

Diplomarbeit

**Entwicklungsverlauf bei extremer Frühgeburtlichkeit  
(Gestationsalter 23 bis 26 SSW)**

Eingereicht von

**Agnes Reinecker**

Mat.Nr.: 0533637

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

An der

**Medizinischen Universität Graz**

Ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

Unter der Anleitung von

**Prof. Dr. med. univ. F. Reiterer**

**Ass. Prof. Dr. med. univ. U. Maurer-Fellbaum**

Graz, am 12. 05. 2011

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12. 05. 2011

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Reiterer bedanken, der mir stets hilfreich zur Seite stand, mir aber andererseits auch sehr viele Freiheiten bei der Ausarbeitung des Themas ließ.

Des Weiteren möchte ich Ass. Prof. Dr. Maurer-Fellbaum danken, die mir die Entwicklungsdiagnostik näher brachte, sowie mir bei der Datensuche immer wieder eine große Hilfe war.

Besonderer Dank gilt Dr. Ludwig Feichtinger von der Universität Salzburg, der sich viel Zeit nahm, mir bei der statistischen Auswertung der Daten zu helfen und alle meinen Fragen geduldig und verständlich beantwortete.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, im Speziellen bei meinem Vater, der mich von der Planung bis zur endgültigen Fertigstellung der Arbeit stets unterstützt und mir in vielen Bereichen sehr weitergeholfen hat. Meiner Mutter möchte ich für das Korrekturlesen und die Anregung neuer Sichtweisen und Standpunkte der Thematik danken. Weiters möchte ich ihnen danken, dass sie mich im gesamten Studium stets unterstützt haben und mich immer ermutigt haben meinen eigenen Weg zu gehen.

## **Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Aufgrund steigender Raten an (extremen) Frühgeburten rückt auch das neurologische und entwicklungsneurologische Outcome immer mehr in den Vordergrund. In der vorliegenden Studie werden neben wichtigen neonatalen Parametern die Ergebnisse der im korrigierten Alter von 12 und 24 Monaten routinemäßig durchgeführten entwicklungsdiagnostischen Untersuchungen systematisch aufgelistet und diskutiert. Die Resultate werden mit der aktuellen Literatur verglichen. Besonderes Augenmerk liegt auf dem Vergleich mit der Studie von C. Sommer et al, welche mit gleichem Studiendesign ebenfalls an der Medizinischen Universität Graz mit Daten aus dem Zeitraum von 1996 bis 2001 durchgeführt wurde.

### **Material und Methoden**

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse an der Klinischen Abteilung für Neonatologie an der Medizinischen Universität Graz von den Jahren 2002 bis 2006. Die neonatalen Parameter wurden aus den Krankengeschichten und Ambulanzkarten, die entwicklungsneurologischen Daten aus Arztbriefen aus dem Medocs gewonnen. Insgesamt wurden 102 Kinder mit einem GA zwischen 23 und 26 SSW in die Studie eingeschlossen. Die Follow-up- Kontrollen nach 12 und 24 Monaten wurde von 47 der 55 Überlebenden (85,5 %) in Anspruch genommen und konnten somit zur Auswertung herangezogen werden.

### **Resultate**

Von 102 Kindern sind 47 (45,6 %) verstorben, 55 (53,4 %) haben überlebt. Ein Großteil der Kinder weist eine oder mehrere schwere Erkrankungen auf: 14 Kinder (25,5 %) weisen eine BPD auf, 32 (31 %) eine Sepsis, 44 (54 %) eine IVH, 10 (18 %) eine PVL.

Mit 12 Monaten zeigen 12 Kinder (25,5 %) ein neurologisch auffälliges Bewegungsmuster. Entwicklungsneurologisch wird bei 32 Kindern (68 %) eine altersgemäße Entwicklung, bei neun Kindern (19 %) ein leichter, bei 2 (4%) ein mäßiger und bei 4 (9 %) ein schwerer Entwicklungsrückstand festgestellt.

Mit 24 Monaten sind 8 Kinder (17 %) neurologisch auffällig. Eine altersgemäße Entwicklung weisen zu diesem Zeitpunkt 23 Kinder (49 %) auf. 11 (23 %) zeigen einen leichten, 6 (13 %) einen mäßigen und 7 (15 %) einen schweren Entwicklungsrückstand.

