et al. 2007, Kadri H. et al. 2006).

Die **Periventriculäre Leukomalazie** als weitere häufige intrazerebrale Komplikation des Frühgeborenen, kam mit einer Inzidenz von 2,2 % in der vorliegenden Datenerfassung erfreulicherweise sehr selten vor. Valcamonico A. et al. (2013) konnten mit einer PVL-Rate von 14,1 % eine weitaus höhere Inzidenz in ihrer ELBW-Kohorte beobachten (Valcamonico A. et al. 2013). Fanaroff A. A. et al. (2007) führen jedoch mit einer PVL-Rate von 3-4 % für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 501-1000 g eine ähnlich niedrige Inzidenz wie im vorliegenden Kollektiv an (Fanaroff A. A. et al. 2007). Bei der Untersuchung einer Korrelation der PVL mit dem Geburtsgewicht oder Gestationsalter der überprüften Frühgeborenen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen (Kapitel 4.4, Tabellen 11-12). Dies kann am ehesten durch die sehr geringe Inzidenz und damit verbundene geringe Fallzahl (n=4) der betroffenen Frühgeborenen erklärt werden. Interessant war jedoch, dass nur männliche Frühgeborene in der vorliegenden Analyse eine PVL entwickelten und sich hierbei ein signifikanter Unterschied in der geschlechtsabhängigen Morbidität zeigt (4,4 % versus 0 % mit $p=0,041$). Hatzidaki E. et al. (2009) konnten bei einer Fall-Kontroll-Untersuchung von 135 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24. - 34. SSW ebenfalls das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung einer PVL festmachen (Hatzidaki E. et al. 2009). Mit 59,4 % männlichen Betroffenen war in der von Hatzidaki E. et al. untersuchten PVL-Gruppe das männliche Geschlecht signifikant häufiger vertreten als in ihrer Kontrollgruppe (42,4 %) (Hatzidaki et al. 2009). Bauer M. et al. (2009) konnten bei einer Fall-Kontroll-Studie, die sich mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer PVL befasste, ebenso eine Assoziation der PVL zu männlichem Geschlecht beobachten (Bauer M. et al. 2009). Dabei überprüften sie insgesamt 340 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 26. - 35. SSW. Mit einem prozentualen Anteil von 61 % in der PVL-Gruppe ihres Kollektivs waren Jungen signifikant häufiger vertreten als in der Kontrollgruppe (48 %) (Bauer M. et al. 2009). Die genannten Berichte unterstützen die Beobachtungen in der vorliegenden Analyse, jedoch wären eventuell eine größere Fallzahl untersuchter Frühgeborener und damit verbunden auch erkrankter Frühgeborener nötig, um die Assoziation des männlichen Geschlechts zur PVL detaillierter zu überprüfen.

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, ist die neonatale **Sepsis** eine häufige infektiologische Komplikation extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener (Stoll B. J. et al. 2004, Stoll B. J. et al. 2015). In der vorliegenden Analyse betrug ihre Inzidenz 22,3 %. Verglichen mit der Sepsis-Rate von 32 %, die Stoll B. J. et al. (2004) für Frühgeborene

mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g beschreiben, liegt die Inzidenz der Erkrankung in der vorliegenden ELBW-Kohorte erfreulicherweise niedriger (Stoll B. J. et al. 2004). Vergleicht man die Sepsis-Raten innerhalb der verschiedenen Geburtsgewichtgruppen des vorliegenden Kollektivs, fällt auf, dass die höchste Inzidenz mit 37,5 % bei einem Geburtsgewicht zwischen 600-799 g vorlag (Kapitel 4.4, Tabelle 11). Es konnte keine statistisch signifikante inverse Korrelation zwischen dem Auftreten einer Sepsis und dem Geburtsgewicht der Frühgeborenen beobachtet werden, wie sie beispielsweise von Stoll B. J. et al. beschrieben wurde (Stoll B. J. et al. 2003). Es muss jedoch bedacht werden, dass unterschiedliche Faktoren zur Entwicklung einer Sepsis beitragen und deshalb diese Ergebnisse haben beeinflussen können. Das Entstehen einer Late-Onset-Sepsis ist allgemein mit längeren Krankenhausaufenthalten und damit verbundenen minimal-invasiven Eingriffen (z. B. zentralvenöse- und arterielle Gefäßzugänge) assoziiert, die die Entwicklung einer nosokomialen Infektion oder Sepsis begünstigen (Shane A. L. et al. 2017). Da davon nicht nur die leichtesten Kinder in der Kohorte Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g betroffen sind, besteht somit, abhängig von weiteren Komorbiditäten und dem klinischen Verlauf der schwereren Frühgeborenen auch für sie das Risiko der Erkrankung an einer Sepsis. Zudem existiert für die neonatale Sepsis keine einheitliche Definition (Wynn J. L. et al. 2016), was die genaue Vergleichbarkeit mit anderen Patientenkollektiven erschwert. Für die Gestationsalters-abhängige Sepsis-Inzidenz konnten wiederum signifikante Gruppenunterschiede ($p=0,031$) in der vorliegenden Forschungsarbeit aufgezeigt werden (Kapitel 4.4, Tabelle 12). Bei einem Gestationsalter zwischen 32. - 34. SSW bei Geburt kam es zu keinem Auftreten einer Sepsis. Am häufigsten entwickelten dagegen mit etwa 1/3 (32,4 %) der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 29. - 31. SSW eine Sepsis. Gefolgt wurde dies mit einer Inzidenz von 29,3 % von der Gruppe Frühgeborener mit einem Gestationsalter zwischen 23. - 25. SSW. Obwohl sich die gruppeninternen Sepsis-Raten zwischen den verschiedenen Gruppen signifikant unterscheiden, kann man in der vorliegenden Studie nicht von einer inversen Korrelation des Gestationsalters bei Geburt zum Auftreten der Sepsis sprechen, wie sie häufig in aktueller Literatur beschrieben wurde (Stoll B. J. et al. 2003). Die geringe Inzidenz der Sepsis bei einem Gestationsalter > 31 . SSW bei Geburt, wie sie in der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit beobachtet werden konnte, wird jedoch ebenso in weiteren Analysen beschrieben (Palatnik A. et al. 2019, Fanaroff A. A. et al. 2007).

Dicht gefolgt wurde das Auftreten einer Sepsis im vorliegenden Kollektiv von der **Retinopathia Praematurorum** (21,2 %). Mit einer Inzidenz von 8,1 % war die schwere ROP (Grad III-IV) etwas seltener vertreten als sie z. B. von Schmidt B. et al. (2003) mit 10% für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g beschrieben wurde (Schmidt B. et al. 2003). Eine inverse Korrelation der ROP zum Geburtsgewicht von Frühgeborenen, wie sie in anderen Studien beschrieben wurde (Mitsiakos G. et al. 2016, Schmidt B. et al. 2003), konnte in der vorliegenden Analyse nur teilweise beobachtet werden. Für die leichte ROP (Grad I-II) konnte eine statistisch signifikante Zunahme ihrer Häufigkeit bei abnehmendem Geburtsgewicht nachgewiesen werden ($p=0,001$), die für die schwere ROP (Grad III-IV) jedoch nur als Tendenz beobachtet werden konnte ($p=0,075$). Die fehlende statistische Signifikanz bezüglich der Zunahme der schweren ROP (Grad III-IV) bei abnehmendem Geburtsgewicht kann eventuell durch die geringere Fallzahl betroffener Frühgeborener erklärt werden ($n=15$ ROP Grad III-IV versus $n=24$ ROP Grad I-II). Die in Analysen beschriebene Zunahme der ROP-Inzidenz bei sinkendem Gestationsalter bei Geburt (Fieß A. et al. 2017a, Mitsiakos G. et al. 2016) ließ sich jedoch sowohl für die leichte als auch für die schwere ROP erfassen (Kapitel 4.4, Tabelle 12). Vor allem die schwere ROP (Grad III-IV) betraf nur Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23. - 28. SSW und wies eine signifikante Assoziation zu einem niedrigen Gestationsalter bei Geburt auf ($p=0,001$). Diese genannten Ergebnisse verdeutlichen die starke Abhängigkeit der Entstehung einer ROP vom Gestationsalter von Frühgeborenen bei ihrer Geburt. Wie schon in Kapitel 2.1 erwähnt, ist die Retinopathia Praematurorum eine der häufigsten Ursachen für einen Sehverlust oder Blindheit im Kindesalter (Gerull R. et al. 2018, Fieß A. et al. 2019, Fieß A. et al. 2018, Fieß A. et al. 2017a, Fieß A. et al. 2017b, Wang J. et al. 2012, Rivera J. C. et al. 2011), weshalb es von besonderer Bedeutung zeugte die verschiedenen Risikofaktoren dieser Erkrankung näher zu untersuchen.

Mit einer Inzidenz von 4,3 % war die **Nekrotisierende Enterokolitis** eine der seltensten Erkrankungen im vorliegenden Kollektiv. Erfreulicherweise war die NEC-Rate in der vorliegenden Analyse geringer als für ELBW-Frühgeborene beschrieben (5-11 %) (Shah D. K. et al. 2008, Guillet R. et al. 2006). Bei einer Untersuchung von 11072 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 401-1500 g erfassten Guillet R. et al. (2006) für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 401-750 g höhere NEC-Inzidenzen von 11,5 % bzw. von 9,1 % bei einem Geburtsgewicht zwischen 751-1000 g (Guillet R. et al. 2006). Zudem konnten sie eine inverse Korrelation zwischen

dem Auftreten einer NEC und dem Geburtsgewicht der Frühgeborenen ihrer Analyse beobachten (Guillet R. et al. 2006). Diese angenommene inverse Korrelation der Erkrankung zum Geburtsgewicht von Frühgeborenen (Guillet R. et al. 2006) konnte in der vorliegenden Forschungsarbeit nicht beobachtet werden, was jedoch wieder durch eine sehr geringe Fallzahl erklärt werden könnte ($n=8$). Bezüglich ihres Gestationsalter bei Geburt, fiel auf, dass nur Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 29 . SSW bei Geburt von einer NEC betroffen waren, jedoch zeigten sich auch hier keine signifikanten Gruppenunterschiede (Kapitel 4.4, Tabelle 12). Die fehlende statistische Signifikanz kann wieder durch die geringe Fallzahl betroffener Frühgeborener erklärt werden. Shah D. K. et al. (2008) nennen ebenso eine Assoziation der NEC zu einem geringen Gestationsalter (< 28 . SSW), womit die genannten Ergebnisse mit dem aktuellen Forschungsstand vereinbar sind (Shah D. K. et al. 2008). Eine größere Fallzahl untersuchter Frühgeborener könnte eventuell dazu beitragen, eine genauere Aussage über die Assoziation der NEC zum Gestationsalter von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g zu treffen, da die Erkrankung eher zu den selteneren Komplikationen der Frühgeburtlichkeit gehört.

Betrachtet man nochmals die Häufigkeitsverteilungen der Komorbiditäten der vorliegenden Analyse, lässt sich festhalten, dass die meisten genannten Erkrankungen eine Zunahme ihrer Inzidenz mit sinkendem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt präsentierten. Diese Ergebnisse stimmen mit der zuvor beschriebenen inversen Korrelation verschiedener schwerer Komorbiditäten extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener zu ihrem Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter überein. Eine Besonderheit der vorliegenden Studie war die spezifische Untersuchung des Outcomes Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g. Große internationale Studien wie die EPICure- oder EPIPAGE-Studien (Ancel P. et al. 2015, Costeloe K. L. et al. 2012) konnten ebenfalls für viele der zuvor genannten Komorbiditäten eine Zunahme ihrer Inzidenz bei abnehmendem Gestationsalter bei Geburt herausarbeiten, jedoch handelte es sich hierbei nicht um Forschungsarbeiten, die ausschließlich ELBW-Frühgeborene (< 1000 g) untersuchten (Ancel P. et al. 2015, Costeloe K. L. et al. 2012).

5.3 Anthropometrische Entwicklung

Betrachtet man das Geburtsgewicht des untersuchten Kollektivs dieser Studie, zeigt sich ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 743 ± 190 g mit einer normalen durchschnittlichen Perzentile von 24 ± 20 . Von 184 überprüften Frühgeborenen waren zudem ungefähr $1/3$ (32,0 %) bei ihrer Geburt hypotroph und damit zu leicht für ihr Gestationsalter. Kwinta P. et al. (2013) beschreiben bei einer Analyse von 81 ELBW-Frühgeborenen mit 30 % einen sehr ähnlichen Anteil bei Geburt hypotropher Frühgeborener ihrer Kohorte (Kwinta P. et al. 2013). Jedoch schlossen Kwinta P. et al. nur Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-1000 g in ihre Studie ein, weshalb auch das durchschnittliche Geburtsgewicht ihrer untersuchten Frühgeborenen mit 845 g höher lag als in der vorliegenden Forschungsarbeit. Zudem wurden nur nach Hause entlassene Frühgeborene in ihre Untersuchung miteinbezogen, weshalb der Anteil hypotropher Kinder bei der Miteinbeziehung der verstorbenen Frühgeborenen hätte höher liegen können und als möglicher Einflussfaktor mitberücksichtigt werden muss. Hack M. et al. (1996) berichteten in einer Untersuchung des Outcomes von 114 ELBW-Frühgeborenen über einen etwas höheren Hypotrophie-Anteil von 37 % (Hack M. et al. 1996). Jedoch zeigen sich auch hier Unterschiede zum vorliegenden ELBW-Kollektiv, da Hack M. et al. ausschließlich Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-750 g untersuchten und sich somit, mit durchschnittlich 634 g auch ein niedrigeres durchschnittliches Geburtsgewicht der Frühgeborenen präsentierte (Hack M. et al. 1996), als im vorliegenden Kollektiv. Dies könnte wiederum eine Erklärung für die etwas höhere Hypotrophie-Inzidenz zu unserem Patientenkollektiv sein. Jordan I. M. et al. (2005) beschrieben ebenso einen, verglichen mit der vorliegenden Forschungsarbeit, höheren Anteil bei Geburt hypotropher ELBW-Frühgeborener (Jordan I. M. et al. 2005). Sie untersuchten 159 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g auf ihr postnatales Wachstum bis zum Alter von 3 Jahren und berichten in ihrer Analyse über einen Anteil bei Geburt hypotropher Frühgeborener von fast $1/2$ (Jordan I. M. et al. 2005). Ein möglicher Grund für diesen höheren Anteil bei Geburt hypotropher Frühgeborener, im Vergleich zur vorliegenden Analyse, könnte die Verwendung einer anderen Hypotrophie-Definition sein. Während in der vorliegenden Arbeit ein Unterschreiten der 10. Gewichtsperzentile als Hypotrophie klassifiziert wurde, definierten Jordan I. M. et al. ein Geburtsgewicht < -2 Standardabweichungen unter dem altersentsprechenden Durchschnittsgewicht als Hypotrophie (Jordan I. M. et al. 2005).

