

Aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes

in Homburg

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

**Retrospektive Datenanalyse zum Einfluss eines „Small for Gestational Age-Status“ auf die Mortalität und Morbidität extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht bis maximal 750 Gramm**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes in Homburg

verfasst von Sebastian Josef Eugen Maas

geboren am 04.02.1983 in Völklingen

Saarbrücken 2020

Tag der Promotion: 17.11.2020

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sascha Meyer

Prof. Dr. med. Erich Solomayer

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
Abstract.....	3
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Thematische Einführung.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Die Frühgeburtlichkeit.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Komplikationen des Frühgeborenen .....</b>	<b>7</b>
2.3.1 Respirationstrakt.....	7
2.3.1.1 Lungenreifeinduktion, das Atemnotsyndrom (RDS) und Surfactant .....	7
2.3.1.2 Pneumothorax.....	10
2.3.1.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) .....	12
2.3.1.4 Heimsauerstoff.....	14
2.3.1.5 Heimmonitorversorgung.....	15
2.3.2 Zentralnervöses und sensorisches System .....	16
2.3.2.1 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH).....	16
2.3.2.2 Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung, Hydrozephalus und Shunt-Versorgung ..	19
2.3.2.3 Neonatale Krampfanfälle .....	21
2.3.2.4 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) .....	22
2.3.2.5 Retinopathia praematurorum (ROP).....	25
2.3.2.6 Hörscreening.....	28
2.3.3 Gastrointestinaltrakt.....	29
2.3.3.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und fokale intestinale Perforation (FIP).....	29
2.3.4 Neonatale Sepsis.....	34
<b>2.4 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und „Small for Gestational Age-     Staus“ (SGA) .....</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Perinatale Daten.....</b>	<b>37</b>
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Studienkollektiv .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Daten und Zielvariablen .....</b>	<b>39</b>
3.2.1 Kindliche Daten.....	39
3.2.2 Mütterliche Daten.....	42
3.2.3 Gruppeneinteilung .....	43
<b>3.3 Statistische Erfassung und Methodik.....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Ethikkommission .....</b>	<b>44</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1 Gesamtkollektiv und Differenzierung non-SGA vs. SGA .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2 Mortalität.....</b>	<b>52</b>

<b>4.3 Morbiditäten .....</b>	<b>54</b>
4.3.1 Respirationstrakt.....	54
4.3.2 Zentralnervöses und sensorisches System .....	57
4.3.3 Gastrointestinaltrakt.....	64
4.3.4 Neonatale Sepsis.....	65
<b>4.4 Übersicht aller dokumentierten Morbiditäten der Vergleichsgruppen non-SGA     vs. SGA .....</b>	<b>66</b>
<b>4.5 Übersicht - Anzahl Hauptmorbiditäten bei Entlassung.....</b>	<b>67</b>
<b>4.6 Regressionsanalyse .....</b>	<b>68</b>
4.6.1 Univariate Regression .....	68
4.6.2 Multiple Regression .....	69
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>70</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>96</b>
7.1 Abbildungen.....	96
7.2 Tabellen .....	97
<b>8 Publikation.....</b>	<b>98</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>98</b>
<b>10 Anhang.....</b>	<b>99</b>
10.1 Lebenslauf.....	99
10.2 Bescheid Ethikkommission .....	101

## Abkürzungsverzeichnis

aEEG	amplitudenintegrierte Enzephalografie
ABS	Apnoe-Bradykardie-Syndrom
AGA	appropriate for gestational age
βHCG	Beta humanes Choriongonadotropin
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CTG	cardiotocography
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
EEG	Elektroenzephalografie
FG	Frühgeborenes
FIP	fokale intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ICH	intracranial hemorrhage
Il-6	Interleukin-6
IUGR	intrauterine growth restriction
IVH	intraventriculäre Hämorrhagie
LT	Lebenstag
NEC	necrotizing enterocolitis
NICU	neonatal intensive care unit
NIV	non-invasive ventilation
Ns-pH	Nabelschnur-pH
PHVD	post-hemorrhagic ventricular dilatation
p. m.	post menstruationem
PVL	periventriculäre Leukomalazie
ROP	Retinopathia praematurorum
SGA	small for gestational age

SIP	singuläre intestinale Perforation
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization
Z. n.	Zustand nach

# 1 Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung:

Die Frühgeburtlichkeit stellt trotz aller Verbesserungen der intensivmedizinischen Versorgung bis heute einen bedeutenden Risikofaktor für die neonatale Sterblichkeit sowie für relevante Morbiditäten dar. Uneinigkeit besteht allerdings darüber, welchen Einfluss ein SGA-Status („small for gestational age“; Geburtsgewicht < 10. Perzentile) auf das Überleben und die kurz- und längerfristigen Morbiditäten dieser besonders vulnerablen Risikogruppe hat.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einem Kollektiv aus ELBW- (extremely low birth weight) Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq 750$  Gramm (g) den Einfluss des SGA-Status auf die Mortalität und die häufigsten Morbiditäten zu prüfen.

## Material und Methodik:

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse aller Frühgeborenen durchgeführt, die während des Studienzeitraums (01/2005–12/2017) mit einem Geburtsgewicht  $\leq 750$  Gramm (g) an der Universitätskinderklinik in Homburg/Saar geboren wurden.

## Ergebnisse:

Es wurden 183 Kinder in die Studie eingeschlossen. 103 (56.3%) hatten einen non-SGA-Status (mittleres Gestationsalter 25+1 SSW  $\pm 9.9$  Tage, mittleres Geburtsgewicht 662.6 Gramm  $\pm 75.2$ ), und 80 (43.7%) einen SGA-Status (mittleres Gestationsalter 26+6 SSW  $\pm 14.0$  Tage, mittleres Geburtsgewicht 543.9 Gramm  $\pm 114.7$ ). Die Mortalität lag bei 24.1% (non-SGA: 30/103 (29.1%), SGA: 14/80 (17.5%);  $p = 0.08$ ).

Die univariate logistische Regressionsanalyse zeigte einen signifikant protektiven Effekt des SGA-Status bezüglich des Auftretens eines Pneumothorax (OR 0.28, 95%-CI [0.11–0.69]), einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH  $\geq$  Grad 3) (OR 0.38; 95%-CI [0.15–0.67]) sowie auf das Auftreten von Krampfanfällen (OR 0.09, 95%-CI [0.01–0.76]). Eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC  $\geq 2a$ ) trat nur bei SGA-Neonaten auf ( $p = 0.024$ ).

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich für den SGA-Status ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Retinopathia praematurorum (ROP  $\geq$  Stadium 3) (OR 2.87, 95%-CI [1.14–7.23]) und für die Notwendigkeit einer Heimmonitorüberwachung (OR 2.38, 95%-CI [1.05–5.41]). Für alle anderen untersuchten Hauptmorbiditäten (intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH  $\geq$  Grad 3), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), fokale intestinale Perforation (FIP) und Sepsis) ebenso für die Mortalitätsrate konnte kein signifikanter Einfluss des SGA-Status nachgewiesen

werden. Allerdings ließen sich einige organspezifische Muster erkennen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

**Fazit:**

Der SGA-Status („small for gestational age“; Geburtsgewicht < 10. Perzentile) erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Retinopathia praematurorum (ROP  $\geq$  Stadium 3) und der Notwendigkeit einer Heimmonitorüberwachung signifikant. Bei allen anderen Morbiditäten sowie für die Sterblichkeitsrate konnte kein signifikanter Effekt des SGA-Status nachgewiesen werden. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen dieser Ergebnisse werden zukünftig genauer untersucht werden müssen.

## Abstract

### Background and study purpose:

Despite all improvements in intensive care, preterm birth is still a significant risk factor for neonatal mortality and the development of severe morbidity. Controversy exists regarding the impact of small for gestational age (SGA = birth weight < 10<sup>th</sup> percentile) status on mortality and major morbidities.

The aim of this study was to assess the effects of SGA on mortality and major morbidities in  $\leq 750$  gram (g) neonates.

### Methods and patients:

Retrospective (01/2005–12/2017) single center study at a tertiary NICU (University Children's Hospital of Saarland, Germany).

### Results:

183 infants were enrolled. 103 (56.3%) were non-SGA (mean gestational age 25+1 weeks  $\pm 9.9$  days, mean birth weight 662.6 gram  $\pm 75.2$ ), and 80 (43.7%) SGA (mean gestational age 26+6 weeks  $\pm 14.0$  days, mean birth weight 543.9 gram  $\pm 114.7$ ). Mortality was 24.1% (non-SGA: 30/103 (29.1%), SGA: 14/80 (17.5%);  $p = 0.08$ ).

Univariable logistic regression analysis revealed a significant protective effect of SGA status on pneumothoraces (OR 0.28, 95%-CI [0.11–0.69]), intraventricular hemorrhage (IVH  $\geq$  Grade 3) (OR 0.38; 95%-CI [0.15–0.67]), and seizures (OR 0.09, 95%-CI [0.01–0.76]), but necrotizing enterocolitis (NEC  $\geq 2a$ ) occurred more frequently in SGA neonates ( $p = 0.024$ ). Multiple logistic regression analysis found SGA status to negatively influence retinopathy of prematurity (ROP  $\geq$  Grade 3) (OR 2.87, 95%-CI [1.14–7.23]) and need for home monitoring (OR 2.38, 95%-CI [1.05–5.41]). Other major morbidities (intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leucomalacia (PVL), bronchopulmonary dysplasia (BPD), focal intestinal perforation (FIP), septicemia) and mortality rates were not significantly affected, but distinct organ-specific patterns were seen.

### Conclusion:

SGA (SGA = birth weight < 10<sup>th</sup> percentile) increased the risk of severe retinopathy of prematurity (ROP  $\geq$  Grade 3) and the need for home monitoring, but other major morbidities as well as mortality rates were not significantly affected. In the future, it will be important to delineate underlying pathophysiological mechanisms that contribute to this pattern.

## 2 Einleitung

### 2.1 Thematische Einführung

Die Frühgeburtlichkeit stellt die häufigste Todesursache von Neugeborenen weltweit dar und trägt zu einer erheblichen Belastung der Gesundheitssysteme bei (Blencowe et al. 2012; Harrison et al. 2016). Verbesserungen in der perinatalen, geburtshilflichen und neonatalen Versorgung haben die Mortalitätsrate insbesondere von sehr unreifen Frühgeborenen deutlich gesenkt (Bader et al. 2010; Horbar et al. 2012; Stoll et al. 2015). Einige Studienergebnisse stellen allerdings diesen Trend der zunehmend besseren Überlebenschancen dieser Hochrisikogruppe infrage (Shah et al. 2012; Berger et al. 2012).

Bedeutsam hierbei ist, dass die wachsende Zahl überlebender, sehr unreifer Frühgeborener zu einer Zunahme der Komplikationsrate im Laufe der intensivmedizinischen Versorgung führt. Einige Daten weisen darauf hin, dass sich die Chancen dieser Kinder auf ein Überleben ohne schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht uneingeschränkt verbessert haben (Fanaroff et al. 2007; Stoelhorst et al. 2005; Ancel et al. 2015).

Zu den Hauptmorbidityäten, von denen insbesondere Frühgeborene betroffen sind, zählen die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die Retinopathia prematurorum (ROP), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) sowie die neonatale Sepsis (Moro et al. 2009; Bassler et al. 2009; Stoll et al. 2010).

Das Auftreten dieser und weiterer Komplikationen hat einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben und die weitere Entwicklung dieser Kinder. Langfristige neurologische Entwicklungsstörungen wie die Ausbildung einer Zerebralparese, kognitive Entwicklungsverzögerungen sowie sensorische Defizite bis hin zu Blind- und Taubheit, aber auch die Chronifizierung pulmonaler Komplikationen können die Folge sein (Saigal et al. 2008; Farooqi et al. 2011; Luu et al. 2009; Cheong et al. 2018; Holsti et al. 2018).

Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen haben sich darüber hinaus mit dem Einfluss des SGA-Status („small for gestational age“) auf das Überleben und das Outcome der Frühgeborenen beschäftigt und eine deutlich höhere Mortalität gegenüber AGA-Neonaten („appropriate for gestational age“) beschrieben (Regev et al. 2003; Bernstein et al. 2000; Sharma et al. 2004).

Umstritten bleibt jedoch der Zusammenhang zwischen einem SGA-Status und dessen Einfluss auf die oben gennanten Morbidityäten. So wiesen Qiu und Kollegen signifikant höhere Inzidenzen für NEC, BPD, ROP und ein Atemnotsyndrom (RDS) für SGA-Kinder

nach (Qiu et al. 2012), wohingegen eine Studie von Bartels et al. in der SGA-Gruppe eine höhere Rate an IVH und PVL sowie einen positiven Effekt bezüglich des Auftretens eines RDS beschrieben (Bartels et al. 2005).

Festzuhalten ist, dass insgesamt nur wenige Ergebnisse zu dem Einfluss eines SGA-Status auf die Mortalität und Morbidität von ELBW-Frühgeborenen (extremely low birth weight) mit einem Geburtsgewicht von  $\leq 750$  Gramm (g) vorliegen.

### Fragestellung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, diese besondere Hochrisikogruppe von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq 750$  Gramm (g) bezüglich ihrer Mortalität und den aufgetretenen Morbiditäten sowie deren Häufigkeitsentwicklung über den Studienzeitraum (01/2005–12/2017) zu erfassen, um anschließend zu prüfen, in wieweit der SGA-Status einen statistisch relevanten Einfluss auf diese Parameter hatte.

## **2.2 Die Frühgeburtlichkeit**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Frühgeburt als ein vorzeitiges Ende der Schwangerschaft mit einer Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.), bzw. einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 260 Tagen p. m. (WHO 1977). Eine weitere Unterteilung dieser frühgeborenen Neonaten erfolgt nach dem Geburtsgewicht (GG) in folgende Gruppen (WHO 2004):

Extrem niedriges Geburtsgewicht	- extremely low birth weight (ELBW):	< 1000g
Sehr niedriges Geburtsgewicht	- very low birth weight (VLBW):	< 1500g
Niedriges Geburtsgewicht	- low birth weight (LBW):	< 2500g

Darüberhinaus lassen sich folgende Untergruppen entsprechend dem errechneten Gestationsalter (GA) bilden (Howson et al. 2012):

Extrem unreifes Frühgeborenes	- extremely preterm:	< 28. SSW
Sehr unreifes Frühgeborenes	- very preterm:	28. – < 32. SSW
Frühgeborenes	- moderate to late preterm:	32. – < 37. SSW

Die durch die Frühgeburtlichkeit bedingten Komplikationen und Langzeitmorbiditäten sind, weltweit gesehen, die Haupttodesursache für Kinder in der Neonatalperiode und die

zweithäufigste Todesursache, nach der Pneumonie, vor dem vollendeten 5. Lebensjahr. Dies bedeutet, dass sich 16% aller Todesursachen in den ersten Lebensjahren und bis zu 35% in der Neonatalperiode auf die Komplikationen einer frühgeburtlichen Entbindung zurückführen lassen (UN IGME 2017).

Schätzungen zufolge lag die Frühgeborenenrate im Jahr 2014 weltweit bei etwa 10.6% (95%-CI: 9.0–12.0). Das bedeutet, dass jährlich etwa 14.84 Millionen (12.65–16.73) Neugeborene vor der vollendeten 37. SSW geboren werden (Chawanpaiboon et al. 2019).

Untersuchungen zur Entwicklung der Frühgeburtlichkeit in Europa haben gezeigt, dass die Zahl der vorzeitigen Entbindungen in den vergangenen Dekaden vielerorts zugenommen hat. Die Ausprägung dieses Anstiegs in den einzelnen Ländern ist jedoch unterschiedlich stark. Für das Jahr 2008 schätzt man die Frühgeborenen-Rate in Europa auf 5.5–11.1% (Zeitlin et al. 2013); auch internationale Untersuchungen bestätigen diesen Trend einer Zunahme der Frühgeburtlichkeit (Blencowe et al. 2012).

Während die meisten europäischen Länder keine Änderungen oder sogar einen Rückgang der Einlingsgeburten verzeichnen, zeigt sich länderübergreifend ein Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften, welche wiederum mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Frühgeburt assoziiert sind (Zeitlin et al. 2013). Eine große europäische Studie zeigte, dass in vielen Ländern über 20% aller Frühgeburten auf eine Mehrlingsschwangerschaft zurückzuführen sind. Die Frühgeborenenrate unter Mehrlingen lag länderspezifisch zwischen 42.2% und 68.4% (Blondel et al. 2006). Darüberhinaus haben sich die Überlebenschancen von frühgeborenen Kindern in den vergangenen Dekaden u. a. durch die Fortschritte der intensivmedizinischen Versorgung, den gestiegenen Einsatz von antenatalen Kortikosteroiden, sowie durch die Errungenschaften der Surfactant-Therapie erheblich verbessert (Bader et al. 2010; Horbar et al. 2012; Stoll et al. 2015).

Diese günstigere Prognose hat die Bewertung des Risikos einer frühgeburtlichen Entbindung im Vergleich zu anderen Schwangerschaftskomplikationen deutlich verschoben. Dies hat dazu beigetragen, dass die Indikation zur vorzeitigen Entbindung wesentlich großzügiger gestellt wird und die Zahl der frühgeborenen Kinder steigt (Goldenberg et al. 2012; Zhang, Kramer 2012; MacDorman et al. 2010).

## 2.3 Komplikationen des Frühgeborenen

### 2.3.1 Respirationstrakt

#### 2.3.1.1 Lungenreifeinduktion, das Atemnotsyndrom (RDS) und Surfactant

Bereits Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts gab es erste Beobachtungen im Tiermodell, die den akzelerierenden Effekt einer pränatalen Glukokortikoidgabe auf die Entwicklung der fetalen Lunge beschrieben (Liggins 1969).

Seither wurde in zahlreichen Untersuchungen gezeigt, dass diese sogenannte Lungenreifeinduktion zu einem verminderten Auftreten eines Atemnotsyndroms sowie einer reduzierten Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei Frühgeborenen führt (Roberts et al. 2017).

In der fetalen Lunge ist etwa nach 23 Schwangerschaftswochen (SSW) erstmals eine Blut-Gas-Grenzfläche nachweisbar. Die Surfactant-produzierenden Typ-II-Alveolozyten reifen unter dem Einfluss verschiedener Hormone wie TSH,  $\beta$ HCG und Kortikosteroiden. Eine pränatale Steroidgabe bewirkt eine Akzeleration der Lungenreifung, indem sie die Typ-II-Vorläuferzellen zur Ausreifung stimuliert und damit eine vorzeitige Surfactantproduktion induziert. In Kombination mit der Möglichkeit einer postpartalen, endotrachealen Surfactantapplikation ist somit auch bei sehr unreifen Frühgeborenen ein Gasaustausch über die entfaltete Lunge möglich (Flemmer 2017).

Zur Behandlung stehen die gut plazentagängigen Glukokortikoide Betamethason und Dexamethason zur Verfügung.

Aktuelle Leitlinien empfehlen bei schwangeren Frauen mit unmittelbar drohender Frühgeburt vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswochen die zweimalige intramuskuläre Injektion von 12 mg Betamethason in einem Abstand von 24 Stunden. Alternativ kann auch 4 x 6 mg Dexamethason alle 12 Stunden verabreicht werden (Berger et al. 2019).

#### Das Atemnotsyndrom (RDS)

Das Atemnotsyndrom (syn: hyalines Membranensyndrom, engl: „respiratory distress syndrome“ - RDS) wird durch einen primären Surfactantmangel in einer anatomisch noch nicht ausgereiften Lunge hervorgerufen und führt zu einem insuffizienten Gasaustausch mit dem klinischen Bild einer neonatalen Atemstörung bei Frühgeborenen. Vor Einführung der Surfactantsubstitution-Therapie stellte das RDS die häufigste Todesursache in der Neonatalperiode dar (Gortner et al. 2018a; Speer et al. 2019a).

Insbesondere sehr unreife Neonaten sind von dieser pulmonalen Frühkomplikation betroffen, wobei die Inzidenz des RDS invers mit dem Gestationsalter korreliert. Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32.–34. SSW entwickeln in bis zu 60% der Fälle und extremst unreife Kinder < 26. SSW sogar in bis zu 80% der Fälle ein Atemnotsyndrom (Gortner et al. 2018a).

Ursächlich für die Entstehung eines Atemnotsyndroms in der anatomisch unreifen Lunge ist die Insuffizienz des pulmonalen oberflächenaktiven Surfactantsystems. Die Surfactantsynthese findet in den Pneumozyten vom Typ II statt, von wo aus das Gemisch aus verschiedenen Phospholipiden und spezifischen Proteinen in den Alveolarraum sezerniert wird. Dort kleidet es die Innenfläche der Gasaustauschräume (terminale Sakkuli und Alveolen) aus und reduzieren somit die Oberflächenspannung, was einem Alveolarkollaps in der Expiration entgegenwirkt und dadurch zur Stabilität des Alveolarsystems beiträgt (surface active agent) (Speer et al. 2019a; Gortner et al. 2018a).

Die Surfactantproduktion beginnt etwa ab der 22. Schwangerschaftswoche (SSW). Eine ausreichende Syntheseleistung besteht in der Regel allerdings erst ab der 36. SSW. Neben der unzureichenden Synthese von Surfactant kann dieser Mangel durch weitere prä- und postnatale Faktoren jedoch noch verstärkt werden. So können auch eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) mit Hypoxie und Azidose, eine mütterliche diabetische Stoffwechsellage sowie ein gestörter postnataler Gasaustausch, Hypothermie oder eine pulmonale Hämorrhagie zu einem insuffizienten Surfactantsystem führen (Gortner et al. 2018a).

Als Folge eines Mangels an oberflächenaktivem Surfactant kommt es postnatal rasch zur Ausbildung diffuser Atelektasen in der unreifen Lunge des Frühgeborenen. Die daraus resultierende Minderbelüftung in den Alveolen führt zu einer Hypoxie/Hypoxämie, zu einem steigendem CO<sub>2</sub>- und sinkendem O<sub>2</sub>-Partialdruck sowie zu einem sinkenden pH-Wert. Dies wiederum führt zu einer systemischen Hypotension mit einer begleitenden Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße. Daraus resultiert eine pulmonale Minderperfusion, in deren Folge es zur Ausbildung intrapulmonaler Shunts sowie zu Rechts-Links-Shunts auf Vorhofebene (Foramen ovale) und im Bereich des Ductus arteriosus kommen kann. Letztlich führt dies zu einer Störung des pulmonalen Zellmetabolismus, der gemeinsam mit Hypoxie und Azidose die Neusynthese von Surfactant weiter inhibiert und damit den Circulus vitiosus des RDS unterhält (Speer et al. 2019a).

Die klinische Symptomatik des Atemnotsyndroms beginnt meist unmittelbar nach der Entbindung oder in den ersten Lebensstunden. Aufgrund des gestörten Gasaustauschs zeigt sich ein angestregtes, tachypnoeisches (> 60/min) Atemmuster mit thorakalen Einziehungen und Nasenflügeln. Auskultatorisch kann ein abgeschwächtes Atemgeräusch

vorliegen ebenso wie eine begleitende Zyanose und ein expiratorisches Stöhnen. Aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen kann ein blass-graues Hautkolorit auftreten (Speer et al. 2019a).

In der röntgenologischen Übersichtsaufnahme des Thorax lassen sich typische Veränderungen des Lungenparenchyms darstellen. Es zeigen sich Verdichtungen des Lungengewebes, die je nach Stärke der Ausprägung die Herz- und Zwerchfellkontur zunehmend auslöschen und letztlich zu dem Bild einer „weißen Lunge“, im Sinne einer Kompletatelektase, führen können (Speer et al. 2019a).

Die radiologische Einteilung des RDS erfolgt nach Couchard und Giedion in 4 Stadien (Gortner et al. 2012a):

Stadium I: feingranuläre Lungenzeichnung

Stadium II: feingranuläre Lungenzeichnung und über den Herzrand reichendes  
Luftbronchogramm

Stadium III: wie II bei Auslöschung der Herz-/Zwerchfellkonturen

Stadium IV: „weiße Lunge“ (im Sinne einer Kompletatelektase)

Die Therapie des RDS richtet sich nach dem Schweregrad und der klinischen Symptomatik. Generell sollte ein Neugeborenes mit Atemnot so wenig wie möglich durch invasive Maßnahmen oder Untersuchungen belastet werden („minimal handling“). Jede zusätzliche Anstrengung oder der Versuch zu schreien kann zu einer Vergrößerung des Rechts-Links-Shunts führen und birgt das Risiko einer respiratorischen Dekompensation (Obladen 2017).

- Bei mäßigem RDS:  
Nasen-CPAP („continuous positive airway pressure“ mittels binasalem CPAP);  
frühzeitige minimal invasive Applikation von Surfactant bei spontan atmenden Frühgeborenen (less invasive surfactant administration - LISA).
- Bei ausgeprägter Belüftungs- und Oxygenierungsstörung:  
Intermittierende oder kontrollierte maschinelle Ventilation über einen endotrachealen Tubus sowie eine möglichst frühzeitige Surfactanttherapie (Speer et al. 2019a).

## Surfactant-Substitutionstherapie

1980 gelang es Fujiwara et al. erstmals die therapeutische Wirksamkeit von intratracheal appliziertem Rindersurfactant zur Verbesserung des Gasaustauschs bei manifestem Atemnotsyndrom an Frühgeborenen wissenschaftlich darzulegen (Fujiwara et al. 1980).

In den folgenden Dekaden konnten die positiven Effekte der Surfactantsubstitution in zahlreichen Studien eindrucksvoll belegt werden und haben sich in der neonatologischen Intensivmedizin fest etabliert. Derzeit stehen natürliche Surfactantpräparate aus Kälber-, Rinder- oder Schweinelungen zur Verfügung. Diese werden entweder direkt über einen endotrachealen Tubus oder bei einem unter CPAP spontan atmenden Kind mittels einer Magensonde endotracheal appliziert (LISA - less invasive surfactant administration) (Göpel et al. 2011).

Folgende Wirkungen einer Surfactanttherapie gelten als gesichert (Obladen 2017):

- Rückgang der Mortalitätsrate
- Frühgeborene überleben häufiger ohne BPD
- Rückgang der Inzidenz von Pneumothoraces
- Bei FG < 30. SSW reduziert eine prophylaktische Surfactantgabe bei Geburt die Sterblichkeit sowie die BPD-, Pneumothorax- und Hirnblutungs-Rate gegenüber einer therapeutischen Gabe bei manifestem Atemnotsyndrom (Rojas-Reyes et al. 2012).

Neben einer, wenn auch unterschiedlich stark ausgeprägten, Verbesserung der Oxygenierung und der Beatmungssituation insgesamt, konnte die Pneumothoraxinzidenz um 50–70% und die Mortalität um ca. 40% seit Einführung der Surfactanttherapie gesenkt werden (Speer et al. 2019a).

### 2.3.1.2 Pneumothorax

Unter einem Pneumothorax versteht man eine Luftansammlung im Pleuraraum, die je nach Ausdehnung zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Belüftungsstörung der Lunge führen kann (Gortner 2018b).

Etwa 0,5–1% aller Neugeborenen entwickeln im Verlauf einen spontanen asymptomatischen Pneumothorax. Deutlich häufiger sind Frühgeborene mit manifestem RDS von dieser Komplikation betroffen. Vor Einführung der Surfactantherapie lag die Inzidenz bei diesen Patienten bei 15–30%.

Unter adäquater Surfactantsubstitution beobachtet man heute noch bei etwa 3–6% aller beatmeten Frühgeborenen einen Pneumothorax (Speer et al. 2019a).

Insbesondere für sehr unreife Frühgeborene (< 32. SSW) konnte in einer großen Studie des Canadian Neonatal Network<sup>TM</sup> gezeigt werden, dass eine signifikant erhöhte Pneumothorax-assoziierte Mortalitäts- und Morbiditätsrate (BPD, höhergradige IVH) sowie eine längere intensivmedizinische Behandlungsdauer im Vergleich zu reiferen Neugeborenen besteht (Duong et al. 2014).

Ein besonders ausgeprägtes Risiko einen Pneumothorax zu erleiden, scheinen extrem unreife Frühgeborene < 26. SSW und mit einem GG < 750 Gramm (g) zu haben (Knüpfer et al. 2007).

Eine Reihe von Lungenerkrankungen des Früh- und Neugeborenen stellen eine zusätzliche Prädisposition zur Entstehung eines Pneumothorax dar. Dazu zählen eine Lungenhypoplasie, eine Pneumonie im Rahmen einer Aspiration (z. B. Mekoniumaspiration) sowie eine Staphylokokkenpneumonie mit Pneumatozele, oder ein lobäres Emphysem. Darüberhinaus können kongenitale Zwerchfellhernien, eine transitorische Tachypnoe, maschinelle Beatmung sowie die Druckbelastung unter Reanimation oder eine durchgeführte Thorakotomie das Risiko erhöhen einen Pneumothorax zu entwickeln (Speer et al. 2019b).

Unter maschineller Beatmung oder bei tachypnoeisch spontan atmenden Neugeborenen kann es durch hohe Spitzendrücke und einen positiven endexpiratorischen Druck („positive endexpiratory pressure“ - PEEP) zu einer hohen intraalveolären Druckbelastung kommen. In ungleich belüfteten Lungenarealen besteht die Gefahr der Ruptur der überblähten Alveolarwand. Die extraalveoläre Luft entweicht dann entlang der perivaskulären Gefäßscheide und der peribronchialen Lymphgefäße durch das interstitielle Gewebe (Gortner, Pohlandt 1984; Speer et al. 2019b).