### **Schlussfolgerung**

Wie auch in der gängigen Literatur und in der Vergleichsstudie gibt es bezüglich des Überlebens einen deutlichen Sprung ab 24 SSW. Die neurologischen Folgen sind zahlenmäßig geringer als entwicklungsneurologische Defizite. Diese treten oft erst im Alter von zwei Jahren zu Tage, deshalb bleibt eine frühe Prognose über das Langzeitoutcome weiterhin eine große Herausforderung.

## **Abstract**

### **Introduction**

Due to increasing occurrence of (extremely) preterm births the neurological and developmental outcome is gaining increasing relevance. Apart from neonatal parameters the results of the routine developmental examinations at a corrected age of 12 and 24 months are systematically listed and analysed. The results are compared to the current references. A particular emphasis lies on the comparison with the study of C. Sommer et al., which is performed with the same design at the Medical University Graz between 1996 and 2001.

### **Methods**

A retrospective data analysis was carried out at the Clinical Department of Neonatology at the Medical University Graz of the data between 2002 and 2006. The neonatal parameters were taken out of the medical records, the developmental data from the Medocs. 102 children with a gestational age between 23 and 26 weeks were included. 47 of 55 survivors (85, 5 %) attended the follow-up examinations at the corrected age of 12 and 24 months.

### **Results**

47 (45, 6 %) of the 102 children died, 55 (53,4 %) survived. Most of them suffers from one or more severe diseases: 14 children (25, 5 %) have a BPD, 32 (31 %) are affected by sepsis, 44 (54 %) by IVH and 10 (18 %) by PVL.

At the age of 12 months 12 children (25,5 %) present neurological pathology. Concerning the developmental status 32 children (68 %) show age-appropriate results, nine children (19 %) a mild, 2 (4 %) a moderate and 4 (9 %) a severe developmental delay.

At the age of 24 months 8 children (17 %) suffer from neurological pathologies. 23 children (49 %) show an age-appropriate development. 11 children (23 %) have a mild, 6 (13 %) a moderate and 7 (15 %) a severe developmental delay.

### **Conclusion**

In terms of survival there is a cut-off at 24 weeks, how it is described in most of the other studies as well as in the survey of C. Sommer et al.

In general the neurological sequels are less than the developmental deficits. As in many cases they do not occur until the age of two years an early prognosis about the long term outcome remains an ongoing challenge.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>II</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>Definition wichtiger Grundbegriffe</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Begründung der Fragestellung.....	1
1.2 Die Frühgeburt.....	2
1.3 Mehrlingsgeburten .....	4
1.4 Grenzen der Lebensfähigkeit .....	4
1.5 Sectio oder Spontangeburt .....	6
1.6 Ausgewählte neonatologische Krankheitsbilder.....	6
1.6.1 Intrakranielle Blutung .....	7
1.6.2 Periventrikuläre Leukenzephalopathie .....	8
1.6.3 Respiratory Distress Syndrome .....	9
1.6.4 Bronchopulmonale Dysplasie.....	11
1.6.5 Pneumothorax.....	12
1.6.6 Lungenhypoplasie.....	13
1.6.7 Retinopathia praematurorum .....	14
1.6.8 Amnioninfektionssyndrom (=Chorioamnionitis).....	16
1.6.9 Bakterielle Infektionen - Sepsis.....	17
1.6.10 Cerebralparese .....	19
1.7 Entwicklungsdiagnostische Untersuchungen .....	22
1.7.1 Körperwachstum .....	22
1.7.2 Hörtest .....	22
1.7.3 Neurologische Untersuchung.....	22
<b>2 Fragestellung und Hypothesen</b> .....	<b>25</b>
2.1 Stand der Forschung.....	25
2.2 Allgemeine Fragestellung.....	28