Saigal S. et al. (2006) verglichen in einer Forschungsarbeit das postnatale Wachstum Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht mit dem normalgewichtiger Frühgeborener und beschreiben mit einer Inzidenz von 25 % für die 147 untersuchten ELBW-Frühgeborenen wiederum einen niedrigeren Anteil bei Geburt hypotropher Frühgeborener als in der vorliegenden Arbeit (Saigal S. et al. 2006). Jedoch wurden von Saigal S. et al. während des stationären Aufenthalts verstorbene Frühgeborene aus der Datenanalyse ausgeschlossen, weshalb sich dadurch der prozentuale Anteil bei Geburt hypotropher Frühgeborener am Gesamtkollektiv verändert haben könnte und somit den niedrigeren Anteil zum vorliegenden Kollektiv erklären könnte.

Interessant ist nun, wie sich das Geburtsgewicht und der Anteil hypotropher Frühgeborener dieser Studie vom Zeitpunkt ihrer Geburt bis zu ihrer stationären Entlassung entwickelt haben. Während bei Geburt 32 % der ursprünglich 184 Frühgeborenen hypotroph waren, erhöhte sich bei Entlassung der Anteil hypotropher Frühgeborener auf 41,8 % (Kapitel 4.6). Im Therapieverlauf verstorbene oder verlegte Frühgeborene konnten jedoch nicht miteinbezogen werden, was das vorliegende Ergebnis eventuell beeinflusst haben könnte. Zwar präsentierte sich bei Entlassung eine höhere Hypotrophie-Rate der Frühgeborenen als bei Geburt, jedoch ist diese niedriger als in einigen Forschungsarbeiten beschrieben. Steward D. K. et al. (2002) analysierten retrospektiv das postnatale Wachstum 35 Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g und überprüften hierbei, wie viele dieser Frühgeborenen bei ihrer Entlassung mit ihrem Gewicht unter der 10. Perzentile lagen. Es zeigte sich bei ihrer Untersuchung ein Anteil von 89 % bei Entlassung hypotropher Frühgeborener, der sich doppelt so hoch, wie in unserer Studie präsentierte (Steward D. K. et al. 2002). Nun ist es wichtig zu erwähnen, dass kein fester Untersuchungszeitpunkt bestimmt wurde, zu dem das Wachstum der besagten Frühgeborenen überprüft werden sollte. Der Anteil hypotropher Frühgeborener war also sehr stark vom Entlassungszeitpunkt der untersuchten Frühgeborenen abhängig und beeinflusste dementsprechend möglicherweise das Ergebnis. Zudem war mit 146 entlassenen Frühgeborenen die Fallzahl untersuchter Frühgeborener in der vorliegenden Forschungsarbeit höher als in dem von Steward D. K. et al. beschriebenen Kollektiv, was ebenso ein Grund für den erheblich höheren Anteil bei Entlassung hypotropher Frühgeborener darstellen könnte.

Betrachtet man die Entwicklung der Körperlänge der untersuchten Frühgeborenen der vorliegenden Forschungsarbeit, zeigt sich, dass die entlassenen Frühgeborenen mit

ihren Perzentilen von einem Durchschnittswert von 28,9 bei ihrer Geburt auf 10,4 bei ihrer Entlassung abfielen (Kapitel 4.6, Tabelle 22). Zwar wurde kein exaktes Alter der Frühgeborenen definiert, um ihre anthropometrische Entwicklung im Vergleich zum Zeitpunkt ihrer Geburt zu beurteilen, jedoch konnte mit Hilfe der Perzentilenwerte das Wachstum der Frühgeborenen anhand von altersentsprechenden Referenzwerten verglichen werden. Dementsprechend lässt das starke Absinken der Körperlängen-Perzentilen der entlassenen Frühgeborenen zu ihrer Entlassung hin auf eine Wachstumsverzögerung bezüglich ihrer Körperlänge deuten. Dass extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene häufiger an einem postnatalen Wachstumsversagen bezogen auf ihre Körperlänge leiden, wurde in unterschiedlichen Forschungsarbeiten beschrieben (Sices L. et al. 2007, Jordan I. M. et al. 2005, Dusick A. M. et al. 2003, Kitchen W. H. et al. 1992). Ein wichtiger Unterschied zu der vorliegenden Analyse ist jedoch die Tatsache, dass häufig genau definierte Zeitpunkte für die Beurteilung des Längenwachstums untersuchter Frühgeborener gewählt werden. Sices L. et al. (2007) zum Beispiel beurteilten das Wachstum ihrer ELBW-Kohorte zu drei genau definierten zeitlichen Perioden nach Geburt: Periode I (40 Wochen-4 Monate), Periode II (4-8 Monate) und Periode III (8-20 Monate) (Sices L. et al. 2007). Da in der vorliegenden Studie das untersuchte Längenwachstum der Frühgeborenen bei ihrer Entlassung von der Dauer ihres stationären Aufenthalts abhängig war und keine definierte zeitliche Periode zum Vergleich ihrer anthropometrischen Daten bei Geburt gewählt wurde, ist eine direkte Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Sices L. et al. nur bedingt möglich. Bezüglich der Entwicklung ihres Kopfumfanges wiesen die Frühgeborenen dieser Studie ebenfalls ein Absinken in den dazugehörigen Perzentilen auf (Kapitel 4.6). Während die durchschnittliche Perzentile des Kopfumfanges bei Geburt noch 24,9 betrug, sank sie zur Entlassung hin signifikant auf 20,9 ($p=0,010$). Diese verzögerte Entwicklung des Kopfumfanges extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener wird auch in weiteren Forschungsarbeiten beschrieben (Franz A. R. et al. 2009, Jordan I. M. et al. 2005, Aschoff R. et al. 1998). Bei einer Untersuchung der somatischen Entwicklung von 47 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g (Gestationsalter 24. - 34. SSW) konnten Aschoff R. et al. (1998) ebenso beobachten, dass die Entwicklung des Kopfumfanges der Frühgeborenen nach 24 Lebensmonaten zurückblieb (Aschoff R. et al. 1998). Von den besagten 47 Frühgeborenen ihrer Studie lag im Alter von 24 korrigierten Lebensmonaten ungefähr die Hälfte mit ihren Kopfum-

fangsperzentilen unter der 3. Perzentile, was Aschoff R. et al. als verzögerte somatische Entwicklung interpretierten. Vor allem im Zeitraum zwischen dem 7. und 12. Lebensmonat sanken die Frühgeborenen mit den Perzentilen des Kopfumfanges, um erst zwischen dem 30. und 36. Lebensmonat deutlich mit ihren Perzentilenwerten aufzuholen (Aschoff R. et al. 1998). Auch Jordan I. M. et al. (2005) konnten bei ELBW-Frühgeborenen nach Geburt ein Absinken in ihren Kopfumfangsperzentilen bis zum errechneten Geburtstermin (40. SSW) beschreiben (Jordan I. M. et al. 2005). Bei einer Analyse von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (< 30 . SSW) haben Franz A. R. et al. (2009) ebenfalls ein Absinken in den Kopfumfangsperzentilen von ihrer Geburt zu ihrer Entlassung, bis hin zum Alter von 5 Jahren, festgestellt (Franz A. R. et al. 2009). Bezüglich der somatischen Entwicklung in Abhängigkeit ihres Gestationsalters bei Geburt, wiesen die untersuchten Frühgeborenen zu ihrer Entlassung hin vor allem ein Abfallen in den Körperlängenperzentilen in allen Gestationsaltersgruppen auf (Kapitel 4.6, Tabelle 23). Die größten Perzentilen-Abfälle zeigten sich hier bei einem Gestationsalter zwischen der 23. und 25. SSW sowie der 26. und 28. SSW (Perz. 34,6 auf Perz. 8,9 bzw. Perz. 33,4 auf Perz. 15,2), was auf ausgeprägte Körperlängenwachstumsstörungen bei einem Gestationsalter < 29 . SSW hinweisen könnte. Die Gruppenunterschiede zeigten sich mit $p=0,000$ bei Geburt und $p=0,027$ bei Entlassung statistisch signifikant. Betrachtet man die Entwicklung des Körpergewichts der Frühgeborenen lässt sich wiederum sogar ein Anstieg in den durchschnittlichen Perzentilen der unreifsten Frühgeborenen beobachten, der erstaunlicherweise am stärksten in den 2 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 23 . SSW zu verzeichnen ist (Perz. 22 auf Perz. 65). Da zur Bestimmung der Entlassperzentilen andere Perzentilenreferenzen als bei Geburt verwendet wurden, kann nicht adäquat beurteilt werden, ob dieses Ergebnis für ein gutes Aufholwachstum der Frühgeborenen spricht oder durch Unterschiede im Patientenkollektiv zwischen den beiden verwendeten Perzentilenkurven (Voigt M. et al. 2006 bzw. Brandt I. et al. 1986) zu erklären ist. Was die Entwicklung des Kopfumfanges zur Entlassung hin betrifft, lässt sich sowohl für die Frühgeborenen mit dem niedrigsten Gestationsalter bei Geburt (< 23 . SSW) als auch für die reifsten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32. - 34. SSW ein Anstieg in den durchschnittlichen Perzentilen beobachten (Perz. 9,5 auf Perz. 17,5 bzw. Perz. 1,7 auf Perz. 9,7). Hier zeigen sich bei Entlassung hin jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in den durchschnittlichen Perzentilenwerten ($p=0,334$), sodass ein unterschiedliches gestationsaltersabhängiges Aufholwachstum des Kopfumfanges in

der vorliegenden Kohorte unwahrscheinlich erscheint. Da verschiedene aktuelle Studien die anthropometrische Entwicklung ihrer untersuchten Frühgeborenen häufig über die stationäre Entlassung hinaus analysierten, wären weitere Untersuchungszeitpunkte, zur weiteren Beurteilung der somatischen Entwicklung der Frühgeborenen der vorliegenden Arbeit zur besseren Vergleichbarkeit ebenso von Vorteil gewesen. Da sich dies in der Praxis bei einer retrospektiven jedoch eher schwieriger gestaltet, wurde nur mit eruierten Daten gearbeitet. Trotz dessen lässt sich zusammenfassend eine relativ gute Übereinstimmung mit aktuellen Studiendaten beobachten. Es sollte beachtet werden, dass gerade bei der anthropometrischen Entwicklung extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener in den zuvor genannten internationalen Forschungsarbeiten oft unterschiedliche Perzentilenkurven verwendet wurden als in der vorliegenden Analyse. Sowohl diese Tatsache als auch der Fakt, dass ebenso unterschiedliche Definitionen für ein „regelrechtes“ bzw. „eingeschränktes“ Wachstum gebraucht wurden, lässt möglicherweise bestehende Unterschiede erklären.

5.4 Neurologische Entwicklung

Ein weiterer wichtiger Bestandteil dieser wissenschaftlichen Arbeit war die Untersuchung der neurologischen Entwicklung der überprüften Frühgeborenen im Alter von korrigiert 2 Jahren. Um diese zu beurteilen, wurden die verfügbaren neurologischen Untersuchungsergebnisse der Frühgeborenen anhand der Bayley Scales of Infant Development (BSID) erfasst und interpretiert. Als Assessment-Parameter wurden MDI (Mental Development Index) und PDI (Psychomotor Development Index) verwendet. Da die Frühgeborenen der Jahrgänge 2010-2014 mit den BSID-II und die Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 mit den BSID-III untersucht wurden, wurden ihre jeweiligen Untersuchungsergebnisse getrennt voneinander bearbeitet. MDI-Werte konnten für 83 ehemalige Frühgeborene der Geburtsjahrgänge 2010-2014 und 15 Kinder des Geburtsjahrganges 2015 erfasst werden. Für 66 Kinder der Geburtsjahrgänge 2010-2014 und 10 des Geburtsjahrganges 2015 lagen zudem PDI-Werte vor.