Entsprechend der Ausbreitung der pathologischen Luftansammlung ist mit verschiedenen Komplikationen, wie einem interstitiellen Emphysem, Pneumomediastinum, Spannungspneumothorax, Pneumoperitoneum, Pneumoperikard oder einem subkutanen zervikalen oder thorakalen Emphysem zu rechnen (Speer et al. 2019b)

Ein nachgewiesener Spannungspneumothorax bedarf einer unmittelbaren Entlastung mittels Pleuradrainage, da durch die progrediente Ventilationsstörung des Ventilmechanismus akute Lebensgefahr besteht (Speer et al. 2019b).

### 2.3.1.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bezeichnet eine chronische Lungenerkrankung, die sich zumeist als Folge eines primären Surfactantmangels im Rahmen eines Atemnotsyndroms in der strukturell noch nicht ausgereiften Lunge von sehr unreifen Frühgeborener entwickelt (Gortner et al. 2007).

Erstmals beschrieben wurde diese pulmonale Komplikation im Jahre 1967 von Northway et al., die v. a. anatomisch-strukturelle Veränderungen der unreifen Lunge als Folge von Barotraumatata unter maschineller Beatmung sowie die O<sub>2</sub>-Toxizität als Ursache postulierten (Northway et al. 1967).

Als charakteristische Pathologien der Lungenstruktur galten ein ausgeprägter interstitieller fibrotischer Umbau, lokal überblähte und teils zystisch veränderte Lungenareale, begleitet von atelektatisch-dystelektatischen Lungenbereichen (Bancalari, Claure 2006).

Verbesserte Möglichkeiten der maschinellen Beatmung, der Einsatz von Surfactant sowie die weitverbreitete, präventive Gabe von antenatalen Steroiden haben Schädigungen der Lunge bei Frühgeborenen mit höherem Geburtsgewicht und weniger ausgeprägter Frühgeburtlichkeit deutlich reduziert (Bancalari, Gonzalez 2000).

Durch das zunehmende Überleben von immer unreiferen Frühgeborenen war eine Neubewertung der klinischen Charakteristika erforderlich (Ward, Beachy 2003). Neben dem Wandel des klinischen Erscheinungsbildes der BPD mit einer Verschiebung der betroffenen Patienten zu immer niedrigeren Schwangerschaftswochen, entwickelte sich auch ein neues Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen (Bancalari, Claure 2006). Dieser Wandel hat die Definition der "Neuen BPD" notwendig gemacht (Jobe 1999; Coalson 2003). Die Unreife der Lunge wird nach wie vor als zentral ursächlich für die Entstehung der BPD angesehen, ohne dass jedoch das Vorliegen eines manifesten Atemnotsyndroms (RDS) zwingend erforderlich ist (Bland 2005). Vielmehr steht heute das Konzept einer bereits durch pränatale Faktoren getriggerten Störung der Lungenentwicklung im Vordergrund.

So können inflammatorische Prozesse des Fötus bei vorzeitigem Blasensprung sowie eine Chorioamnionitis als prädispositionierende Faktoren für die spätere Entwicklung einer BPD angesehen werden (Dammann et al. 2004; Jobe 2005). Ebenso scheint ein Zusammenhang zwischen einer IUGR und dem späteren Auftreten einer BPD zu bestehen (Gortner et al. 2006; Gortner et al. 2005).

In der postnatalen Phase unterhalten nun die beatmungsinduzierten kleinen Läsionen des Lungenparenchyms eine weitere inflammatorische Reaktion des Gewebes. Ein schweres RDS, inadäquate Surfactantsubstitution, postnatale Infektionen, sowie eine Flüssigkeitsüberladung der Lunge bei hämodynamisch relevantem Ductus arteriosus können

den Pathomechanismus weiter verstärken und letztlich zu einer Chronifizierung führen (Bland, 2005; Dammann et al. 2004; Jobe 1999).

Die oben beschriebenen Prozesse an der unreifen Lunge des Frühgeborenen führen zu einer neuen charakteristischen Pathologie in Form einer schwerwiegenden Störung der Lungenentwicklung. Diese zeigt sich in einer verminderten Alveolarisierung mit einer gestörten Kollagen- und Elastinbildung (Coalson 2003; Coalson et al. 1995) sowie in einer pathologischen Vaskularisierung mit Rarifizierung des Lungengefäßbettes (Bland et al 2003; Coalson et al. 1982; Thebaud et al. 2005).

Diese strukturellen Veränderungen der Lunge scheinen dafür verantwortlich zu sein, dass auch nach Wegfall schädigender Noxen durch die O<sub>2</sub>-Therapie, nach Beendigung der Beatmung oder nach abgeklungenen Infektionen die Lungendifferenzierung nachhaltig beeinträchtigt sein kann (Kinsella et al. 2006).

Eine große US-amerikanische Studie untersuchte die Entwicklung der BPD unter sehr unreifen Frühgeborenen über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Auftreten einer BPD zunehmend zu unreiferen Frühgeborenen verlagert und die Inzidenz unter diesen Neonaten eher zunimmt. So konnte zuletzt ein signifikanter Anstieg der BPD-Rate bei extrem Frühgeborenen (< 1500 Gramm) der 26. und 27. SSW festgestellt werden. Zwischen den Jahren 2009 und 2012 stieg die BPD-Rate für FG der 26. SSW von 50% auf 55% und für FG der 27. SSW von 33% auf 40% an (Stoll et al. 2015).

In einer Konsensuskonferenz des US National Institutes of Health wurde zu Beginn des neuen Jahrtausends der Versuch unternommen, eine einheitliche Definition und Klassifikation des Krankheitsbildes der "Neuen BPD" zu entwickeln, die die jüngsten Entwicklungen des pathophysiologischen Verständnisses, die klinischen Erscheinungsformen und v. a. eine gewisse Differenzierung des Gestationsalter berücksichtigt (Jobe, Bancalari 2001; Meyer et al. 2017; Ehrenkranz et al. 2005):

#### Definition und Schweregrade der BPD

Gestationsalter	< 32 SSW	> 32 SSW
Zeitpunkt der Diagnose	36 Wochen p. m. oder bei Entlassung*	> 28. LT aber < 56. LT oder bei Entlassung*
<u>Sauerstofftherapie mit <math>FiO_2 &gt; 0.21</math> für <b>mindestens 28 Tage</b> oder mehr</u>		
<b>Milde BPD</b>	Kein zusätzl. O <sub>2</sub> -Bedarf mit 36 Wochen p. m. oder bei Entlassung*	Kein zusätzl. O <sub>2</sub> -Bedarf am 56. Lebenstag oder bei Entlassung*
<b>Moderate BPD</b>	$FiO_2$ 0.22–0.3 in der 36. SSW p. m. oder bei Entlassung*	$FiO_2$ 0.22–0.3 am 56. Lebenstag oder bei Entlassung*
<b>Schwere BPD</b>	$FiO_2 > 0.3$ und/oder NCPAP / PPV in der 36. SSW p. m. oder bei Entlassung*	$FiO_2 > 0.3$ und/oder NCPAP / PPV am 56. Lebenstag oder bei Entlassung*

Tabelle 1: Definition und Schweregrade der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). NCPAP - nasal continuous positive airway pressure, PPV - positive-pressure ventilation,  $FiO_2$  - inspiratorische Sauerstofffraktion, p. m. - post menstruationem, \* - entsprechend erstes Ereignis

#### 2.3.1.4 Heimsauerstoff

Erkrankungen der Atemwege infolge der Lungenunreife stellen eine besonders häufige Komplikation der Frühgeburtlichkeit dar. Ungefähr 42% der Säuglinge, die vor der 28. SSW geboren werden, benötigen im Alter von 36 SSW p. m. weiterhin eine zusätzliche Sauerstoff-Therapie (Stoll et al. 2010).

Wenn sich der sonstige Verlauf der Entwicklung des Frühgeborenen zufriedenstellend darstellt und der einzige Grund für die Fortführung der stationären Behandlung die bestehende O<sub>2</sub>-Therapie ist, kann eine Versorgung mit Heimsauerstoff erforderlich werden.

Im Vordergrund steht die Heimsauerstoffversorgung von Frühgeborenen mit schwerer BPD. Frühgeborene < 28. SSW haben das höchste Risiko eine BPD zu entwickeln und damit auch das höchste Risiko der Notwendigkeit einer Heimsauerstoffversorgung (Lagetta et al. 2012; Lagetta et al. 2013; Laughon 2011).

Weitere Risikofaktoren, die eine häusliche O<sub>2</sub>-Therapie nach Entlassung wahrscheinlicher machen, sind: Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder eines hohen FiO<sub>2</sub>-Bedarfs in den ersten drei Lebenstagen, das Vorhandensein einer angeborenen Anomalie oder eines persistierenden Ductus arteriosus sowie das Fehlen einer pränatalen Lungenreifeinduktion mittels Steroiden (Lagetta et al. 2012; Lagetta et al. 2013; Laughon 2011).

Die häusliche O<sub>2</sub>-Therapie soll eine adäquate Sauerstoffsättigung des Frühgeborenen gewährleisten und intermittierenden hypoxischen Episoden entgegenwirken. Diese wiederum können unbehandelt die Entstehung eines pulmonalen Hochdrucks, Störungen der neurokognitiven Entwicklung sowie der somatischen Gewichtsentwicklung verursachen. Desweiteren soll das Risiko akut lebensbedrohlicher Ereignisse gesenkt werden (Balfour-Lynn et al. 2009; Di Fiore et al. 2012).

### **2.3.1.5 Heimmonitorversorgung**

Aus verschiedenen Indikationen kann eine häusliche Überwachung der Vitalparameter (periphere Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Atmung) mittels eines sogenannten Heimmonitors für ein bestimmtes Risikokollektiv sinnvoll sein. Die Definition solcher Risikopatienten und entsprechende Indikations-Empfehlungen orientieren sich an verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien (AWMF 2014).

Neben dem häufigsten Einsatz zur Prävention eines SIDS (sudden infant death syndrom) bei entsprechendem Risikoprofil, bilden die größte Patientengruppe, die mit einem Heimmonitor versorgt werden, Frühgeborene mit einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom (ABS) oder Frühgeborene mit instabilen Oxygenierungsphasen aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung (BPD). Unregelmäßige Atemmuster mit wiederkehrenden kurzen Apnoe-Phasen kommen bei Neugeborenen häufig und bei Frühgeborenen regelhaft vor. Je niedriger das Gestationsalter des Frühgeborenen umso häufiger und ausgeprägter treten derartige Ereignisse auf und nehmen mit zunehmendem Reifegrad ab (Henderson-Smart 1981).

Verschiedene Faktoren wirken bei der Entstehung einer Apnoe zusammen, die letztlich auf einer noch unreifen Atemregulierung und einer unzureichenden Atemmechanik beruhen. Ein niedriges Lungenvolumen bei noch instabiler Brustwand, Erschöpfung der Zwerchfellmuskulatur, eine noch unreife zentrale Regulationsantwort auf Hypoxie und

Hyperkapnie sowie eine Neigung zur Obstruktion durch Alveolarkollaps und Sekrete begünstigen das Auftreten relevanter obstruktiver und zentral bedingter Apnoen bei Frühgeborenen (Poets 2008).

Zur medikamentösen Behandlung einer rezidivierenden Apnoe-Bradykardie-Symptomatik haben sich Methylxanthine (Koffeinzitrat, Theophyllin) etabliert. Diese entfalten ihre Wirkung als kompetitive Antagonisten des Adenosinrezeptors und steigern dadurch zentral den Atemantrieb, verbessern die Chemorezeptor-Empfindlichkeit und wirken sich positiv auf die Zwerchfellkontraktilität aus (Comer et al. 2001). Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer Therapie mit dem Medikament Doxapram, welches ebenfalls die Sensitivität peripherer Chemorezeptoren steigert und dadurch die Häufigkeit des Auftretens einer zentral bedingten Apnoe-Bradykardie-Symptomatik verringern kann (Poets et al. 1999).

## 2.3.2 Zentralnervöses und sensorisches System

### 2.3.2.1 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) ist die häufigste Art der intrakraniellen Blutung (ICH) und betrifft überwiegend Frühgeborene mit sehr niedrigem (GG < 1500 Gramm, VLBW) sowie mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (GG < 1000 Gramm, ELBW) (Levene 1981).

Das Auftreten einer höhergradigen IVH hat einen entscheidenden negativen Einfluss auf die Mortaliätsrate sowie auf die Kurz- und Langzeitmorbiditäten und das neurologische Outcome der Frühgeborenen im Vergleich zu solchen Neugeborenen, die diese Komplikation nicht entwickeln (Withlaw 2001; Volpe 1995).

Der Entstehungsort für intraventrikuläre Hämorrhagien ist typischerweise die periventrikuläre Germinalmatrix. Dabei handelt es sich um eine besonders stark vaskularisierte Ansammlung von Glia- und neuronalen Vorläuferzellen, welche sich am Kopf des Nucleus caudatus und unterhalb des ventrikulären Ependyms befinden. Diese periventrikuläre Region zeichnet sich bei Frühgeborenen durch eine besonders hohe Vulnerabilität des noch fragilen Kapillarsystems sowie durch eine noch inadäquate Autoregulation der Durchblutung bei Druckschwankungen aus. Verschiedene Faktoren wie arterielle Hypotonie, aber auch Hypoxie und Hyperkapnie und eine azidotische Stoffwechsellage können die zerebrale Durchblutung in diesem Bereich beeinflussen und dadurch die Entstehung einer Blutung begünstigen (Ballabh 2010).

Zunehmend rücken auch genetische Faktoren in den Fokus, die möglicherweise über verschiedene Entzündungsmediatoren (IL-6, TNF- $\alpha$ ) an der Pathogenese beteiligt sind (McCrea et al. 2008). Kommt es zu einer erheblichen Blutung, kann diese das Ependym

durchbrechen und in das Ventrikelsystem einbluten (Ballabh 2010).

Die ursprüngliche Klassifikation der IVH nach Papile (Papile et al. 1978) stützt sich auf computertomografische Untersuchungen und unterteilt die IVH in vier Schweregrade:

- Grad I: Subependymale Blutung
- Grad II: Blutung mit Einbruch in den Ventrikel ohne Ventrikeldilatation
- Grad III: Blutung mit Einbruch in den Ventrikel mit Ventrikeldilatation
- Grad IV: Ventrikeleinbruchsblutung mit Parenchymbeteiligung oder isolierte Parenchymblutung

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat 1998 eine neue Einteilung erarbeitet, welche die verbesserten Möglichkeiten der sonografischen Untersuchungstechnik berücksichtigt. Sie wird heute üblicherweise zur Beschreibung einer intraventrikulären Blutung verwendet und unterteilt diese wie folgt:

- Grad I: Subependymale Blutung
- Grad II: Ventrikeleinbruchsblutung, < 50% des Ventrikellumens
- Grad III: Ventrikeleinbruchsblutung, > 50% des Ventrikellumens

Die zuvor als Grad IV-Blutung klassifizierte Einblutung in das Parenchym wird als eigene Entität betrachtet und als

- hämorrhagische Infarzierung bezeichnet (Deeg et al. 1999).

Der überwiegende Teil der IVH tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt auf und kann in den darauffolgenden 48 Stunden oder auch länger an Ausdehnung zunehmen. Am Ende der ersten postnatalen Woche sind ca. 90% der Hirnblutungen in ihrem vollen Ausmaß schädelsonografisch detektiert (McCrea et al. 2008).

In einer Vielzahl von klinischen Studien wurde versucht, potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung dieser schwerwiegenden Komplikation zu ermitteln. Einigkeit besteht dahingehend, dass sowohl ein niedriges Geburtsgewicht als auch ein frühes Gestationsalter Hauptrisikofaktoren darstellen und sich das Hirnblutungsrisiko umgekehrt proportional dazu verhält (Wells, Ment 1995; Vohr, Ment 1996; Heuchan et al. 2002; Oh et al. 1996).

Die Angaben zur Häufigkeit des Auftretens einer IVH in Abhängigkeit vom Gestationsalter variiert zwischen verschiedenen neonatologischen Zentren, verteilt sich jedoch in etwa folgendermaßen (Schmid et al. 2013):

	<b>IVH (alle Grade)</b>	<b>IVH (≥ Grad 3)</b>
< 24. SSW:	30.8–61.5%	15.4–26.9%
24.–25. SSW:	25.0–31.0%	6.3–18.3%
26.–27. SSW:	6.3–20.8%	4.2–8.3%
< 28. SSW:	16.1–33.1%	6.5–16.6%

**Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens intraventrikulärer Hämorrhagien (IVH) nach Gestationsalter**

Die Inzidenz der IVH bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (GG < 1500 Gramm, VLBW) hat sich von 40–50% in den frühen 1980er Jahren auf 20% in den späten 1980er Jahren halbiert (Philip et al. 1989). Bis heute hat sich die Häufigkeit der IVH in dieser Geburtsgewichtsklasse nicht wesentlich unter 15-25% senken lassen (Shah et al. 2016; Poryo et al. 2018).

Bei extrem Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von ≤ 750 Gramm tritt eine IVH bei etwa 45% der Neugeborenen auf (Wilson-Costello et al. 2005). Andere Untersuchungen sprechen sogar von bis zu 60%, wobei 14–24% den höhergradigen Blutungen zuzuordnen sind (McKechnie, Levene 2010).

Die intraventrikuläre Hirnblutung (IVH) stellt eine wesentliche Herausforderung bei der Versorgung von Frühgeborenen dar und ist nach wie vor mit einer signifikanten Erhöhung der Morbiditätsrate assoziiert (Whitelaw 2001). Die häufigste Komplikation unter Frühgeborenen mit schwerer IVH (≥ Grad 3) stellt die Ausbildung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus (bis zu 50%) dar. Darüberhinaus besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen (5–10%) (Whitelaw 2001) sowie für die Entwicklung einer Zerebralparese und einer generellen geistigen Behinderung. Säuglinge mit leichter bis mittelschwerer IVH (Grad 1–2) zeigen hingegen ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten im späteren Leben (Murphy et al. 2002; Pinto-Martin 1999; Bassan 2009).

Ungefähr 45–85% der Frühgeborenen mit höhergradiger IVH entwickeln schwerwiegende kognitive Defizite, was dazu führt, dass ungefähr 75% dieser Säuglinge im späteren Kindesalter eine spezielle Schulausbildung und entsprechende Förderungen benötigen (Vohr et al. 2003).

Weiterhin konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass eine schwerwiegende IVH mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, welches wiederum mit dem Schweregrad der Hirnblutung zunimmt (Whitelaw 2001; Enzmann et al. 1985).

In mehreren Untersuchungen zum Risiko für Frühgeborene, die aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) als SGA-Kinder („small for gestational age“) geboren wurden, konnte keine erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer Hirnblutung im Vergleich zu non-SGA-Kindern nachgewiesen werden (Regev et al. 2003; Bartels et al. 2005; Simchen et al. 2000).

Die Verbesserungen in der intensivmedizinischen Versorgung haben zu einem Anstieg der Zahl überlebender sehr unreifer Frühgeborener geführt und damit auch die Zahl dieser Hochrisikogruppe für die Ausbildung einer IVH erhöht. Dies führt dazu, dass in den letzten zwei Jahrzehnten das Auftreten von schwerwiegenden Hirnblutungen unverändert hoch geblieben ist (Owens 2005; Poryo et al. 2018)

### **2.3.2.2 Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung, Hydrozephalus und Shunt-Versorgung**

Als häufigste schwerwiegende Komplikation, die sich als Folge einer stattgehabten intraventrikulären Blutung (IVH) entwickeln kann, stellt der posthämorrhagische Hydrozephalus eine große, interdisziplinäre Herausforderung in der intensivmedizinischen Versorgung von Frühgeborenen dar (Murphy et al. 2002).

Das zunehmende Überleben sehr kleiner und extrem kleiner Frühgeborener, die das größte Risiko für das Auftreten einer schweren Hirnblutung aufweisen, hat dazu geführt, dass die Inzidenz posthämorrhagischer Komplikationen ebenfalls zugenommen hat. (Hack, Fanaroff 1999)

Als posthämorrhagische Ventrikelerweiterung (engl. post-hemorrhagic ventricular dilatation - PHVD) bezeichnet man eine Größenzunahme der inneren Liquorräume über die entsprechende Altersnorm hinaus, infolge einer abgelaufenen IVH. Die ventrikuläre Dilatation kann einen transienten, persistierenden oder einen progressiven Verlauf nehmen.

Der Begriff des Hydrozephalus im engeren Sinne beschreibt die Erweiterung der Liquorräume als Folge eines gestörten Gleichgewichts zwischen Liquorproduktion und -absorption. Kommt es durch Hirnatrophie zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems spricht man von einer Ventrikulomegalie (Hydrocephalus e vacuo) (Baumeister et al. 2000).

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus führen, sind noch nicht abschließend verstanden

(Whitelaw, Aquilina 2012). In früheren Zeiten ging man v. a. von einer mechanischen Abflussbehinderung des Liquorsystems durch Mikrothromben und Blutkoagel aus. Heute steht zunehmend die Theorie einer posthämorrhagischen inflammationsbedingten Resorptionsstörung der Arachnoidalzotten im Mittelpunkt. Fibrosierung von Arachnoidalzotten, Meningealfibrose und subependymale Gliosen scheinen gemeinsam die Liquorresorption zu beeinträchtigen (Cherian et al. 2004a). Zunehmend an Bedeutung gewinnt darüberhinaus die Hypothese, dass ein erhöhter Spiegel von TGF- $\beta$ 2 im Liquor von Frühgeborenen nach IVH eine Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen im perivaskulären Raum stimuliert und dadurch die Liquorresorption einschränkt (Cherian et al. 2004b; Shooman et al. 2009).

Kommt es im weiteren Verlauf nicht zu einer Sistieren der Ventrikeldilatation durch Rückgang der Resorptionsstörung und entwickelt sich eine progrediente Ventrikulomegalie, kann es zu einer irreversiblen neurologischen Entwicklungsstörung kommen. Diese ist bedingt durch einen zunehmenden intrakraniellen Druckanstieg (intracranial pressure - ICP), der zu einer kortikalen Kompression (v. a. der weißen Substanz) mit einem lokalen Anstieg freier Radikale führt und dadurch letztlich eine weitere Inflammationsreaktion begünstigt. Diese wiederum ist häufig mit einem deutlich schlechteren neurologischen Outcome verbunden (Bächli, Pöschl 2018).

Die kraniale Ultraschall-Untersuchung stellt den Goldstandard zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung dar und ist neben klinischen Kriterien das wichtigste bildgebende Instrument, um den richtigen Zeitpunkt einer notwendigen therapeutischen Intervention zu ermitteln (Deeg et al. 1999). Bisher gib es diesbezüglich lediglich Empfehlungen zum Vorgehen; ein einheitlicher Konsens besteht allerdings nicht.

Eine ausgedehnte Ventrikulomegalie als Folge einer IVH, die nach 3 Monaten noch nicht rückläufig ist, wird zumeist als interventionsbedürftig eingestuft (Duncan, Chiang 2008).

Therapeutische Optionen richten sich nach dem Reifegrad des Frühgeborenen, dessen Allgemeinzustand und der Schwere des Verlaufs und beinhalten: serielle Lumbalpunktionen, serielle ventrikuläre Punktionen über ein subkutanes Reservoir (z. B. Rickham-Reservoir), externe Ventrikeldrainage, ventrikulärer subgalealer Shunt, ventrikuloperitonealer Shunt sowie die Durchführung einer endoskopischen Ventrikulostomie (Bächli, Pöschl 2018).

Bei Frühgeborenen mit invasiver Hydrozephalustherapie ist jedoch mit einer erhöhten Komplikationsrate, wie beispielsweise Shunt-Infektionen (bis zu 20–30%) und Obstruktionen, zu rechnen. Dies macht nicht selten wiederholte Shunt-Revisionen erforderlich (Tsitouras Sgouros 2011).

Erleidet ein Frühgeborenes eine IVH, kommt es bei 35% der Kinder konsekutiv zu einer Erweiterung des Venrikelsystems. In weitem Verlauf zeigen 65% dieser Patienten keine Progredienz, 30% eine langsame und etwa 5% eine rasche Zunahme der Ventrikelerweiterung. Letztendlich werden schätzungsweise 15% aller Frühgeborenen mit posthämorrhagischem Hydrozephalus shuntpflichtig (Hack, Fanaroff 1999; Levy et al. 1997; Volpe 1995).

In der Subgruppe der besonders unreifen Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (GG < 1500 Gramm, VLBW) und einem Gestationsalter < 32 SSW entwickeln aktuell ca. 15–25% eine IVH (Shah et al. 2016; Poryo et al. 2018). Ein bis zwei Prozent der Frühgeborenen dieser Hochrisikogruppe erleiden einen shuntpflichtigen, posthämorrhagischen Hydrozephalus (Fernell et al. 1994; Hack, Fanaroff 1999).

Angesichts teils erheblicher Unterschiede der berichteten Fallzahlen, begründet in unterschiedlichen Studienpopulationen und Erfassungsmethoden, kann man basierend auf der aktuellen Literatur zusammenfassend davon ausgehen, dass ungefähr 10% der Frühgeborenen mit IVH und bis zu 20% der Patienten mit schwerer IVH eine permanente Shuntanlage benötigen (Robinson 2012).

### **2.3.2.3 Neonatale Krampfanfälle**

Aussagekräftige Untersuchungen zur Häufigkeit des Auftretens neonataler Krampfanfälle sind mitunter schwierig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur ein Drittel der im EEG sichtbaren neonatalen Krampfanfälle eine zeitgleiche klinische Symptomatik zeigt. Wiederum ein Großteil aller klinischen Manifestationen wird nicht erkannt oder fehlinterpretiert (Murray et al. 2008; Malone et al. 2009).

Zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung steht neben der klinischen Anfallsbeobachtung das neurophysiologische Monitoring mittels konventionellem EEG oder amplitudenintegriertem EEG (aEEG) zur Verfügung (Spagnoli 2018).

Neonatale Krampfanfälle treten bei 1.5–3.5/1000 termingerecht geborenen Kindern auf. Wesentlich häufiger sind allerdings Frühgeborene mit 10–130/1000 betroffen (Bassan et al. 2008). Dementsprechend steht der relativ niedrigen Rate bei reifen Neugeborenen (0.5%) eine deutlich höhere Rate bei Frühgeborenen (22.2%) gegenüber (Scher 2006).

Unter den sehr kleinen Frühgeborenen (GG < 1500 Gramm, GA < 32. SSW) stellt die IVH und deren Folgekomplikationen die häufigste Ursache für Krampfanfälle in der Neonatalperiode dar, wobei das Risiko mit dem Schweregrad der Blutung ( $\geq$  Grad 3) zunimmt (Pisani et al. 2016; Glass et al. 2017; Volpe 2008).

Reifere Frühgeborene erleiden hingegen häufiger Krampfanfälle infolge einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) (Glass et al. 2017).

Ebenso kann auch eine Infektion des Zentralnervensystems (ZNS) oder eine Sepsis (Pisani et al. 2016) sowie andere erworbene Hirnschäden (Blutungen, Traumata, neonataler Schlaganfall), aber auch Elektrolyt- und Stoffwechsellstörungen (v. a. Hypoglykämien) (Vasudevan, Levene 2013) Krampfanfälle auslösen.

Es gilt als erwiesen, dass das Auftreten von neonatalen Krampfanfällen unabhängig von der Ätiologie mit einem schlechteren Outcome korreliert (Kharoshankay et al. 2016; Glass et al. 2018).

Während 25–40% der Patienten nach Krampfereignissen in der Neonatalperiode eine unauffällige neurologische Entwicklung zeigen, kommt es bei 30–50% zu Entwicklungsstörungen, bei 20–35% bildet sich eine manifeste Epilepsie aus und in 15–30% der Fällen entwickelt sich eine Zerebralparese (Scher et al. 1993; Pisani et al. 2012a; Yildiz et al. 2012; Anand, Nair 2014).

Die Mortalitätsrate ist abhängig von der Ätiologie der Krampfanfälle und wird mit 7–25% angegeben (Glass et al. 2018). Bei Frühgeborenen und Neonaten mit besonders niedrigerem Geburtsgewicht treten Krampfereignisse generell häufiger auf (Pisani et al. 2012b).

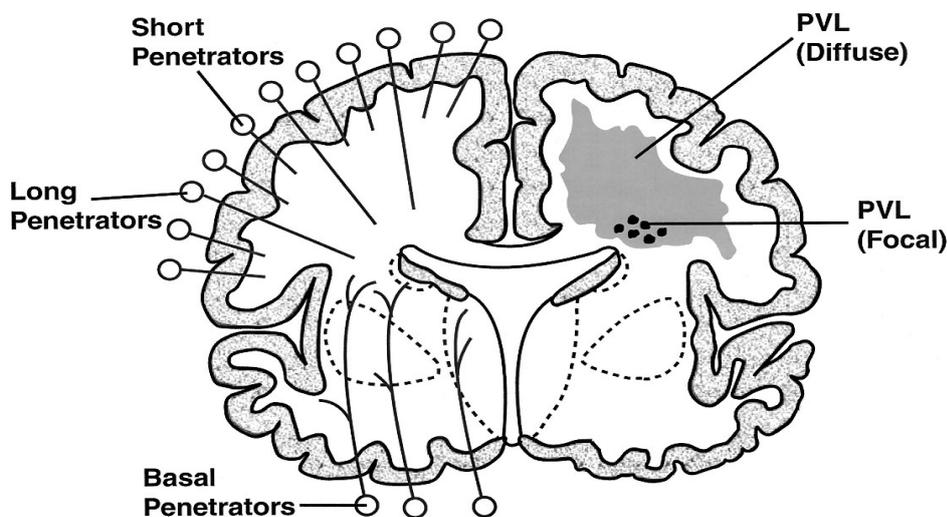
#### **2.3.2.4 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)**

Unter einer (zystischen) periventrikulären Leukomalazie (engl.: periventricular leukomalacia - PVL) versteht man eine lateral der Seitenventrikel gelegene Nekrose der weißen Substanz, welche im Verlauf einer zystischen Umwandlung unterliegt und ursächlich durch eine Ischämie im Grenzgebiet vaskulärer Versorgungsgebiete hervorgerufen wird (Speer et al. 2019c).