2.3	Konkrete Fragestellungen .....	29
<b>3</b>	<b>Methodik und Untersuchungsablauf .....</b>	<b>31</b>
3.1	Studiendesign .....	31
3.2	Patientenkollektiv .....	32
3.3	Datengewinnung .....	32
3.4	Auswertung .....	32
3.5	Ethische Bewertung der Studie .....	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
4.1	Neonatale Parameter .....	35
4.2	Entbindungsmodus .....	36
4.3	Apgar-Index .....	36
4.4	Ausgewählte Krankheitsbilder .....	38
4.4.1	Respiratory Distress Syndrome .....	38
4.4.2	Bronchopulmonale Dysplasie .....	39
4.4.3	Sepsis .....	39
4.4.4	Intrakranielle Blutungen .....	40
4.4.5	Periventrikuläre Leukenzephalopathie .....	40
4.4.6	Lungenhypoplasie .....	40
4.4.7	Pneumothorax .....	40
4.5	Neonatale Parameter nach Gestationsalter aufgeschlüsselt .....	41
4.5.1	Mortalität .....	41
4.5.2	Werte und Erkrankungen der Neonatalperiode .....	42
4.6	Follow-up Kontrollen nach einem Jahr .....	44
4.6.1	Gewicht, Kopfumfang und Wachstum mit einem Jahr .....	45
4.6.2	Neurologie mit einem Jahr .....	45
4.6.3	Entwicklungsneurologie mit einem Jahr .....	46
4.6.4	Visus mit einem Jahr .....	46
4.7	Follow-up Kontrollen nach zwei Jahren .....	47
4.7.1	Gewicht, Kopfumfang und Wachstum mit zwei Jahren .....	47
4.7.2	Neurologie mit zwei Jahren .....	47
4.7.3	Entwicklungsneurologie mit zwei Jahren .....	48
4.7.4	Visus mit zwei Jahren .....	49
4.7.5	Sprachentwicklung mit zwei Jahren .....	49

4.7.6	Zusammenhang zwischen Gewicht, Neurologie und Entwicklungszustand.....	49
4.7.7	Sonstige Auffälligkeiten.....	50
4.8	Ergebnisse der Follow-up Kontrollen nach Gestationsalter aufgeschlüsselt.....	51
4.8.1	Gewicht und Kopfumfang.....	51
4.8.2	Neurologie und Entwicklungsneurologie.....	51
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>55</b>
5.1	Neonatale Parameter.....	55
5.2	Entwicklungsverlauf .....	58
5.3	Limitationen.....	63
5.4	Resumee.....	63
5.5	Ausblick.....	64
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Mortalität der Studienpopulation.....	34
Abbildung 2 Entbindungsmodus.....	36
Abbildung 3 Apgar- Werte eine Minute nach der Geburt (n=83) .....	37
Abbildung 4 Apgar-Werte fünf Minuten nach der Geburt (n=81) .....	37
Abbildung 5 Apgar-Werte zehn Minuten nach der Geburt (n=80) .....	38
Abbildung 6 Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter .....	41
Abbildung 7 Entwicklungsneurologie mit einem Jahr .....	46
Abbildung 8 Entwicklungsneurologie mit zwei Jahren .....	48
Abbildung 9 Entwicklungsneurologie im Alter von einem Jahr in Abhängigkeit vom GA .....	53
Abbildung 10 Entwicklungsneurologie im Alter von zwei Jahren in Abhängigkeit vom GA .....	54

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Allgemeine Daten der Neonatalperiode.....	35
Tabelle 2 Ausprägung des RDS Grad I bis IV.....	39
Tabelle 3 Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	42
Tabelle 4 Geburtshilfliche und neonatale Parameter in Abhängigkeit vom GA ....	43
Tabelle 5 Gewicht, Kopfumfang und Wachstum im Alter von einem Jahr .....	45
Tabelle 6 Entwicklungsneurologie im Alter von einem Jahr .....	46
Tabelle 7 Gewicht, Kopfumfang und Wachstum im Alter von zwei Jahren.....	47
Tabelle 8 Entwicklungsneurologie im Alter von zwei Jahren .....	48
Tabelle 9 Gewichtsentwicklung und Neurologie mit zwei Jahren .....	49
Tabelle 10 Gewichtsentwicklung und Entwicklungszustand mit zwei Jahren .....	50
Tabelle 11 Gewicht und Kopfumfang mit ein und zwei Jahren.....	51
Tabelle 12 Entwicklungsneurologie und Neurologie mit einem Jahr in Abhängigkeit vom GA .....	52
Tabelle 13 Entwicklungsneurologie und Neurologie mit zwei Jahren in Abhängigkeit vom GA.....	53
Tabelle 14 Neonatale Parameter aufgeschlüsselt nach GA.....	57