Mit einem durchschnittlichen MDI-Wert von 83 lagen die Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010-2014 knapp unter der definierten Grenze eines durchschnittlichen Testergebnisses ($MDI/PDI < 85$). Bezüglich ihres durchschnittlichen PDI-Werts befanden sie sich mit einem Mittelwert von 85 noch im Bereich eines durchschnittlichen

Testergebnisses (MDI-/PDI-Wert zwischen 85-115). Vohr B. R. et al. (2000) untersuchten ebenfalls das neurologische Outcome von 1151 ehemaligen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 401-1000 g und einem durchschnittlichen Gestationsalter von 26. SSW bei Geburt (Vohr B. R. et al. 2000). Im Alter von 18-22 Monaten korrigierten Alters lag der durchschnittliche MDI-Wert ihrer untersuchten Kohorte bei 76,1 und der durchschnittliche PDI-Wert bei 78,1 (Vohr B. R. et al. 2000). Verglichen mit den von Vohr B. R. et al. berichteten Werten waren die von uns erfassten Werte höher, jedoch muss bedacht werden, dass das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt in unserer Kohorte etwas höher lag. Betrachtet man den prozentualen Anteil Frühgeborener mit unterdurchschnittlichen MDI-/PDI-Werten, zeigten 48,2 % der untersuchten Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010-2014 unterdurchschnittliche MDI- und 43,9 % unterdurchschnittliche PDI-Ergebnisse (Kapitel 4.8.1). In der von Vohr B. R. et al. untersuchten Patientengruppe hatten mit etwa 2/3 (66 %) bzw. 57 % der ehemaligen ELBW-Frühgeborenen mehr Kinder MDI- und PDI-Werte < 85 als in unserer Forschungsarbeit (Vohr B. R. et al. 2000). Wieder muss hierbei jedoch das geringere durchschnittliche Gestationsalter ihrer Gruppe und der zeitliche Abstand zu den Ergebnissen der vorliegenden Analyse bedacht werden. Ein weiterer Unterschied besteht in der höheren Fallzahl der von Vohr B. R. et al. untersuchten Kinder. Für ihre Analyse konnten mit 1151 nachuntersuchten Kindern erheblich mehr Patienten evaluiert werden als in der vorliegenden Studie, was auch als Erklärung für die Ergebnisunterschiede der beiden Forschungsarbeiten miteinbezogen werden sollte. Eine weitere wissenschaftliche Arbeit, die sich mit der neurologischen Entwicklung ehemaliger Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht < 1000 g befasste, lieferten Wilson-Costello D. et al. (2007). Dabei beurteilten sie in ihrer Forschungsarbeit anhand der BSID-II die neurologische Entwicklung insgesamt 1478 ELBW-Frühgeborener mit Geburtsjahrgängen aus drei verschiedenen Zeiträumen (1982-1989, 1990-1999 und 2000-2002) im Alter von 20 Monaten korrigierten Alters (Wilson-Costello D. et al. 2007). Die jüngste ihrer drei Gruppen (Zeitraum 2000-2002) bestand ursprünglich aus 233 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 25,2 Schwangerschaftswochen bei Geburt, wovon im Alter von 20 Monaten 161 Kinder nachuntersucht werden konnten. Mit einem durchschnittlichen MDI-Wert von 85,9 und einem Durchschnitts-PDI von 86,3 waren die von Wilson-Costello D. et al. erfassten Werte nur in geringem Maße höher als die der vorliegend nachuntersuchten Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010-2014 (Wilson-Costello D. et al. 2007). Der prozentuale Anteil Frühgeborener mit

unterdurchschnittlichen MDI- und PDI-Ergebnissen war in der Analyse von Wilson-Costello D. et al. mit 43 % bzw. 37 % ebenso etwas geringer als in unserer Forschungsarbeit (Wilson-Costello D. et al. 2007). Es muss jedoch erwähnt werden, dass die besagten neurologischen Untersuchungsergebnisse, die von Wilson-Costello D. et al. für die Geburtsjahrgänge 2000-2002 erfasst wurden, eine Verbesserung zu den von ihnen erfassten Ergebnissen der Jahrgänge 1990-1999 aufwiesen und somit als gute Vergleichsreferenz bewertet werden können (Wilson-Costello D. et al. 2007). Die hier eruierten neurologischen Untersuchungsergebnisse der Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010-2014 im Alter von 2 Jahren reihen sich somit zwischen den zuvor beschriebenen Ergebnissen ein.

Die neurologische Entwicklung des Geburtsjahrganges 2015 wurde in dieser Analyse mit Hilfe der Bayley Scales of Infant Development III (BSID-III) beurteilt. Insgesamt konnten für diesen Jahrgang 15 MDI- und 10 PDI-Werte erfasst werden. Der durchschnittliche MDI-Wert im Alter von korrigiert 2 Jahren lag hier bei 82 ± 18 und der Durchschnitts-PDI bei 95 ± 13 . Etwas mehr als die Hälfte (53,3 %) der evaluierten Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 präsentierte unterdurchschnittliche MDI- und $\frac{1}{5}$ unterdurchschnittliche PDI-Ergebnisse (Kapitel 4.8.2). Es fällt hierbei auf, dass der durchschnittliche PDI-Wert der Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 mit 95 ± 13 höher war als der erfasste PDI der Geburtsjahrgänge 2010-2014 (85 ± 17). Man könnte deshalb zum Entschluss verleitet werden, dass die ehemaligen Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 eine bessere psychomotorische Entwicklung durchlaufen hätten als die überprüften Kinder der früheren Jahrgänge. Auch der Anteil Frühgeborener mit unterdurchschnittlichen PDI-Ergebnissen war mit $\frac{1}{5}$ niedriger als in der Gruppe der Kinder, die mit den BSID-II evaluiert wurde (43,9 %). Nun sind die Unterschiede der zwei aktuellsten Versionen der Bayley Scales of Infant Development und ihrer Score-Werte Bestandteil verschiedener Forschungsarbeiten (Yi Y. G. et al. 2018, Ballot D. E. et al. 2017). Es konnte nachgewiesen werden, dass ehemalige Frühgeborene bei der Beurteilung mittels BSID-III durchschnittlich höhere Werte erzielen als mit den BSID-II untersuchte Kinder (Yi Y. G. et al. 2018). Dies könnte auch das günstigere PDI-Ergebnis der Frühgeborenen des Geburtsjahrganges 2015 erklären.

Eine in der Literatur häufig beschriebene Abhängigkeit des neurologischen Outcomes extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener von Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt (Bhutta A. T. et al. 2002, Johnson S. et al. 2009, Serenius F. et

al. 2013) konnte in der Kohorte der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Am ehesten kann dies durch die geringe Fallzahl neurologisch nachuntersuchter Frühgeborener erklärt werden, die die fehlende statistische Signifikanz bedingt haben könnte. Auffällig ist, dass die untersuchten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23. - 25. SSW mit durchschnittlichen MDI- und PDI-Werten von 98,8 bzw. 103 besser abschnitten als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 32. bis 34. SSW, die mit ihrem durchschnittlichen MDI- und PDI-Werten bei 75 bzw. 100 lagen (Kapitel 4.8.2, Tabelle 28). Die Fallzahl der untersuchten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 32. - 34. SSW bei Geburt war mit $n=1$ jedoch so gering, dass dadurch kein aussagekräftiges Ergebnis möglich ist. Obwohl der beschriebene Anteil Frühgeborener mit unterdurchschnittlichen Ergebnissen in ihren BSID-Untersuchungen verglichen mit den Ergebnissen von Vohr B. R. et al. (2000) geringer war, fällt auf, dass fast die Hälfte der neurologisch nachuntersuchten Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2010-2014 unterdurchschnittliche Ergebnisse präsentierte. Wie schon in Kapitel 1.1 beschrieben, dienen die Bayley Scales of Infant Development der Beurteilung des Verhaltens, der kognitiven und der motorischen Entwicklung ehemaliger Frühgeborener (Bayley N. 1993, Bayley N. 2006). Dass extrem unreife und untergewichtige Frühgeborene häufiger neurologische Defizite aufweisen, die sich unter anderem durch unterdurchschnittliche BSID-Ergebnisse nachweisen lassen (Serenius F. et al. 2013, Hintz S. R. et al. 2005, Vohr B. R. et al. 2000, Hack M. et al. 2000), wurde ebenso schon in Kapitel 2.3 behandelt. Somit konnte vereinbar mit aktueller Literatur auch in der vorliegenden Forschungsarbeit ein gehäuftes Vorkommen neurologischer Entwicklungsbeeinträchtigungen beobachtet werden.

5.5 Methodenkritik

Wie schon in Kapitel 3 besprochen, wurden bei dieser Arbeit retrospektiv die Daten von 184 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g erfasst und anhand eines selbst erstellten Erfassungsbogens implementiert. Die Daten wurden aus den Arztbriefen und Patientenakten der Frühgeborenen übertragen und über das SAP-Datenverarbeitungsprogramm der Helios Dr. Horst Schmidt-Klinik in Wiesbaden eingelesen. Ursprünglich lag eine Liste von 199 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g zur Bearbeitung vor, jedoch konnten nur die Daten der 184 genannten Frühgeborenen erfasst werden. Der erstellte Erfassungsbogen beinhaltete unter anderem das Gestationsalter der Frühgeborenen in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen, relevante anthropometrische Daten der Frühgeborenen bei ihrer Geburt bzw. Entlassung (Körpergewicht in g, Kopfumfang in cm, Körperlänge in cm mit jeweiligen Perzentilenwerten), Informationen über ihren Geburtsmodus und die Gründe für die stattgehabte Frühgeburt. Zusätzlich wurden Daten zur nachgeburtlichen Kreislaufsituation der Frühgeborenen, zu ihren nachgeburtlichen Therapieregimen, für diese Arbeit relevante Diagnosen (siehe Kapitel 3.3.3.) der Frühgeborenen und neurologische Untersuchungsergebnisse der überlebenden Frühgeborenen zwei Jahre nach ihrer Geburt überprüft und erfasst.

Vor- und Nachteile des gewählten Studiendesigns

Als Studiendesign für diese Arbeit wurde eine retrospektive Kohortenstudie gewählt. Die 184 überprüften Frühgeborenen gehörten zu den Geburtsjahrgängen 2010-2015 und konnten so retrospektiv untersucht werden. Ein Vorteil dieses Studiendesigns ist das relativ frei wählbare Patientenkollektiv und die Fallzahl der zu überprüfenden Patienten, wie es auch hier mit einer relativ hohen Fallzahl von $n=184$ vollzogen wurde. Auch der zeitliche Rahmen, der überprüft werden soll, kann so frei gewählt werden, solange er sich natürlich in der Vergangenheit abspielt. Da die zu erfassenden Daten bei diesem Studiendesign schon existent sind, müssen sie nicht neu erhoben werden, sondern stehen nach ihrer Erfassung schon direkt zur Bearbeitung zur Verfügung. Hierdurch ermöglicht es den Studienleitern und Beteiligten sowohl Zeit als auch Kosten einzusparen. Durch die Eingrenzung der zu überprüfenden Patienten in eine bestimmte Kohorte, wie sie auch in dieser Studie vollzogen wurde, kann man unter anderem auch einen möglichen Zusammenhang zwischen bestimmten gegebenen Merk-

malen der Patienten und erhobenen Ergebnissen eindeutiger verdeutlichen. Ein Nachteil der retrospektiven Studie besteht darin, dass nicht vorliegende Parameter oder Daten nicht berücksichtigt werden können und deshalb schon vor Beginn der Studie stringent darauf geachtet werden muss, welche Parameter definitiv Relevanz besitzen sollen und welche außer Acht gelassen werden können. Dementsprechend können eventuell für die Studie geeignete Patienten oder Probanden nicht miteinbezogen werden, wenn für die Studie relevante Parameter fehlen oder Daten nicht vollständig sind. Auch in dieser Studie mussten insgesamt 15 Frühgeborene der Geburtsjahrgänge 2010-2015 mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g aus der Studie ausgeschlossen werden, da entweder ihre vorhandenen Patientenakten nicht vollständig oder nicht auffindbar waren. Dadurch könnten eventuell das Ergebnis verändernde Informationen außer Acht gelassen worden sein.

5.6 Fazit

Die vorliegende Studie befasste sich mit den Überlebenschancen, dem anthropometrischen und dem neurologischen Outcome extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g. Das Ziel dieser Analyse war es, Daten zur Überlebensrate und postnatalen Entwicklung des besagten Patientenkollektivs zu generieren. Diese sollten im Lichte des aktuellen Standes der Forschung durchleuchtet und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede zur aktuellen Studienlage verglichen werden.