Es handelt sich um eine typische Läsion des Gehirns von Frühgeborenen, deren Häufigkeit ein Maximum in der 28. SSW aufweist, und von der etwa 3–9% aller sehr und extrem Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW betroffen sind (Speer et al. 2019c).

Die der PVL zugrunde liegende Pathologie besteht aus zwei Hauptkomponenten. Zum einen eine fokale Komponente, die durch eine lokale Nekrose in der Tiefe der weißen Substanz mit nachfolgender zystischer Veränderung gekennzeichnet ist. Zum anderen eine diffuse Komponente, die auf zellulärer Ebene eine Differenzierung neuronaler Vorläuferzellen beeinträchtigt (Volpe 2001).

Bei der Entstehung der PVL spielen insbesondere drei Faktoren und deren Wechselwirkungen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese: Sowohl die spezielle zerebrovaskuläre Architektur der noch nicht ausgereiften, arteriellen Gefäßversorgung in Grenzgebieten in der Tiefe der weißen Substanz („letzte Wiese“), als auch die noch unzureichende Autoregulation des zerebralen Blutflusses begünstigen das Auftreten von Ischämien in diesen Bereichen („Wasserscheideninfarkt“). Der dritte Faktor zur Entstehung der PVL liegt in der unreifebedingten Vulnerabilität von oligodendrogialen Vorläuferzellen (myelinbildende Zellen). Diese reagieren äußerst empfindlich auf toxische Sauerstoffradikale, welche in ischämischen Geweben in großer Zahl anfallen. Die noch unreifen neuronalen Vorläuferzellen haben im Gegensatz zu ausdifferenzierten Oligodendrozyten kaum Schutzmechanismen gegen eine reaktive Sauerstoffspezies, was zum apoptotischen Zelltod der Vorläuferzellen führt. Es resultiert daher in der weiteren Hirnentwicklung eine Reduktion reifer, myelinbildender Zellen mit der Folge einer Verringerung der weißen Substanz, die letztlich zu einer sekundären Ventrikulomegalie führt. Eine abgelaufene zerebrale Blutung scheint durch die lokal stark erhöhte Eisenkonzentration die Entstehung dieser schädigenden Sauerstoffradikale noch zu begünstigen (Volpe 2001).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Gehirns im Koronarschnitt mit fokaler und diffuser Komponente einer PVL in einer Hemisphäre und der zerebralen Gefäßversorgung in der anderen Hemisphäre. Fokale, nekrotisierende Komponente als schwarze Punkte und die diffuse oligo-dendrogliale Komponente grau-schräffiert dargestellt (rechts). Die arterielle Gefäßversorgung der weißen Substanz links (Quelle: Volpe 2001, *Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant*).

Die bildgebende Diagnostik auf das Vorliegen einer PVL erfolgt in erster Linie mittels transkranieller Sonografie. Hierdurch können bereits frühzeitig auffällige Untersuchungsbefunde detektiert werden, die sich entsprechend der unterschiedlichen

Phasen der zerebralen Schädigung und bezüglich ihres zeitlichen Auftretens in drei Stadien einteilen lassen (de Vries et al. 1992):

- Stadium I: periventrikuläre Echogenitätsvermehrung, persistierende Hyperechodensität (prolonged flares)
- Stadium II: Pseudozystenbildung (nach 2–4 Wochen)
- Stadium III: Gliosebildung mit Ventrikulomegalie (nach Monaten)

Die Klassifikation der zystischen PVL folgt zumeist der Beschreibung nach de Vries in vier Schweregrade (de Vries et al. 1992):

- Grad 1: transiente periventrikuläre Echodensität, die > 7 Tage persistiert
- Grad 2: transiente periventrikuläre Echodensität, die sich zu kleinen fronto-parietal lokalisierten Zysten entwickelt
- Grad 3: periventrikuläre Echodensität, die sich zu ausgedehnten periventrikulären Zysten entwickelt
- Grad 4: ausgedehnte Zysten bis tief in die subkortikale weiße Substanz

Die eingangs beschriebenen diffusen Komponenten der Läsionen sind schädelsonografisch nicht nachweisbar. Auch eine PVL ohne oder mit sehr kleinen Zysten kann mittels Ultraschall-Untersuchung schwierig zu erkennen sein. Diffusions-gewichtete magnetresonanztomografische Bildgebungsverfahren können helfen, derartige Läsionen zu identifizieren und besser zu beurteilen (Inder et al. 2003; Sie et al. 2000).

Der bedeutendste Risikofaktor zur Ausbildung einer PVL stellt die strukturelle Unreife des Frühgeborenen an sich dar. Dementsprechend steigt die Inzidenz der PVL mit abnehmendem Gestationsalter und sinkendem Geburtsgewicht. Darüberhinaus wurde eine ganze Reihe von möglichen Einflussfaktoren auf die Entstehung diskutiert, wobei v. a. ein vorzeitiger Blasensprung (mit und ohne Zeichen eines Amnioninfektsyndroms) sowie eine Chorioamnionitis mit dem Auftreten einer PVL assoziiert zu sein scheint. Vermutlich kommt es im Rahmen der fetalen Entzündungsreaktion („fetal inflammatory response syndrome - FIRS) zu einer direkten Schädigung der Oligodendrozyten durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) (Resch et al. 2000; Perlman et al. 1996).

Unter Frühgeborenen generell (< 36. SSW) beträgt das Risiko einer PVL zwischen 5% und 15%. Bei Kindern, die diese schwerwiegende Komplikation erleiden, ist mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit mit einem neurologischen Defizit zu rechnen. Zahlreiche Follow-up-Untersuchungen kommen zu unterschiedlichen Einschätzungen bezüglich der Inzidenz neurologischer Langzeitschäden, die je nach Studienlage in einem beträchtlichen Bereich zwischen 60–90% geschätzt werden (Larroque et al. 2003; Shang et al. 2015; Volpe 1998).

Die häufigste und schwerwiegende Langzeitfolge der zystischen PVL besteht in der Ausbildung einer Zerebralparese. Die Prävalenz aller Formen der Zerebralparese nach PVL liegt zwischen 38–93% (Rogers et al. 1994). Etwas seltener werden kognitive Einbußen und eine Intelligenzminderung beschrieben (25–50%) (de Vries et al. 1988; Wood et al. 2000; Hack et al. 2000a; Hack et al. 2000b).

### 2.3.2.5 Retinopathia praematurorum (ROP)

Die Frühgeborenenretinopathie, oder Retinopathia praematurorum (RPM) (engl.: Retinopathy of prematurity - ROP), bezeichnet eine vasoproliferative Erkrankung der Netzhaut von Frühgeborenen, an deren Entstehung verschiedenen Faktoren beteiligt sind (Speer et al. 2019d).

Die Klassifikation der ROP erfolgt nach der ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) in 5 Schweregrade (Oberacher-Velten 2012):

<u>Stadium 1</u>	Dünne, weiße und im Netzhautniveau liegende Demarkationslinie, welche durch Spindelzellen gebildet wird und sich zwischen vaskulären und avaskulären Netzhautbereichen befindet.
<u>Stadium 2</u>	Prominente Leiste, die sich weißlich bis rosa im Bereich der Demarkationslinie gebildet hat und nun leicht oberhalb des Netzhautniveaus liegt.
<u>Stadium 3</u>	Prominente Leiste sowie extraretinale Proliferationen, die sich in den Glaskörper ausdehnen. Diese Proliferationen werden nach ihrer Ausdehnung in Uhrzeiten beschrieben und in die Schweregrade leicht, mittel und schwer eingeteilt.
<u>Stadium 4</u>	A: Eine partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung B: Eine partielle Netzhautablösung mit Makulabeteiligung
<u>Stadium 5</u>	Komplette Netzhautablösung (Ablatio retinae)
<u>Plus Disease</u>	Auftreten vermehrter Gefäßdilataion und -schlängelung (Tortuositas)

Etwa ab der 14. SSW entwickelt sich ein eigenständiger retinaler Blutkreislauf, da die Blutversorgung, die bis zu diesem Zeitpunkt einzig per Diffusion über die Aderhaut gewährleistet wird, für die zunehmende Stärke der Netzhaut nicht mehr ausreicht (Hughes et al. 2000).

Die aus dieser Minderperfusion resultierende Hypoxie bewirkt die Ausschüttung von angiogenen Faktoren, wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie von weiteren Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise dem Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) (Hellström, Engström 2003).

Unter diesem Einfluss kommt es zur vollständigen Vaskularisierung der Netzhaut, die allerdings erst um den errechneten Geburtstermin vollständig abgeschlossen ist (Hughes et al. 2000).

Insbesondere sehr unreife Frühgeborene müssen postnatal in aller Regel einer Sauerstofftherapie zugeführt werden, um einer generellen Hypoxie bei respiratorischer Insuffizienz entgegenzuwirken. Dies führt zu einer unphysiologischen Hyperoxie der noch unausgereiften Netzhautgefäße, was wiederum eine Suppression der Angiogenesefaktoren bewirkt und damit die physiologische Gefäßentwicklung zunächst zum Erliegen bringt (Phase I) (Chen, Smith 2007). Dies führt nun im weiteren Verlauf der Netzhautentwicklung erneut zu einer Hypoxie und einem starken sekundären Anstieg der oben genannten Angiogenesefaktoren und somit in der Folge zu einer überschießenden Aussprossung unreifer, pathologischer Gefäße bis in den Glaskörper (Phase II) (Sapieha, Joyal 2010). Dieser Pathomechanismus wird für die Entwicklung der Frühgeborenenretinopathie (ROP) verantwortlich gemacht (Ashton et al. 1954; Chen, Smith 2007).

Frühgeborene sind bedingt durch ihre respiratorische Instabilität und generelle Unreife besonders häufig von Situationen einer inadäquaten retinalen Oxygenierung betroffen wie beispielsweise (Speer et al. 2019d):

- Hyperoxie unter O<sub>2</sub>-Therapie
- beatmungsbedingte Hypokapnie
- rezidivierende Apnoen
- generelle Fluktuationen der O<sub>2</sub>-Sättigung
- intraventrikuläre Blutungen (IVH)
- persistierender Ductus arteriosus (PDA)
- Hyperkapnie

Neben dem Risikofaktor zu hoher O<sub>2</sub>-Konzentrationen für die Ausbildung einer ROP konnte gezeigt werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht, ebenso wie ein jüngeres Gestationsalter mit einem höheren Risiko verbunden sind (Fortes et al. 2010; Lad et al. 2009; Seiberth, Linderkamp 2000; Schaffer et al. 1993).

Eine große deutsche Langzeitstudie der Universitätsklinik Charité in Berlin untersuchte die Entwicklung der ROP über einen Zeitraum von 30 Jahren (1978–2007). Es konnte gezeigt werden, dass trotz der gestiegenen Überlebensrate sehr unreifer Frühgeborener die Inzidenz

der ROP unter VLBW-Frühgeborenen (GG < 1500 Gramm) im Untersuchungszeitraum nachhaltig gesenkt werden konnte (von 27.6% im ersten auf 15.1% im zweiten 15-Jahreszeitraum,  $p = 0.003$ ). Auch bei alleiniger Betrachtung der Frühgeborenen mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (GG < 1000 Gramm, ELBW) nahm die Inzidenz der ROP von 44.8% auf 31.5% im zweiten 15-Jahreszeitraum ab. In der Gruppe der extrem unreifen Neonaten (GA < 28. SSW) zeigte sich für diese Hochrisikogruppe ein signifikanter Rückgang der Erkrankungshäufigkeit von 70.2% auf 27.6% ( $p < 0.001$ ) sowie ein Rückgang der OP-Bedürftigkeit der ROP von 30.9% auf 13.2% ( $p < 0.001$ ) (Schwarz et al. 2011). Die Erblindungsrate unter extrem FG (GG < 1000 Gramm) liegt zwischen 0.88–10% mit einem Mittelwert von 4.8% (Keith, Doyle 1995; Fledelius 1990). Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen für die entsprechenden Gewichtsklassen (Lee et al. 2004; Chiang et al. 2004; Bossi, Körner 1995).

Frühgeborene bis zu einem Gestationsalter von 25 Schwangerschaftswochen scheinen das größte Risiko zu besitzen eine therapiebedürftige Retinopathia praematurorum zu entwickeln. Die Diagnose eines behandlungsbedürftigen Krankheitsstadium wird zumeist um die 37. SSW p. m. gestellt (Muether et al. 2012).

Die ROP des Frühgeborenen ist eine der wenigen Netzhauterkrankungen, deren potenzielle Gefahr zu Erblinden, durch eine rechtzeitige und adäquate Therapie verhindert werden kann (Muether et al. 2012).

Aktuellen Zahlen aus Deutschland zufolge entwickeln derzeit etwa ein Viertel aller Frühgeborenen, bei denen ein leitliniengerechtes Screening durchgeführt wurde eine ROP. Von diesen entwickeln 3.5–7% eine behandlungsbedürftige Krankheitsstadium (Lorenz et al. 2009; Muether et al. 2012).

Alle derzeit verfügbaren Therapieansätze beruhen auf einer Reduktion der intraokulären VEGF-Aktivität. Erreicht werden kann dies einerseits durch Ablation der VEGF-sezernierenden, ischämischen Netzhautareale mittels Laser- oder Kryokoagulation (Krohne et al. 2012).

Bereits 1988 konnte in der Cryo-ROP-Studie der therapeutische Effekt einer Ablation avaskulärer Netzhautbereiche zur Behandlung der ROP umfassend dargelegt werden (Cryo-ROP 1988). Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass durch Ablation mittels Laserkoagulation deutlich bessere strukturelle und funktionelle Langzeitergebnisse erzielt werden können (Ng et al. 2002).

Das Konzept der medikamentösen Therapie beruht auf der direkten Hemmung von ungebundenem VEGF durch die intravitreale Injektion eines VEGF-Inhibitors (z. B. Bevacizumab oder Ranibizumab) (Mintz-Hittner et al. 2011; Krohne et al. 2012).

Dennoch beträgt das Risiko einer Erblindung bei extremen Frühgeborenen < 750 Gramm 5–9%, bei denen < 1.000 Gramm 2% und bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von über 1.000 Gramm noch 0.1%. Eine ROP erhöht darüber hinaus das Risiko dieser Patienten für die Entstehung von Visusproblemen wie z. B. Myopie oder Strabismus (Speer et al. 2019d).

### 2.3.2.6 Hörscreening

Seit dem 1. Januar 2009 ist nach G-BA-Beschluss (Gemeinsamer Bundesausschuss) ein beidseitiges Hörscreening aller Neugeborenen in den ersten Lebenstagen Bestandteil der Kinderrichtlinien (G-BA Hörscreening 2008).

Für das Hörscreening stehen primär zwei verschiedene Methoden zur Verfügung: die Messung transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen (TEOAE) und die Hirnstammaudiometrie (brainstem-evoked response audiometry - BERA).

In Deutschland wird die Prävalenz unter Neugeborenen, die mit einer beidseitigen Hörstörung geboren werden aktuell mit 1.2/1000 angegeben. Bestehen besondere Risikofaktoren, wie beispielsweise eine Frühgeburtlichkeit, erhöht sich die Rate allerdings auf 1–3% (Loderstedt et al. 2011).

Bei Frühgeborenen mit einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (GG < 1000 Gramm, ELBW) variiert die Studienlage erheblich und beschreibt Raten zwischen 0.5–31.6% (Veen et al. 1993; Cristobal, Oghalai 2008).

Das ständig überarbeitete Risikoregister des US-amerikanischen Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) dient international als Orientierung und stuft neben einer frühgeburtlichen Entbindung  $\leq 32$ . SSW folgende Bedingungen als zusätzliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Hörstörungen ein (JCIH 2007):

- sehr niedriges Geburtsgewicht (GG < 1500 Gramm, VLBW)
- schwere neonatale Asphyxie
- permanente kindliche Hörstörung in der Familienanamnese
- intensivmedizinische Versorgung (NICU) von mehr als 2–5 Tage
- Notwendigkeit einer Beatmung
- Applikation ototoxischer Medikamente
- relevante Hyperbilirubinämie
- ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung)
- prä- und postnatale Infektionen, v. a. durch folgende Erreger: CMV, Röteln, Toxoplasmose, Herpes-Viren sowie jegliche Infektionen durch bakterielle Erreger
- Kopffehlbildungen

- das Vorliegen einer syndromalen Grunderkrankungen, die mit einer Hörstörungen assoziiert ist
- der klinische Verdacht einer Hörstörung durch Eltern und/oder betreuendes Pflegepersonal

Festzuhalten ist, dass der positiv-prädikative Wert des Hörscreenings gering ist. Entscheidend für die frühzeitige Diagnose einer relevanten Hörstörung ist die zeitnahe Durchführung einer Konfirmationsdiagnostik bei auffälligen Screeningteilnehmern und, falls indiziert, die rechtzeitige Therapieeinleitung (Franck et al. 2017; Ptok 2011).

Insbesondere bei unreifen Frühgeborenen besteht aufgrund der ausgeprägten Neuroplastizität des Nervensystems unter frühzeitiger, adäquater Hörgerätbehandlung (bis ungefähr zur 80. Woche p. m.) eine Chance auf akustische Stimulation der Hörbahnreifung, was eine Verbesserung der Hörschwelle bei diesen Patienten bewirken kann (Hof et al. 2013; Coenraad et al. 2011).

### **2.3.3 Gastrointestinaltrakt**

#### **2.3.3.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und fokale intestinale Perforation (FIP)**

Eine weitere Erkrankung, die insbesondere unreife Frühgeborene betrifft, stellt die nekrotisierende Enterokolitis (engl.: necrotizing enterocolitis - NEC) dar. Hierbei handelt es sich um eine akut auftretende entzündliche Erkrankung des Dün- und Dickdarms, welche im weiteren Verlauf mit disseminierten Darmnekrosen einhergehen kann und zu einem septischen Krankheitsbild führt (Speer et al. 2019e).

An der Entstehung einer NEC sind verschiedenste Faktoren beteiligt. Auslöser dieser multifaktoriell bedingten Erkrankung sind ein Zusammenspiel aus intestinaler Unreife, mikrobieller Dysbiose, ischämischen Ereignissen sowie einer gestörten intestinalen Epithelbarriere und zugeführtem Substrat (Nahrung) bei einer bestehenden immunologischen Unreife. Letztlich führt dies zu einer autoinflammatorischen Entzündungsreaktion (Anand et al. 2007; Niño et al. 2016); zudem ist vermutlich eine inflammationsbedingte Vasokonstriktion bei der Entstehung der NEC von Bedeutung (Tanner et al. 2015).

Auch eine genetische Disposition, v. a. bezüglich einer defekten Regulation der angeborenen Immunsignale, wird diskutiert (Sampath et al. 2015).

Die Angaben zur Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) unterscheiden sich zum Teil erheblich im internationalen Vergleich. Diese Unterschiede lassen sich u. a. darauf zurückführen, dass die Erhebungen zum Auftreten der NEC nur operationspflichtige, andere

aber auch die klinisch diagnostizierte NEC ohne operative Intervention miteinbeziehen (AWMF 2017).

Nach einer Studie des National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) und des Neonatal Research Network wird die Inzidenz für eine NEC  $\geq$  Stadium 2a entsprechend dem Geburtsgewicht wie folgt angegeben (Lin et al. 2006):

Geburtsgewicht [g]	Inzidenz [%]
401–750 g	11%
751–1000 g	9.0%
1001–1250 g	6.0%
1251–1500 g	4.0%
< 1500 g	3.4%

**Tabelle 3: Häufigkeit des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC  $\geq$  2a) nach Geburtsgewicht (US-Studie)**

Die Zahlen aus den USA beziehen die klinisch diagnostizierte NEC auch ohne OP mit ein. In Deutschland beschränkt man sich bei der Erhebung überwiegend auf die Zahl operierter Patienten, wodurch die Inzidenz deutlich niedriger ausfällt.

Eine große deutsche Studie ermittelte, basierend auf Daten der gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2008–2012, für die Häufigkeit der operationsbedürftigen NEC, einschließlich der fokalen intestinalen Perforation (FIP), folgende Verteilung nach dem Geburtsgewicht:

Geburtsgewicht [g]	Inzidenz [%]
250–499 g	6.4%
500–749 g	9.3%
750–999 g	5.1%
1000–1249 g	1.9%
1250–1499 g	0.7%

**Tabelle 4: Häufigkeit des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC  $\geq$  2a) nach Geburtsgewicht (Studie - DE)**

In dieser Untersuchung erlitten 3.6% aller Frühgeborenen < 1500 Gramm bzw. < 32. SSW eine operationsbedürftige NEC oder FIP (Jeschke et al. 2016).

Unabhängig von der Art der Datenerfassung ist klar zu erkennen, dass die Inzidenz der NEC mit sinkendem Geburtsgewicht kontinuierlich zunimmt. Weiterhin gilt als gesichert, dass auch das Gestationsalter invers mit dem Risiko korreliert eine NEC zu entwickeln (Luig, Lui 2005; Holman et al. 1997) und dass Frauenmilch gegenüber Formula-Nahrung einen protektiven Effekt aufweist (Rose et al. 2018).

Darüberhinaus haben sich eine Vielzahl von Untersuchungen mit den Einflussfaktoren beschäftigt, die möglicherweise die Entstehung einer NEC begünstigen könnten. Ziel war es, unabhängige Risikofaktoren zu identifizieren, um die Einschätzung des individuellen Risikoprofils eines Frühgeborenen für die Entstehung einer NEC zu verbessern (Gephart et al. 2014). So veröffentlichte ein Expertenkomitee 2013 den sog. GutCheck<sup>NEC</sup> mit neun unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC:

- niedriges Gestationsalter
- late-onset Sepsis (LOS)
- generelle NEC-Rate der behandelnden Intensivstation
- Transfusion von Erythrozytenkonzentrat
- multiple Infektionen
- Hypotension und Behandlung mit Inotropika
- afrikanische und hispanische Abstammung
- Outborn-Status
- metabolische Azidose

Als protektive Faktoren wurden identifiziert: Fütterung von Frauenmilch am 7. und 14. Lebenstag sowie die Verabreichung von Probiotika (Gephart et al. 2014).

Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und werden aktuell in den AWMF-Leitlinien der Fachgesellschaften wie folgt empfohlen (AWMF 2017):

Nahrungskarenz, großlumige Magenablaufsonde, frühzeitige Schmerztherapie, Therapie der Sepsis nach Leitlinie, ggf. Schocktherapie, frühzeitige endotracheale Intubation zur Kreislaufstabilisierung und Reduktion der Darmblähung durch nicht-invasive Beatmung (NIV) sowie eine Antibiotikatherapie. Regelmäßige Reevaluation und interdisziplinäre Entscheidung bezüglich des richtigen Zeitpunktes einer chirurgischen Intervention. Hierbei wird zumeist zwischen Laparotomie und/oder Peritonealdrainage abgewogen.

Eine Laparotomie bedeutet nicht selten eine Resektion betroffener Darmanteile und die Anlage eines Stomas (Gfroerer et al. 2014). Bei langstreckigem Befall des Darms und dem Verlust von mehr als 2/3 der Resorptionsfläche des Dünndarms droht ein Kurzdarmsyndrom, welches aufgrund seiner weitreichenden Konsequenzen für den gesamten Organismus als

systemische Erkrankung angesehen wird und mit einer sehr hohen Mortalität von 73–89% verbunden ist (Wales et al. 2004; Hubertus, von Schweinitz 2016).

Betrachtet man die NEC-assoziierte Mortalitätsrate zeigt sich auch hier eine deutliche Zunahme mit abnehmendem Geburtsgewicht. In einer großen Studie des Vermont Oxford Network mit über 70.000 Frühgeborenen < 1500 Gramm (g) konnten folgende Mortalitätsraten bei nachgewiesener NEC ermittelt werden (Fitzgibbons et al. 2009):

Geburtsgewicht [g]	Inzidenz [%]
501–750 g	42.0%
751–1000 g	29.4%
1001–1250 g	21.3%
1250–1500 g	15.9%

**Tabelle 5: Mortalitätsrate der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) nach Geburtsgewicht (Vermont Oxford-Studie)**

Tabelle 6 zeigt die Stadieneinteilung der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) nach der Bell-Klassifikation (Bell et al. 1978), modifiziert nach Walsh und Kliegman (Walsh et al. 1986) mit den entsprechenden klinischen und radiologischen Zeichen:

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointest. Zeichen	Radiolog. Zeichen
IA (Verdachtsdiagnose)	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, okkulte rektale Blutungen, Erbrechen, geringgradige abdominelle Distension	normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
IB (Verdachtsdiagnose)		blutige Stühle	
IIA (NEC gesichert, wenig krank)		zusätzlich fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominelle Schmerzen	zusätzlich Pneumatisierung intestinalis, mittel- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
IIB (mäßig krank)	zusätzlich milde metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich Druckschmerz, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch, evtl. Erythem der Bauchwand	zusätzlich portalvenöses Gas, evtl. Aszites
IIIA (fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm intakt)	zusätzlich metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätzlich generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distension und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich Aszites
IIIB (Darm perforiert)			zusätzlich Pneumoperitoneum

**Tabelle 6: Klassifikation der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) nach Bell, modifiziert nach Walsh und Kliegman. DIC - Disseminated Intravascular Coagulation. (Quelle: Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), AWMF-Leitlinien-RegisterNr.024/009)**

### Fokale intestinale Perforation (FIP)

Die fokale intestinale Perforation (FIP), oder auch singuläre intestinale Perforation (SIP) genannt, ist von der NEC abzugrenzen und wird als eigenständige Entität angesehen (Gordon 2009). Das Auftreten dieser Komplikation wird in der Regel bereits in der ersten Lebenswoche beobachtet und betrifft insbesondere extrem unreife Frühgeborene. Eine NEC tritt zumeist erst ab der 2. Lebenswoche auf. Die Prognose der FIP ist in der Regel etwas besser als die einer perforierten NEC (Blakely et al. 2006).

Verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung einer FIP wurden untersucht. Eine präpartale Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (Kawase et al. 2006) und eine postnatale Therapie mit Indometacin (Attridge et al. 2006), Steroiden (Stark et al. 2001) sowie Vasopressoren (Attridge et al. 2006) in den ersten drei Lebenstagen scheinen möglicherweise die Entstehung einer FIP zu begünstigen.

### 2.3.4 Neonatale Sepsis

Eine international einheitliche Definition der neonatalen Sepsis oder der neonatalen bakteriellen Infektion existiert nicht. (Wynn et al. 2014). Im Rahmen einer bakteriellen Infektion kommt es zu einer invasiven Ausbreitung bakterieller Erreger in ansonsten sterilen Körperkompartimenten (wie z. B. Blut oder Liquor) und in der Folge zu einer konsekutiven Entzündungsreaktion (Zemlin et al. 2019).

Eine Differenzierung bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens zwischen Early-onset- (< 72 Stunden post partum, EOS) und Late-onset-Sepsis (> 72 Stunden post partum, LOS) ist üblich und unterscheidet sich auch hinsichtlich des zu erwartenden Erregerspektrums. Erreger, die in den ersten drei Lebenstagen zu einer EOS führen, entstammen meist der mütterlichen Vaginalflora. Frühgeborene mit einem GG < 1500 Gramm (VLBW) sind demnach in absteigender Häufigkeit durch folgende Erreger gefährdet: Escherichia coli, Streptokokken der Serogruppe B und wesentlich seltener durch Erreger wie Haemophilus influenzae, koagulase-negative Staphylokokken, Listerien und Candida sowie Enterobakterien und Anaerobiere (Hornik et al. 2012; Zaidi et al. 1995).

Wurde bei der Mutter präpartal über mehr als zwei Tage eine Antibiotikatherapie durchgeführt, so ist insbesondere bei diesen Frühgeborenen ein verändertes Keimspektrum mit folgenden Erregern zu erwarten: Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter sowie Ampicillin-resistente E. coli (Moore et al. 2003).

In Ländern mit guter medizinischer Infrastruktur erleiden etwa 0.08% aller Lebendgeborenen eine EOS mit Erregernachweis in Blut und/oder Liquor (Weston et al. 2011). Wesentlich

häufiger (ca. 1.5%) sind Frühgeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (GG < 1500 Gramm, VLBW) betroffen (Wynn et al. 2013).

Die Häufigkeit einer Late-onset-Sepsis (LOS) bei VLBW-Frühgeborenen wird in einer großen Vergleichsstudie des National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network mit bis zu 25% angegeben und wird überwiegend durch gram-positive Erreger, im Speziellen durch koagulase-negative Staphylokokken, verursacht (Stoll, Hansen 2003). Das Auftreten einer Early-onset-Sepsis (EOS) wird mit 17/1000 Frühgeborenen (GG < 1500 Gramm, VLBW) angegeben und wird überwiegend durch gram-negative Erreger (v. a. E. coli) verursacht (Stoll 2005).