## **Glossar und Abkürzungen**

AIS	Amnioninfektionssyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CP	Cerebralparese
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure Beatmung
CTG	Cardiotokogramm
DQ	Developmental quotient
ELBW	Extremely Low Birth Weight
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
HWI	Harnwegsinfekt
IVH	Intraventricular Haemorrhage
KU	Kopfumfang
PVH	Periventricular Haemorrhage
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
(I)RDS	(Infant) Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathia praematurorum
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very Low Birth Weight

## Definition wichtiger Grundbegriffe

### Gestationsalter

Dauer der Schwangerschaft berechnet vom 1. Tag der letzten Menstruation

### SGA (small for gestational age)

Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile

### Low birth weight infant

Neugeborenes mit niedrigem Geburtsgewicht < 2500 g

### Very low birth weight infant

Neugeborenes mit sehr niedrigem Geburtsgewicht < 1500 g

### Extremely low birth weight infant

Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht < 1000 g

### Apgar-Index

Der Apgar Index dient zur orientierenden Einschätzung der Adaptation eines Neugeborenen. Die Beurteilung erfolgt 1, (evtl. 3) 5 und 10 Minuten nach der Geburt.

Punktezahl	0	1	2
Hautkolorit	Blau oder weiß	Stamm rosig, Extremitäten blau	rosig
Herzfrequenz	Keine	< 100/min	>100/min
Atmung	Keine	Unregelmäßig, flach	Regelmäßig, kräftiges Schreien
Tonus	Schlaff	Träge Flexionsbewegungen	Gut, normale Spontanbewegungen
Reflexe	Keine	Grimassieren	Husten bzw. Niesen, Schreien

# 1 Einleitung

## 1.1 Begründung der Fragestellung

Im Rahmen der Ausbildung wird man immer wieder mit den speziellen Krankheitsbildern der Frühgeborenen konfrontiert, doch hinsichtlich des Langzeitverlaufes erfährt man sehr wenig. Genau diese Daten sind es jedoch, die präventiv und prädiktiv hochrelevant sind, sowohl für die ärztliche Praxis und Forschung, klarerweise aber auch für die Eltern und Angehörigen der kleinen Patienten.

Ein wichtiger Aspekt für die wachsende Bedeutung des Faches Neonatologie ist, dass sich die Chance des Überlebens für extreme Frühgeburten in den letzten Jahren deutlich verbessert hat. Dabei spielt jedoch nicht nur das Überleben der Patienten, sondern auch der Langzeitverlauf und eine Minimierung der zum Teil irreversiblen Folgen für das weitere Leben eine zunehmend größere Rolle.

Gesellschaftlich gesehen ist Frühgeburtlichkeit auch ein sozioökonomisches Problem. In den westlichen Ländern ist die Frühgeburtlichkeit für 70% der Säuglingssterblichkeit, sowie für 75% der neonatalen Morbidität verantwortlich. Dies führt im weiteren Verlauf auch zu langfristigen Kosten, die durch entwicklungsneurologische, pulmonale, ophthalmologische Komplikationen und Folgeerkrankungen entstehen. (1)

Bisherige Studien über neonatales Outcome sind meist ausschließlich auf das Geburtsgewicht bezogen, weniger jedoch auf die aus heutiger Sicht wichtigere Variable des Gestationsalters. Dies kann zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Bei Heranziehen des GG als alleiniges Einschlusskriterium werden unter Umständen auch Babys einbezogen, die zwar schon ein höheres GA haben, aber eine intrauterine Wachstumsverzögerung aufweisen. Dadurch weisen diese reiferen, wachstumsverzögerten Kinder einen entwicklungsneurologischen Vorteil gegenüber jenen auf, die ein für ihr GA passendes Gewicht zeigen. (2)

Den Ausgangspunkt meiner eigenen Überlegungen bildet eine Studie von C. Sommer et al, die sich mit der neurologischen Entwicklung von extremen Frühgeborenen beschäftigt. (3)

Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit bilden die gleichen Variablen die Grundlage meiner Studie.