Insgesamt zeigte sich eine gute Übereinstimmung der erfassten Daten zum aktuellen Forschungsstand. Bei in der Literatur beschriebenen Überlebensraten Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g zwischen 70-83 % war die Überlebensrate der untersuchten Frühgeborenen der vorliegenden Studie mit 79,3 % vergleichbar hoch (Jeschke E. et al. 2016., Valcamonico A. et al. 2007, Morse S. B. et al. 2006). Es konnte auch in der vorliegenden Kohorte eine in der Literatur beschriebene Zunahme der Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener mit steigendem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt beobachtet werden (Jeschke et al. 2016, Ancel P. et al. 2015, Ogawa M. et al. 2013, Itabashi K. et al. 2009, Valcamonico A. et al. 2007, Morse S. B. et al. 2006). Auch für die erfassten Komorbiditäten zeigte sich eine inverse Korrelation zu Geburtsgewicht und Gestationsalter, wie in aktuellen Analysen beschrieben (Jeschke E. et al. 2016, Ancel P. et al. 2015, Bajwa N. M. et al. 2011, Valcamonico A. et al. 2007). Vor allem für das Auftreten einer schweren Bronchopulmonalen Dysplasie, eines schweren Atemnotsyndroms, einer hochgradigen Intraventrikulären Hämorrhagie und einer ausgeprägten Retinopathia Praematurorum zeigten sich statistisch signifikante gestationsalters- und geburtsgewichtsabhängige Gruppenunterschiede (Kapitel 4.5, Tabellen 11-12). Weiterhin konnte eine statistisch signifikante Assoziation der Periventrikulären Leukomalazie zu männlichem Geschlecht beobachtet werden (Kapitel 4.5, Tabelle 10), wie auch in weiterer Literatur zu finden (Bauer M. et al. 2009, Hatzidaki E. et al. 2009). Hinsichtlich der somatischen Entwicklung der untersuchten Frühgeborenen, konnte, vereinbar mit unterschiedlichen aktuellen Analysen, ein statistisch signifikantes Absinken der Perzentilen der Körperlänge und des Kopfumfanges zu ihrer Entlassung hin beobachtet werden. Die retrospektive Datenerfassung im Rahmen dieser Forschungsarbeit erlaubte es dabei nur die anthropometrische Entwicklung der untersuchten Frühgeborenen anhand ihrer

Aufnahme- und Entlassdaten zu beurteilen. Die neurologische Entwicklung der untersuchten Frühgeborenen betreffend, ließen sich anhand der durchgeführten Bayley-Ergebnisse vor allem Einschränkungen in der kognitiven Entwicklung der nachuntersuchten Frühgeborenen nachweisen, wie in der Literatur beschrieben (Wilson-Costelloe D. et al. 2007, Vohr B. R. et al. 2000). Eine in aktuellen Analysen beschriebene Abhängigkeit des neurologischen Outcomes extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener von ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt (Bhutta A. T. et al. 2002, Johnson S. et al. 2009, Serenius F. et al. 2013, Voss W. et al. 2016) konnte statistisch nicht eruiert werden. Die fehlende statistisch signifikante Übereinstimmung mit den Daten aktueller Studien lässt sich hier am ehesten durch die geringe Anzahl neurologisch nachuntersuchter Frühgeborener erklären. Ein großer Teil der 184 erfassten Frühgeborenen dieser Studie konnte aus unterschiedlichen Gründen (z. B. weitere Betreuung in einer anderen Klinik, fehlende Anwesenheit, mangelnde Mitarbeit des Kindes, sprachliche Barrieren oder weitere Gründe) im Alter von korrigiert 2 Jahren neurologisch nicht nachbeurteilt werden. Demnach konnte nur eingeschränkt eine Aussage über die neurologische Entwicklung der untersuchten Frühgeborenen im Alter von korrigiert zwei Jahren getroffen werden. Es wäre interessant, über das Alter von zwei Jahren hinausgehend, eine Beurteilung des neurologischen Entwicklungsstandes der ehemaligen ELBW-Frühgeborenen in Form von weiteren Langzeit-Follow-Up-Studien durchzuführen. Ebenso wichtig wäre ein weiteres Follow-Up bezüglich des Überlebens der entlassenen Frühgeborenen über ihre stationäre Entlassung hinaus, um noch genauere Überlebensprognosen erstellen zu können.

Die vorliegende Studie unterstützt mit ihren Ergebnissen den Trend verbesserter Überlebenschancen extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener in den letzten Jahrzehnten. Zur weiteren Verbesserung der Versorgung extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener bedarf es einer Optimierung der postpartalen Therapie sowie eines langjährigen Follow-Up's aller Frühgeborenen. Um erworbene Wachstumsdefizite auszugleichen, sind postnatal adäquate Ernährungsstrategien dringend erforderlich. Zur Verbesserung des neurologischen Outcomes extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener, ist zudem eine intensive kognitive und psychomotorische Förderung in spezialisierten Zentren über Jahre hinweg essentiell.

Diese verschiedenen genannten Maßnahmen sollten in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit und unter Miteinbeziehung der Patienten-Familien stattfinden, um so eine bestmögliche Versorgung der betroffenen Kinder zu gewährleisten. Zudem ist eine bessere Aufklärung über vermeidbare Risikofaktoren für eine Frühgeburt sowie die Minimierung dieser angebracht, um der Frühgeburtlichkeit schon primärpräventiv vorzubeugen. Um die Entwicklung extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener auch über ihren stationären Aufenthalt hinaus zu evaluieren, bedarf es weiterer anthropometrischer, neurologischer, ophthalmologischer und HNO-ärztlicher Follow-Up-Untersuchungen in ihrem weiteren Lebensverlauf.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g auf ihre Überlebenschancen, Komorbiditäten und ihre postnatale somatische, sowie ihre neurologische Entwicklung untersucht.

Mit 79,3 % überlebenden Frühgeborenen dieses Kollektivs, zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit aktueller Literatur. Dabei präsentiert sich eine hoch signifikante inverse Korrelation der Mortalitätsrate der Frühgeborenen mit steigendem Gestationsalter bei Geburt und Geburtsgewicht. Zudem kann ab Geburtsjahrgang 2011 eine konstante und statistisch signifikante Mortalitäts-Abnahme beobachtet werden (Regressionskoeffizient $\beta = -0,887$; $p=0,046$), was auf eine Verbesserung der Überlebenschancen sowie erfolgreichere Versorgungsmöglichkeiten extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener in den letzten Jahren hinweisen könnte. Dies weist auf eine Verbesserung postpartaler Versorgungsstrategien, Ernährungsregime, Beatmungstherapien und allgemein neonatologischer Maßnahmen in den letzten Jahrzehnten hin.

Häufige postpartale erworbene Komorbiditäten waren das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (90,2 %), ein Persistierender Ductus Arteriosus Botalli (60,9 %) und die Bronchopulmonale Dysplasie (25 %), wogegen selten eine Nekrotisierende Enterokolitis (4,3 %) oder eine Periventrikuläre Leukomalazie (2,2 %) auftraten. Abgesehen von den beiden zuletzt genannten Erkrankungen, konnte für den überwiegenden Teil der überprüften Komorbiditäten eine signifikante inverse Korrelation zum Geburtsgewicht und Gestationsalter der Frühgeborenen bei Geburt aufgezeigt werden ($p < 0,05$).

Das anthropometrische Outcome der untersuchten Frühgeborenen betreffend, wiesen sie zu ihrer Entlassung hin ein Abfallen in ihren durchschnittlichen Perzentilen-Werten für Körpergewicht, Kopfumfang und Körperlänge auf. Vor allem ihren Kopfumfang und ihre Körperlänge betreffend, präsentierte sich ein signifikantes Abfallen der Perzentilenwerte zur Entlassung hin ($p=0,010$; $p=0,000$), was auf eine eingeschränkte somatische Entwicklung deuten lässt. Für die Entwicklung der Körperlänge ergaben sich zudem statistisch signifikante Hinweise auf eine ausgeprägtere Wachstumsverzögerung bei zunehmender Unreife des Frühgeborenen.

Zur vorgesehenen neurologischen Nachuntersuchung im Alter von korrigiert 2 Jahren erschienen insgesamt 98 (53 %) ehemalige Frühgeborene. Der errechnete Durchschnitts-Wert für den Mental Development Index lag mit 82 bzw. 83 knapp unter der definierten Normgrenze (< 85) und ungefähr die Hälfte der neurologisch nachuntersuchten Frühgeborenen präsentierte unterdurchschnittliche MDI-Ergebnisse, was auf eine eingeschränkte kognitive Entwicklung extrem unreifer und untergewichtiger Frühgeborener hinweisen könnte. Ihr errechneter Durchschnitts-Wert für den Psychomotor Development Index lag mit 85 (2010-2014) bzw. 95 (2015) im normwertigen Bereich. Mit einer Inzidenz unterdurchschnittlicher PDI-Ergebnisse von insgesamt 40,8 %, zeigten sich auch bezüglich der motorischen Entwicklung der nachuntersuchten Frühgeborenen starke Hinweise auf eine Entwicklungsstörung nach stattgehabter Frühgeburt.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Frühgeburtlichkeit abhängig von Geburtsgewicht und Gestationsalter bei Geburt mit erhöhter Mortalität, Morbidität, sowie mit somatischen und neurologischen Entwicklungsstörungen vergesellschaftet ist.

Zur weiteren Optimierung der Versorgung von extrem unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen bedarf es in der Zukunft weiterhin stetiger Forschung (z. B. Langzeit-Follow-Up-Studien) und der Generierung von aktuellen Daten zum vorliegenden Themenkomplex.

7 Literaturverzeichnis

- Abdelhamid, Adel E.; Chuang, Shu-Ling; Hayes, Peter; Fell, John M. E. (2011): In vitro cow's milk protein-specific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis and sepsis. In: *Pediatric research* 69 (2), S. 165–169. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31820263e7.
- Afsharkhas, Ladan; Khalessi, Nasrin; Karim Panah, Mohammad (2015): Intraventricular Hemorrhage in Term Neonates: Sources, Severity and Outcome. In: *Iranian Journal of Child Neurology* 9 (3), S. 34–39.
- Ahmad, I.; Zaldivar, F.; Iwanaga, K.; Koepfel, R.; Grochow, D.; Nemet, D. et al. (2007): Inflammatory and Growth Mediators in Growing Preterm Infants. In: *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 20 (3), S. 101. DOI: 10.1515/JPEM.2007.20.3.387.
- Ajayi-Obe, M.; Saeed, N.; Cowan, F. M.; Rutherford, M. A.; Edwards, A. D. (2000): Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. In: *Lancet (London, England)* 356 (9236), S. 1162–1163.
- Anand, Rahul J.; Leaphart, Cynthia L.; Mollen, Kevin P.; Hackam, David J. (2007): The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 27 (2), S. 124–133. DOI: 10.1097/01.shk.0000239774.02904.65.
- Ancel, Pierre-Yves; Goffinet, François; Kuhn, Pierre; Langer, Bruno; Matis, Jacqueline; Hernandorena, Xavier et al. (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. In: *JAMA pediatrics* 169 (3), S. 230–238. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
- Apgar, Virginia (1958): Evaluation of the newborn infant-second report. In: *JAMA* 168 (15), S. 1985. DOI: 10.1001/jama.1958.03000150027007.
- AQUA (2013): Göttingen: AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. <http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2013/AQUA-Qualitaetsreport-2013.pdf>.
- Aschoff, R.; Wittek, A.; Voßbeck, S.; Pohlandt, F.; Bartmann, P. (1998): Somatische Entwicklung extrem kleiner Frühgeborener. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 146 (3), S. 241–246. DOI: 10.1007/s001120050270.
- Bajwa, Nadia M.; Berner, Michel; Worley, Sarah; Pfister, Riccardo E. (2011): Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. In: *Swiss medical weekly* 141, w13212. DOI: 10.4414/smw.2011.13212.
- Ballabh, Praveen (2014): Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. In: *Clinics in perinatology* 41 (1), S. 47–67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007.
- Ballot, Daynia E.; Ramdin, Tanusha; Rakotsoane, David; Agaba, Faustine; Davies, Victor A.; Chirwa, Tobias; Cooper, Peter A. (2017): Use of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, to Assess Developmental Outcome in Infants and Young Children in an Urban Setting in South Africa. In: *International scholarly research notices* 2017, S. 1631760. DOI: 10.1155/2017/1631760.
- Bancalari, Eduardo; Jain, Deepak (2019): Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. In: *NEO* 115 (4), S. 384–391. DOI: 10.1159/000497422.

- Baraldi, Eugenio; Filippone, Marco (2007): Chronic lung disease after premature birth. In: *The New England journal of medicine* 357 (19), S. 1946–1955. DOI: 10.1056/NEJMra067279.
- Bass, W. Thomas (2011): Periventricular Leukomalacia. In: *Neoreviews* 12 (2), e76–e84. DOI: 10.1542/neo.12-2-e76.
- Bauer, Jacqueline; Hentschel, Roland; Linderkamp, Otwin (2002): Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. In: *Pediatrics* 110 (6), e69. DOI: 10.1542/peds.110.6.e69.
- Bauer, Jacqueline; Hentschel, R.; Zahradnik, H.; Karck, U.; Linderkamp, O. (2003): Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. In: *American journal of perinatology* 20 (4), S. 181–188. DOI: 10.1055/s-2003-40608.
- Bauer, Margit; Fast, Christa; Haas, Josef; Resch, Bernhard; Lang, Uwe; Pertl, Barbara (2009): Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. In: *Early human development* 85 (3), S. 163–169. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2008.07.007.
- Baum, Ulrike; Leino, Tuija; Gissler, Mika; Kilpi, Terhi; Jokinen, Jukka (2015): Perinatal survival and health after maternal influenza A(H1N1) pdm09 vaccination: A cohort study of pregnancies stratified by trimester of vaccination. In: *Vaccine* 33 (38), S. 4850–4857. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.061.
- Bayley N. (1993): Bayley Scales of Infant Development: manual. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp.; 1993.
- Bayley, N. (2006): Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.). San Antonio: Psychological Corporation; 2006.
- Bhutta, Adnan T.; Cleves, Mario A.; Casey, Patrick H.; Cradock, Mary M.; Anand, K. J. S. (2002): Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. In: *JAMA* 288 (6), S. 728–737.
- Blencowe, Hannah; Cousens, Simon; Oestergaard, Mikkel Z.; Chou, Doris; Moller, Ann-Beth; Narwal, Rajesh et al. (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. In: *The Lancet* 379 (9832), S. 2162–2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Blencowe, Hannah; Lawn, Joy E.; Vazquez, Thomas; Fielder, Alistair; Gilbert, Clare (2013): Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. In: *Pediatric research* 74 Suppl 1, S. 35–49. DOI: 10.1038/pr.2013.205.
- Boccia, D.; Stolfi, I.; Lana, S.; Moro, M. L. (2001): Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. In: *European journal of pediatrics* 160 (6), S. 385–391.
- Bode, Michelle M.; D'Eugenio, Diane B.; Forsyth, Nancy; Coleman, Janice; Gross, Caroline R.; Gross, Steven J. (2009): Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. In: *Pediatrics* 124 (3), S. 866–874. DOI: 10.1542/peds.2008-1669.