Sowohl eine EOS als auch eine LOS sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten anderer Morbiditäten assoziiert und haben damit einen erheblichen Einfluss auf das Überleben dieser Patienten (Stoll, Hansen 2003).

Die Mortalitätsrate reicht von 1–5% bei neonataler Sepsis allgemein, liegt bei schwerem septischem Verlauf mit 9–20% allerdings deutlich höher (Fleischmann-Struzek et al. 2018).

## **2.4 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und „Small for Gestational Age-Staus“ (SGA)**

Die intrauterine Wachstumsretardierung (engl.: intrauterine growth restriction - IUGR) wird definiert als die Wachstumsrate eines Fötus, die unter Berücksichtigung von Rasse und Geschlecht des Kindes, unterhalb des Normwertes des zu erwartenden Wachstumspotenzials liegt. Weiterhin wird die IUGR auch als eine Abweichung oder Reduktion des zu erwartenden Wachstumsmusters beschrieben und beruht entweder auf einem angeborenen, verringerten Wachstumspotential oder ist Folge verschiedener negativer Einflüsse auf den ungeborenen Fötus (Sharma et al. 2016a).

Der in der Literatur häufig synonym verwendete Begriff des SGA-Status („small for gestational age“) unterscheidet sich allerdings begrifflich von der IUGR.

Mit dem Begriff SGA werden Kinder beschrieben, die zum Zeitpunkt der Geburt ein Gewicht erreicht haben, das unterhalb der 10. Wachstumsperzentile für die entsprechende Gestationswoche liegt, ungeachtet des intrauterinen Wachstumsverlaufs oder klinischer Zeichen einer Minderversorgung bei Geburt. Der SGA-Status lässt sich weiterhin unterteilen in (Lee et al. 2003):

- moderat: GG  $\geq$  3. Perzentile < 10. Perzentile
- schwer: GG < 3. Perzentile

Die IUGR hingegen ist eine bereits pränatal gestellte, klinische Diagnose, die Merkmale einer Mangelernährung/-versorgung des Ungeborenen beinhaltet, unabhängig von der Gewichtsperzentile bei Geburt. Auch die IUGR lässt sich weiterhin subklassifizieren in (Sharma et al. 2016a):

- asymmetrische IUGR (mangelernährte Kinder)
- symmetrische IUGR (hypoplastisch für das GA)
- gemischte IUGR

Die Gründe für ein inadäquates, intrauterines Wachstum des Feten sind vielfältig und können das Ergebnis von mütterlichen, plazentären, fetalen und genetischen Faktoren oder dem Zusammenspiel mehrerer negativer Einflüsse auf das ungeborene Kind sein (Sharma et al. 2016b).

Wachstumsretardierte Feten haben ein nicht unerhebliches Risiko, perinatal zu versterben oder relevante Morbiditäten zu entwickeln, die auf lange Sicht zu einer deutlichen gesundheitlichen Beeinträchtigung führen können (Zeitlin et al. 2010; Gardosi et al. 2013; Martin et al. 2016). Eine Vielzahl von Studien beschreiben neurologische und kognitive Entwicklungsstörungen (Meher et al. 2015) ebenso wie kardiovaskuläre und endokrinologische Erkrankungen im späteren Leben dieser Kinder (Jaddoe et al. 2014).

Festzuhalten bleibt, dass sich SGA und IUGR auch hinsichtlich des zu erwartenden Outcomes unterscheiden. Dies liegt darin begründet, dass der SGA-Status auch konstitutionell kleine, aber gesunde Feten einschließt, die insgesamt ein geringeres Risiko postnataler Komplikationen aufweisen (Unterscheider et al. 2013). Demgegenüber stehen mangelversorgte IUGR-Kinder, die möglicherweise durch ein Geburtsgewicht  $\geq$  10. Perzentile gar nicht erst diagnostiziert werden, aber dennoch generell eine vulnerable Gruppe mit erhöhter Komplikationsrate darstellen (Vasak et al. 2015).

## 2.5 Perinatale Daten

### APGAR-Score

Der sogenannte APGAR-Score wurde bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts von der Ärztin Virginia Apgar entwickelt (Apgar 1953) und wird seither weltweit als standardisiertes Bewertungssystem verwendet, um die postnatale Adaptation des Neugeborenen in den ersten Lebensminuten zu beurteilen.

Unmittelbar nach der Geburt werden in der Lebensminute 1, 5 und 10 folgende klinische Parameter überprüft und mit Punkten von 0 bis 2 bewertet:

Hautkolorit, Herzfrequenz, Mimik bei Stimulation, Muskeltonus, Atmung (AAP 2015)

APGAR-Score	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Aussehen, Hautkolorit	blass, zyanotisch	Stamm rosig, Akrozyanose	ganz rosig
Puls (Herzfrequenz)	keine	< 100/min	> 100/min
Gesichtsmimik bei Stimulation	keine	Grimassieren	Schreien
Aktivität	schlaff	gering	kräftig, aktiv
Respiration	keine	langsam, unregelmäßig	regelmäßig, kräftig

\*Bestimmung nach 1, 5 und 10 Minuten

Tabelle 7: APGAR-Score zur standardisierten Beurteilung der postnatalen Adaptation (Quelle: Gortner L, Meyer S. Duale Reihe, Pädiatrie S.124)

Entsprechend des ermittelten APGAR-Scores erfolgt die weitere Einteilung in drei Gruppen (Bartmann 2018):

Gruppe I (APGAR 8–10): vitale Kinder, Beobachtung bis zum Ende der Adaptationsphase, dann erfolgt die Verlegung mit der Mutter auf Normalstation.

Gruppe II (APGAR 4–7): mittelgradig deprimierte Kinder, Absaugung der Atemwege, Sauerstoffvorlage, bei insuffizienter Spontanatmung unterstützende Maskenbeatmung, bei anhaltender respiratorischer Insuffizienz endotracheale Intubation, bei APGAR < 6 erfolgt die Verlegung auf die Überwachungsstation.

Gruppe III (APGAR 0–3): schwergradig deprimierte Kinder, sofortige endotracheale Intubation, bei HF < 60/min kardiopulmonale Reanimation und Medikamenten-Applikation erforderlich.

Es gilt allerdings die Grenzen der Aussagekraft des APGAR-Scores mitzubedenken. Diese klinische Momentaufnahme des Neugeborenen kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden: maternale Sedierung/Anästhesie, kongenitale Fehlbildungen, Traumata, Infektionen, Hypoxie, Hypovolämie sowie Variabilität der subjektiven Punktevergabe (Freeman, Nelson 1988; Catlin et al. 1986).

Insbesondere bei Frühgeborenen muss die Aussagekraft des APGAR-Scores kritisch bewertet werden, da allein durch die Unreife deutlich niedrigere Werte entstehen können (Catlin et al. 1986). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines niedrigen APGAR-Wertes steht in umgekehrter Beziehung zum Geburtsgewicht und verfügt somit nur über eine begrenzte Aussagekraft bezüglich der Mortalität und Morbidität (Hegyí et al. 1998).

Ein schlechter 5'-Wert (0–3) kann demzufolge einerseits als valider Prädiktor der neonatalen Morbidität herangezogen werden, erlaubt andererseits jedoch keine sichere Vorhersage bezüglich des Langzeit-Outcomes des Neugeborenen (Casey et al. 2001).

### Nabelarterien-pH-Wert

Ein weiterer peripartaler Parameter, welcher zur Einschätzung des Neugeborenen herangezogen wird, besteht in der postnatalen Bestimmung des Nabelarterien-pH-Wertes. Dieser kann eine peripartale fetale Azidose anzeigen und damit auf einen hypoxämischen bis asphyktischen Zustand des Neugeborenen hinweisen (Fahey, King 2005).

Der Normalwert des postnatal bestimmten Nabelarterien-pH liegt zwischen pH 7.22–7.42. In einer großen Metaanalyse konnte zwar ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Nabelarterien-pH-Wert und der Sterblichkeit, bzw. dem neonatalen Outcome hergestellt werden (Malin et al. 2010), allerdings scheint die kritische Schwelle einer pathologischen perinatalen Azidose erst bei einem pH-Wert < 7.0 zu liegen. Studien haben gezeigt, dass sich unterhalb dieses kritischen pH-Werts die Inzidenz der neonatalen Sterblichkeit in Kombination mit dem Auftreten neonataler neurologischer Morbiditäten auf 23% erhöht (Graham et al. 2008).

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Studienkollektiv

In diese retrospektive Kohortenstudie wurden alle ELBW- („extremely low birth weight“) Frühgeborenen eingeschlossen, die unabhängig vom post menstruellen Gestationsalter mit einem Geburtsgewicht  $\leq 750$  Gramm (g) im Zeitraum zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2017 im Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (UKS) geboren und auf der hiesigen neonatologischen Intensivstation behandelt wurden. Als Perinatalzentrum Level 1 werden dort durchschnittlich etwa 50–75 sehr unreife Frühgeborene pro Jahr versorgt.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht im Universitätsklinikum Homburg geboren wurden (outborn) bzw. erst postnatal zur Behandlung dorthin verlegt wurden und/oder ein Geburtsgewicht  $> 750$  Gramm (g) aufwiesen.

Darüberhinaus wurden insgesamt vier Frühgeborene vor Abschluss der Behandlung bzw. vor dem Erreichen der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) und nach einer mittleren Behandlungsdauer von 32 Tagen (26–39 Tage) in ein anderes Krankenhaus verlegt, wodurch für diese Patienten eine vollständige Erhebung aller Daten bis zum Zeitpunkt der Entlassung nicht möglich war.

### 3.2 Daten und Zielvariablen

Im Rahmen der Datenerhebung wurden sowohl die elektronischen als auch die handschriftlichen Patientenakten gesichtet und folgende Parameter systematisch erfasst:

#### 3.2.1 Kindliche Daten:

- Geburtsjahr
- Entbindungsmodus (Art der Entbindung, differenziert nach Spontanpartus und Sectio caesarea)
- Geschlecht
- Geburtsgewicht (Einteilung nach SGA und non-SGA)  
Dokumentiert wurde das unmittelbar postnatal erhobene Geburtsgewicht (GG) sowie eine Einteilung nach SGA („small for gestational age“;  $GG < 10.$  Perzentile) und non-SGA ( $GG \geq 10.$  Perzentile). Diese Einteilung erfolgte anhand der Wachstumsperzentilen nach Voigt (Voigt et al. 2014).
- Gestationsalter (p. m.)

- Nabelarterien-pH-Wert
- APGAR-Wert nach 1, 5 und 10 Minuten
- stationäre Behandlungsdauer, Gewicht bei Entlassung
- Tod vor Entlassung (in Tagen)
- Morbiditäten und therapeutisch notwendige Maßnahmen:

#### Atemnotsyndrom (RDS)

Es wurden die Daten aller Patienten erhoben, die postnatal ein RDS entwickelten, unabhängig des klinischen und/oder radiologischen Schweregrades.

#### Endotracheale Intubation

Dokumentiert wurde, ob postnatal eine endotracheale Intubation bei respiratorischer Insuffizienz notwendig war, ungeachtet der Beatmungsdauer und ohne Berücksichtigung eventueller wiederholter Intubationen im Verlauf.

#### Surfactant-Applikation

Erfasst wurden alle Kinder, bei denen postnatal mindestens einmalig eine Surfactant-Applikation durchgeführt wurde, unabhängig von der Art der Verabreichung und ohne Berücksichtigung möglicher wiederholter Gaben.

#### Pneumothorax

Alle Frühgeborenen wurden erfasst, die im Verlauf einen radiologisch gesicherten Pneumothorax entwickelten, ungeachtet eines ein- oder beidseitigen oder rezidivierenden Auftretens.

#### Bronchopulmonale Dysplasie (BPD):

Erfasst wurden alle Patienten, bei denen im Verlauf eine BPD (unabhängig des Schweregrades) nach Jobe and Bancalari (Jobe, Bancalari 2001) modifiziert nach Meyer und Kollegen (Meyer et al. 2017) diagnostiziert wurde.

### Heimsauerstoff

Es wurden alle Patienten dokumentiert, die aufgrund einer instabilen Oxygenierungslage bei chronisch-pulmonaler Insuffizienz zum Zeitpunkt der Entlassung mit einer häuslichen Sauerstofftherapie versorgt wurden.

### Heimmonitor

Erfasst wurden alle Kinder, bei denen zum Zeitpunkt der Entlassung eine Überwachung der Vitalparameter im häuslichen Umfeld mittels Heimmonitor notwendig war.

### Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Dokumentiert wurden alle lebend geborenen Kinder, bei denen eine IVH  $\geq$  Grad 3 nach Papile diagnostiziert wurde (Papile et al. 1978). Da eine schwere intrazerebrale Hämorrhagie als Frühkomplikation bei vielen der im stationären Verlauf verstorbenen Neonaten festgestellt werden konnte, wurden auch diese Patienten in der Auswertung miterfasst, um die Häufigkeit des Auftretens einer schweren IVH nicht zu verzerren. In der Gesamtauswertung des Outcomes wurden jedoch nur die bis zum Zeitpunkt der Entlassung überlebenden Patienten mit IVH  $\geq$  Grad 3 berücksichtigt.

Es wurde jeweils der dokumentierte Schweregrad der Hämorrhagie in der letzten Kontroll-Sonografie vor Entlassung bzw. zum Todeszeitpunkt erfasst.

### Hydrozephalus und Shunt-Implantation

Erfasst wurden alle Frühgeborenen, bei denen schädelsonografisch ein progredienter Hydrozephalus diagnostiziert wurde sowie diejenigen, bei denen ein liquordrainierendes Shunt-System implantiert wurde.

### Krampfanfälle

Es wurden die Daten aller Patienten erhoben, bei denen im Verlauf rezidivierende Krampfereignisse beobachtet wurden, die einer antikonvulsiven Therapie bedurften, unabhängig von Art und Dauer der Therapie und/oder dem zwingenden Vorliegen eines pathologischen EEG-Befundes.

### Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Erfasst wurden alle Frühgeborenen, bei denen, unabhängig des Schweregrades, schädelsonografisch eine PVL nach de Vries (de Vries et al. 1992) diagnostiziert wurde.

### Retinopathia praematurorum (ROP)

Es wurden die Daten aller Kinder erhoben, die eine ROP  $\geq$  Stadium 3 in mindestens einer ophthalmologischen Kontrolluntersuchung vor Entlassung, bzw. bei Verlegung in ein anderes Krankenhaus aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Kinder, die vor dem zu erwarteten Auftreten dieser Komplikation verstarben.

### Hörscreening

Es wurden alle Patienten ermittelt, die im leitliniengerecht durchgeführten Hörscreening, unabhängig der diagnostischen Methode (BERA oder TEOAE), mindestens einseitig ein auffälliges Screeningergebnis aufwiesen.

### Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und fokale intestinale Perforation (FIP)

Erfasst wurden alle Patienten bei denen eine NEC  $\geq$  Stadium 2a nach den Bell-Kriterien (Bell et al. 1978) diagnostiziert wurde ebenso wie das Auftreten einer FIP.

### Sepsis

Erfasst wurden alle Kinder, die im stationären Verlauf eine gram-negative Sepsis im Sinne der Definition entwickelten (Horan et al. 2008). Da insbesondere bei gram-negativen Erregern mit einem schweren Verlauf der neonatalen Sepsis zu rechnen ist, wurde die Datenerhebung diesbezüglich eingeschränkt.

## **3.2.2 Mütterliche Daten:**

- Grund der vorzeitigen Entbindung

Erfasst wurden die dokumentierten Befunde einer pathologischen Dopplersonografie, eines pathologischen CTG (cardiotocography) sowie das Vorliegen einer unaufhaltsamen Wehentätigkeit als Ursache der frühgeburtlichen Entbindung.

- RDS-Prophylaxe

Es wurden die Daten zur pränatalen Lungenreifeinduktion erhoben. Hierbei wurde unterschieden zwischen: nicht durchgeführt - einmaliger Zyklus - und abgeschlossener Lungenreifung

- Mehrlingsgravidität

### 3.2.3 Gruppeneinteilung

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, um diese bezüglich der eingangs beschriebenen Zielvariablen vergleichend gegenüberzustellen: Frühgeborene mit einem SGA-Status ( $GG < 10.$  Perzentile) und solche mit einem non-SGA-Status ( $GG \geq 10.$  Perzentile).

Weiterhin wurden die Studienteilnehmer in drei Zeitintervalle aufgeteilt, um die Entwicklungen über den gesamten Studienzeitraum besser vergleichen zu können. Es wurden folgende Geburtsjahrgänge in Gruppen zusammengefasst: 2005–2009, 2010–2013 und 2014–2017.

## 3.3 Statistische Erfassung und Methodik

Aus den händig erhobenen Daten des Studienkollektivs wurde anschließend unter Verwendung des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY: IBM Corp.) der zu analysierende Datensatz erstellt und ausgewertet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse in Diagrammen und Tabellen erfolgte unter Zuhilfenahme der Programme Microsoft Word 2011 und Excel 2011.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nach Beratung durch Herrn Jakob Schöpe (Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes).

Patientenmerkmale wurden angegeben in Minimum und Maximum, Mittelwert,  $\pm$  Standardabweichung (SD) und Median für kontinuierliche Variablen. Kategoriale Variablen wurden in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

Um die Merkmale zweier Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde bei Annahme einer annähernden Normalverteilung der Student's t-Test verwendet und bei den nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney U-Test.

Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Die Korrelation zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurde unter Verwendung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten bewertet.

Der Einfluss des SGA-Status auf die Mortalität und die verschiedenen Morbiditäten wurde mittels logistischer Regressionsanalyse untersucht. In einem ersten Schritt wurde der Einfluss des SGA-Status auf die einzelnen Morbiditäten sowie auf die Gesamtmortalität in einzelnen univariaten Modellen getestet. Anschließend wurde in einem multivariaten Modell die Berechnung für weitere Kovariaten (SGA-Status, Gestationsalter, Geschlecht, Entbindungsart und 10'-APGAR) modifiziert, deren statistischer Einfluss auf die Rohdaten rechnerisch > 10% geschätzt wurde.

Die statistische Signifikanz wurde für einen Wert von  $p < 0.05$  festgelegt.

### **3.4 Ethikkommission**

Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nr. 153/19) entschied nach Prüfung des entsprechenden Antrags am 18.07.2019, dass keine Bedenken bezüglich der Durchführung der vorliegenden Studie bestehen (s. Anhang S. 101).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtkollektiv und Differenzierung non-SGA vs. SGA

Insgesamt wurden 183 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht  $\leq 750$  Gramm (g), die im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2017 im Universitätsklinikum des Saarlandes entbunden wurden, in die Studie aufgenommen und ihre Verläufe analysiert.

Das Gesamtkollektiv von N=183 bestand aus 81 (44.3%) männlichen und 102 (55.7%) weiblichen Frühgeborenen. In den beiden Gewichtsuntergruppen verteilten sich die Geschlechter wie folgt:

Geschlecht:	männlich	weiblich
non-SGA	40/103 (38.8%)	63/103 (61.2%)
SGA	41/80 (51.2%)	39/80 (48.8%)

Tabelle 8: Geschlechterverteilung nach SGA- und non-SGA-Status

Geburtsgewicht (GG):	
GG $\geq$ 10. Perzentile (non-SGA)	103/183 (56.3%)
GG < 10. Perzentile (SGA)	80/183 (43.7%)
- GG $\geq$ 3. < 10. Perzentile	46/80 (57.5% aller SGA)
- GG < 3. Perzentile	34/80 (42.5% aller SGA)

Tabelle 9: Verteilung des Geburtsgewichts nach Perzentilen

Im Studienkollektiv lag der Mittelwert des Geburtsgewichts bei 610 Gramm (g) ( $\pm 111.2$  g; 320–750 g). Im Beobachtungszeitraum nahm das durchschnittliche Geburtsgewicht leicht von 630.3 Gramm (2005–2009) auf 599.6 Gramm (2010–2013) und auf 601.2 Gramm (2014–2017) ab. In der Gruppe der SGA-Kinder lag das mittlere GG mit 544 Gramm (g) ( $\pm 114.7$  g; 320–745 g) signifikant niedriger als das der non-SGA-Kinder mit durchschnittlich 663 Gramm (g) ( $\pm 75.2$  g; 450–750 g) ( $p < 0.001$ ).

Festzuhalten ist, dass das Geburtsgewicht nur schwach mit dem Gestationsalter korrelierte (Rangkorrelationskoeffizient:  $r = 0.29$ ,  $p < 0.01$ ).

Gestationsalter (GA):

Das mittlere Gestationsalter (GA) des Gesamtkollektivs betrug 182 Tagen p. m. ( $\pm 12.9$ ; 156–239) (26+0 SSW) und blieb über den Studienzeitraum nahezu konstant:

25+6 SSW (2005–2009)    25+4 SSW (2010–2013)    25+5 SSW (2014–2017)

Hervorzuheben ist, dass das Gestationsalter der SGA-Kinder mit durchschnittlich 188 Tagen p. m. ( $\pm 14.0$ ; 161–239) (26+6 SSW) 10 Tage über dem der non-SGA-Kinder mit 178 Tagen ( $\pm 9.9$ ; 156–232) (25+3 SSW) lag. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ).

	Gesamtkollektiv	non-SGA	SGA	p-Wert
Geburtsgewicht [g]	610 $\pm$ 111.2	662.6 $\pm$ 75.2	543.9 $\pm$ 114.7	<b>&lt;0.001</b>
Gestationsalter [SSW $\pm$ Tage]	26+0 $\pm$ 12.9	25+3 $\pm$ 9.9	26+6 $\pm$ 14.0	<b>&lt;0.001</b>

Tabelle 10: Durchschnittliches Gestationsalter in Tagen p. m. (SSW) und Geburtsgewicht (g) des Studienkollektivs insgesamt und unterteilt nach SGA- und non-SGA-Status. Angegeben als Mittelwert, Standardabweichung, SSW - Schwangerschaftswoche (vollendet), p-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant.

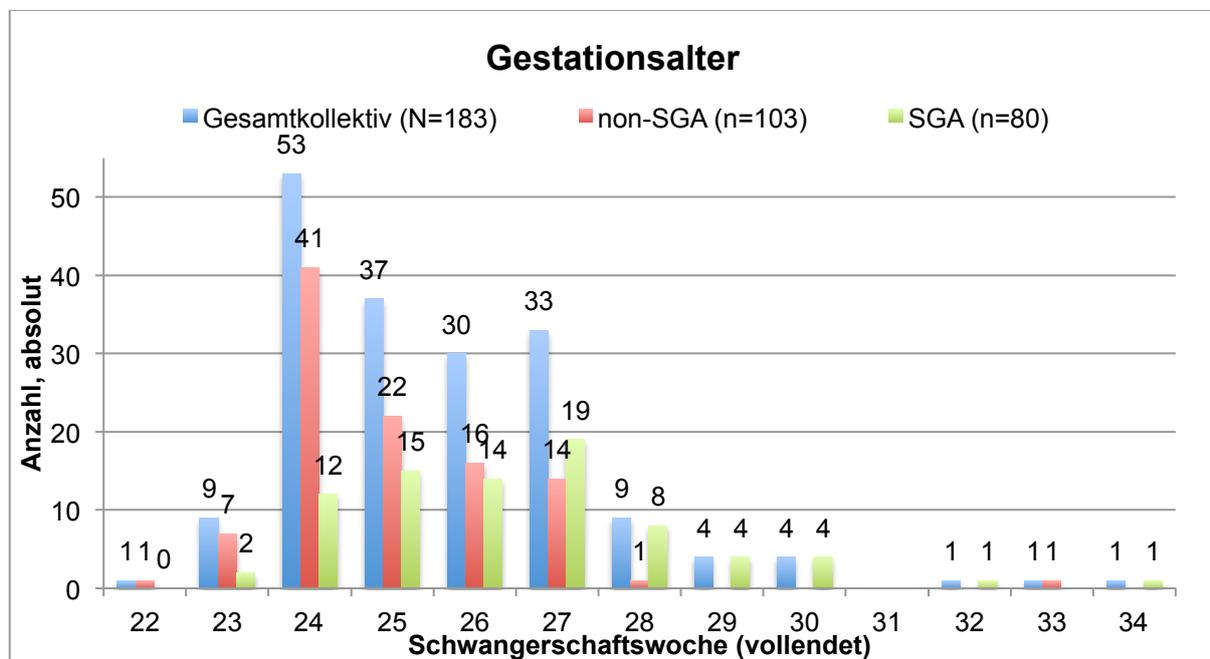


Abbildung 2: Verteilung des Gestationsalters nach Anzahl vollendeter SSW bei Entbindung im Gesamtkollektiv und unterteilt nach SGA- und non-SGA-Gruppe.

### Mehrlings-Gravidität:

Im Gesamtkollektiv (N=183) gab es insgesamt 125/183 (68.3%) Einlings-, 47/183 (25.7%) Zwillings- und insgesamt 11/183 (6.0%) Drillingschwangerschaften.

Die folgende Tabelle zeigt die Unterschiede des durchschnittlichen Gestationsalters und Geburtsgewichts in diesen Untergruppen. Es ist zu erkennen, dass mit zunehmender Mehrlingsgravidität die Entbindung im Mittel deutlich früher und mit einem niedrigeren Geburtsgewicht erfolgte:

Mehrlingsgravidiät		Gestationsalter		Geburtsgewicht	
		Median [SSW]	Std.-Abw. [Tage]	Median [g]	Std.-Abw. [g]
Einlinge	n=125	26+0	±10.8	640	±117.2
Zwillinge	n=47	25+3	±15.6	630	±98.2
Drillinge	n=11	24+5	±20.7	570	±88.2

**Tabelle 11: Durchschnittliches Gestationsalter (SSW) und Geburtsgewicht (g) aufgeteilt nach Mehrlingsgravidität, angegeben als Median (SSW), Median (g), Standard-Abweichung.**

Im Studienkollektiv bestand bei 20/80 (25.0%) aller SGA-Kinder und 38/103 (31.7%) aller non-SGA-Kinder eine Mehrlingsschwangerschaft ( $p = 0.11$ ).

### Lungenreife-Induktion:

Im Gesamtkollektiv wurde bei 178/183 Kindern dokumentiert, ob eine Lungenreife mittels pränataler Steroidgabe an die Mutter induziert wurde. Bei fünf Kindern lagen keine eindeutigen Daten vor. Demnach wurde eine Lungenreife-Induktion wie folgt durchgeführt:

	keine Steroide	einmalige Gabe	abgeschlossene Lungenreife
Gesamtkollektiv	14%	12.4%	73.6%
non-SGA	15.2%	13.1%	71.7%
SGA	12.7%	11.4%	75.9%

**Tabelle 12: Lungenreifeinduktion, Häufigkeit der antenatalen Steroidgabe**

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.83$ ) zwischen den beiden Vergleichsgruppen SGA und non-SGA.

### Indikation zur vorzeitigen Entbindung:

Im Gesamtkollektiv wurde bei 134/183 (73.2%) der Frühgeborenen dokumentiert, ob eine der drei folgenden Indikationen zur vorzeitigen Entbindung führte (Mehrfachangaben möglich):

- Pathologisches CTG: 57/134 (42.5%)
- pathologische Dopplersonografie: 33/134 (24.6%)
- unaufhaltsame Wehentätigkeit: 60/134 (44.8%)

Während die Angaben zu den Entbindungsindikationen im Gesamtkollektiv relativ gleichmäßig verteilt waren, zeichnen sich in der Gegenüberstellung von SGA und non-SGA hingegen deutliche Unterschiede ab: Demnach stellte die häufigste Indikation in der SGA-Gruppe mit 57.1% ein pathologisches CTG dar, gefolgt von einer pathologischen Dopplersonografie (44.4%). Eine unaufhaltsame Wehentätigkeit wurde nur in 15.9% der dokumentierten Fälle als Entbindungsindikation angegeben. Im Gegensatz dazu, wurde in der Gruppe der non-SGA-Kinder eine unaufhaltsame Wehentätigkeit mit Abstand (70.6%) als häufigste Indikation zur vorzeitigen Entbindung dokumentiert. Ein pathologisches CTG führte in 29.6% der Fälle zur Entbindung und bei nur 7.0% der Frühgeborenen ohne SGA-Status wurde eine pathologische Dopplersonografie beschrieben. Dieser Zusammenhang war hochsignifikant ( $p < 0.001$ ).

### Entbindungsmodus:

Bei allen Kindern wurde die Art der Entbindung (Sectio caesarea oder Spontanpartus) dokumentiert. Bei einem Patienten fehlte diese Information. Im Gesamtkollektiv wurde demnach der überwiegende Teil durch eine Sectio (91.8%) entbunden und nur bei 8.2% erfolgte die Geburt als Spontanpartus. Im Vergleich von SGA und non-SGA zeigte sich eine signifikant höhere Rate ( $p = 0.02$ ) an spontanen Entbindungen in der Gruppe der non-SGA-Kinder (12.6%) gegenüber der SGA-Gruppe mit (2.5%).

### APGAR-Score:

Der Mittelwert des unmittelbar postnatal erhobene APGAR-Score lag im Gesamtkollektiv bei: 1' / 5' / 10' = 4.3 / 7.1 / 7.8. In der Gegenüberstellung der SGA- und der non-SGA-Gruppe ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Der APGAR-Score betrug im Durchschnitt 1' / 5' / 10' = 4.1 / 7.0 / 7.6 für non-SGA und 1' / 5' / 10' = 4.6 / 7.3 / 8.0 für SGA-Kinder (1'-APGAR:  $p = 0.17$  / 5'-APGAR:  $p = 0.20$  / 10'-APGAR:  $p = 0.10$ ).