Eine zentrale Frage ist, ob sich das Outcome im Lauf der Jahre verändert bzw. verbessert hat und welches Management, sowohl von der geburtshilflichen Seite, als auch von der Seite des neonatologischen Managements dazu beigetragen haben könnte.

In der vorliegenden Studie sollen in der Erfassung einiger relevanter Variablen entsprechende Prädiktoren für den Verlauf bestimmter Erkrankungen und Ereignisse geklärt werden, um dadurch eine Therapieoptimierung zu erzielen.

## **1.2 Die Frühgeburt**

Die Frühgeburt wird im Allgemeinen definiert als eine Geburt, die vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (<259 Tage) post nidationem stattfindet. (4)

### **Häufigkeit**

Die Häufigkeit beträgt ca 10 %. Genaue Angaben zur Epidemiologie sind schwierig, da bei ca 15% der Schwangerschaften das Gestationsalter nicht exakt zu bestimmen ist. In diesen Fällen wird das Gewicht als Bezugsgröße gewählt, was jedoch nicht immer die korrekten Verhältnisse widerspiegelt, da, wie zuror bereits erwähnt, ein geringes Geburtsgewicht sich nicht unbedingt mit dem Vorhandensein eines niedrigen Gestationsalters deckt. (4)

### **Ätiologie**

Die Ursachen für Frühgeburten sind mannigfaltig. Als wichtigster Risikofaktor ist die aufsteigende Infektion zu nennen. Weiters sind folgende Faktoren relevant: vorzeitiger Blasensprung bzw vorzeitige Wehentätigkeit, Hydramnion, Beckenendlage, vorangegangene Frühgeburten oder Aborte, Traumata,

Zervixinsuffizienz, sowie fetale Erkrankungen (Fehlbildungen, Mehrlingschwangerschaft, Chromosomenanomalien, Mangelentwicklung).

Auch sozioökonomische Umstände und biologische Voraussetzungen der Mutter können Risikofaktoren für eine Frühgeburt darstellen: Mütterlicher Stress, Mütter mit niedrigem Einkommen, Ausbildungsstand, mütterlicher Body Mass Index, Rauchen, ledige oder allein lebende Mütter, sehr geringe oder exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, um nur Einige zu nennen. Bei vielen dieser Faktoren ist nach heutigem Forschungsstand der ätiologische Zusammenhang nicht erklärbar. (1; 4)

### **Symptomatik**

Vorzeitig beginnende Wehentätigkeit stellt häufig das erste Zeichen einer drohenden Frühgeburt dar. (4)

### **Diagnostik**

Besonderes Augenmerk sollte auf eventuelle Infektzeichen der Mutter gelegt werden. Weitere Anhaltspunkte sind Sonographie, CTG und Labor (Entzündungsparameter, Blutgruppe, Abstrich des Cervikalkanals, Urinsediment). Vor der 30. SSW sollte niemals eine digitale vaginale Untersuchung der Cervix erfolgen, da dies eine große Gefahr einer Infektion mit sich bringt! (4)

### **Therapie**

Bei Fehlen von jeglichen Infektionszeichen und Auftreten von Wehentätigkeit sollte mithilfe einer Tokolyse (Beta-Sympathomimetika oder Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten) eine Verlängerung der Tragezeit angestrebt werden.

Zur Lungenreifung werden zwischen 23 bzw. 24 und 34 SSW zweimal Betamethason (Celestan) im Abstand von 24 h verabreicht.

Durch eine Amniozentese lässt sich der Reifegrad der Lungen bestimmen. Dazu wird der Lezithin-Sphingomyelin-Quotient (L/S- Ratio) im Fruchtwasser bestimmt. Dies wird jedoch aufgrund fehlender Konsequenz des Ergebnisses bzw wegen der allgemein gut verträglichen Lungenreife- Induktion selten angewendet.