Bolisetty, Srinivas; Dhawan, Anjali; Abdel-Latif, Mohamed; Bajuk, Barbara; Stack, Jacqueline; Lui, Kei (2014): Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. In: *Pediatrics* 133 (1), S. 55–62. DOI: 10.1542/peds.2013-0372.

BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (2009): BQS-Bundesauswertung 2008 Geburtshilfe; http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/buaw/bu_Gesamt_16n1-GEBH_2008.pdf

De Bont, E. S.; Martens, A.; van Raan, J.; Samson, G.; Fetter, W. P.; Okken, A.; Leij, L. H. de (1993): Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. In: *Pediatric research* 33 (4 Pt 1), S. 380–383. DOI: 10.1203/00006450-199304000-00013.

Brandt, Ingeborg; Sticker, Elisabeth J.; Lentze, Michael J. (2003): Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. In: *The Journal of Pediatrics* 142 (5), S. 463–468. DOI: 10.1067/mpd.2003.149.

Brandt, Ingeborg: Human Growth. A Comprehensive Treatise. 2. Ed. Vol. 1. Hrsg. F. Falkner und J. M. Tanner, Plenum Press. New York 1986.

Carlo, Waldemar A.; Finer, Neil N.; Walsh, Michele C.; Rich, Wade; Gantz, Marie G.; Lupton, Abbot R. et al. (2010): Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. In: *The New England journal of medicine* 362 (21), S. 1959–1969. DOI: 10.1056/NEJMoa0911781.

Carter, B. S.; Haverkamp, A. D.; Merenstein, G. B. (1993): The definition of acute perinatal asphyxia. In: *Clinics in perinatology* 20 (2), S. 287–304.

Cassady, G.; Crouse, D. T.; Kirklin, J. W.; Strange, M. J.; Joiner, C. H.; Godoy, G. et al. (1989): A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. In: *The New England journal of medicine* 320 (23), S. 1511–1516. DOI: 10.1056/NEJM198906083202302.

Catlin, E. A.; Carpenter, M. W.; Brann, B. S.; Mayfield, S. R.; Shaul, P. W.; Goldstein, M.; Oh, W. (1986): The Apgar score revisited: influence of gestational age. In: *The Journal of Pediatrics* 109 (5), S. 865–868.

Chock, Valerie Y.; Punn, Rajesh; Oza, Anushri; Benitz, William E.; van Meurs, Krisa P.; Whittemore, Alice S. et al. (2014): Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. In: *Pediatric research* 75 (4), S. 570–575. DOI: 10.1038/pr.2013.253.

Chung, Mi Hae; Shin, Chan Ok; Lee, Juyoung (2018): TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus) screening of small for gestational age and intrauterine growth restricted neonates: efficacy study in a single institute in Korea. In: *Korean journal of pediatrics* 61 (4), S. 114–120. DOI: 10.3345/kjp.2018.61.4.114.

Ciancimino, Leonarda; Laganà, Antonio Simone; Chiofalo, Benito; Granese, Roberta; Grasso, Roberta; Triolo, Onofrio (2014): Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 290 (6), S. 1109–1114. DOI: 10.1007/s00404-014-3367-5.

Cipowicz, Clara; Schmid, Manuel; Hummler, Helmut; Thome, Ulrich (2018): IVH-Prävention bei ELBW-Frühgeborenen in zwei Perinatalzentren. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 222 (6), S. 245–253. DOI: 10.1055/a-0669-1795.

- Clyman, R. I. (2000): Ibuprofen and patent ductus arteriosus. In: *The New England journal of medicine* 343 (10), S. 728–730. DOI: 10.1056/NEJM200009073431009.
- Clyman, Ronald I.; Chorne, Nancy (2007): Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. In: *The Journal of Pediatrics* 150 (3), S. 216–219. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.048.
- Connor, Kip M.; Krah, Nathan M.; Dennison, Roberta J.; Aderman, Christopher M.; Chen, Jing; Guerin, Karen I. et al. (2009): Quantification of oxygen-induced retinopathy in the mouse: a model of vessel loss, vessel regrowth and pathological angiogenesis. In: *Nature protocols* 4 (11), S. 1565–1573. DOI: 10.1038/nprot.2009.187.
- Costeloe, K. L.; Draper, E. S.; Stacey, F.; Myles, J.; Hennessy, E. M. (2008): EPICURE 2: Exploring increased survival of extremely preterm babies. In: *Archives of Disease in Childhood* 93 (Suppl 2), espr13.
- Costeloe, Kate L.; Hennessy, Enid M.; Haider, Sadia; Stacey, Fiona; Marlow, Neil; Draper, Elizabeth S. (2012): Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). In: *BMJ (Clinical research ed.)* 345, e7976. DOI: 10.1136/bmj.e7976.
- Couchard, M.; Polge, J.; Bomsel, F. (1974): Maladie des membranes hyalines. diagnostic et surveillance radiologiques, traitement, complications étude radioclinique de 589 cas. In: *Annales de radiologie* 17 (7), S. 669–683.
- Cristofalo, Elizabeth A.; Schanler, Richard J.; Blanco, Cynthia L.; Sullivan, Sandra; Trawoeger, Rudolf; Kiechl-Kohlendorfer, Ursula et al. (2013): Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. In: *The Journal of Pediatrics* 163 (6), 1592-1595.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.011.
- Davidson, Lauren M.; Berkelhamer, Sara K. (2017): Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. In: *Journal of clinical medicine* 6 (1). DOI: 10.3390/jcm6010004.
- Dinerstein, A.; Nieto, R. M.; Solana, C. L.; Perez, G. P.; Otheguy, L. E.; Larguia, A. M. (2006): Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. In: *Journal Of Perinatology* 26, 436 EP -. DOI: 10.1038/sj.jp.7211539.
- Dobbing, John; Sands, Jean (1973): Quantitative growth and development of human brain. In: *Archives of Disease in Childhood* 48 (10), S. 757–767.
- Draper, E. S.; Manktelow, B.; Field, D. J.; James, D. (1999): Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 319 (7217), S. 1093–1097.
- Dusick, Anna M.; Poindexter, Brenda B.; Ehrenkranz, Richard A.; Lemons, James A. (2003): Growth failure in the preterm infant: can we catch up? In: *Seminars in perinatology* 27 (4), S. 302–310.
- Dvorak, Bohuslav; Halpern, Melissa D.; Holubec, Hana; Dvorakova, Katerina; Dominguez, Jessica A.; Williams, Catherine S. et al. (2003): Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. In: *Pediatric research* 53 (3), S. 426–433. DOI: 10.1203/01.PDR.0000050657.56817.E0.
- Ehrenkranz, R. A. (2000): Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. In: *Clinics in perinatology* 27 (2), S. 325–345.

- Ehrenkranz, Richard A.; Dusick, Anna M.; Vohr, Betty R.; Wright, Linda L.; Wrage, Lisa A.; Poole, W. Kenneth (2006): Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. In: *Pediatrics* 117 (4), S. 1253–1261. DOI: 10.1542/peds.2005-1368.
- Ehrenkranz, Richard A. (2007): Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? In: *Seminars in perinatology* 31 (2), S. 48–55. DOI: 10.1053/j.semperi.2007.02.001.
- Ehret, Danielle E. Y.; Edwards, Erika M.; Greenberg, Lucy T.; Bernstein, Ira M.; Buzas, Jeffrey S.; Soll, Roger F.; Horbar, Jeffrey D. (2018): Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. In: *JAMA network open* 1 (6), e183235. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3235.
- Euser, A. M.; Wit, C. C. de; Finken, M. J. J.; Rijken, M.; Wit, J. M. (2008): Growth of preterm born children. In: *Hormone research* 70 (6), S. 319–328. DOI: 10.1159/000161862.
- Fanaroff, Avroy A.; Fanaroff, Jonathan M. (2006): Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. In: *Seminars in perinatology* 30 (3), S. 151–155. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.04.006.
- Fanaroff, Avroy A.; Stoll, Barbara J.; Wright, Linda L.; Carlo, Waldemar A.; Ehrenkranz, Richard A.; Stark, Ann R. et al. (2007): Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196 (2), 147.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
- Feldens, Letícia; Souza, João C. K. de; Fraga, José C. (2018): There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. In: *Jornal de pediatria* 94 (3), S. 320–324. DOI: 10.1016/j.jpmed.2017.06.010.
- Fell, Deshayne B.; Sprague, Ann E.; Liu, Ning; Yasseen, Abdool S.; Wen, Shi-Wu; Smith, Graeme; Walker, Mark C. (2012): H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. In: *American journal of public health* 102 (6), e33-40. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300606.
- Fieß, Achim; Christian, Luka; Janz, Johannes; Kölb-Keerl, Ruth; Knuf, Markus; Kirchhof, Bernd et al. (2017a): Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. In: *The British journal of ophthalmology* 101 (10), S. 1405–1411. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309622.
- Fieß, Achim; Janz, Johannes; Schuster, Alexander K.; Kölb-Keerl, Ruth; Knuf, Markus; Kirchhof, Bernd et al. (2017b): Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 255 (7), S. 1433–1442. DOI: 10.1007/s00417-017-3662-5.
- Fieß, Achim; Kölb-Keerl, Ruth; Schuster, Alexander K.; Knuf, Markus; Kirchhof, Bernd; Muether, Philipp S.; Bauer, Jacqueline (2018): Correlation of morphological parameters and visual acuity with neurological development in former preterm children aged 4-10 years. In: *Acta ophthalmologica* 96 (8), e1010-e1017. DOI: 10.1111/aos.13755.
- Fieß, Achim; Kölb-Keerl, Ruth; Elflein, Heike Maria; Schuster, Alexander K.; Knuf, Markus; Kirchhof, Bernd et al. (2019): Evaluation der augenärztlichen Versorgung ehemaliger früh- und reifgeborener Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren in Deutschland –

Ergebnisse der Wiesbaden Prematurity Study (WPS). In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 236 (10), S. 1174–1181. DOI: 10.1055/s-0043-118852.

Franz, Axel R.; Pohlandt, Frank; Bode, Harald; Mihatsch, Walter A.; Sander, Silvia; Kron, Martina; Steinmacher, Jochen (2009): Intrauterine, early neonatal, and post-discharge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. In: *Pediatrics* 123 (1), e101-9. DOI: 10.1542/peds.2008-1352.

Friedman, W. F.; Hirschklau, M. J.; Printz, M. P.; Pitlick, P. T.; Kirkpatrick, S. E. (1976): Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. In: *The New England journal of medicine* 295 (10), S. 526–529. DOI: 10.1056/NEJM197609022951003.

Friese, K.; Dudenhausen, J. W.; Kirschner, W.; Schäfer, A.; Elkeles, T. (2003): Risikofaktoren der Frühgeburt und ihre Bedeutung für Prävention und Gesundheitsförderung--Eine Analyse auf der Grundlage des BabyCare-Programms. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 65 (8-9), S. 477–485. DOI: 10.1055/s-2003-42391.

Frühgeborene an der Grenze der Überlebensfähigkeit; AWMF-Register Nr. 024/019, Stand 2019, available on: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-019.html>.

Ganapathy, Vaidyanathan; Hay, Joel W.; Kim, Jae H. (2012): Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. In: *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 7 (1), S. 29–37. DOI: 10.1089/bfm.2011.0002.

Gembruch, Ulrich; Hecher, Kurt; Steiner, Horst (2013): *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Genoni, Giulia; Binotti, Marco; Monzani, Alice; Bernascone, Elena; Stasi, Ilaria; Bona, Gianni; Ferrero, Federica (2017): Nonrandomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing postnatal growth restriction in preterm infants. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 106 (10), S. 1589–1595. DOI: 10.1111/apa.13958.

Gephart, Sheila M.; McGrath, Jacqueline M.; Effken, Judith A.; Halpern, Melissa D. (2012): Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. In: *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses* 12 (2), 77-87; quiz 88-9. DOI: 10.1097/ANC.0b013e31824cee94.

Gerull, Roland; Brauer, Viviane; Bassler, Dirk; Laubscher, Bernard; Pfister, Riccardo E.; Nelle, Mathias et al. (2018): Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006-2015: a population-based analysis. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 103 (4), F337-F342. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313574.

Ghods, Elaheh; Kreissl, Alexandra; Brandstetter, Sophie; Fuiko, Renate; Widhalm, Kurt (2011): Head circumference catch-up growth among preterm very low birth weight infants: effect on neurodevelopmental outcome. In: *Journal of perinatal medicine* 39 (5), S. 579–586. DOI: 10.1515/JPM.2011.049.

Gilles, Floyd H.; Nelson, Marvin D. (2012): *The developing human brain. Growth and adversities*. London: MacKeith (Clinics in developmental medicine, 193). Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy1214/2012427829-d.html>.