#### Nabelarterien-pH-Wert:

Bei 161/183 Kindern wurde unmittelbar postnatal der Nabelschnur-pH-Wert (NspH) bestimmt. Bei 22 Frühgeborenen waren diesbezüglich keine Werte dokumentiert. Der gemittelte NspH-Wert im Gesamtkollektiv lag bei  $7.30 \pm 0.11$  (6.8–7.5). Im Vergleich von SGA und non-SGA zeigten sich keine Abweichungen ( $p = 0.36$ ). Die gemittelten Werte entsprachen denen des Gesamtkollektivs.

#### Stationäre Behandlungsdauer:

Im Gesamtkollektiv betrug die Dauer der stationären Behandlung von frühgeburtlicher Entbindung bis zur Entlassung durchschnittlich 117.5 Tage ( $\pm 26.6$ ). Es zeigte sich kein Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen SGA- (118 Tage  $\pm 26.9$ ) und non-SGA-Kindern (116.6 Tage  $\pm 6.5$ ). Von 49 Kindern konnten keine diesbezüglichen Daten ermittelt werden. 44 Kinder verstarben im Untersuchungszeitraum und 5 Kinder wurden vor der endgültigen Entlassung in ein anderes Krankenhaus verlegt.

#### Entlassgewicht:

Für insgesamt 133/183 Patienten im Gesamtkollektiv konnte ein Entlassgewicht ermittelt werden. Dieses lag durchschnittlich bei 2965 Gramm (g) ( $\pm 512.5$ ; Median: 2865 g, Spanne: 1920–4980 g).

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die relevanten Parameter im Gesamtkollektiv sowie in der Gegenüberstellung non-SGA vs. SGA:

Patienten - Merkmale	Gesamtkollektiv absolut - [%]	Non-SGA n = 103 absolut - [%]	SGA n = 80 absolut - [%]	p-Wert SGA / non-SGA
männlich	81/183 - [44.3]	40 - [38.8]	41 - [51.2]	0.10
weiblich	102/183 - [55.7]	63 - [61.2]	39 - [48.8]	
Gestationswoche [SSW ±Tage]	26+0 ±12.9	25+1 ±9.9	26+6 ±14.0	<b>&lt;0.001</b>
Geburtsgewicht [g]	610.7 ±111.2	662.6 ±75.2	543.9 ±114.7	<b>&lt;0.001</b>
Mehrlings- schwangerschaft	58/183 - [31.7]	38/103 - [31.7]	20/80 - [25.0]	0.11
Antenatale Steroide (einmalig)	22/178 - [12.4]	13/99 - [3.1]	9/79 - [11.4]	0.83
Antenatale Steroide (abgeschlossen)	131/178 - [73.6]	71/99 - [71.7]	60/79 - [75.9]	0.83
Entbindungsindikation:				
Unaufhaltsame Wehen	60/134 - [44.8]	50/71 - [70.4]	10/63 - [15.9]	<b>&lt;0.001</b>
Patholog. Dopplersonogr.	33/134 - [24.6]	5/71 - [7.0]	28/63 - [44.4]	<b>&lt;0.001</b>
Patholog. CTG	57/134 - [42.5]	21/71 - [29.6]	36/63 - [57.1]	<b>0.002</b>
Spontanpartus	15/182 - [8.2]	13/103 - [12.6]	2/79 - [2.5]	<b>0.02</b>
Sectio caesariae	167/182 - [91.8]	90/103 - [87.4]	77/79 - [97.5]	<b>0.02</b>
Apgar - 5 Minuten*	7.0 ±1.7	7.0 ±1.7	8.0 ±1.7	0.20
Apgar - 10 Minuten*	8.0 ±1.4	8.0 ±1.5	8.0 ±1.2	0.10
Nabelarterien-pH-Wert	7.32 ±0.1	7.33 ±0.1	7.31 ±0.1	0.36
Behandlungstage [Tage]	117.5 ±26.6	116.6 ±26.5	118.4 ±26.9	0.13

Tabelle 13: Patienten-Merkmale im Gesamtkollektiv sowie Gegenüberstellung SGA vs. non-SGA. Die Daten sind angegeben als absolute Zahlen, Mittelwert, Median(\*), Standardabweichung und in Prozent [%]. p-Wert signifikant < 0.05.

### Unterteilung in Zeitintervalle:

Abbildung 3 bildet die Fallzahlen des gesamten Studienzeitraums ab und unterteilt das Kollektiv in Zeitintervalle. Es wird deutlich, dass die absolute Anzahl an Frühgeborenen mit einem GG  $\leq 750$  Gramm über den Untersuchungszeitraum nahezu konstant geblieben ist.

2005–2009 / 2010–2013 / 2014–2017: 63 / 59 / 61 Frühgeborene.

Der prozentuale Anteil der Kinder im Gesamtkollektiv, die mit einem GG < 10. Perzentile (SGA) geboren wurden, nahm tendenziell über den Studienzeitraum zu, wenn auch zuletzt wieder ein leichter Rückgang zu verzeichnen war.

Prozentualer Anteil der SGA-Kinder am Gesamtkollektiv:

2005–2009: 23/63 - **36.5%**

2010–2013: 29/59 - **49.2%**

2014–2017: 28/61 - **45.9%**

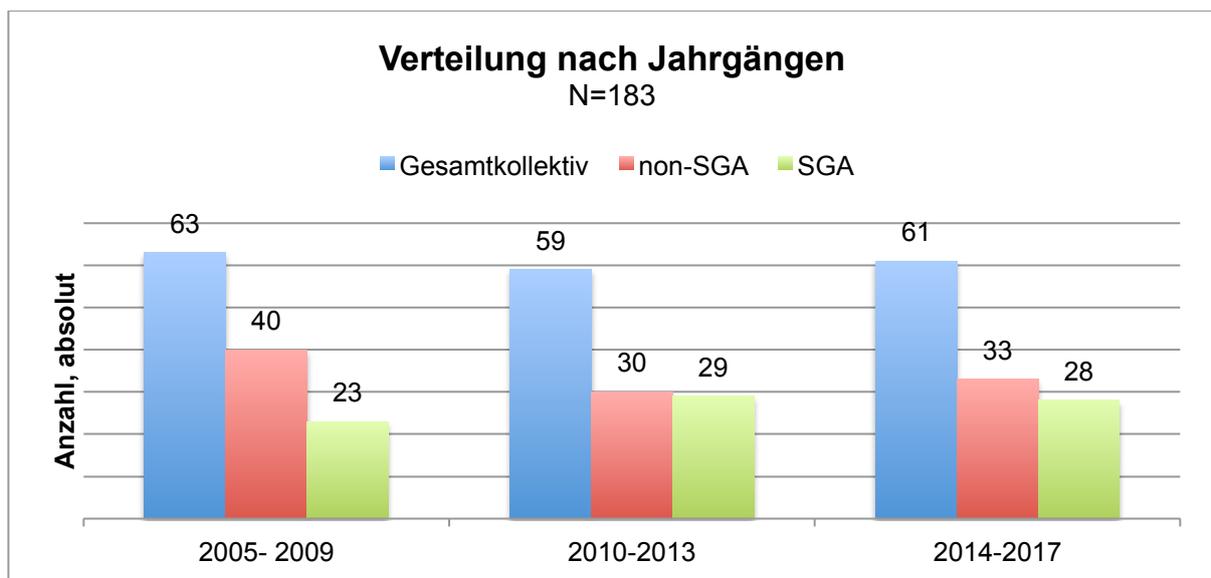


Abbildung 3: Unterteilung des Gesamtkollektivs sowie SGA vs non- SGA nach Jahrgängen

## 4.2 Mortalität

Von 183 Frühgeborenen im Gesamtkollektiv verstarben insgesamt 44/183 (24.0%) vor dem Zeitpunkt der Entlassung. Die Sterblichkeit unter den männlichen Frühgeborenen lag bei 27.2% (22/81), unter den weiblichen Neonaten bei 21.6% (22/102). Die durchschnittliche Dauer bis zum Eintreten des Todes lag im Median bei 3.5 Tagen (Min.–Max.: 1–58 Tage). Das durchschnittliche Gestationsalter aller verstorbenen Frühgeborenen lag bei 175 Tagen ( $\pm 10.4$ ) (25+0 SSW).

Abbildung 4 zeigt die Verteilung aller verstorbenen Neonaten nach Gestationsalter (GA). Es wird deutlich, dass mit steigendem GA die Sterblichkeit im Kollektiv abnimmt; abgesehen von einem Patienten verstarb im Gesamtkollektiv kein Frühgeborenes mit einem GA  $\geq 28$ . SSW.

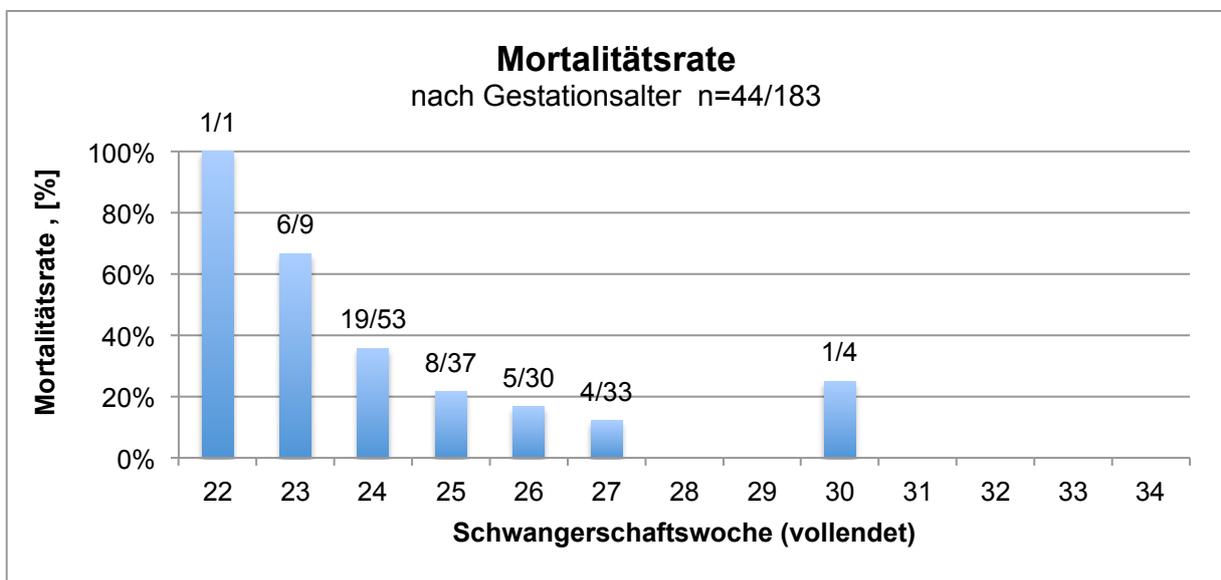


Abbildung 4: Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Gestationsalter

Das durchschnittliche Geburtsgewicht aller verstorbenen Frühgeborenen lag bei 574 Gramm ( $\pm 120.3$ ). Unter den non-SGA-Neonaten verstarben 30/103 (29.1%), die Sterblichkeit in der SGA-Gruppe lag mit 17.5% (14/80) deutlich niedriger ( $p = 0.08$ ).

Abbildung 5 stellt die Entwicklung der Mortalitätsrate im Studienzeitraum nach Jahrgängen dar und zeigt einen leichten Rückgang der Mortalität im Gesamtkollektiv von 23.8% (2005–2009) auf 28.8% (2010–2013) und auf 19.7% (2014–2017). Die Sterblichkeit in der SGA-Gruppe lag knapp unterhalb der Mortalitätsrate des Gesamtkollektivs und blieb über den Untersuchungszeitraum hinweg nahezu konstant bei etwa 17%.

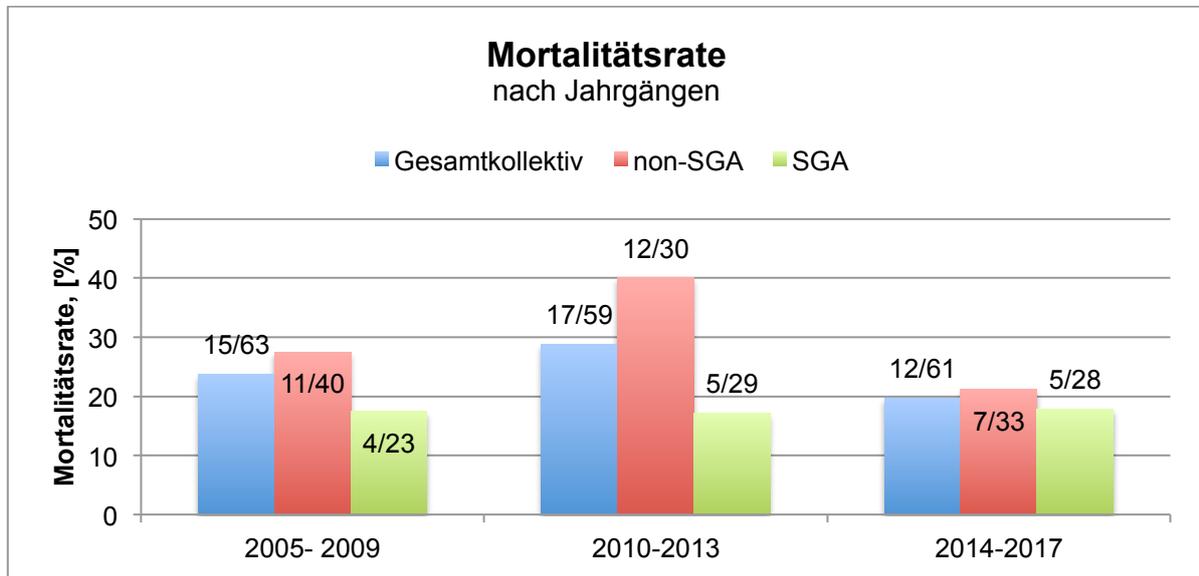


Abbildung 5: Mortalitätsrate nach Jahrgängen für das Gesamtkollektiv sowie für SGA und non- SGA

## 4.3 Morbiditäten

### 4.3.1 Respirationstrakt

#### Atemnotsyndrom (RDS):

Im Gesamtkollektiv entwickelten 96.1% aller Frühgeborenen ein Atemnotsyndrom. In der Vergleichsgruppe non-SGA vs. SGA zeigte sich eine etwas höhere Inzidenz bei der non-SGA-Gruppe mit 97.1% (99/102) vs. SGA mit 94.9% (75/79) ( $p = 0.7$ ).

#### Endotracheale Intubation:

Eine endotracheale Intubation war bei 88.3% aller Patienten erforderlich. In der non-SGA-Gruppe mussten 91.1% (92/101) und in der SGA-Gruppe 84.48% (67/79) postnatal intubiert werden ( $p = 0.24$ ).

#### Surfactant-Therapie:

Bei 91.1% aller Patienten wurde mindestens einmalige eine Surfactant-Applikation durchgeführt. In der Vergleichsgruppe non-SGA vs. SGA erfolgte dies in der SGA-Gruppe mit 89.9% (71/79) etwas seltener als bei non-SGA mit 92.1% (93/101) ( $p = 0.61$ ).

#### Pneumothorax:

Einen Pneumothorax entwickelten 20.7% der Frühgeborenen des Gesamtkollektivs. Im Vergleich der beiden Untergruppen zeigte sich bei der non-SGA-Gruppe mit 29.3% (24/82) signifikant häufiger ( $p < 0.01$ ) ein Pneumothorax als bei den SGA-Kindern mit 10.3% (7/68).

#### Bronchopulmonale Dysplasie (BPD):

Im Gesamtkollektiv konnten insgesamt  $n=141/183$  Kinder bis zum Zeitpunkt der Diagnostik auf das Vorliegen einer BPD (unabhängig des Schweregrades) untersucht und dokumentiert werden. 41 Kinder verstarben vor Abschluss der Diagnostik und bei einem Patienten war die Datenlage unklar.

Insgesamt wurde bei 68.8% aller Frühgeborenen, die bis zum Abschluss der Diagnostik überlebten, eine BPD diagnostiziert. Dabei waren 76.7% der männlichen und 63.0% aller weiblichen Frühgeborenen betroffen. Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit BPD lag bei 180 Tagen p. m. ( $\pm 9.5$ ) (25+5 SSW).

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der diagnostizierten BPD im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach dem Gestationsalter. Es wird deutlich, dass die Inzidenz der BPD mit zunehmender SSW kontinuierlich abnimmt. Ab der vollendeten 30. SSW entwickelte keiner der Patienten mehr diese pulmonale Komplikation.

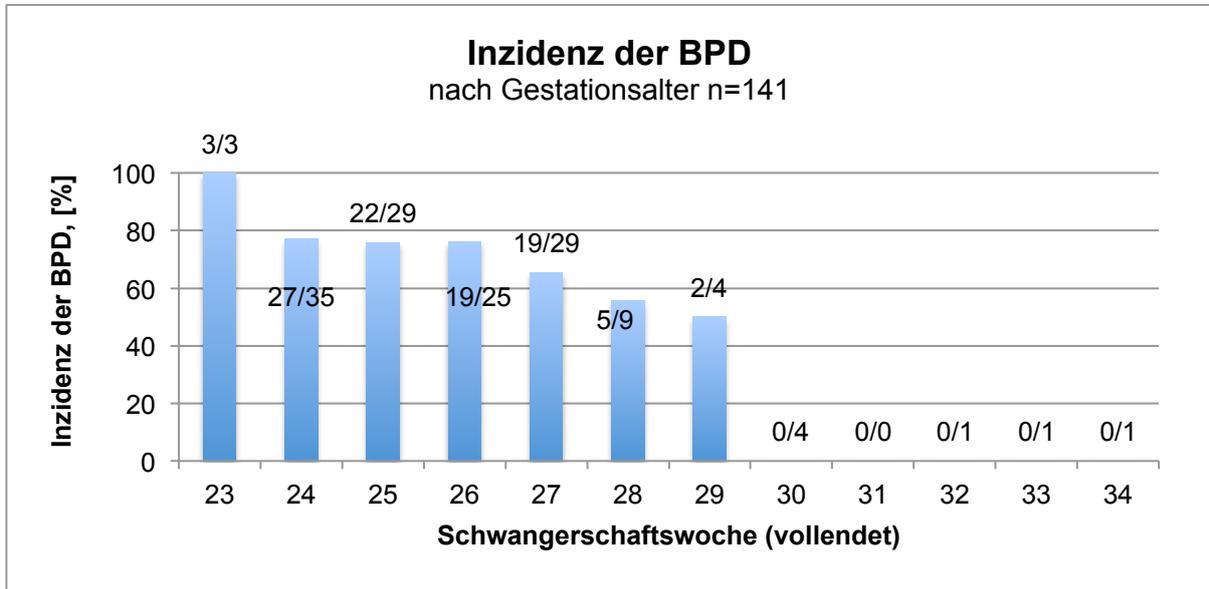


Abbildung 6: Verteilung der BPD nach Gestationsalter im Gesamtkollektiv

Der Mittelwert des Geburtsgewichts aller Kinder mit BPD lag bei 608.9 Gramm ( $\pm 109.3$ ). Von den 141 Patienten, die bzgl. des Vorliegens einer BPD untersucht werden konnten, entwickelten 44 (65.7%) der SGA-Kinder und 53 (71.6%) der non-SGA-Kinder diese Komplikation ( $p = 0.47$ ).

Abbildung 7 zeigt die Inzidenz der BPD im Gesamtkollektiv sowie nach SGA-Status und Jahrgang. Es ist zu erkennen, dass die BPD-Rate im Studienzeitraum sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Untergruppen zunimmt - Gesamtkollektiv von 62.5% (2005–2009) auf 67.4% (2010–2013) und auf 76% in den Jahren 2014–2017.

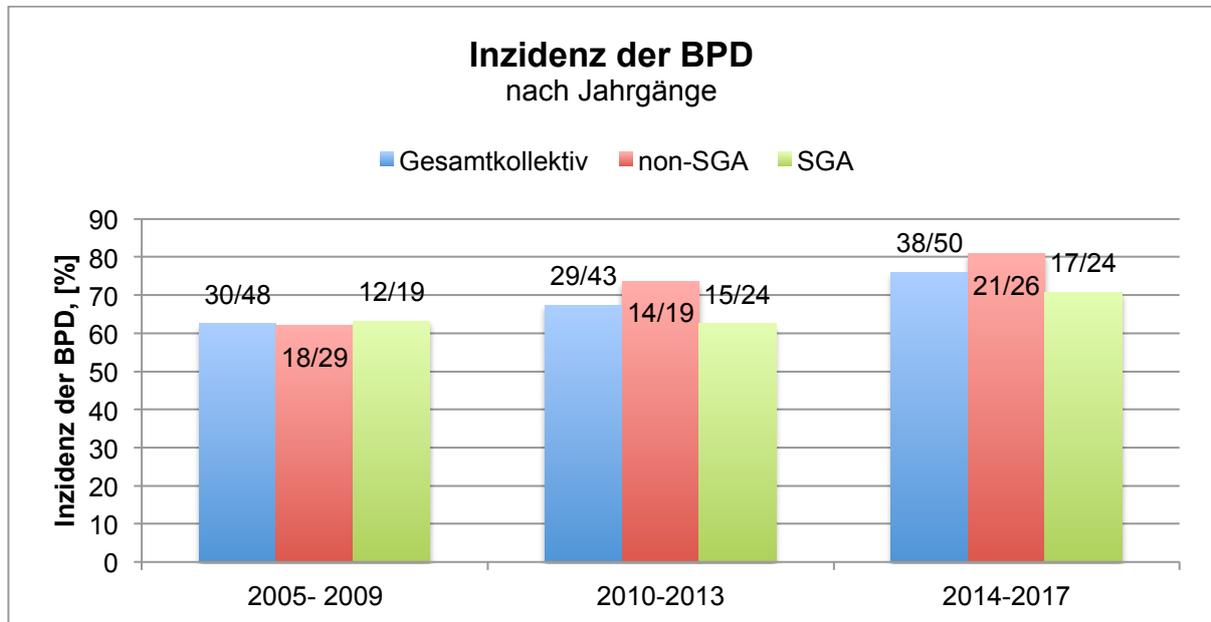


Abbildung 7: Inzidenz der BPD nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA

#### Entlassung mit Heimsauerstoff:

Im Rahmen einer schweren BPD war bei 25.9% (36/139) der überlebenden Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung eine zusätzliche Sauerstoff-Therapie erforderlich. In der Gruppe der SGA-Kinder lag der Anteil mit 28.4% (19/67) höher als in der Vergleichsgruppe der non-SGA-Kinder mit 23.6% (17/72) ( $p = 0.57$ ).

#### Heimmonitor:

Insgesamt 137/183 Kinder konnten zum Entlasszeitpunkt bzgl. der Notwendigkeit einer Heimmonitorüberwachung dokumentiert werden. Ein Monitor wurde insgesamt bei 48/137 (35.0%) der Kinder verordnet. In der Gruppe der non-SGA-Kinder fiel der Anteil mit 30.6% (22/72) etwas niedriger aus als in der SGA-Gruppe mit 40.0% (26/65) ( $p = 0.28$ ).

Tabelle 14 zeigt die Übersicht aller respiratorischen Komplikationen im Gesamtkollektiv und in der Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen non-SGA und SGA:

<b>Respirator. Komplikationen</b>	<b>Gesamtkollektiv absolut - [%]</b>	<b>Non-SGA absolut - [%]</b>	<b>SGA absolut - [%]</b>	<b>p-Wert SGA / Non-SGA</b>
Atemnotsyndrom (RDS)	174/181 - [96.1]	99/102 - [97.1]	75/79 - [94.9]	0.7
Endotr. Intubation	159/180 - [88.3]	92/101 - [91.1]	67/79 - [84.8]	0.24
Surfactant-Therapie	164/180 - [91.1]	93/101 - [92.1]	71/79 - [89.9]	0.61
Pneumothorax	31/150 - [20.7]	24/82 - [29.3]	7/68 - [10.3]	<b>&lt;0.01</b>
BPD	97/141 - [68.8]	53/74 - [71.6]	44/67 - [65.7]	0.47
Heimsauerstoff	36/139 - [25.9]	17/72 - [23.6]	19/67 - [28.4]	0.57
Heimmonitor	48/137 - [35.0]	22/72 - [30.6]	26/65 - [40.0]	0.28

Tabelle 14: Respiratorische Komplikationen im Gesamtkollektiv sowie für non-SGA vs. SGA, angegeben als absolute Zahlen und in [%], BPD - bronchopulmonale Dysplasie, p < 0.05 gilt als statistisch signifikant.

### 4.3.2 Zentralnervöses und sensorisches System

#### Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Im Gesamtkollektiv konnten n=173/183 Kinder schädelsonografisch auf das Vorliegen einer intrazerebralen Blutung untersucht werden. Acht Kinder verstarben bevor eine erste Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden konnte. Bei zwei Kindern war die Dokumentation nicht eindeutig. Insgesamt wurden bei 48/173 (27.7%) der Kinder eine IVH  $\geq$  Grad 3 festgestellt. Dabei waren 31.2% der männlichen und 25.0% der weiblichen Frühgeborenen betroffen. Da eine schwerer IVH mit einer hohen Mortalität assoziiert ist und viele der Frühgeborenen mit schwerer IHV während der Behandlung verstarben, wurden auch diese in der Auswertung erfasst, um die Häufigkeit des Auftretens einer IHV im Gesamtkollektiv nicht zu verzerren. In der abschließenden Auswertung der Morbiditäten wurden allerdings nur die bis zum Zeitpunkt der Entlassung überlebenden Kinder mit IHV  $\geq$  Grad 3 in die Analysen miteinbezogen. Im Folgenden wird die Inzidenz der IVH unter den postnatal verstorbenen gegenüber den bis zur Entlassung überlebenden Patienten dargestellt:

IVH  $\geq$  Grad 3 bei allen Überlebenden: n=139 25/139 - 18.0%

IVH  $\geq$  Grad 3 bei allen Verstorbenen: n=44 23/34 - 76.6%

Das durchschnittliche Gestationsalter (GA) der Kinder mit IVH  $\geq$  Grad 3 lag bei 175 Tagen p. m. ( $\pm 7.7$ ) (25+0 SSW).

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der diagnostizierten IVH  $\geq$  Grad 3 im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach dem Gestationsalter. Es wird deutlich, dass die Inzidenz der IVH mit zunehmender Reife kontinuierlich abnimmt. Ab der vollendeten 28. SSW traten keine höhergradigen Blutungen im Studienkollektiv mehr auf.

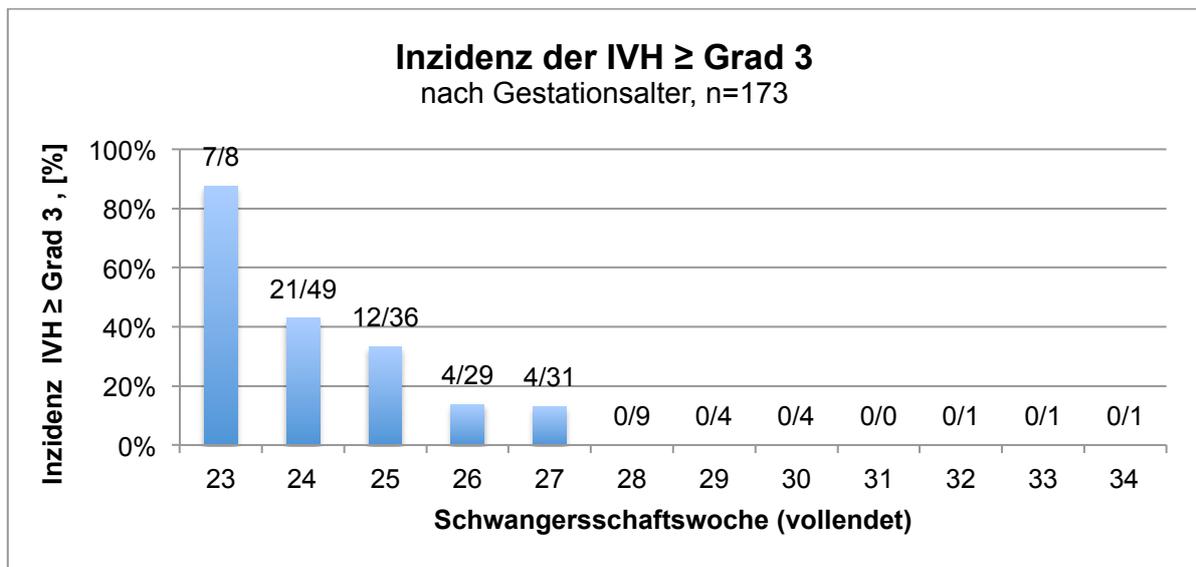


Abbildung 8: Verteilung der IVH  $\geq$  Grad 3 nach Gestationsalter im Gesamtkollektiv

Das Geburtsgewicht aller Kinder mit IVH  $\geq$  Grad 3 lag im Durchschnitt bei 604 Gramm ( $\pm 95.8$ ). Von den 173 Patienten, die bezüglich des Vorliegens einer IVH untersucht werden konnten, entwickelten in der non-SGA-Gruppe 36 Kinder (37.1%) diese Komplikation und waren damit signifikant häufiger betroffen ( $p < 0.01$ ) als die Kinder der SGA-Gruppe, in der 12 Neonaten (15.8%) diese Komplikation entwickelten.