Die Einleitung einer Frühgeburt erfolgt, wenn die Geburt medikamentös nicht aufzuhalten ist, bei AIS, schwerer Präeklampsie, starker vaginaler Blutung bei

Placenta praevia oder vorzeitiger Plazentalösung, sowie bei Erkrankungen oder Fehlbildungen des Fetus.

Ziel hierbei ist es eine für den Feten möglichst schonende, atraumatische Geburt zu erreichen. (4; 5)

### **1.3 Mehrlingsgeburten**

Mehrlingsgeburten nehmen im Gebiet der Geburtshilfe, sowie der Neonatologie eine Sonderstellung in jeglicher Hinsicht ein.

In den letzten Jahren ist es zu einem deutlichen Anstieg der Mehrlingsgeburten gekommen, was vor allem auf die Möglichkeiten der Reproduktionstechniken (In-vitro-Fertilisation) zurückzuführen ist.

Vor der 29. SSW geborene Einlinge haben statistisch gesehen, eine geringere Mortalität, als Mehrlinge im selben Gestationsalter. Weiters wurde von Rettwitz-Volk et al. festgestellt, dass unter frühgeborenen Kindern, IVH Grad 3 und 4 signifikant öfter bei Zwillingen, als bei Einlingen auftreten. Auch die respiratorische Morbidität betreffend sind Zwillinge gefährdeter. So soll das Risiko ein RDS zu entwickeln für Zwillingengeborene, die vor der 32. SSW geboren werden, höher sein, als für die korrespondierenden Einlinge. (6; 7)

In einer großen Studie von Rajan Wadhawan, die das Outcome von Extremely Low Birth Weight Zwillingen und Einlingen untersuchte, zeigte sich, dass Zwillinge auch ein größeres Risiko haben entwicklungsneurologische Probleme zu bekommen. Das Mortalitätsrisiko sowie auch das Risiko für Behinderungen waren in dieser Studie stets erhöht, unabhängig davon, ob es der erst- oder zweitgeborene Zwilling war. Somit ist eine Mehrlingsschwangerschaft ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome im korrigierten Alter von 18 bis 22 Monaten. (8)

### **1.4 Grenzen der Lebensfähigkeit**

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Grenze der Lebensfähigkeit von extrem frühgeborenen Neugeborenen immer wieder nach unten verschoben. Lange wurde ein Geburtsgewicht von 800-1000 g als Limit angesehen. Danach wurde das Gestationsalter als entscheidenderer Faktor herangezogen.

Der Niederländer Verloove-Vanhorick beschreibt in seiner Arbeit von 2006 das Management von Frühgeborenen in Holland. Dabei wird erst ab einem GA von 25 beendeten SSW aktiv vorgegangen bzw aus kindlicher Indikation entbunden. Davor wird ausschließlich aus mütterlicher Indikation sectioniert. (9)

Seri und Evans beschreiben den Graubereich zwischen Neugeborenen, die zu unreif zum Überleben sind (unter 23 SSW oder einem GG unter 500g) und jenen, die von einer neonatologischen Intensivtherapie profitieren (über 25 SSW oder über einem GG von 600g). Für Neugeborene zwischen 23. und der vollendeten 24. SSW (bzw mit einem GG zwischen 500 und 600g) ist ein Überleben, sowie die Prognose für den weiteren Verlauf, ungewiss.

In diesem sogenannten Graubereich ist das geburtshilfliche und neonatologische Prozedere daher besonders genau abzuwägen und zahlreiche Faktoren zu beachten. (10)

In einer deutschen Studie, die Frühgeborene unter 27+0 in sechs verschiedene Kliniken untersucht hat, wird ebenso betont, dass es erst ab der vollendeten 25 SSW gute Überlebensraten gibt. Ein interessanter Faktor ist die Tatsache, dass die Morbidität in der Neonatalperiode jener Kinder, die überlebt haben, anscheinend nicht vom Gestationsalter abhängt. Ebenso wurde in den Nachuntersuchungen dieser extrem frühgeborenen Kinder nach drei bis sechs Jahren kein Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Behinderung festgestellt. (11)