- Glass, Hannah C.; Costarino, Andrew T.; Stayer, Stephen A.; Brett, Claire M.; Cladis, Franklyn; Davis, Peter J. (2015): Outcomes for extremely premature infants. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (6), S. 1337–1351. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000705.
- Gleiss, J. (1960): Zum Schicksal von 188 Frhgeborenen mit Geburtsoder Minimalgewichten unter bis einschlielich 1000 g. In: *Z. Kinder-Heilk.* 84 (3), S. 292–307. DOI: 10.1007/BF00438645.
- Gonçaves, Luís F.; Chaiworapongsa, Tinnakorn; Romero, Roberto (2002): Intrauterine infection and prematurity. In: *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 8 (1), S. 3–13. DOI: 10.1002/mrdd.10008.
- Granese, R.; Mantegna, S.; Mondello, S.; Amadore, D.; Imbesi, G.; Calagna, G. et al. (2017): Preterm birth: incidence, risk factors and second trimester cervical length in a single center population. A two-year retrospective study. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 21 (19), S. 4270–4277.
- Gray, P. H.; O'Callaghan, M. J.; Rogers, Y. M. (2004): Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. In: *Journal of paediatrics and child health* 40 (3), S. 114–120. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2004.00310.x.
- Guillet, Ronnie; Stoll, Barbara J.; Cotten, C. Michael; Gantz, Marie; McDonald, Scott; Poole, W. Kenneth; Phelps, Dale L. (2006): Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. In: *Pediatrics* 117 (2), e137-42. DOI: 10.1542/peds.2005-1543.
- Hack, Maureen; Friedman, Harriet; Fanaroff, Avroy A. (1996): Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. In: *Pediatrics* 98 (5), S. 931–937.
- Hack, Maureen; Wilson-Costello, Deanne; Friedman, Harriet; Taylor, Gerry H.; Schluchter, Mark; Fanaroff, Avroy A. (2000): Neurodevelopment and Predictors of Outcomes of Children With Birth Weights of Less Than 1000 g. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 154 (7), S. 725. DOI: 10.1001/archpedi.154.7.725.
- Hack, Maureen; Taylor, Hudson G.; Schluchter, Mark; Andreias, Laura; Drotar, Dennis; Klein, Nancy (2009): Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. In: *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 30 (2), S. 122–130. DOI: 10.1097/DBP.0b013e31819e6a16.
- Hamrick, Shannon E. G.; Hansmann, Georg (2010): Patent ductus arteriosus of the preterm infant. In: *Pediatrics* 125 (5), S. 1020–1030. DOI: 10.1542/peds.2009-3506.
- Hartkopf, Julia; Schleger, Franziska; Keune, Jana; Wiechers, Cornelia; Pauluschke-Froehlich, Jan; Weiss, Magdalene et al. (2018): Impact of Intrauterine Growth Restriction on Cognitive and Motor Development at 2 Years of Age. In: *Frontiers in physiology* 9, S. 1278. DOI: 10.3389/fphys.2018.01278.
- Hatzidaki, Eleftheria; Giahnakis, Emmanouel; Maraka, Sophia; Korakaki, Eftychia; Manoura, Antonia; Saitakis, Emmanouel et al. (2009): Risk factors for periventricular leukomalacia. In: *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 88 (1), S. 110–115. DOI: 10.1080/00016340802503039.
- Hediger, Mary L.; Scholl, Theresa O.; Schall, Joan I.; Krueger, Paul M. (1997): Young maternal age and preterm labor. In: *Annals of Epidemiology* 7 (6), S. 400–406. DOI: 10.1016/S1047-2797(97)00046-X.

- Helmer, Hanns; Schneider, Henning (2015): Frühgeburt: Pränatale und intrapartale Aspekte. In: Henning Schneider, Peter-Wolf Husslein und Karl-Theo Maria Schneider (Hg.): Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 1–75.
- Henry, Marion C. W.; Moss, R. Lawrence (2009): Necrotizing enterocolitis. In: *Annual review of medicine* 60, S. 111–124. DOI: 10.1146/annurev.med.60.050207.092824.
- Herting, E. (2013): Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). In: *Monatsschr Kinderheilkd* 161 (5), S. 417–424. DOI: 10.1007/s00112-012-2800-8.
- Heymann, M. A.; Rudolph, A. M.; Silverman, N. H. (1976): Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. In: *The New England journal of medicine* 295 (10), S. 530–533. DOI: 10.1056/NEJM197609022951004.
- Hiltunen, Henni; Löyttyniemi, Eliisa; Isolauri, Erika; Rautava, Samuli (2018): Early Nutrition and Growth until the Corrected Age of 2 Years in Extremely Preterm Infants. In: *NEO* 113 (2), S. 100–107. DOI: 10.1159/000480633.
- Hintz, Susan R.; Kendrick, Douglas E.; Stoll, Barbara J.; Vohr, Betty R.; Fanaroff, Avroy A.; Donovan, Edward F. et al. (2005): Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. In: *Pediatrics* 115 (3), S. 696–703. DOI: 10.1542/peds.2004-0569.
- Ho, Jacqueline J.; Subramaniam, Prema; Davis, Peter G. (2015): Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (7), CD002271. DOI: 10.1002/14651858.CD002271.pub2.
- Hoffman, M. Camille; Jeffers, Sarah; Carter, Jena; Duthely, Lunthita; Cotter, Amanda; González-Quintero, Víctor Hugo (2007): Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196 (5), e11-3. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.10.862.
- Högberg, Ulf (2005): The World Health Report 2005: "make every mother and child count" - including Africans. In: *Scandinavian journal of public health* 33 (6), S. 409–411. DOI: 10.1080/14034940500217037.
- Horbar, Jeffrey D.; Ehrenkranz, Richard A.; Badger, Gary J.; Edwards, Erika M.; Morrow, Kate A.; Soll, Roger F. et al. (2015): Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. In: *Pediatrics* 136 (1), e84-92. DOI: 10.1542/peds.2015-0129.
- Hüppi, P. S.; Warfield, S.; Kikinis, R.; Barnes, P. D.; Zientara, G. P.; Jolesz, F. A. et al. (1998): Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. In: *Annals of neurology* 43 (2), S. 224–235. DOI: 10.1002/ana.410430213.
- Itabashi, Kazuo; Horiuchi, Takeshi; Kusuda, Satoshi; Kabe, Kazuhiko; Itani, Yasufumi; Nakamura, Takashi et al. (2009): Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. In: *Pediatrics* 123 (2), S. 445–450. DOI: 10.1542/peds.2008-0763.
- Jackson, Rebecca A.; Gibson, Kimberly A.; Wu, Yvonne W.; Croughan, Mary S. (2004): Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. In: *Obstetrics and gynecology* 103 (3), S. 551–563. DOI: 10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51.

- Jaleel, Mambarambath A.; Rosenfeld, Charles R. (2013): Patent ductus arteriosus and intraventricular hemorrhage: a complex association. In: *The Journal of Pediatrics* 163 (1), S. 8–10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.043.
- James, H. E.; Boynton, B. R.; Boynton, C. A.; Merritt, T. A.; Vaucher, Y. E.; Bejar, R. E. (1987): Severe intracranial hemorrhage and hydrocephalus in low-birthweight infants treated with CSF shunts. In: *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 3 (2), S. 110–113. DOI: 10.1007/BF00271136.
- Japan Pediatric Society, Committee of Neonatal Medicine, Sub-committee for the Survey on High Risk Newborns. Studies on the state of care for high risk neonate and neonatal mortality in our country (year 2000) [in Japanese]. *J Jpn Pediatr Soc.*2002;106(4):603–61
- Jensen, Erik A.; Schmidt, Barbara (2014): Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. In: *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 100 (3), S. 145–157. DOI: 10.1002/bdra.23235.
- Jeschke, Elke; Biermann, Alexandra; Günster, Christian; Böhler, Thomas; Heller, Günther; Hummler, Helmut D.; Bühner, Christoph (2016): Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. In: *Frontiers in pediatrics* 4, S. 23. DOI: 10.3389/fped.2016.00023.
- Jobe, A. H.; Bancalari, E. (2001): Bronchopulmonary dysplasia. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 163 (7), S. 1723–1729. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
- Johannsen, Janaina Kristina Isabel; Vochem, Matthias; Neuberger, Patrick (2017): Verhindert eine höhere Raumtemperatur im Erstversorgungsraum die Auskühlung von Frühgeborenen unter 1500 g? In: *Z Geburtshilfe Neonatol* 221 (5), S. 235–240. DOI: 10.1055/s-0043-118809.
- Johnson, Samantha; Fawke, Joe; Hennessy, Enid; Rowell, Vicky; Thomas, Sue; Wolke, Dieter; Marlow, Neil (2009): Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. In: *Pediatrics* 124 (2), e249-57. DOI: 10.1542/peds.2008-3743.
- Jorch, Gerhard; Arenz, Stephan (2010): Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen ; 187 Tabellen. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-85528>.
- Jordan, Isabelle M.; Robert, Annie; Francart, Julie; Sann, Leon; Putet, Guy (2005): Growth in extremely low birth weight infants up to three years. In: *Biology of the neonate* 88 (1), S. 57–65. DOI: 10.1159/000084701.
- Kabra, Nandkishor S.; Schmidt, Barbara; Roberts, Robin S.; Doyle, Lex W.; Papile, Luann; Fanaroff, Avroy (2007): Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. In: *The Journal of Pediatrics* 150 (3), 229-34, 234.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.11.039.
- Kadri, Hassan; Mawla, Alhakam A.; Kazah, Jehad (2006): The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. In: *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 22 (9), S. 1086–1090. DOI: 10.1007/s00381-006-0050-6.

- Kair, Laura R.; Leonard, Douglas T.; Anderson, JoDee M. (2012): Bronchopulmonary dysplasia. In: *Pediatrics in review* 33 (6), 255-63; quiz 263-4. DOI: 10.1542/pir.33-6-255.
- Khwaja, O.; Volpe, J. J. (2008): Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 93 (2), F153-61. DOI: 10.1136/adc.2006.108837.
- Kinsella, John P.; Greenough, Anne; Abman, Steven H. (2006): Bronchopulmonary dysplasia. In: *Lancet (London, England)* 367 (9520), S. 1421–1431. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68615-7.
- Kitchen, William H. (1992): Very Low Birth Weight and Growth to Age 8 Years. In: *Am J Dis Child* 146 (1), S. 40. DOI: 10.1001/archpedi.1992.02160130042019.
- Koch, Josh; Hensley, Gaynelle; Roy, Lonnie; Brown, Shannon; Ramaciotti, Claudio; Rosenfeld, Charles R. (2006): Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. In: *Pediatrics* 117 (4), S. 1113–1121. DOI: 10.1542/peds.2005-1528.
- Kwinta, Przemko; Jagła, Mateusz; Grudzień, Andrzej; Klimek, Małgorzata; Zasada, Magdalena; Pietrzyk, Jacek Jozef (2013): From a regional cohort of extremely low birth weight infants: cardiac function at the age of 7 years. In: *NEO* 103 (4), S. 287–292. DOI: 10.1159/000348251.
- Larroque, B.; Bréart, G.; Kaminski, M.; Dehan, M.; André, M.; Burguet, A. et al. (2004): Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 89 (2), F139-44.
- Laughon, Matthew M.; Smith, P. Brian; Bose, Carl (2009): Prevention of bronchopulmonary dysplasia. In: *Seminars in fetal & neonatal medicine* 14 (6), S. 374–382. DOI: 10.1016/j.siny.2009.08.002.
- Linderkamp, O.; Ruef, P.; Brenner, B.; Gulbins, E.; Lang, F. (1998): Passive deformability of mature, immature, and active neutrophils in healthy and septicemic neonates. In: *Pediatric research* 44 (6), S. 946–950. DOI: 10.1203/00006450-199812000-00021.
- Linderkamp, Otwin; Janus, Ludwig; Linder, Rupert; Skoruppa, Dagmar Beate (2009): Entwicklungsschritte des fetalen Gehirns. In: *International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine*, 21(1/2), S. 91–105. 2009.
- Lista, Gianluca; Meneghin, Fabio; Bresesti, Ilia; Cavigioli, Francesco (2017): Nutritional problems of children with bronchopulmonary dysplasia after hospital discharge. In: *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics* 39 (4), S. 183. DOI: 10.4081/pmc.2017.183.
- Longo, Stefania; Bollani, Lina; Decembrino, Lidia; Di Comite, Amelia; Angelini, Mauro; Stronati, M. (2013): Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 26 (3), S. 222–225. DOI: 10.3109/14767058.2012.715006.
- Luig, Melissa; Lui, Kei (2005): Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. In: *Journal of paediatrics and child health* 41 (4), S. 174–179. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00583.x.