Abbildung 9 zeigt die Inzidenz der IVH  $\geq$  Grad 3 im Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit von SGA-Status und Jahrgang. Die Inzidenz der IVH insgesamt sowie in den Untergruppen blieb über den Studienzeitraum annähernd konstant:

Gesamtkollektiv: 27.1% (2005–2009), 31.5% (2010–2013), 25.0% (2014–2017)

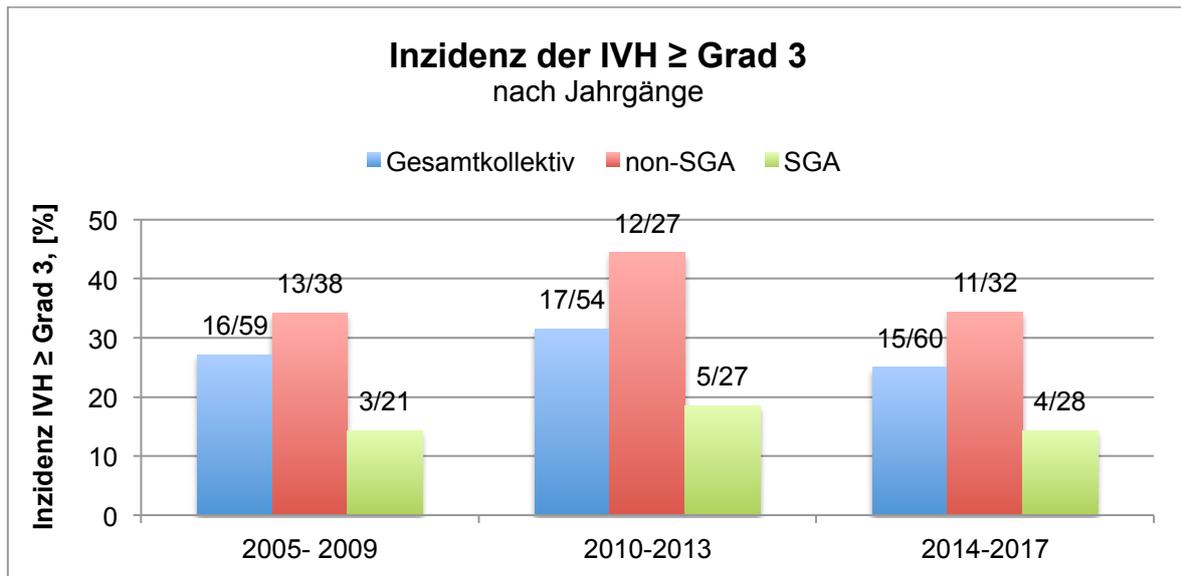


Abbildung 9: Inzidenz der IVH  $\geq$  Grad 3 nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA

#### Hydrozephalus:

Insgesamt wurden die Daten von n=146 Kinder bezüglich der Entwicklung eines Hydrozephalus erhoben. Die übrigen Studienteilnehmer verstarben zuvor. Von 146/183 Kindern entwickelten insgesamt 18/146 (12.3%) einen Hydrozephalus. In der non-SGA-Gruppe konnte bei 13 (17.3%) und in der SGA-Gruppe bei 5 (7.0%) Frühgeborenen sonografisch ein Hydrozephalus nachgewiesen werden ( $p = 0.08$ ).

#### Shunt-Implantation:

Im Studienkollektiv wurden n=144/183 Frühgeborene bezüglich der Notwendigkeit einer Shunt-Implantation dokumentiert. Insgesamt war bei 15/18 (83.3%) der Kinder mit nachgewiesenem Hydrozephalus eine permanente Shuntversorgung notwendig. Demnach erlitten 15/144 (10.4%) aller Kinder im Gesamtkollektiv einen shuntpflichtigen Hydrozephalus. In den beiden Untergruppen war bei 11 (14.9%) der non-SGA und 4 (5.7%) der SGA-Kinder eine chirurgische Intervention notwendig ( $p = 0.10$ ).

#### Krampfanfälle:

Abgesehen von sehr frühzeitig verstorbenen Kindern, wurden für 147/183 Frühgeborene die Daten zu dem Auftreten von neonatalen Krampfanfällen erhoben. Insgesamt wurden bei 7.5% (11/147) der Kinder therapiebedürftige Krampfanfälle diagnostiziert. In der SGA-Gruppe war nur bei einem Kind (1.4%) eine Krampfaktivität nachweisbar und damit

signifikant seltener als unter den non-SGA-Kindern von denen 10 Kinder (13.2%) betroffen waren ( $p < 0.01$ ).

### Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Im Gesamtkollektiv konnten  $n=144/183$  aller überlebende Frühgeborenen schädelsonografisch auf das Vorliegen einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) untersucht werden. 39 Kinder verstarben frühzeitig. Insgesamt wurden bei 18/144 (12.5%) eine PVL diagnostiziert. Der Anteil der betroffenen Jungen lag bei 11.3% und bei den Mädchen bei 13.4%. Das durchschnittliche Gestationsalter (GA) der Kinder mit PVL betrug 178 Tage p. m. ( $\pm 6.6$ ) ( $25+3SSW$ ).

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der diagnostizierten PVL im Gesamtkollektiv nach Gestationsalter; weder unterhalb der 24. noch oberhalb der vollendeten 27. SSW wurde eine PVL festgestellt.

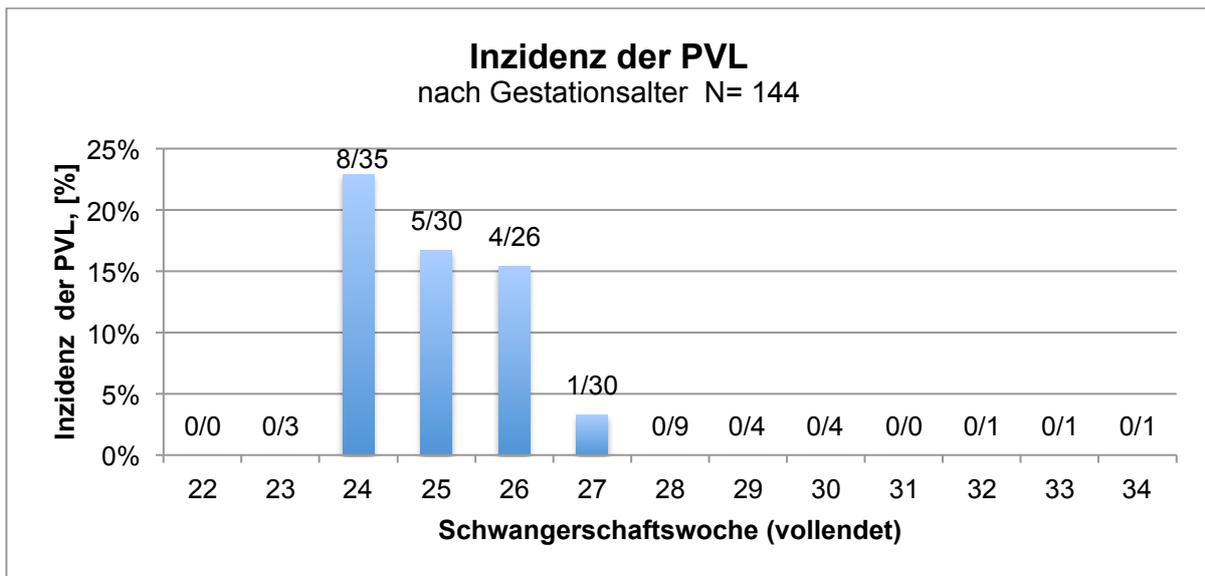


Abbildung 10: Inzidenz der periventrikulären Leukomalazie (PVL) im Gesamtkollektiv nach Gestationsalter

Das mittlere Geburtsgewicht aller Kinder mit PVL lag bei 591 Gramm ( $\pm 104.3$ ). Von den 144 Patienten, die bzgl. des Vorliegens einer PVL untersucht werden konnten, entwickelten 8 (11.4%) der SGA-Kinder und 10 (13.5%) der non-SGA-Kinder diese Komplikation ( $p = 0.80$ ).

Abbildung 11 zeigt die Inzidenz der PVL im Gesamtkollektiv sowie im Vergleich SGA vs. Non-SGA nach Jahrgängen. Die Inzidenz der PVL nahm über den Studienzeitraum insgesamt deutlich ab von 18.4% (2005–2009) auf 11.1% (2010–2013) auf 8.0% (2014–2017). Unter den SGA-Kindern stieg die relative Häufigkeit dagegen leicht von 10% (2005–09) auf 11.5% (2010–2013) und auf 12.5% (2014–2017) an.

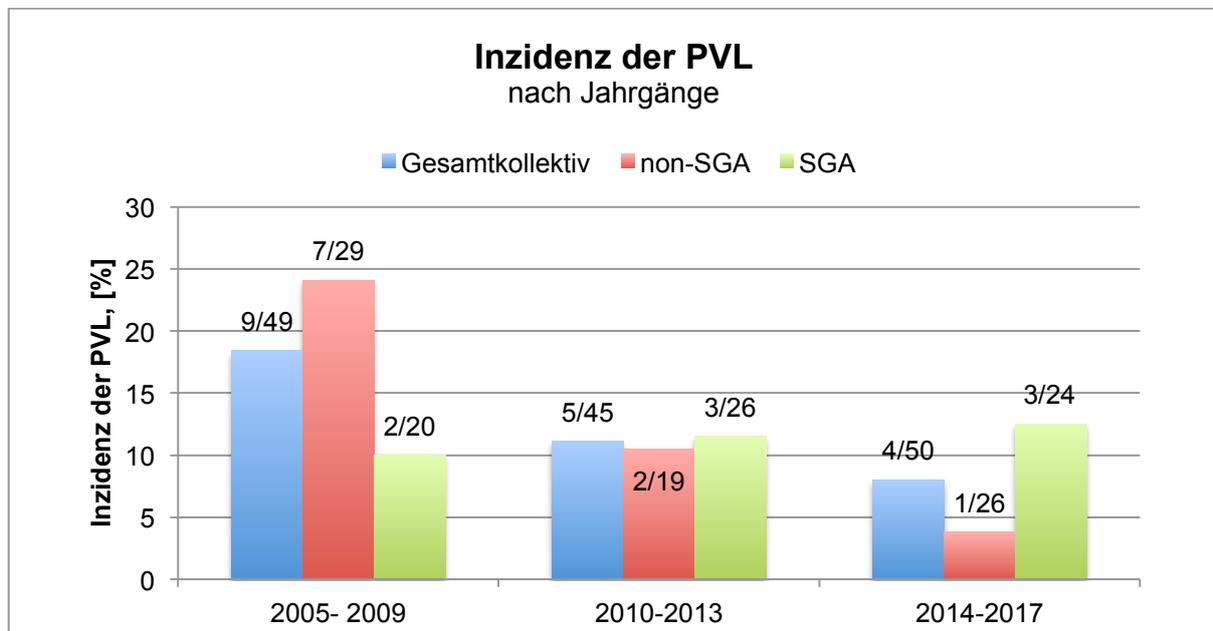


Abbildung 11: Inzidenz der PVL nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA

### Retinopathia praematurorum (ROP)

Im Gesamtkollektiv N=183 konnten die Befunde von insgesamt 136 Kindern bzgl. des Vorliegens einer Retinopathia praematurorum (ROP) erhoben werden. 39 Kinder verstarben frühzeitig, bei den übrigen bestand eine unklare Datenlage. Im dokumentierten Gesamtkollektiv n=136/183 erlitten 37/136 (27.2%) der Frühgeborenen eine ROP  $\geq$  Stadium 3 (ROP St.3: 34/136 (25.0%), ROP St.4: 3/136 (2.2%). Der Anteil unter den männlichen Frühgeborenen lag bei 32.8%, bei den weiblichen Frühgeborenen bei 23.1%. Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit ROP  $\geq$  Stadium 3 betrug 179 Tage p. m. ( $\pm 6$ ) (25+4 SSW).

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der diagnostizierten ROP  $\geq$  Stadium 3 im Gesamtkollektiv nach Gestationsalter. Es wird deutlich, dass die Inzidenz mit zunehmendem GA kontinuierlich abnimmt; mit Ausnahme eines Peaks in der 28.SSW. Bei Kindern mit einem GA > 28.SSW wurde keine höhergradige ROP beobachtet.

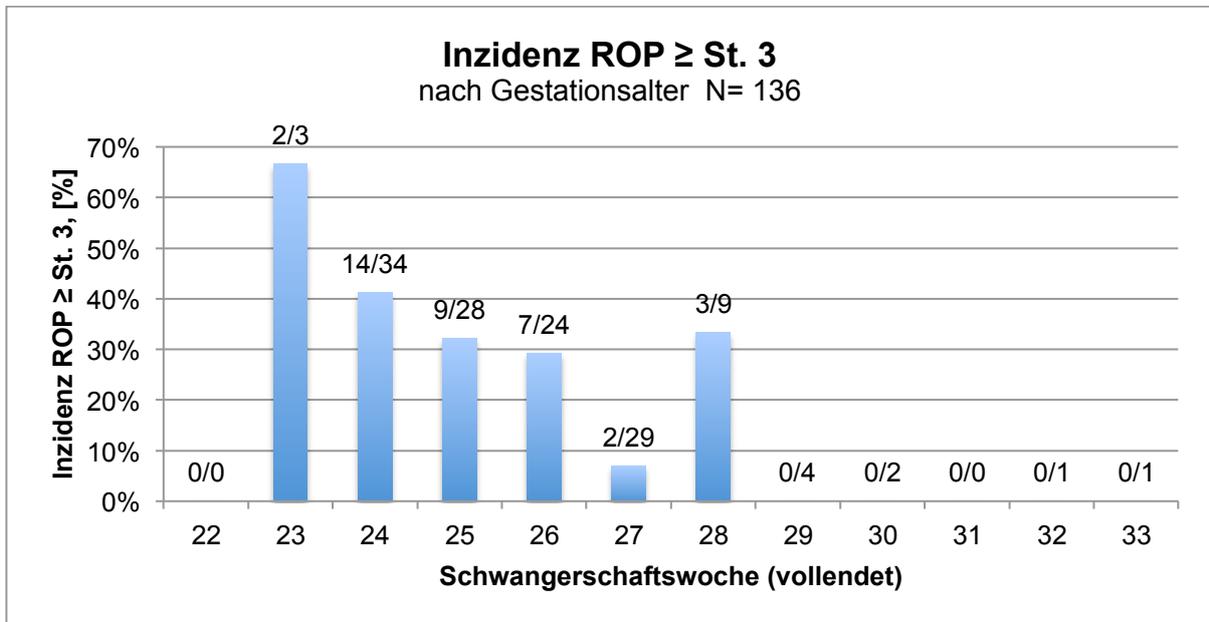


Abbildung 12: Inzidenz der ROP  $\geq$  St.3 im Gesamtkollektiv nach Gestationsalter

Das Geburtsgewicht aller Kinder mit ROP  $\geq$  St. 3 betrug durchschnittlich 587 Gramm ( $\pm 108.7$ ). Von den 136 Patienten, die bzgl. des Vorliegens einer ROP untersucht werden konnten, entwickelten 19 (29.2%) der SGA-Kinder und 18 (25.4%) der non-SGA-Kinder diese Komplikation ( $p = 0.70$ ).

Abbildung 13 zeigt die Inzidenz der ROP  $\geq$  St.3 im Gesamtkollektiv sowie in Abhängigkeit von SGA-Status und Jahrgang. Die Inzidenz der ROP im Gesamtkollektiv stieg im Studienzeitraum leicht von 25.5% (2005–09) auf 26.8% (2010–2013) und schließlich auf 29.2% (2014–17) an. Am häufigsten trat die ROP zuletzt mit 34.8% (2014–2017) in der SGA-Gruppe auf.

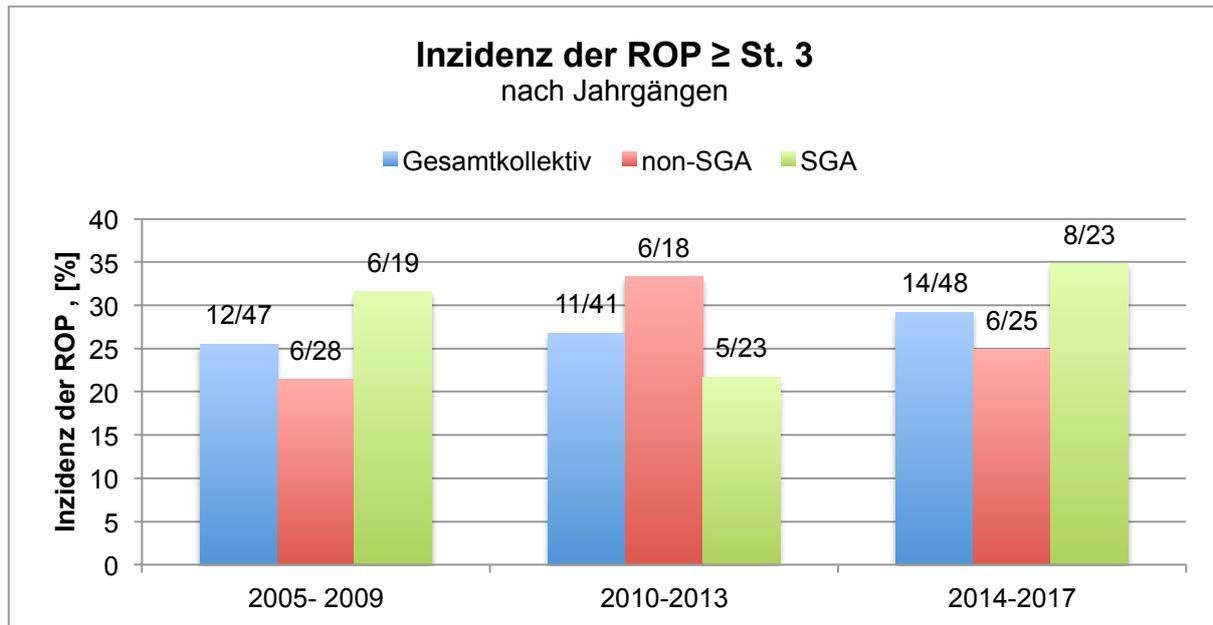


Abbildung 13: Inzidenz der ROP  $\geq$  Stadium 3 nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA

### Hörschädigung

Im Gesamtkollektiv wurde bei insgesamt  $n=131/183$  Kindern ein Hörscreening mittels BERA (brainstem-evoked response audiometry) und/oder der Messung der OAE (otoakustische Emissionen) durchgeführt. Die übrigen Kinder verstarben vor entsprechenden Untersuchungen, bzw. bestand bei einigen keine eindeutige Datenlage.

Insgesamt wurde bei  $37/131$  (28.3%) der getesteten Frühgeborenen ein mindestens einseitig auffälliges Hörscreening-Ergebnis ermittelt. Es waren 13 (23.6%) der männlichen und 24 (31.6%) der weiblichen Frühgeborenen betroffen.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit auffälligem Hörscreening lag bei 185 Tagen p. m. ( $\pm 14.0$ ) ( $26+3SSW$ ). Das Geburtsgewicht dieser Frühgeborenen betrug durchschnittlich 620 Gramm ( $\pm 107.0$ ). Von den 131 Patienten, die bzgl. des Vorliegens einer Hörstörung untersucht werden konnten, wurde bei 33.9% ( $21/62$ ) der SGA-Kinder und bei 23.2% ( $16/69$ ) aller non-SGA-Kinder ein auffälliger Befund ermittelt ( $p = 0.24$ ).

Tabelle 15 zeigt die Übersicht aller ZNS-Komplikationen im Gesamtkollektiv und in der Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen non-SGA und SGA:

<b>ZNS-Komplikationen</b>	Gesamtkollektiv absolut - [%]	Non-SGA absolut - [%]	SGA absolut - [%]	<b>p-Wert</b> SGA / Non-SGA
IVH (≥ Grad 3)	48/173 - [27.7]	36/97 - [37.1]	12/76 - [15.8]	<b>&lt;0.01</b>
Hydorzephalus	18/146 - [12.3]	13/75 - [17.3]	5/71 - [7.0]	0.08
Shuntanlage	15/144 - [10.4]	11/74 - [14.9]	4/70 - [5.7]	0.10
Krampfanfälle	11/147 - [7.5]	10/76 - [13.2]	1/71 - [1.4]	<b>&lt;0.01</b>
PVL	18/144 - [12.5]	10/74 - [13.5]	8/70 - [11.4]	0.80
ROP (≥ Stadium 3)	37/136 - [27.2]	18/71 - [25.4]	19/65 - [29.2]	0.70
Hörschädigung	37/131 - [28.3]	16/69 - [23.2]	21/62 - [33.9]	0.24

Tabelle 15: ZNS-Komplikationen im Gesamtkollektiv sowie für non-SGA vs. SGA, angegeben als absolute Zahlen und in [%], IVH - intraventrikuläre Hämorrhagie, PVL - periventrikuläre Leukomalazie, ROP - Retinopathia praematurorum.  $p < 0.05$  gilt als statistisch signifikant

### 4.3.3 Gastrointestinaltrakt

#### Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Im Gesamtkollektiv konnten insgesamt 145/183 Frühgeborene bezüglich der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) dokumentiert werden. 38 Kinder verstarben frühzeitig. Insgesamt erlitten 5/145 (3.4%) Frühgeborene eine NEC. Dabei waren 3/63 (4.8%) der männlichen und 2/82 (2.4%) der weiblichen Frühgeborenen betroffen.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit NEC lag bei 191 Tagen p. m. ( $\pm 7.1$ ) (27+2 SSW). Das Geburtsgewicht dieser Frühgeborenen lag im Mittelwert bei 560 Gramm ( $\pm 101.3$ ). Alle dokumentierten Fälle betrafen Frühgeborene der SGA-Gruppe 5/70 (7.1%). Dieser Zusammenhang war signifikant ( $p = 0.02$ ).

### Fokale intestinale Perforation (FIP)

Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 145/183 Frühgeborene bezüglich des Auftretens einer FIP dokumentiert. 38 Kinder verstarben frühzeitig. Insgesamt erlitten 5/145 (3.4%) Frühgeborene eine FIP. Dabei waren 2/63 (3.2%) der männlichen und 3/82 (3.7%) der weiblichen Frühgeborenen betroffen.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit FIP lag bei 180 Tagen p. m. ( $\pm 10.6$ ) (25+5 SSW). Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 588 Gramm ( $\pm 71.6$ ). Von den 145 Patienten, die bzgl. des Auftretens einer fokalen intestinalen Perforation (FIP) dokumentiert werden konnten, entwickelten 2/70 (2.9%) der SGA-Kinder und 3/75 (4.0%) der non-SGA-Kinder diese Komplikation ( $p = 1.00$ ).

### 4.3.4 Neonatale Sepsis

Im Gesamtkollektiv wurden die Daten von 153/183 Kindern bzgl. des Auftretens einer gram-negativen Sepsis dokumentiert. Insgesamt erlitten 20/153 (13.1%) der Frühgeborenen eine gram-negative Sepsis. Dabei waren 14.7% der männlichen und 11.8% der weiblichen Frühgeborenen betroffen. Das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit nachgewiesener Sepsis lag bei 182 Tagen p. m. ( $\pm 11.7$ ) (26+0 SSW). Das Geburtsgewicht dieser Frühgeborenen betrug im Mittelwert 595 Gramm ( $\pm 113.0$ ). In der Untergruppe erlitten 10/74 (13.5%) der SGA-Kinder und 10/79 (12.7%) der non-SGA-Kinder diese Komplikation ( $p = 1.00$ ).

#### 4.4 Übersicht aller dokumentierten Morbiditäten der Vergleichsgruppen non-SGA vs. SGA

Morbiditäten		Non-SGA absolut - [%]	SGA absolut - [%]	p-Wert
Respirations- trakt	Atemnotsyndrom	99/102 - [97.1]	75/79 - [94.9]	0.70
	Surfactant	93/101 - [92.1]	71/79 - [89.9]	0.61
	Endotr. Intubation	92/101 - [91.1]	67/79 - [84.8]	0.24
	Pneumothorax	24/82 - [29.3]	7/68 - [10.3]	<b>&lt;0.01</b>
	BPD	53/74 - [71.6]	44/67 - [65.7]	0.47
	Heimsauerstoff	17/72 - [23.6]	16/67 - [28.4]	0.57
	Heimmonitor	22/72 - [30.6]	26/65 - [40.0]	0.28
ZNS	IVH (≥ Grad 3)	36/97 - [37.1]	12/76 - [15.8]	<b>&lt;0.01</b>
	PVL	10/74 - [13.5]	8/70 - [11.4]	0.80
	Hydrozephalus	13/75 - [17.3]	5/71 - [7.0]	0.08
	Shunt-Implantation	11/74 - [14.9]	4/70 - [5.7]	0.10
	Krampfanfälle	10/76 - [13.2]	1/71 - [1.4]	<b>&lt;0.01</b>
	ROP (≥ Stadium 3)	18/71 - [25.4]	19/65 - [29.2]	0.70
	Hörschädigung	16/69 - [23.2]	21/62 - [33.9]	0.24
Gastro- intestinaltrakt	NEC (≥ 2a)	0/75 - [0.0]	5/70 - [7.1]	<b>0.02</b>
	FIP	3/75 - [4.0]	2/70 - [2.9]	1.00
Infektion	Sepsis	10/79 - [12.7]	10/74 - [13.5]	1.00
Mortalität	Tod vor Entlassung	30/103 - [29.1]	14/80 - [17.5]	0.08

Tabelle 16: Übersicht aller untersuchten Morbiditäten im Vergleich SGA vs. non-SGA, angegeben in absoluten Zahlen und in [%], BPD - bronchopulmonale Dysplasie, IVH - intraventrikuläre Hämorrhagie, PVL - periventrikuläre Leukomalazie, ROP - Retinopathia praematurorum, NEC - nekrotisierende Enterokolitis, FIP - fokale intestinale Perforation. Statistische Signifikanz gilt für  $p < 0.05$

## 4.5 Übersicht - Anzahl Hauptmorbiditäten bei Entlassung

Insgesamt wurden für 136/183 (74.3%) aller überlebenden Frühgeborenen die Daten zu allen sechs Hauptmorbiditäten bis zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben. Demnach konnten 28/136 (20.6 %) aller Kinder ohne die Diagnose einer der Hauptmorbiditäten entlassen werden (non-SGA 14/71, 19.7%; SGA 14/65, 21.5%). Weiterhin erlitten 52/136 (38.2%) eine Hauptmorbidität (non-SGA 28/71, 39.4%; SGA 24/65, 36.9%) und 56/136 (41.2 %) verließen die Station mit 2–4 der untersuchten Hauptmorbiditäten (non-SGA 29/71, 40.8%; SGA 27/65, 41.5%).

Anzahl der Hauptmorbiditäten bei Entlassung	Gesamtkollektiv	non-SGA	SGA
	n=136 absolut - [%]	n=71 absolut - [%]	n=65 absolut - [%]
Keine	28/136 - [20.6]	14/71 - [19.7]	14/65 - [21.5]
1	52/136 - [38.2]	28/71 - [39.4]	24/65 - [36.9]
2	34/136 - [25.0]	15/71 - [14.6]	19/65 - [29.2]
3	16/136 - [11.8]	12/71 - [11.7]	4/65 - [6.2]
4	6/136 - [4.4]	2/71 - [1.9]	4/65 - [6.2]
5	0/136 - [0.0]	0/71 - [0.0]	0/65 - [0.0]
6	0/136 - [0.0]	0/71 - [0.0]	0/65 - [0.0]

Tabelle 17: Häufigkeit der Anzahl an Hauptmorbiditäten bei Entlassung im Gesamtkollektiv sowie für non-SGA vs. SGA. Als Hauptmorbiditäten gelten: bronchopulmonale Dysplasie (BPD), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Retinopathie praematurorum (ROP  $\geq$  St. 3), intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH  $\geq$  Grad), Sepsis (gram-), periventrikuläre Leukomalazie (PVL).

## 4.6 Regressionsanalyse

### 4.6.1 Univariate Regression

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko in der Gruppe mit SGA-Status bezüglich des Auftretens eines Pneumothorax (OR 0.28, 95 %-CI [0.11–0.69]), einer IVH ( $\geq$  Grad 3) (OR 0.32, 95%-CI [0.15–0.67]) und von neonatalen Krampfanfällen (OR 0.09, 95 %-CI [0.01–0.76]). Eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC  $\geq$  2a) trat ausschließlich bei SGA-Neonate auf ( $p = 0.02$ ). Eine Berechnung der Odds ratio war daher für diese Morbidität nicht möglich.

Für alle weiteren Variablen zeigte die univariate Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit dem SGA-Status.