- Macha, Thorsten; Petermann, Franz (2015): Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition – Deutsche Fassung. In: *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 63 (2), S. 139–143. DOI: 10.1024/1661-4747/a000232.
- Maciejewski, E.; Hamon, I.; Fresson, J.; Hascoet, J-M (2016): Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 36 (8), S. 670–675. DOI: 10.1038/jp.2016.48.
- Maier, Rolf F. (2005): Persisting Ductus Arteriosus and Intraventricular Hemorrhage. In: Michael Obladen und Petra Koehne (Hg.): Interventions for persisting ductus arteriosus in the preterm infant, Bd. 180. Heidelberg: Springer Medizin, S. 35–38.
- Mank, Arenda; van Zanten, Henriëtte A.; Meyer, Michael P.; Pauws, Steffen; Lopriore, Enrico; Te Pas, Arjan B. (2016): Hypothermia in Preterm Infants in the First Hours after Birth: Occurrence, Course and Risk Factors. In: *PloS one* 11 (11), e0164817. DOI: 10.1371/journal.pone.0164817.
- McMillan, Julia A.; Oski, Frank A. (2006): Oski's pediatrics. Principles & practice. Motil et. al. (page 389-397). 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Online verfügbar unter [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=book-text&NEWS=N&DF=bookdb&AN=00140040/4th_Edition/4&XPATH=/PG\(0\)](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=book-text&NEWS=N&DF=bookdb&AN=00140040/4th_Edition/4&XPATH=/PG(0)).
- Meadow, William; Lee, Grace; Lin, Kathy; Lantos, John (2004): Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. In: *Pediatrics* 113 (5), S. 1223–1229.
- Mehler, Katrin; Oberthuer, André; Keller, Titus; Becker, Ingrid; Valter, Markus; Roth, Bernhard; Kribs, Angela (2016): Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. In: *JAMA pediatrics* 170 (7), S. 671–677. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0207.
- Mitsiakos, G.; Papageorgiou, A. (2016): Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. In: *Hippokratia* 20 (2), S. 121–126.
- Monset-Couchard, M.; Bethmann, O. de (2000): Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1,000 g at birth. In: *Biology of the neonate* 78 (3), S. 161–167. DOI: 10.1159/000014265.
- Morgan, Colin; McGowan, Patrick; Herwitker, Shakeel; Hart, Anna E.; Turner, Mark A. (2014): Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. In: *Pediatrics* 133 (1), e120-8. DOI: 10.1542/peds.2013-2207.
- Morioka, Ichiro; Morikawa, Satoru; Miwa, Akihiro; Minami, Hirotaka; Yoshii, Katsuhiko; Kugo, Masaaki et al. (2012): Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006-2008. In: *Neonatology* 102 (1), S. 75–80. DOI: 10.1159/000337833.
- Morse, Steven B.; Wu, Samuel S.; Ma, Changxing; Ariet, Mario; Resnick, Michael; Roth, Jeffrey (2006): Racial and gender differences in the viability of extremely low birth weight infants: a population-based study. In: *Pediatrics* 117 (1), e106-12. DOI: 10.1542/peds.2005-1286.
- Msall, M. E.; Phelps, D. L.; DiGaudio, K. M.; Dobson, V.; Tung, B.; McClead, R. E. et al. (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. In: *Pediatrics* 106 (5), S. 998–1005. DOI: 10.1542/peds.106.5.998.

- Natalucci, G. (2010): Langzeitentwicklung des späten Frühgeborenen. *Pädiatrie*; 3/10: 14-16.
- Natarajan, Girija; Pappas, Athina; Shankaran, Seetha; Kendrick, Douglas E.; Das, Abhik; Higgins, Rosemary D. et al. (2012): Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. In: *Early human development* 88 (7), S. 509–515. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.12.013.
- Neu, Josef; Mshvildadze, Maka; Mai, Volker (2008): A roadmap for understanding and preventing necrotizing enterocolitis. In: *Current gastroenterology reports* 10 (5), S. 450–457.
- Ngo, Samantha; Profit, Jochen; Gould, Jeffrey B.; Lee, Henry C. (2017): Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. In: *Pediatrics* 139 (4). DOI: 10.1542/peds.2016-2390.
- Niemarkt, H. J.; Hütten, M. C.; Kramer, Boris W. (2017): Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. In: *NEO* 111 (4), S. 408–414. DOI: 10.1159/000458466.
- Noori, Shahab; McCoy, Michael; Friedlich, Philippe; Bright, Brianna; Gottipati, Venugopal; Seri, Istvan; Sekar, Kris (2009): Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. In: *Pediatrics* 123 (1), e138-44. DOI: 10.1542/peds.2008-2418.
- Nordin, James D.; Kharbanda, Elyse Olshen; Vazquez Benitez, Gabriela; Lipkind, Heather; Vellozzi, Claudia; Destefano, Frank (2014): Maternal influenza vaccine and risks for preterm or small for gestational age birth. In: *The Journal of Pediatrics* 164 (5), 1051-1057.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.037.
- Obladen, Michael; Maier, Rolf F.; Barthlen, Winfried (2006): Neugeborenenintensivmedizin. Evidenz und Erfahrung. 7., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer (Springer E-book Collection).
- O'Connor, Anna R.; Stephenson, Terence; Johnson, Ann; Tobin, Michael J.; Moseley, Merrick J.; Ratib, Sonia et al. (2002): Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. In: *Pediatrics* 109 (1), S. 12–18. DOI: 10.1542/peds.109.1.12.
- Ogawa, Masaki; Matsuda, Yoshio; Kanda, Eriko; Konno, Jun; Mitani, Minoru; Makino, Yasuo; Matsui, Hideo (2013): Survival rate of extremely low birth weight infants and its risk factors: case-control study in Japan. In: *ISRN obstetrics and gynecology* 2013, S. 873563. DOI: 10.1155/2013/873563.
- Olbertz, D.; Voigt, M.; Straube, S.; Michaelsen, S.; Briese, V. (2009): Beziehungen zwischen Apgar-Benotungen, Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht und somatischer Klassifikation der Neugeborenen. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 69 (06), S. 525–532. DOI: 10.1055/s-0029-1185770.
- Palatnik, Anna; Liu, Lilly Y.; Lee, Andy; Yee, Lynn M. (2019): Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation. In: *J Perinatol*. DOI: 10.1038/s41372-019-0395-9.
- Papile, L. A.; Burstein, J.; Burstein, R.; Koffler, H. (1978): Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. In: *The Journal of Pediatrics* 92 (4), S. 529–534.

- Patel, Ravi Mangal (2016): Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. In: *American journal of perinatology* 33 (3), S. 318–328. DOI: 10.1055/s-0035-1571202.
- Patel, Ravi Mangal; Rysavy, Matthew A.; Bell, Edward F.; Tyson, Jon E. (2017): Survival of Infants Born at Perivable Gestational Ages. In: *Clinics in perinatology* 44 (2), S. 287–303. DOI: 10.1016/j.clp.2017.01.009.
- Paul, David A.; Leef, Kathleen H.; Locke, Robert G.; Bartoshesky, Louis; Walrath, Judy; Stefano, John L. (2006): Increasing illness severity in very low birth weight infants over a 9-year period. In: *BMC pediatrics* 6, S. 2. DOI: 10.1186/1471-2431-6-2.
- Pollan, Charlene (2009): Retinopathy of prematurity: an eye toward better outcomes. In: *Neonatal network : NN* 28 (2), S. 93–101. DOI: 10.1891/0730-0832.28.2.93.
- Provis, J. M. (2001): Development of the primate retinal vasculature. In: *Progress in retinal and eye research* 20 (6), S. 799–821.
- Purisch, Stephanie E.; Gyamfi-Bannerman, Cynthia (2017): Epidemiology of preterm birth. In: *Seminars in perinatology* 41 (7), S. 387–391. DOI: 10.1053/j.sem-peri.2017.07.009.
- Randolph, David A.; Nolen, Tracy L.; Ambalavanan, Namasivayam; Carlo, Waldemar A.; Peralta-Carcelen, Myriam; Das, Abhik et al. (2014): Outcomes of extremely low birthweight infants with acidosis at birth. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 99 (4), F263-8. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304179.
- Richards, Justin; Johnson, Alice; Fox, Grenville; Campbell, Morag (2009): A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. In: *Pediatrics* 124 (2), e287-93. DOI: 10.1542/peds.2008-2232.
- Rivera, José Carlos; Sapiéha, Przemyslaw; Joyal, Jean-Sébastien; Duhamel, François; Shao, Zhuo; Sitaras, Nicholas et al. (2011): Understanding Retinopathy of Prematurity: Update on Pathogenesis. In: *NEO* 100 (4), S. 343–353. DOI: 10.1159/000330174.
- Rodriguez, Ricardo J. (2003): Management of respiratory distress syndrome: an update. In: *Respiratory care* 48 (3), 279-86; discussion 286-7.
- Rosenbaum, Peter; Paneth, Nigel; Leviton, Alan; Goldstein, Murray; Bax, Martin; Damiano, Diane et al. (2007): A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. In: *Developmental medicine and child neurology. Supplement* 109, S. 8–14.
- Ross, Gail; Lipper, Evelyn G.; Auld, Peter A.M. (1990): Growth achievement of very low birth weight premature children at school age. In: *The Journal of Pediatrics* 117 (2), S. 307–309. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80552-9.
- Ruiter, Selma A. J.; Spelberg, Henk C. Lutje; van der Meulen, Bieuwe F.; Nakken, Han (2008): The BSID-II-NL: construction, standardisation, and instrumental utility. In: *NEJP* 64 (1), S. 15–40. DOI: 10.1007/BF03076405.
- Saigal, Saroj; Stoskopf, Barbara; Streiner, David; Paneth, Nigel; Pinelli, Janet; Boyle, Michael (2006): Growth Trajectories of Extremely Low Birth Weight Infants From Birth to Young Adulthood: A Longitudinal, Population-Based Study. In: *Pediatric research* 60 (6), S. 751. DOI: 10.1203/01.pdr.0000246201.93662.8e.
- Schindler, Tim; Koller-Smith, Louise; Lui, Kei; Bajuk, Barbara; Bolisetty, Srinivas (2017): Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care

units: a population-based retrospective cohort study. In: *BMC pediatrics* 17 (1), S. 59. DOI: 10.1186/s12887-017-0810-3.

Schmidt, Barbara; Asztalos, Elizabeth V.; Roberts, Robin S.; Robertson, Charlene M. T.; Sauve, Reginald S.; Whitfield, Michael F. (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. In: *JAMA* 289 (9), S. 1124–1129.

Schmidt, Barbara; Davis, Peter G.; Asztalos, Elizabeth V.; Solimano, Alfonso; Roberts, Robin S. (2014): Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. In: *JAMA* 311 (5), S. 523–525. DOI: 10.1001/jama.2013.282153.

Schulzke, Sven M.; Deshpande, Girish C.; Patole, Sanjay K. (2007): Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 161 (6), S. 583–590. DOI: 10.1001/archpedi.161.6.583.

Serenius, Fredrik; Källén, Karin; Blennow, Mats; Ewald, Uwe; Fellman, Vineta; Holmström, Gerd et al. (2013): Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. In: *JAMA* 309 (17), S. 1810–1820. DOI: 10.1001/jama.2013.3786.

Shah, Divyen K.; Doyle, Lex W.; Anderson, Peter J.; Bear, Merylyn; Daley, Andrew J.; Hunt, Rod W.; Inder, Terrie E. (2008): Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. In: *The Journal of Pediatrics* 153 (2), 170-5, 175.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.02.033.

Shah, Prakesh S.; Wong, Kit Y.; Merko, Susan; Bishara, Roshine; Dunn, Michael; Asztalos, Elizabeth; Darling, Pauline B. (2006): Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. In: *Journal of perinatal medicine* 34 (6), S. 484–489. DOI: 10.1515/JPM.2006.094.

Shah, T. A.; Meinzen-Derr, J.; Gratton, T.; Steichen, J.; Donovan, E. F.; Yolton, K. et al. (2012): Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. In: *J Perinatol* 32 (7), S. 552–558. DOI: 10.1038/jp.2011.176.

Shane, Andi L.; Sánchez, Pablo J.; Stoll, Barbara J. (2017): Neonatal sepsis. In: *Lancet (London, England)* 390 (10104), S. 1770–1780. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.

Shang, Qing; Ma, Cai-Yun; Lv, Nan; Lv, Zhong-Li; Yan, Yi-Bing; Wu, Zhi-Rong et al. (2015): Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. In: *Experimental and therapeutic medicine* 9 (4), S. 1336–1344. DOI: 10.3892/etm.2015.2222.

Shankaran, Seetha; Fanaroff, Avroy A.; Wright, Linda L.; Stevenson, David K.; Donovan, Edward F.; Ehrenkranz, Richard A. et al. (2002): Risk factors for early death among extremely low-birth-weight infants. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186 (4), S. 796–802. DOI: 10.1067/mob.2002.121652.

Sharma, Deepak; Shastri, Sweta; Sharma, Pradeep (2016): Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. In: *Clinical medicine insights. Pediatrics* 10, S. 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070.

Sherlock, R. L.; Anderson, P. J.; Doyle, L. W. (2005): Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. In: *Early human development* 81 (11), S. 909–916. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2005.07.007.

Shim, So-Yeon; Cho, Su Jin; Kong, Kyoung Ae; Park, Eun Ae (2017): Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 6161. DOI: 10.1038/s41598-017-06490-8.

Shimada, Senji; Kasai, Takeo; Hoshi, Atsuki; Murata, Atsushi; Chida, Shoichi (2003): Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. In: *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 45 (3), S. 255–262. DOI: 10.1046/j.1442-200X.2003.01713.x.

Shulhan, Jocelyn; Dicken, Bryan; Hartling, Lisa; Larsen, Bodil Mk (2017): Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. In: *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 8 (1), S. 80–91. DOI: 10.3945/an.116.013193.

Sicard, Mélanie; Nusinovici, Simon; Hanf, Matthieu; Muller, Jean-Baptiste; Guellec, Isabelle; Ancel, Pierre-Yves et al. (2017): Fetal and Postnatal Head Circumference Growth: Synergetic Factors for Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age for Preterm Infants. In: *NEO* 112 (2), S. 122–129. DOI: 10.1159/000464272.

Sices, Laura; Wilson-Costello, Deanne; Minich, Nori; Friedman, Harriet; Hack, Maureen (2007): Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. In: *Paediatrics & Child Health* 12 (1), S. 22–28.

Simon, Leslie V.; Bragg, Bradley N. (2018): StatPearls. APGAR Score. Treasure Island (FL).

Singer, Lynn; Yamashita, Toyoko; Lilien, Lawrence; Collin, Marc; Baley, Jill (1997): A Longitudinal Study of Developmental Outcome of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight. In: *Pediatrics* 100 (6), S. 987–993.

Sirch, Melanie; Poryo, Martin; Butte, Mona; Lindner, Ulrike; Gortner, Ludwig; Zemlin, Michael et al. (2019): Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g: eine systematische Zentrumsanalyse und Vergleich mit publizierten Leitlinien. In: *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 169 (3-4), S. 71–81. DOI: 10.1007/s10354-017-0602-2.

Sisk, Paula M.; Lambeth, Tinisha M.; Rojas, Mario A.; Lightbourne, Teisha; Barahona, Maria; Anthony, Evelyn; Auringer, Sam T. (2017): Necrotizing Enterocolitis and Growth in Preterm Infants Fed Predominantly Maternal Milk, Pasteurized Donor Milk, or Preterm Formula: A Retrospective Study. In: *American journal of perinatology* 34 (7), S. 676–683. DOI: 10.1055/s-0036-1597326.

Smid, Marcela C.; Stringer, Elizabeth M.; Stringer, Jeffrey S. A. (2016): A Worldwide Epidemic: The Problem and Challenges of Preterm Birth in Low- and Middle-Income Countries. In: *American journal of perinatology* 33 (3), S. 276–289. DOI: 10.1055/s-0035-1571199.

Smith, Devin D.; Sagaram, Deepika; Miller, Russell; Gyamfi-Bannerman, Cynthia (2018): Risk of cerebral palsy by gestational age among pregnancies at-risk for preterm birth. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania*

Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, S. 1–5. DOI: 10.1080/14767058.2018.1536745.

Smith, Lucia J.; McKay, Karen O.; van Asperen, Peter P.; Selvadurai, Hiran; Fitzgerald, Dominic A. (2010): Normal development of the lung and premature birth. In: *Paediatric respiratory reviews* 11 (3), S. 135–142. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.12.006.

Sonntag, J.; Grimmer, I.; Scholz, T.; Metzke, B.; Wit, J.; Obladen, M. (2000): Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. In: *Acta Paediatrica* 89 (5), S. 528–532.

Spillane, Nicole T.; Zamudio, Stacy; Alvarez-Perez, Jesus; Andrews, Tracy; Nyirenda, Themba; Alvarez, Manuel; Al-Khan, Abdulla (2018): Increased incidence of respiratory distress syndrome in neonates of mothers with abnormally invasive placentation. In: *PloS one* 13 (7), e0201266. DOI: 10.1371/journal.pone.0201266.

Stensvold, Hans Jorgen; Klingenberg, Claus; Stoen, Ragnhild; Moster, Dag; Braekke, Kristin; Guthe, Hans Jorgen et al. (2017): Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. In: *Pediatrics* 139 (3). DOI: 10.1542/peds.2016-1821.

Steward, Deborah K.; Pridham, Karen F. (2002): Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. In: *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN* 31 (1), S. 57–65.

Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie; Fanaroff, Avroy A.; Wright, Linda L.; Carlo, Waldemar A.; Ehrenkranz, Richard A. et al. (2002): Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. In: *Pediatrics* 110 (2 Pt 1), S. 285–291.

Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie (2003): Infections in VLBW infants: studies from the NICHD neonatal research network. In: *Seminars in perinatology* 27 (4), S. 293–301. DOI: 10.1016/S0146-0005(03)00046-6.

Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Adams-Chapman, Ira; Fanaroff, Avroy A.; Hintz, Susan R.; Vohr, Betty; Higgins, Rosemary D. (2004): Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. In: *JAMA* 292 (19), S. 2357–2365. DOI: 10.1001/jama.292.19.2357.

Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Bell, Edward F.; Shankaran, Seetha; Laptook, Abbot R.; Walsh, Michele C. et al. (2010): Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. In: *Pediatrics* 126 (3), S. 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959.

Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Sánchez, Pablo J.; Faix, Roger G.; Poindexter, Brenda B.; van Meurs, Krisa P. et al. (2011): Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. In: *Pediatrics* 127 (5), S. 817–826. DOI: 10.1542/peds.2010-2217.

Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Bell, Edward F.; Walsh, Michele C.; Carlo, Waldemar A.; Shankaran, Seetha et al. (2015): Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. In: *JAMA* 314 (10), S. 1039–1051. DOI: 10.1001/jama.2015.10244.

Strauss, Alexander (2006): *Geburtshilfe Basics*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-33769-5>.

Sweet, David G.; Carnielli, Virgilio; Greisen, Gorm; Hallman, Mikko; Ozek, Eren; Plavka, Richard et al. (2010): European consensus guidelines on the management of

neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. In: *Neonatology* 97 (4), S. 402–417. DOI: 10.1159/000297773.

Tan, Zachary; Chong, CheeFoong; Darlow, Brian; Dai, Shuan (2015): Visual impairment due to retinopathy of prematurity (ROP) in New Zealand: a 22-year review. In: *The British journal of ophthalmology* 99 (6), S. 801–806. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305913.

Taylor, Sarah N.; Basile, Laura A.; Ebeling, Myla; Wagner, Carol L. (2009): Intestinal permeability in preterm infants by feeding type: mother's milk versus formula. In: *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 4 (1), S. 11–15. DOI: 10.1089/bfm.2008.0114.

Thébaud, Bernard; Goss, Kara N.; Laughon, Matthew; Whitsett, Jeffrey A.; Abman, Steven H.; Steinhorn, Robin H. et al. (2019): Bronchopulmonary dysplasia. In: *Nature reviews. Disease primers* 5 (1), S. 78. DOI: 10.1038/s41572-019-0127-7.

The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. (1984). An international classification of retinopathy of prematurity. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 102 (8), S. 1130–1134.

Tortorolo, G.; Luciano, R.; Papacci, P.; Tonelli, T. (1999): Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. In: *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 15 (11-12), S. 652–661. DOI: 10.1007/s003810050454.

Tremblay, L.; Valenza, F.; Ribeiro, S. P.; Li, J.; Slutsky, A. S. (1997): Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. In: *The Journal of clinical investigation* 99 (5), S. 944–952. DOI: 10.1172/JCI119259.

Trotter, A.; Pohlandt, F. (2010): Aktuelle Ergebnisqualität der Versorgung von Frühgeborenen <1500 g Geburtsgewicht als Grundlage für eine Regionalisierung der Risikogeburten. In: *Z Geburtshilfe Neonatol* 214 (2), S. 55–61. DOI: 10.1055/s-0030-1249640.

Valcamonico, A.; Accorsi, P.; Sanzeni, C.; Martelli, P.; La Boria, P.; Cavazza, A.; Frusca, T. (2007): Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 20 (6), S. 465–471. DOI: 10.1080/14767050701398413.

Vohr, Betty R.; Wright, L. L.; Dusick, A. M.; Mele, L.; Verter, J.; Steichen, J. J. et al. (2000): Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. In: *Pediatrics* 105 (6), S. 1216–1226.

Vohr, Betty R.; Wright, Linda L.; Poole, W. Kenneth; McDonald, Scott A. (2005): Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. In: *Pediatrics* 116 (3), S. 635–643. DOI: 10.1542/peds.2004-2247.

Voigt, M.; Fusch, C.; Olbertz, D.; Hartmann, K.; Rochow, N.; Renken, C.; Schneider, K. (2006): Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. In: *Geburtsh Frauenheilk* 66 (10), S. 956–970. DOI: 10.1055/s-2006-924458.

- Volpe, Joseph J. (2001): Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. In: *Pediatric research* 50 (5), S. 553. DOI: 10.1203/00006450-200111000-00003.
- Volpe, Joseph J. (2003): Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. In: *Pediatrics* 112 (1 Pt 1), S. 176–180.
- Volpe, Joseph J. (2009): Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. In: *The Lancet Neurology* 8 (1), S. 110–124. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
- Voss, Wolfgang; Hobbiebrunken, Elke; Ungermann, Uta; Wagner, Michael; Damm, Gabriele (2016): The Development of Extremely Premature Infants. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (51-52), S. 871–878. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0871.
- Wang, Jingyun; Spencer, Rand; Leffler, Joel N.; Birch, Eileen E. (2012): Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (2), S. 330–339. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318219e685.
- Waugh, N. R. (1996): Screening for diabetic retinopathy. True costs are different from those given in paper. In: *BMJ : British Medical Journal* 312 (7047), S. 1670–1671.
- Weichert, A.; Weichert, T. M.; Bergmann, R. L.; Henrich, W.; Kalache, K. D.; Richter, R. et al. (2015): Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 75 (8), S. 819–826. DOI: 10.1055/s-0035-1557817.
- Willems, Rhea; Krych, Lukasz; Rybicki, Verena; Jiang, Pingping; Sangild, Per T.; Shen, René L. et al. (2015): Introducing enteral feeding induces intestinal subclinical inflammation and respective chromatin changes in preterm pigs. In: *Epigenomics* 7 (4), S. 553–565. DOI: 10.2217/epi.15.13.
- Williams B, Mancina G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi McBurney M, Clement DL, Coca A, DeSimone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, De Backer G, Heagerty 22 Der Kardiologe 1 · 2019 AM et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 39:3021–310
- Wilson-Costello, Deanne; Friedman, Harriet; Minich, Nori; Siner, Bonnie; Taylor, Gerry; Schluchter, Mark; Hack, Maureen (2007): Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. In: *Pediatrics* 119 (1), S. 37–45. DOI: 10.1542/peds.2006-1416.
- Wit, Jan; Boersma, Bart (2003): Catch-up growth: Definition, mechanism, and models. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 15 Suppl 5.
- Wood, N.; Costeloe, K.; Gibson, A.; Hennessy, E.; Marlow, N.; Wilkinson, A.; t, for (2005): The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 90 (2), F134-40. DOI: 10.1136/adc.2004.052407.
- World Health Organization (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization, Geneva.

- World Health Organization (2005). The World Health Report 2005—make every mother and child count, https://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf?ua=1.
- World Health Organization (2010). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization, Geneva.
- Wright, Charlotte M. (2005): Growth charts for babies. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 330 (7505), S. 1399–1400. DOI: 10.1136/bmj.330.7505.1399.
- Wynn, James L. (2016): Defining neonatal sepsis. In: *Current opinion in pediatrics* 28 (2), S. 135–140. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000315.
- Xu, Yan-Ping (2016): Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Born at Less Than 32 Weeks Gestation. In: *Global pediatric health* 3, 2333794X16668773. DOI: 10.1177/2333794X16668773.
- Yee, Wendy H.; Soraisham, Amuchou Singh; Shah, Vibhuti S.; Aziz, Khalid; Yoon, Woojin; Lee, Shoo K. (2012): Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. In: *Pediatrics* 129 (2), e298-304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022.
- Yi, You Gyoung; Sung, In Young; Yuk, Jin Sook (2018): Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. In: *Annals of rehabilitation medicine* 42 (2), S. 313–320. DOI: 10.5535/arm.2018.42.2.313.
- Younge, Noelle E.; Newgard, Christopher B.; Cotten, C. Michael; Goldberg, Ronald N.; Muehlbauer, Michael J.; Bain, James R. et al. (2019): Disrupted Maturation of the Microbiota and Metabolome among Extremely Preterm Infants with Postnatal Growth Failure. In: *Scientific reports* 9 (1), S. 8167. DOI: 10.1038/s41598-019-44547-y.
- Zeitlin, J.; Szamotulska, K.; Drewniak, N.; Mohangoo, A. D.; Chalmers, J.; Sakkeus, L. et al. (2013): Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 120 (11), S. 1356–1365. DOI: 10.1111/1471-0528.12281.
- Zellner, K.; Kromeyer-Hauschild, Katrin (2000): Somatische Entwicklung von sehr untergewichtig (<1500 g) bzw. sehr unreif (<32 SSW) geborenen Kindern. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 148 (2), S. 131–137. DOI: 10.1007/s001120050024.
- Zeve, Daniel; Regelman, Molly O.; Holzman, Ian R.; Rapaport, Robert (2016): Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. In: *Hormone research in paediatrics* 86 (5), S. 357–360. DOI: 10.1159/000449275.
- Zin, Andrea; Gole, Glen A. (2013): Retinopathy of prematurity-incidence today. In: *Clinics in perinatology* 40 (2), S. 185–200. DOI: 10.1016/j.clp.2013.02.001.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter für die gute Betreuung, die Überlassung des vorliegenden Themas, ihre aufgebrachte Geduld und die stetige Motivation zum wissenschaftlichen Arbeiten. Ihr großes Engagement als Doktormutter, ihre Hilfe und die freundliche Unterstützung trugen wesentlich zur Fertigstellung dieser Dissertation bei.

Ich möchte mich weiterhin bei allen an dieser Studie beteiligten Frühgeborenen und deren Eltern bedanken, ohne die das Zustandekommen dieser Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke auch all meinen Freunden und Bekannten für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit, ihr Korrekturlesen und jegliche emotionale oder psychische Unterstützung.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation emotional stets begleitet und unterstützt hat. Vor allem danke ich meinen Eltern, die mir durch ihre Erziehung und Prägung erst ermöglicht haben, die von mir gewählte akademische Laufbahn einzuschlagen. Ich schätze ihre elterliche Fürsorge und die emotionale, psychische und finanzielle Unterstützung in den letzten Jahrzehnten sehr und widme ihnen aus diesem Grund diese Arbeit.