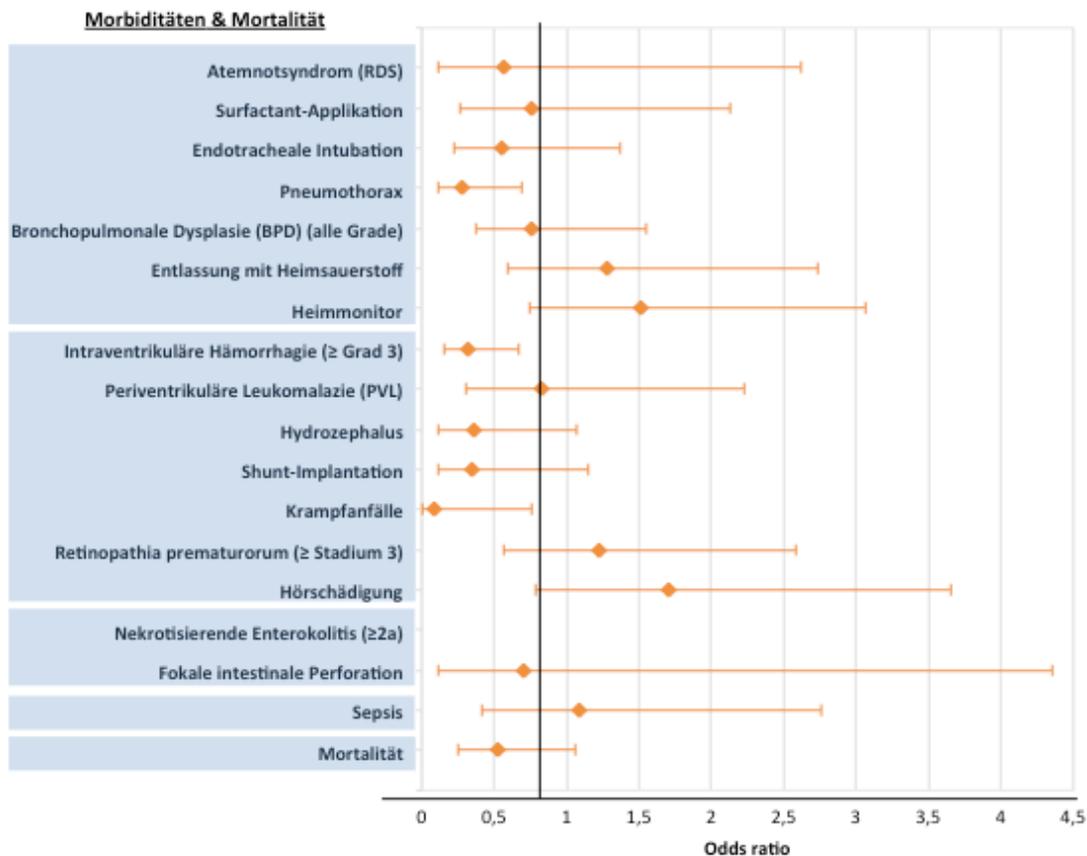


Abbildung 14: Univariate logistische Regressionsanalyse: Odds ratio und 95%-Konfidenzintervall für SGA-Status. Eine NEC trat ausschließlich in der SGA-Gruppe auf, daher konnte keine Odds ratio berechnet werden.

## 4.6.2 Multiple Regression

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich für den SGA-Status ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Retinopathia praematurorum (ROP  $\geq$  Stadium 3) (OR 2.87, 95%-CI [1.14–7.23]), und für die Notwendigkeit einer Heimmonitorversorgung (OR 2.38, 95%-CI [1.05–5.41]). Die Mortalitätsrate (OR 0.97, 95%-CI [0.42–2.22]) und alle anderen untersuchten Hauptmorbiditäten (IVH, PVL, RDS, BPD, Sepsis, FIP, Hörstörung) wurden durch den SGA-Status nicht signifikant beeinflusst. Dennoch ließen sich einige, wenn auch nicht signifikante Muster erkennen: Diese spiegelten einen höheren Anteil pulmonaler Komplikationen in der Gruppe der SGA-Frühgeborenen wider. Demgegenüber traten Morbiditäten des Zentralnervensystems etwas häufiger unter Frühgeborenen mit non-SGA-Status auf. Ebenso zeigten sich Infektionen sowie sensoneurale Dysfunktionen (ROP, Hörschädigung) häufiger unter SGA-Frühgeborenen, wenn auch wiederum nur als erkennbares Muster ohne statistische Signifikanz.

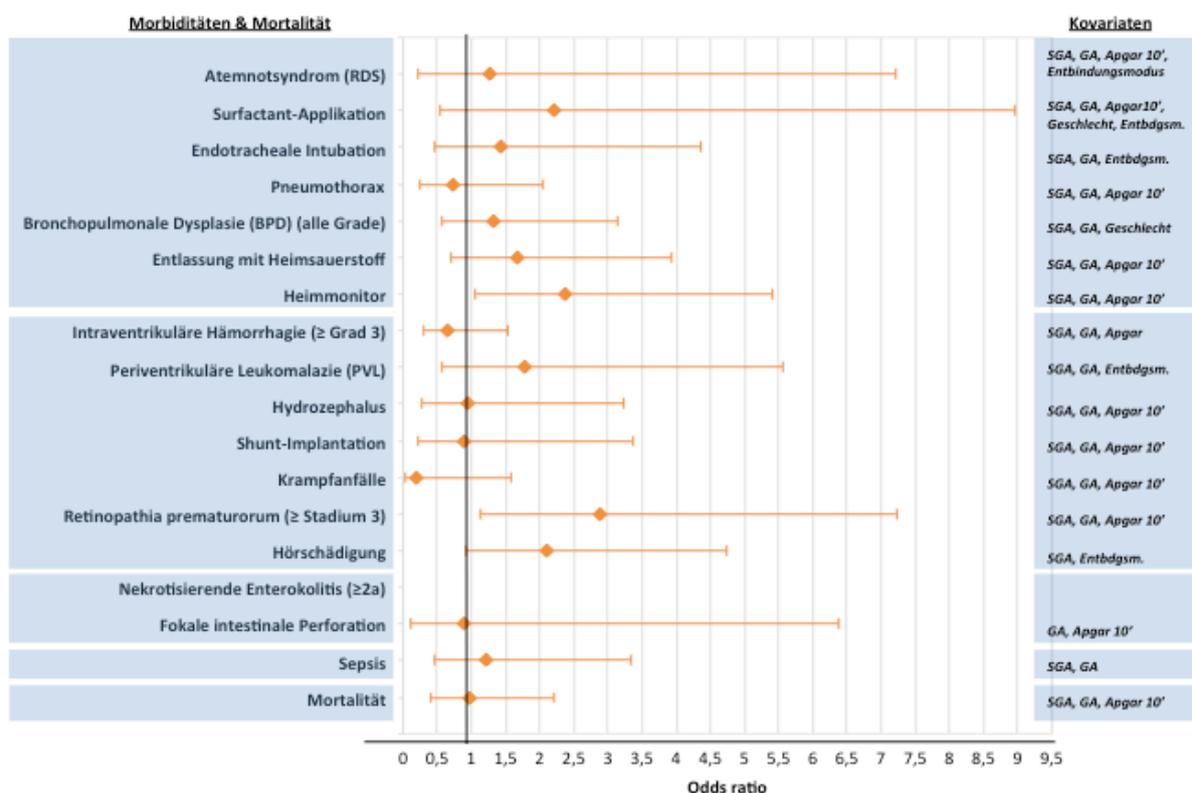


Abbildung 15: Multiple logistische Regressionsanalyse: Odds ratio und 95%-Konfidenzintervall für SGA-Status. Eine NEC trat ausschließlich in der SGA-Gruppe auf, daher konnte keine Odds ratio berechnet werden. Kovariaten: SGA - small for gestational age; GA - Gestationsalter; Geschlecht; 10-Minuten-APGAR; Entbindungsmodus.

## 5 Diskussion

Die langfristigen Morbiditäten sowie die Mortalitätsrate von sehr unreifen (very low birth weight - VLBW) und extrem unreifen (extremely low birth weight - ELBW) Frühgeborenen sind sowohl für die Eltern als auch für das behandelnde medizinische Personal und nicht zuletzt für das Gesundheitssystem von weitreichender Bedeutung. Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Studien hat sich bereits mit den Morbiditäts- und Mortalitätsraten von VLBW-Frühgeborenen befasst und deren Entwicklungen über die vergangenen Jahre untersucht (Horbar et al. 2012; Bader et al. 2010; Fanaroff et al. 2007; Moro et al. 2009; Stoll et al. 2015).

In einer großen multizentrischen Studie, an der 16 Zentren des National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network beteiligt waren, untersuchten Fanaroff und Kollegen (Fanaroff et al. 2007) die Entwicklung relevanter Morbiditäten (BPD, IVH und NEC) an 18153 VLBW-Frühgeborenen über einen Zeitraum von 13 Jahren (01/1990–12/2002). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich das Überleben ohne relevante Morbiditäten über den Studienzeitraum in ihrem Kollektiv nicht wesentlich verbesserte. Dem gegenüber stehen Untersuchungen von Horbar und Kollegen (Horbar et al. 2012), welche die Daten von 669 nordamerikanischen Krankenhäusern mit 355806 VLBW-Frühgeborenen im Zeitraum zwischen den Jahren 2000 und 2009 analysierten. Untersucht wurden neben der Mortalität weitere relevante Morbiditäten der Frühgeborenen, wie bakterielle Infektionen, NEC, chronische Lungenerkrankungen, IVH  $\geq$  Grad 3, PVL und ROP Stadium 3–5. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Fanaroff et al. zeigten die erhobenen Daten, dass sowohl die Mortalitätsrate als auch die Häufigkeit schwerer Morbiditäten unter den sehr unreifen Frühgeborenen im Beobachtungszeitraum zurückgegangen waren.

Festzuhalten bleibt allerdings, dass in den obigen Studienergebnissen der Einfluss des SGA-Status auf das Überleben und das Auftreten relevanter Morbidität nicht im Speziellen berücksichtigt wurde. Dieser scheint jedoch kein unerheblicher Faktor zu sein: Es konnte nachgewiesen werden, dass SGA-Neonaten ein höheres Risiko aufweisen, neonatale Morbiditäten zu entwickeln. Darüber hinaus liegt ihr Sterberisiko 2.5- bis 4.5-mal höher als das der non-SGA-Neonaten (Regev et al. 2003; Bernstein et al. 2000; Sharma et al. 2004; Qiu et al. 2012; Bartels et al. 2005; Tsai et al. 2015; Jensen et al. 2019; Gortner et al. 1999).

In der vorliegenden Untersuchung ließen sich im Vergleich von SGA- und non-SGA-Frühgeborenen (ohne Korrektur für das Gestationsalter) ähnliche Ergebnisse für die Häufigkeit des Auftretens von keiner sowie lediglich einer Haupt-Morbidität und von 2–4 diagnostizierten Haupt-Morbiditäten zum Zeitpunkt der Entlassung beobachten. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen, in denen ein SGA-Status mit einem insgesamt schlechteren Outcome der Frühgeborenen assoziiert war (Zeitlin et al.

2010; Gortner et al. 2005).

In den univariaten Regressionsanalysen ließen sich unterschiedliche Muster zwischen beiden Gruppen beobachten: Pneumothoraces, schwere intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH  $\geq$  Grad 3) und Krampfanfällen traten häufiger bei non-SGA-Neonaten auf, wohingegen eine NEC nur in der SGA-Gruppe beobachtet wurde (s. Abbildung 14, S. 68).

Nach Korrektur weiterer Einflussfaktoren - insbesondere für das höhere Gestationsalter der SGA-Neonaten - zeigte sich in der multiplen Regressionsanalyse hingegen nur für das Auftreten einer ROP  $\geq$  Stadium 3 und die Notwendigkeit einer Heimmonitorversorgung ein signifikant negativer Einfluss des SGA-Status (s. Abbildung 15, S. 69).

Darüberhinaus war im untersuchten Studienkollektiv dieser extrem unreifen Frühgeborenen keine Zunahme der Sterblichkeit im Zusammenhang mit dem SGA-Status zu beobachten. Dies steht im Gegensatz zu den Studienergebnissen vorheriger Untersuchungen, die eine signifikante Zunahme der Mortalitätsrate unter wachstumsretardierten Frühgeborenen postulierten (Zeitlin et al. 2010; Martin et al. 2016).

Ebenfalls festzuhalten ist, dass die Mortalitätsrate des vorliegenden Kollektivs (24.0%) verglichen mit den Daten zur Mortalität anderer Kohortenstudien in dieser Gewichtsklasse (36.6% für GG  $\leq$  750 g) insgesamt deutlich niedriger lag (Horbar et al. 2012).

In der Zusammenschau der erhobenen Daten ließen sich gewisse Muster bei der Verteilung der diagnostizierten Morbiditäten unter den Frühgeborenen erkennen. Demnach traten Komplikationen des Respirationstraktes, Infektionen sowie sensoneurale Pathologien häufiger in der SGA-Gruppe auf, wohingegen Komplikationen des Zentralnervensystems (außer der Rate an PVL) seltener bei diesen Kindern zu beobachten waren.

Weiterhin wiesen Zeitlin und Kollegen (Zeitlin et al. 2010) in ihren Untersuchungen nach, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer BPD mit zunehmendem Geburtsgewicht kontinuierlich abnimmt, wohingegen diesbezüglich kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer PVL oder IVH nachgewiesen werden konnte. Die vorliegende Studie kommt zumindest teilweise zu vergleichbaren Ergebnissen.

Eine Studie von Charles und Kollegen (Charles et al. 2019) untersuchte ebenfalls extrem unreife Frühgeborene mit einem GG  $\leq$  750 Gramm (g) und konnte auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Sterblichkeit zwischen SGA- und non-SGA-Neonaten feststellen, allerdings ein häufigeres Auftreten einer schweren BPD bei den SGA-Kindern ( $p = 0.025$ ).

Ein Mechanismus, der möglicherweise zu der Entstehung der angedeuteten Morbiditäts-Muster unter SGA-Neonaten beiträgt, könnte in den Bedingungen einer chronischen intrauterinen Hypoxämie begründet liegen. In einer vorherigen Studie konnte bereits gezeigt werden, dass erhöhte Erythroblastenzahlen im peripheren Blut von Frühgeborenen als Hinweis auf einen chronischen intrauterinen Oxygenierungsmangel bei wachstumsretardierten Frühgeborenen und mit abnehmendem GA signifikant häufiger auftraten (Poryo et al. 2017).

Darüber hinaus könnten inflammatorische Prozesse während der Schwangerschaft, die sich letztlich in einem fetalen inflammatorischen Responssyndrom (FIRS) ausdrücken können, an der Entstehung der beschriebenen Muster beteiligt sein.

In der histopathologischen Untersuchung der Plazentae lässt sich bei etwa 3–5% aller termingerechten Neugeborenen eine Chorioamnionitis nachweisen. Nach einer vorzeitigen Entbindung in der 21.–24. SSW zeigen sich jedoch in bis zu 94% der Fälle diese histopathologischen Veränderungen der Plazenta, mit einem vermehrten Auftreten bei Patienten nach Spontanpartus, frühgeburtlicher Entbindung, klinischen Zeichen einer Chorioamnionitis (sowohl bei früh- als auch bei termingerecht geborenen Kindern) und bei vorzeitigem Blasensprung. Funisitis und Choriovaskulitis sind die klassischen Zeichen eines FIRS; eine Entzündungsreaktion, die durch eine Erhöhung der Plasmakonzentration des proinflammatorischen Zytokins Il-6 charakterisiert ist und mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht. Eine Multiorganbeteiligung des Fötus ist die Folge. Diese systemische Inflammationsreaktion stellt einen nachgewiesenen Risikofaktor für die Entstehung verschiedener Kurz- und Langzeitkomplikationen, wie z. B. einer neonatalen Sepsis, BPD, PVL und einer Zerebralparese, dar (Kim et al. 2015).

Eine Grenze der vorliegenden Studie ist daher durchaus, dass keine gesicherten Daten bezüglich eines intrauterinen Infektionsgeschehens mittels Plazentahistologie und verschiedener relevanter Biomarker erhoben wurden. Betrachtet man die Ergebnisse von Kim und Kollegen (Kim et al. 2015) und deren enorm hohe Nachweisrate einer Chorioamnionitis unter sehr unreifen Frühgeborenen ist davon auszugehen, dass im vorliegenden Studienkollektiv (durchschnittliches Gestationsalter: 26+0 SSW) ein Großteil der Neonaten von diesem pränatalen Inflammationsprozess betroffen war.

Interessanterweise beschrieben bereits vorherige Studien einen Zusammenhang zwischen einer auffälligen Plazentahistologie und dem vermehrten Auftreten einer IVH und einer ROP (Moscuzza et al. 2011).

Während sich im untersuchten Kollektiv eine signifikant höhere Rate einer schweren Frühgeborenenretinopathie (ROP  $\geq$  Stadium 3) bei den SGA-Neonaten nachweisen ließ, zeigte sich in dieser Gruppe lediglich ein nicht-signifikanter Trend einer erhöhten PVL-Rate. Andere Komplikationen des Zentralnervensystems wie eine schwere IVH, ein Hydrozephalus, die Notwendigkeit einer Shunt-Implantation und Krampfeignisse traten jedoch deutlich seltener unter den SGA-Neonaten auf. Welche Pathomechanismen genau für diese unterschiedliche Verteilung der Morbiditätsraten verantwortlich sind, wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen. Möglicherweise wird die Entstehung der ROP durch eine Kombination aus chronischer intrauteriner Hypoxämie, Inflammationsprozessen sowie postnataler Hyperoxie begünstigt (Schmiedl et al. 2017).

Andere Berichte haben Veränderungen des Zytokinspiegels bei Frühgeborenen mit SGA-Status mit der Pathogenese eines verringerten intrauterinen Wachstums sowie mit einer höheren Morbiditätsrate bei diesen Säuglingen in Verbindung gebracht (Lindner et al. 2013; Neta et al. 2010)

Darüberhinaus zeigten Studien, dass das Vorhandensein einer Chorioamnionitis mit einem signifikant schlechteren Outcome bezüglich der kurzfristigen als auch der längerfristigen Komplikationen assoziiert ist. In einer großen Meta-Analyse von Sarno et al. wurden 30 Studien miteinander verglichen und man kam zu dem Ergebnis, dass ein intrauteriner Inflammationsprozess möglicherweise einen Einfluss auf die pränatale Lungenreifung haben könnte. Widersprüchliche Daten fanden die Kollegen bezüglich des Einflusses auf die Entstehung einer BPD (Sarno et al. 2019).

Andere Untersuchungen hingegen konnten aufzeigen, dass eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) bei Frühgeborenen  $< 30$ . SSW das Risiko eine BPD zu erleiden, ebenso wie die Dauer einer maschinellen Beatmung erhöht (Gortner et al. 1999; Reiss et al. 2003). Ferner wurde in diesen Untersuchungen ein erhöhtes Sterberisiko mit einem SGA-Status in Verbindung gebracht (Reiss et al. 2003).

In einer Studie an wachstumsretardierten, frühgeborenen Lämmern konnte eine Entwicklungsstörung der terminalen Atemwege und des gasaustauschenden Systems sowie eine verminderte Expression von Surfactant-mRNA gezeigt werden. Dies wiederum könnte eine inflammatorische Aktivierung im Gewebe begünstigen (Gortner et al. 2005).

Betrachtet man die Indikationen, die zur vorzeitigen Entbindung in den beiden Vergleichsgruppen geführt haben, fällt ein deutlicher Unterschied zwischen SGA und non-SGA auf. Während bei den non-SGA-Kindern eine unaufhaltsame Wehentätigkeit mit Abstand am häufigsten (70.4%) als Entbindungsgrund dokumentiert wurde, führte bei Kindern mit SGA-Status in der Mehrheit der Fälle ein pathologisches CTG (57.1%) und/oder eine pathologische Doppler-Sonografie (44.4%) zur vorzeitigen Entbindung. Somit scheint es

nicht unwahrscheinlich, dass bei der non-SGA-Gruppe eher eine infektiöse Ursache vorlag, während man in der SGA-Gruppe eher eine utero-plazentäre Gefäßpathologie vermuten muss.

Während in der Gruppe der SGA-Kinder häufiger pulmonale Morbiditäten (ausgenommen Pneumothoraces) sowie infektiöse und sensoneurinale Komplikationen auftraten, bildete diese Gruppe im Vergleich seltener Pathologien des ZNS aus (ausgenommen PVL).

Während der Zusammenhang eines Pneumothorax als Risikofaktor bei der Entstehung einer IVH bereits beschrieben wurde (Poryo et al. 2018), sind weitere Untersuchungen notwendig, um mögliche protektive Mechanismen und potenzielle Risikofaktoren besser verstehen zu können.

Infolge einer chronischen intrauterinen Hypoxämie adaptiert sich das Kreislaufsystem des Fötus, um die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Gehirns zu gewährleisten („Brain-sparing“). Möglicherweise spielt dieses sogenannte „Brain-sparing“ und das daraus resultierende Remodeling zerebrovaskulärer Strukturen eine entscheidende Rolle bei der Reduktion postnataler ZNS-Komplikationen, wie es im vorliegenden Kollektiv zu beobachten war (Cohen et al. 2015).

Weiterhin fällt auf, dass bei den extrem unreifen Neonaten lediglich ein schwacher Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht bestand (Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient:  $r = 0.29$ ,  $p < 0.01$ ). Andere Studien, die auch Frühgeborene mit höherem Geburtsgewicht einschlossen, zeigten eine wesentlich stärkere Korrelation beider Variablen ( $r = 0.777$ ;  $p < 0.001$  (Duppré et al. 2015)). Dies spiegelt die Tatsache wider, dass die Schwangerschaftsdauer der wachstumsretardierten Frühgeborenen in der SGA-Gruppe durchschnittlich zehn Tage über dem Gestationsalter der non-SGA-Gruppe lag. Man könnte vermuten, dass diese extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht an der Grenze zur Lebensfähigkeit erst ab einem etwas reiferen Gestationsalter trotz einer zusätzlichen Wachstumsretardierung eine realistische Überlebenschance haben.

### **Kritische Beurteilung und Grenzen der Studie:**

In den untersuchten Daten zeigten sich unterschiedliche Effekte des SGA-Status auf die verschiedenen Haupt-Morbiditäten. Obwohl sich für einige Morbiditäten ein Trend bezüglich eines Anstiegs in der SGA-Gruppe andeutete, waren diese Ergebnisse jedoch statistisch nicht signifikant. Möglicherweise liegt dies in der recht kleinen Fallzahl des Studienkollektivs begründet.

Eine weitere Schwäche der Studie besteht sicherlich darin, dass keine Biomarker bestimmt wurden um das Auftreten perinataler Infektionen („fetal inflammatory response syndrom“ -

FIRS) im Studienkollektiv besser beurteilen zu können. Auch die Rolle anderer möglicher inflammatorisch wirksamer Prozesse wie beispielsweise einer begleitenden Ureaplasmeninfektion wurde nicht näher untersucht.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie war es daher auch nicht mehr möglich alle relevanten mütterlichen Daten - insbesondere bezüglich des Vorliegens einer Plazentapathologie - systematisch zu erfassen.

Sonstige Beschränkungen der vorliegenden Datenerhebung liegen in den inhärenten Nachteilen einer „Single-center-Studie“ mit kleiner Fallzahl (80 SGA-Neonaten) und einem relativ langen Untersuchungszeitraum von 13 Jahren. In diesem Zeitraum haben Änderungen der intensivmedizinischen Versorgung wie beispielsweise im Rahmen der Surfactant-Therapie („less invasive surfactant application“ - LISA) oder durch den Gebrauch von nasalen High-flow-Kanülen die Behandlungsverläufe der Frühgeborenen beeinflusst.

Weiterhin gilt es nochmals zu betonen, dass die Begriffe der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) und der des SGA-Status („small for gestational age“) als zwei getrennte Entitäten behandelt werden müssen. Obwohl ein SGA-Status sicherlich häufig als Folge einer IUGR anzusehen ist, bleibt hervorzuheben, dass die vorliegende Studie den Einfluss eines reduzierten Geburtsgewichts < 10. Perzentile (SGA) untersucht und nicht den einer gewichtsunabhängigen, intrauterinen Mangelversorgung (IUGR) des Frühgeborenen.

Es bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Studie eine der wenigen ist, die den Einfluss des SGA-Status auf die Mortalität und das Auftreten der häufigsten Morbiditäten speziell in einem Kollektiv von extrem unreifen Frühgeborenen untersucht. Die meisten vergleichbaren Arbeiten beziehen Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht bis 1500 Gramm (VLBW) mit ein.

## 6 Literaturverzeichnis

1. American Academy of Pediatrics (AAP) committee on fetus and newborn (2015). The APGAR score. *Pediatrics* 136: 819–822
2. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ (2007). The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 27:124–33
3. Anand V, Nair PM (2014). Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci* 9:97–99
4. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizun J, Beuchée A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durrmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau PH, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daudé H, Bédu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Arnaud C, Vayssière C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Rozé JC, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud JC, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coliné E, Favre A, Fléchelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Hélias L, Marchand-Martin L, Kaminski M (2015). Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 169:230–238
5. Apgar V (1953). A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32:260–267
6. AWMF (2014): Therapie idiopathischer Apnoen, Bradykardien und Hypoxämien bei Frühgeborenen, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/013. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-013.html>, Stand:04/2014
7. AWMF (2017): Nekrotisierende Enterokolitis (NEK), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/009. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-009.html>, Stand: 11/2017.
8. Ashton N, Ward B, Serpell G (1954). Effect of Oxygen on Developing Retinal Vessels with Particular Reference to the Problem of Retrolental Fibroplasia. *Br J of Ophthalmol* 38:397–432
9. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV (2006). New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol* 26:93–99

10. Bader D, Kugelman A, Boyko V, Levitzki O, Lerner-Geva L, Riskin A, Reichman B (2010). Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics* 125:696–703
11. Bächli H, Pöschl J (2018). Posthämorrhagischer Hydrozephalus bei Frühgeborenen. In: Bächli H., Lütshg J., Messing-Jünger M. (Hrsg.) *Pädiatrische Neurochirurgie*. 287–297. Springer, Berlin, Heidelberg
12. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, Magee AG, Primhak RA, Samuels MP, Shaw NJ, Stevens S, Sullivan C, Taylor JA, Wallis C (2009). BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax* 64(Suppl 2):ii1-26
13. Ballabh P (2010). Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res* 67:1–8
14. Bancalari E, Gonzalez A (2000). Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ (eds): *Chronic lung disease in early infancy*. 41–64, Marcel Dekker, New York
15. Bancalari E, Claure N (2006) Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:164–170
16. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF (2005). Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F53–F59
17. Bartmann P (2018): Perinatale Asphyxie. In: Gortner L, Meyer S (Hrsg.): *Duale Reihe Pädiatrie*. 5. Aufl., 123–125, Georg Thieme, Stuttgart
18. Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Fromm P, Levi L, Shiff Y (2008). Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 38:415–421
19. Bassan H (2009) Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clin Perinatol* 36:737–762
20. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS (2009). Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 123:313–318
21. Baumeister F, Hofer M, Egger J (2000). Progressive posthämorrhagische Ventrikelerweiterung des Frühgeborenen Inzidenz, Prognose und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 148:1072–1077
22. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187:1–7
23. Berger TM, Steurer MA, Woerner A, Meyer-Schiffer P, Adams M (2012). Trends and centre-to-centre variability in survival rates of very preterm infants (<32

- weeks) over a 10-year-period in Switzerland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 97:F323–F328
24. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, Fluhr H, Garnier Y, Grylka-Baeschlin S, Helmer H, Herting E, Hoopmann M, Hösli I, Hoyme U, Jendreizeck A, Krentel H, Kuon R, Lütje W, Mader S, Maul H, Mendling W, Mitschdörfer B, Nicin T, Nothacker M, Olbertz D, Rath W, Roll C, Schlembach D, Schleußner E, Schütz F, Seifert-Klauss V, Steppat S, Surbek D (2019). Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) – Teil 1 mit Empfehlungen zur Epidemiologie, Ätiologie, Prädiktion, primären und sekundären Prävention der Frühgeburt. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 223:304–316
  25. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A (2000). Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 182:198–206
  26. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, Poole WK, Jobe AH, Wright LL, Higgins RD (2006). Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. *Pediatrics* 117:e680–687
  27. Bland RD, Albertine KH, Pierce RA, Starcher BC, Carlton DP (2003) Impaired alveolar development and abnormal lung elastin in preterm lambs with chronic lung injury: potential benefits of retinol treatment. *Biol Neonate* 84:101–102
  28. Bland RD (2005) Neonatal chronic lung disease in the postsurfactant era. *Biol Neonate* 88:181–191
  29. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 379:2162-72
  30. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J (2006). Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 113:528-535
  31. Bossi E, Körner F (1995). Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med* 21: 241–246
  32. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ (2001). The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 344:467–471

33. Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS 4th, Mayfield SR, Shaul PW, Goldstein M, Oh W (1986). The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr* 109:865–868
34. Charles E, Hunt KA, Harris C, Hickey A, Greenough A (2019). Small for gestational age and extremely low birth weight infant outcomes. *J Perinat Med* 47:247–251
35. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 7:e37–e46
36. Chen J, Smith LE (2007). Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 10:133–140
37. Cheong JLY, Lee KJ, Boland RA, Spittle AJ, Opie GF, Burnett AC, Hickey LM, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW (2018). Changes in long-term prognosis with increasing postnatal survival and the occurrence of postnatal morbidities in extremely preterm infants offered intensive care: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2:872–879
38. Cherian S, Whitelaw A, Thoresen M, Love S (2004a). The pathogenesis of neonatal posthemorrhagic hydrocephalus. *Brain Pathol* 14:305–311
39. Cherian S, Thoresen M, Silver IA, Whitelaw A, Love S (2004b). Transforming growth factor-betas in a rat model of neonatal posthaemorrhagic hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30:585–600
40. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB (2004). Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 111:1317–1325
41. Coalson JJ, Kuehl TJ, Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, Null DM, Jr., Walsh W, Johnson D, Robotham JL (1982). A baboon model of bronchopulmonary dysplasia. II. Pathologic features. *Exp Mol Pathol* 37:335–350
42. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA (1995) Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 152:640–646
43. Coalson JJ (2003). Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 8:73–81
44. Coenraad S, Goedegebure A, Hoeve LJ (2011). An initial overestimation of sensorineural hearing loss in NICU infants after failure on neonatal hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:159–162

45. Comer AM, Perry CM, Figgitt DP (2001). Caffeine citrate. A review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatr Drugs* 3:61–79
46. Cohen E, Baerts W, van Bel F (2015). Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology* 108:269–276
47. Cristobal R, Oghalai JS (2008). Hearing loss in children with very low birth weight: Current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93:F462–F468
48. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988). Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 106:471–479
49. Dammann O, Leviton A, Bartels DB, Dammann CE (2004). Lung and brain damage in preterm newborns. Are they related? How? Why? *Biol Neonate* 85:305–313
50. Deeg KH, Staudt F, Rohden LV (1999). Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in Med* 20:165–170
51. De Vries LS, Reger R, Dubowitz LM, Whitelaw A, Aber VR (1988). Perinatal risk factors for the development of extensive cystic leukomalacia. *Am J Dis Child* 142:732–735
52. De Vries LS, Eken P, Dubowitz MS, Whitelaw A, Aber VR (1992). The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 49:1–6
53. Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, Rich W, Finer N, Carlo WA, Martin RJ (2012). Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *J Pediatr* 161:1047–1052
54. Duncan CC, Chiang VL (2008). Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus. In: Albright AL, Pollack IF und Adelson PD (Hrsg.). *Principles and practice of pediatric neurosurgery*, 2. Aufl. 145–161, Thieme, New York
55. Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K (2014). Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes, *J Neonatal Perinatal Med* 7:29–38
56. Duppré P, Sauer H, Giannopoulou EZ, Gortner L, Nunold H, Wagenpfeil S, Geisel J, Stephan B, Meyer S (2015). Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELBW infants. *Early Hum Dev* 91:695–700
57. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K (2005). Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 116:1353–1360
58. Enzmann D, Murphy-Irwin K, Stevenson D, Ariagno R, Barton J, Sunshine P (1985). The natural history of subependymal germinal matrix hemorrhage. *Am J*

59. Fahey J, King TL (2005). Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartum care. *J Midwifery Womens Health* 50:498–506
60. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK (2007). Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 196:147.e1–8
61. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Serenius F (2011). Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics* 127:e1247–e1257
62. Fernell E, Hagberg G, Hagberg B (1994). Infantile hydrocephalus epidemiology: an indicator of enhanced survival. *Arch Dis Child* 70:F123–F128
63. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, Lillehei C, Valim C, Horbar JD, Jaksic T (2009). Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 44:1072–1075
64. Fledelius HC (1990). Retinopathy of prematurity. Clinical findings in a Danish County 1982 – 87. *Acta Ophthalmol* 68:209–213
65. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisson N (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 6:223–230
66. Flemmer A.W. (2017) Lungenreifeinduktion. In: Toth B. (Hrsg.): Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten. 1. Aufl., 271–275, Springer, Berlin, Heidelberg
67. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Dos Santos PG, da Costa MC, Procionoy RS (2010). The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:893–900
68. Franck C, Vorwerk W, Köhn A, Reißmann A, Vorwerk U (2017). Prevalence, Risk Factors and Diagnostics of Hearing Impairment in Preterm Infants. *Laryngo-Rhino-Otol* 96:354–360
69. Freeman JM, Nelson KB (1988). Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 82:240–249
70. Fujiwara T, Chida S, Watabe YJ, Maeta H, Morita T, Abe T (1980). Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease, *Lancet* 1:55-9
71. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 346:f108

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008). Früherkennungsuntersuchung von Hörstörungen bei Neugeborenen (Neugeborenen-Hörscreening). Online: [www.g-ba.de/downloads/40-268-759/2008-12-17-Abschluss-Hör-screening.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-759/2008-12-17-Abschluss-Hör-screening.pdf)
73. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM (2014). Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 34:468–75
74. Gfroerer S, Fiegel H, Schloesser RL, Rolle U (2014). Primary laparotomy is effective and safe in the treatment of necrotizing enterocolitis. *World J Surg* 38:2730–2734
75. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, Cilio MR, Bonifacio SL, Massey SL, Abend NS, Soul JS (2017). Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatr Neurol* 72:19–24
76. Glass HC, Grinspan ZM, Shellhaas RA (2018). Outcomes after acute symptomatic seizures in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 23:218–222
77. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E (2011). Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 378:1627–1634
78. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J (2012). The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 206:113–118
79. Gordon PV (2009). Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res* 65:138–44
80. Gortner L, Pohlandt F (1984). Zentral-venöse Luftembolie bei einem beatmeten Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom. *Klin Padiatr* 196:385–387
81. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Jorch G, Hentschel R, Hieronimi G (1999). Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med* 27:484–489
82. Gortner L, Hilgendorff A, Böhner T, Ebsen M, Reiss I, Rudloff S (2005). Hypoxia-induced intrauterine growth retardation: effects on pulmonary development and surfactant protein transcription. *Biol Neonate* 88:129–135
83. Gortner L, Reiss I, Hilgendorff A (2006). Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction. *Lancet* 368:28
84. Gortner L, Meyer S (2007). Die bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener *Intensivmedizin* 44:475-485

85. Gortner L (2018a): Neonatale Atemstörung. In: Gortner L, Meyer S (Hrsg.): Duale Reihe Pädiatrie. 5. Aufl., 141–143, Georg Thieme, Stuttgart
86. Gortner L (2018b): Pneumothorax. In: Gortner L, Meyer S (Hrsg.): Duale Reihe Pädiatrie. 5. Aufl., 144, Georg Thieme, Stuttgart
87. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE (2008). A systematic review of the role of intrapartum hypoxiaischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 199:587–95
88. Hack M, Fanaroff AA (1999). Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 53:193–218
89. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA (2000a) Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:725–731
90. Hack M, Taylor G, Klein N, Mercuri-Minich N (2000b) Functional limitations and special health care needs of 10- to 14-year old children weighing less than 750 grams at birth. *Pediatrics* 106:554–560
91. Harrison MS, Goldenberg RL (2016). Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 21:74-79
92. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N (1998). The apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 101:77–81
93. Hellström A, Engström E (2003). Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 112:1016–1020
94. Henderson-Smart DJ (1981). The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 17:273–6
95. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM (2002). Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995–97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:86–90
96. Hof JR, Stokroos RJ, Wix E, Chenault M, Gelders E, Brokx J (2013). Auditory maturation in premature infants: A potential pitfall for early cochlear implantation. *Laryngoscope* 123:2013–2018
97. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI (1997). The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 87: 2026–31
98. Holsti A, Serenius F, Farooqi A (2018). Impact of major neonatal morbidities on adolescents born at 23-25 weeks of gestation. *Acta Paediatr* 107:1893-1901

99. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36:309–332
100. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS (2012). Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 129:1019–1026
101. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M (2012). Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 88(Suppl 2):69–74
102. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE (2013). Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 10(Suppl 1):1
103. Hubertus J, von Schweinitz D (2016). Nekrotisierende Enterokolitis und Kurzdarmsyndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 164:862–868
104. Hughes S, Yang H, and Chan-Ling T (2000). Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1217–28
105. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ (2003). White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:805–809
106. Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, Franco OH, Steegers EA, Gaillard R (2014). First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ* 348:g14
107. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, Greenspan JS, DeMauro SB (2019). Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F192–F198
108. Jeschke E, Biermann A, Günster C, Böhrer T, Heller G, Hummler HD, Bühner C (2016). Routine Data-Based Quality Improvement Panel. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Front Pediatr* 4:23
109. Jobe AH (1999). The New BPD: An arrest of lung development. *Pediatric Research* 46:641–643
110. Jobe AH, Bancalari E (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723–1729
111. Jobe AH (2005). Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol* 25 Suppl 2:S31–S35

112. Joint Committee on Infant Hearing (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 120:898–921
113. Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N (2006) Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 48:599–603
114. Keith CG, Doyle LW (1995). Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 95:42–45
115. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE (2016). Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 58:1242–1248
116. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM (2015). Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 213:29–52
117. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH (2006). Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 367:1421–1431
118. Knüpfer M, Prien M, Gebauer C, Pulzer F, Enders J, Robel-Tillig E (2007). Pneumothorax bei Frühgeborenen: Häufigkeit, Risikofaktoren und Verlauf, *Z Geburtshilfe Neonatol* 211:FV283
119. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG (2012). Current therapeutic options in retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 109:1189–1197
120. Lad EM, Hernandez-Boussard T, Morton JM, Moshfeghi DM (2009). Incidence of retinopathy of prematurity in the United States: 1997 through 2005. *Am J Ophthalmol* 148:451–8
121. Lagatta J, Clark R, Spitzer A (2012). Clinical predictors and institutional variation in home oxygen use in preterm infants. *J Pediatr* 160:232–238
122. Lagatta JM, Clark RH, Brousseau DC, Hoffmann RG, Spitzer AR (2013). Varying patterns of home oxygen use in infants at 23–43 weeks' gestation discharged from United States neonatal intensive care units. *J Pediatr* 163:976–82.e2
123. Larroque B, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, Pierrat V, Roze JC, Matis J, Cambonie G, et al (2003). White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 143:477–483
124. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, Stoll BJ, Buchter S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Cotten CM, Wilson-Costello DE, Shankaran S, Van Meurs KP, Davis AS, Gantz MG, Finer NN, Yoder BA, Faix RG, Carlo WA, Schibler KR, Newman NS, Rich W, Das A, Higgins RD, Walsh MC

- (2011). Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 183:1715–1722
125. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P (2003). International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics* 111:1253–1261
  126. Lee GA, Hilford DJ, Gole GA (2004). Diode laser treatment of pre-threshold and threshold retinopathy of prematurity. *Clin Experiment Ophthalmol* 32:164–169
  127. Levene MI, Wigglesworth JS, Dubowitz V (1981). Cerebral structure and intraventricular haemorrhage in the neonate: a realtime ultrasound study. *Arch Dis Child* 56:416–424
  128. Levy ML, Masri LS, McComb JG (1997). Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery* 41:1111–1118
  129. Liggins GC (1969). Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 45:515–523
  130. Lin PW, Stoll BJ (2006). Necrotising enterocolitis. *Lancet* 368:1271–1283
  131. Loderstedt M, Vorwerk W, Arens C, Vorwerk U (2017). Neugeborenen-Hörscreening, Tracking und hörgerichtete Frühförderung. *Laryngo-Rhino-Otol* 96:555–569
  132. Lindner U, Tutdibi E, Binot S, Monz D, Hilgendorff A, Gortner L (2013). Levels of cytokines in umbilical cord blood in small for gestational age preterm infants. *Klin Padiatr* 225:70–74
  133. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N (2009). Widefield digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:1251–1262
  134. Luig M, Lui K (2005). Epidemiology of necrotizing enterocolitis-Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health* 41:174–79
  135. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR (2009). Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 123:1037–1044
  136. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB (2009). Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 50:2097–2101

137. Martin LJ, Sjörs G, Reichman B, Darlow BA, Morisaki N, Modi N, Bassler D, Mirea L, Adams M, Kusuda S, Lui K, Feliciano LS, Håkansson S, Isayama T, Mori R, Vento M, Lee SK, Shah PS (2016). Country-Specific vs. Common Birthweight-for-Gestational Age References to Identify Small for Gestational Age Infants Born at 24-28 weeks: An International Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 30:450–461
138. McCrea HJ, Ment LR (2008). The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 35:777–792
139. MacDorman MF, Declercq E, Zhang J (2010). Obstetrical intervention and the singleton preterm birth rate in the United States from 1991-2006. *Am J Public Health* 100:2241–2247
140. Malin GL, Morris RK, Khan KS (2010). Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c1471
141. McKechnie L, Levene M (2010). Prevention of periventricular haemorrhage. *Paediatrics and Child Health* 20:362–366
142. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C (2015). Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46:398–404
143. Meyer S, Franz AR, Bay J, Gortner L (2017). Developing a better and practical definition of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 106:842
144. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ (2011). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 364:603–615
145. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A (2003). Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 3:201–213
146. Moro M, Pérez-Rodríguez J, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Sheriff V, Quero J, Roques V (2009). PredischARGE morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol* 26:335–343
147. Moscuzza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, Ghirri P, Boldrini A (2011). Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol* 27:319–323

148. Muether PS, Kribs A, Hahn M et al (2012). No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol* 96:400–404
149. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ (2002). Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F37–41
150. Murray DM, Boylan GB., Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S (2008). Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93:F187–F191
151. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ (2016). Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:590–600
152. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA et al (2002). A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 109:928–934
153. Northway WH, Jr, Rosan RC, Porter DY (1967). Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276:357–368
154. Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR, Lum K, Sundaram R, Andrews W, Zhang J (2010). Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth. *Am J Epidemiol* 171:859–867
155. Oberacher-Velten I, Segerer H, and Helbig H (2012). Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen. *Ophthalmologe* 109:1182–1188
156. Obladen M (2017): Pulmonale Erkrankungen. In: Maier RF, Obladen M (Hrsg.): *Neugeborenenintensivmedizin - Evidenz und Erfahrung*. 9. Aufl., 115–137, Springer, Deutschland
157. Oh W, Fanaroff AA, Verter J, Stevenson DK, Papile LA, Stoll BJ, Lemons JA, Bauer CR, Wright LL (1996). Neonatal mortality and morbidity in very low birth weight (VLBW) infants: a seven-year trend analysis of the Neonatal Research Network data. *Pediatr Res* 39:235A
158. Owens R (2005). Intraventricular hemorrhage in the premature neonate. *Neonatal Netw.* 24:55–71
159. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529–534
160. Perlman JM, Risser R, Broyles RS (1996). Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 97:822–827

161. Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR (1989). Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 84:797–801
162. Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Paneth N (1999). Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. *Dev Med Child Neurol* 41:826–833
163. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, Copioli C, Fusco C, Pelosi A (2012a). Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. *Pediatr Res* 72:186–193
164. Pisani F, Copioli C, Turco EC, Sisti L, Cossu G, Seri S (2012b). Mortality risk after neonatal seizures in very preterm newborns. *J Child Neurol* 27:1264–1269
165. Pisani F, Facini C, Pelosi A, Mazzotta S, Spagnoli C, Pavlidis E (2016). Neonatal seizures in preterm newborns: a predictive model for outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 20:243–251
166. Poets CF, Darraj S, Bohnhorst B (1999). Effect of doxapram on episodes of apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Biol neonate*. 76:207–213
167. Poets CF (2008). Apnea of prematurity, sudden infant death syndrome, and apparent life-threatening events. In: Taussig LM LL (Hrsg.). *Pediatric Respiratory Medicine*. 413–424. Mosby, Philadelphia
168. Poryo M, Wissing A, Aygün A, Geisel J, Wagenpfeil S, Zemlin M, Meyer S (2017). Reference values for nucleated red blood cells and serum lactate in very and extremely low birth weight infants in the first week of life. *Early Hum Dev* 105:49–55
169. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, Wagenpfeil S, Heckmann M, Mildenberger E, Hilgendorff A, Flemmer AW, Frey G, Meyer S (2018). Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 116:1–8
170. Ptok M (2011). Early detection of hearing impairment in newborns and infants. *Dtsch Arztebl Int* 108:426–31
171. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, Jefferies A, Lee SK (2012). Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol* 29:87–94
172. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W (2000). Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 159:663–670

173. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B (2003). Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 143:186–191
174. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L (2003). Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 269:40–44
175. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004454
176. Robinson S (2012). Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 9:242–258
177. Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, Hudak M (1994). Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 125:1–8
178. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R (2012). Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000510
179. Rose AT, Patel RM (2018). A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 23:374–379
180. Saigal S, Doyle LW (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371:261-269
181. Sampath V, Menden H, Helbling D, Li K, Gastonguay A, Ramchandran R, Dimmock DP (2015). SIGIRR genetic variants in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 135:e1530–1534
182. Sapienza P, Joyal J (2010). Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *Journal Clin Invest* 120:3022–3032
183. Sarno L, Della Corte L, Saccone G, Sirico A, Raimondi F, Zullo F, Guida M, Martinelli P, Maruotti GM (2019). Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and Meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 13:1–10
184. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, Hardy RJ (1993). Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 100:230–237
185. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ (1993). Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics* 91:128–134

186. Scher MS (2006). Neonatal seizure classification: a fetal perspective concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 70:41–57
187. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD (2013). Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int* 110:489–96
188. Schmiedl A, Roofls T, Tutdibi E, Gortner L, Monz D (2017). Influence of prenatal hypoxia and postnatal hyperoxia on morphologic lung maturation in mice. *PLoS One* 12:e0175804
189. Schwarz EC, Grauel EL, Wauer RR (2011). No increase of incidence of retinopathy of prematurity and improvement of its outcome in a university perinatal centre level III - a prospective observational study from 1978 to 2007. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:208–19
190. Seiberth V, Linderkamp O (2000). Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica* 214:131–135
191. Sie LT, Van der knaap MS, van Wezel-Meijler G, Taets van Amerongen AH, Lafeber HN, Valk J (2000). Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:852–861
192. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, Seshia M, Ohlsson A, Lee SK (2012). Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol* 32:132–138
193. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, Modi N, Darlow BA, Kusuda S, San Feliciano L, Yang J, Håkansson S, Mori R, Bassler D, Figueras-Aloy J, Lee SK (2016). Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr* 177:144–152.e6
194. Shang Q, Ma CY, Lv N, Lv ZL, Yan YB, Wu ZR, Li JJ, Duan JL, Zhu CL (2015). Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia. *Exp ther med* 9:1336–1344
195. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N (2004). Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 4:9
196. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P (2016a). Intrauterine growth restriction– part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 7:1–11
197. Sharma D, Shastri S, Sharma P (2016b). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 10:67–83

198. Shooman D, Portess H, Sparrow O (2009). A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res* 6:1
199. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E (2000). Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 17:187–92
200. Spagnoli C, Falsaperla R, Deolmi M, Corsello G, Pisani F (2018). Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr* 44:115
201. Speer CP (2019a): Das Atemnotsyndrom Frühgeborener. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (Hrsg.): *Pädiatrie*. 5. Aufl., 94–97, Springer, Berlin, Heidelberg
202. Speer CP (2019b): Pneumothorax. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (Hrsg.): *Pädiatrie*. 5. Aufl., 108, Springer, Berlin, Heidelberg
203. Speer CP (2019c): Periventrikuläre Leukomalazie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (Hrsg.): *Pädiatrie*. 5. Aufl., 103–104, Springer, Berlin, Heidelberg
204. Speer CP (2019d). Retinopathia praematurorum. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (Hrsg.): *Pädiatrie*. 5. Aufl., 100–101, Springer, Berlin, Heidelberg
205. Speer CP (2019e). Nekrotisierende Enterokolitis. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J (Hrsg.): *Pädiatrie*. 5. Aufl., 121–122, Springer, Berlin, Heidelberg
206. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE et al (2001). Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 344:95–101
207. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S (2005). Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 115:396–405
208. Stoll BJ, Hansen N (2003). Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 27:293–301
209. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E (2005). Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 24:635–639
210. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD

- (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126:443–456
211. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 314:1039–51
212. Tanner SM, Berryhill TF, Ellenburg JL, Jilling T, Cleveland DS, Lorenz RG, Martin CA (2015). Pathogenesis of necrotizing enterocolitis: modeling the innate immune response. *Am J Pathol* 185:4–16
213. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G, Archer SL (2005). Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation* 112:2477–2486
214. Tsai LY, Chen YL, Tsou KI, Mu SC (2015). The impact of small-for-gestational-age on neonatal outcome among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* 56:101–107
215. Tsitouras V, Sgouros S (2011). Infantile posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 27:1995–1608
216. UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (2017). Levels and trends in child mortality: Report 2017, New York
217. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD (2013). Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 208:290.e1–6
218. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH (2015). Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:162–167
219. Vasudevan C, Levene M (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 18:185–91
220. Veen S, Sassen ML, Schreuder AM, Ens-Dokkum MH, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Grote JJ, Ruys JH (1993). Hearing loss in very preterm and very low birthweight infants at the age of 5 years in a nationwide cohort. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 26:11–28

221. Vohr BR, Ment LR (1996). Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev* 44:1–16
222. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR (2003). School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 111:e340–e346
223. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Straube S, Scholz R, Hesse V, Hentschel R, Olbertz D (2014). New percentile values for the anthropometric dimensions of twin neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218:254–260
224. Volpe JJ (1995): Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ (Hrsg.): *Neurology of the newborn*. 517–589, W. B. Saunders, Philadelphia
225. Volpe JJ (1998). Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 5:135–151
226. Volpe JJ (2001) Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatr Res* 50:553-562
227. Volpe JJ (2008). *Neurology of the Newborn*. 5. Auflage, 517–589 Saunders/Elsevier, Philadelphia
228. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A (2004). Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 39:690–695
229. Walsh MC, Kliegman RM (1986). Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 33:179–200
230. Ward RM, Beachy JC (2003). Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 110 Suppl 20:8–16
231. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AL, Zell E, Schrag SJ (2011). The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 30:937–941
232. Wells JT, Ment LR (1995). Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Early Hum Dev* 42:209–233
233. WHO (1977). Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56:247–253
234. WHO (2004). *International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, 2nd ed.* World Health Organization

235. Whitelaw A (2001). Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 6:135–146
236. Whitelaw A, Aquilina K (2012). Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 97:F229–3
237. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M (2005). Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 115:997–1003
238. Wood NS, Markow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR (2000). Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 343:378–384
239. Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sánchez PJ, Bell EF, Van Meurs KP, Carlo WA, Laptook AR, Higgins RD, Benjamin DK Jr, Stoll BJ (2013). Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 162:942–948.e1–3
240. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA (2014). Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 15:523–528
241. Yildiz EP, Tatli B, Ekici B, Eraslan E, Aydinli N, Caliskan M (2012). Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 47:186–192
242. Zaidi AK, Knaut AL, Mirrett S, Reller LB (1995). Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *J Pediatr* 127:263–268
243. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, Kaminski M, Gortner L, Van Reempts P, Kollée L, Papiernik E (2010). Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 157:733–739.e1
244. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B (2013). Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 120:1356–1365
245. Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W (2019). Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Leitlinie der GNPI, DGPI, DGKJ und DGGG. (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/008, April 2018). *Z Geburtshilfe Neonatol* 223:130–144
246. Zhang X, Kramer MS (2012). The rise in singleton preterm births in the USA: the impact of labour induction. *BJOG* 119:1309–1315

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Gehirns im Koronarschnitt mit fokaler und diffuser Komponente einer PVL in einer Hemisphäre und der zerebralen Gefäßversorgung in der kontralateralen Hemisphäre.....	23
Abbildung 2: Verteilung des Gestationsalters nach Anzahl vollendeter SSW bei Entbindung im Gesamtkollektiv und unterteilt nach SGA- und non-SGA-Gruppe. ....	46
Abbildung 3: Unterteilung des Gesamtkollektivs sowie SGA vs non- SGA nach Jahrgängen .....	51
Abbildung 4: Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Gestationsalter.....	52
Abbildung 5: Mortalitätsrate nach Jahrgängen für das Gesamtkollektiv sowie für SGA und non- SGA .....	53
Abbildung 6: Verteilung der BPD nach Gestationsalter im Gesamtkollektiv .....	55
Abbildung 7: Inzidenz der BPD nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA.....	56
Abbildung 8: Verteilung der IVH $\geq$ Grad 3 nach Gestationsalter im Gesamtkollektiv.....	58
Abbildung 9: Inzidenz der IVH $\geq$ Grad 3 nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA .....	59
Abbildung 10: Inzidenz der periventrikulären Leukomalazie (PVL) im Gesamtkollektiv nach Gestationsalter .....	60
Abbildung 11: Inzidenz der PVL nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA.....	61
Abbildung 12: Inzidenz der ROP $\geq$ St.3 im Gesamtkollektiv nach Gestationsalter .....	62
Abbildung 13: Inzidenz der ROP $\geq$ Stadium 3 nach Jahrgängen im Gesamtkollektiv sowie SGA vs. non-SGA .....	63
Abbildung 14: Univariate logistische Regressionsanalyse.....	68
Abbildung 15: Multiple logistische Regressionsanalyse.....	69

## 7.2 Tabellen

Tabelle 1: Definition und Schweregrade der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) .....	14
Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) nach Gestationsalter .....	18
Tabelle 3: Häufigkeit des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC $\geq$ 2a) nach Geburtsgewicht (US-Studie) .....	30
Tabelle 4: Häufigkeit des Auftretens einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC $\geq$ 2a) nach Geburtsgewicht (Studie - DE) .....	30
Tabelle 5: Mortalitätsrate der nekrotisierenden Enterokolitis nach Geburtsgewicht (Vermont Oxford-Studie).....	32
Tabelle 6: Klassifikation der nekrotisierenden Enterokolitis nach Bell, modifiziert nach Walsh und Kliegman .....	33
Tabelle 7: APGAR-Score zur standardisierten Beurteilung der postnatalen Adaptation .....	37
Tabelle 8: Geschlechterverteilung nach SGA- und non-SGA-Status .....	45
Tabelle 9: Verteilung des Geburtsgewichts nach Perzentilen .....	45
Tabelle 10: Durchschnittliches Gestationsalter in Tagen p. m. (SSW) und Geburtsgewicht (g) des Studienkollektivs insgesamt und unterteilt nach SGA- und non-SGA-Status .....	46
Tabelle 11: Durchschnittliches Gestationsalter (SSW) und Geburtsgewicht (g) aufgeteilt nach Mehrlingsgravidität.....	47
Tabelle 12: Lungenreifeinduktion, Häufigkeit der antenatalen Steroidgabe.....	47
Tabelle 13: Patienten-Merkmale im Gesamtkollektiv sowie Gegenüberstellung SGA vs. non-SGA.....	50
Tabelle 14: Respiratorische Komplikationen im Gesamtkollektiv sowie für non-SGA vs. SGA .....	57
Tabelle 15: ZNS-Komplikationen im Gesamtkollektiv sowie für non-SGA vs. SGA.....	64
Tabelle 16: Übersicht aller untersuchten Morbiditäten im Vergleich SGA vs. non-SGA .....	66
Tabelle 17: Häufigkeit der Anzahl an Hauptmorbiditäten bei Entlassung im Gesamtkollektiv sowie für non-SGA vs. SGA.....	67

## 8 Publikation

Poryo M\*, **Maas S\***, Gortner L, Geipel M, Zemlin M, Löffler G, Meyer S\* (2020). Effects of small for gestational age status on mortality and major morbidities in  $\leq 750$  g neonates. Early Hum Dev 144:105040

\* PM, SM and SM contributed equally to this work.

Journal Impact Factor: 1.853

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um all jenen meinen Dank auszusprechen, die mich während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt und dadurch maßgeblich zu ihrem Gelingen beigetragen haben:

Zunächst möchte ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Sascha Meyer für die Überlassung des interessanten Themas danken. Durch seine außergewöhnliche Präsenz und uneingeschränkte Verfügbarkeit war er mir über den gesamten Entstehungsprozess dieser Promotionsarbeit ein zuverlässiger und äußerst hilfreicher Ansprechpartner.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Martin Poryo für die Hilfestellungen bei der Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, den konstruktiven fachlichen Austausch und die vielen nützlichen Denkanstöße, die sich für mich daraus ergeben haben.

Bedanken möchte ich ebenfalls bei Herrn Jakob Schöpe für die ausgezeichnete fachliche Beratung und Betreuung im Rahmen der statistischen Auswertung meiner Daten.

Auch den freundlichen Damen des Archivs der Kinderklinik danke ich für ihre Unterstützung bei der mitunter schwierigen Datenerhebung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank Clarissa Dahmen für ihr beständiges Interesse seit Beginn meines Promotionsvorhabens und meinen Geschwistern und Freunden für ihre Geduld und die Ermutigungen, die mir geholfen haben auch die ein oder andere Durststrecke zu überwinden.

## 10 Anhang

### 10.1 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.



## 10.2 Bescheid Ethikkommission

Ärztammer  
des Saarlandes  
  
Körperschaft  
des öffentlichen Rechts



Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken  
Ethikkommission

Herrn  
Professor Dr. med. Sascha Meyer  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
66421 Homburg

### Ethikkommission

Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4  
66111 Saarbrücken

Telefon (06 81) 40 03 - 216, - 218  
Telefax (06 81) 40 03 - 394

E-Mail: [ethikkommission@aeksaar.de](mailto:ethikkommission@aeksaar.de)  
Internet: [www.aerztammer-saarland.de](http://www.aerztammer-saarland.de)

Kernarbeitszeit:  
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr  
Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen:  
Ha 153/19

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:  
18.07.2019

### **Retrospektive Untersuchung zum Outcome (Morbidität/Mortalität) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 750$ Gramm und $< 500$ Gramm**

**Unsere Kenn-Nr. 153/19** (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Professor Meyer!

*Lieber Sascha!*

Wir nehmen Bezug auf Ihre Schreiben per E-Mail vom 05.07.2019 und 18.07.2019, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.

Die Unterlagen wurden entsprechend § 8 unserer Geschäftsordnung vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

**Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum Professor Dr. Meyer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.**

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antragsnummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfzentren der Ethik-Kommission gemeldet werden.

Seite 1 von 2

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 36 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Commerzbank Saarbrücken  
IBAN: DE35 5904 0000 0538 9200 00  
BIC: COBADEFFXXX

apoBank Saarbrücken  
IBAN: DE69 3006 0601 0001 9262 09  
BIC: DAAEDEDXXX

Bank 1 Saar Saarbrücken  
IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07  
BIC: SABADE55

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abzubrechen ist.

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann  
Vorsitzender