Die drastische Verbesserung der Überlebenschancen von Frühgeborenen ist hauptsächlich durch die intensivere Betreuung von Risikoschwangerschaften, sowie durch die fortschrittliche neonatale Intensivmedizin begründet. Die beiden wichtigsten Faktoren dürften die Einführung der pränatalen Steroidgabe zur Lungenreifung, sowie die postnatale Surfactantverabreichung sein. (12)

Eine bemerkenswerte Beobachtung ist, dass weibliche Frühgeborene und Einzelgeborene bessere Überlebenschancen haben, als männliche Neugeborene und auch Mehrlingsneugeborene, die ansonsten das gleiche Risikoprofil aufweisen. (13)

Generell haben schwerere Kinder mit gleichem Gestationsalter eine niedrigere Mortalität, als leichtere Kinder. Insbesondere gilt dies auch für SGA-Babys. Weiters sollen SGA Geborene eine höhere Inzidenz von pulmonalen

Erkrankungen, vor allem bezüglich der Bronchopulmonalen Dysplasie, aufweisen.  
(1)

## **1.5 Sectio oder Spontangeburt**

Eine elektive Sectio bei Frauen mit einem unreifen Kind kann eventuell die Risiken für einen fetalen oder neonatalen Tod reduzieren, gleichzeitig aber auch die mütterliche Morbidität erhöhen. Aus diesem Grund ist die Sectio aus fetaler Indikation bei Frühgeborenen unter der 28. SSW nach wie vor kontroversiell diskutiert.

Es gibt Hinweise, dass die neonatale Sterblichkeit nach Sectio geringer ist, als nach einer vaginalen Geburt, andererseits belegen andere Arbeiten, dass dies nur bei jenen Kindern mit Amnionitis zutrifft.

Ein wichtiger Aspekt ist sicherlich, dass in den letzten Jahren das Risiko für die Mutter, das aus einer Vollnarkose resultiert, durch Fortschritte in der Anästhesie gesunken ist. Zudem wird bei geplanten Sectios ohnehin die Regionalanästhesie angestrebt, womit die Vollnarkosegefahren nahezu wegfallen.

Das Infektionsrisiko ist jedoch bei der Sectio etwa um den Faktor 20 höher, als bei Spontangeburt. Diesem wird jedoch mit routinemäßiger antibiotischer Prophylaxe entgegengewirkt.

Weiters sind die Langzeitrisiken zu bedenken. Nach einer einmaligen Sectio ist die Wahrscheinlichkeit einer neuerlichen Sectio, sowie das Risiko für Placenta praevia erhöht

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in den meisten Studien ein deutlicher Trend zu erkennen ist, dass eine Sectio das neonatale Überleben verbessert. Nichtsdestotrotz ist es die Aufgabe der Gynäkologen im Einzelfall den Benefit für das Kind mit den Risiken für die Mutter abzuwägen und eine individuelle Entscheidung zu treffen. (14)

## **1.6 Ausgewählte neonatologische Krankheitsbilder**

Im Folgenden werden einige neonatologische und geburtshilfliche Erkrankungen dargestellt, die für meine Studie relevant sind.

## **1.6.1 Intrakranielle Blutung**

### **Ätiologie**

Intrakranielle Blutungen bei reif geborenen Kindern haben meist traumatische Ursachen und entstehen durch mechanische Kräfte, die während des Geburtsvorganges auf den kindlichen Schädel einwirken.

Weiters können auch angeborene Gerinnungsstörungen einen auslösenden oder zusätzlichen Trigger für Blutungen darstellen.

Bei Frühgeborenen stehen die Unreife des Gewebes, die verminderte Stabilität der Kapillaren, sowie eine gestörte Autoregulation im Vordergrund. Hypoxie und Hyperkapnie spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung; weitere begünstigende Faktoren sind Hypothermie, Blutdruckschwankungen, Beatmung, Bikarbonatverabreichung, sowie grobes „handling“ und Transport.

Der wesentliche Unterschied des Gehirns von Frühgeborenen im Vergleich zu reif Geborenen in Bezug auf die Anfälligkeit von Hirnblutungen besteht in der Vulnerabilität der subependymalen Keimschicht. Diese wird auch als germinale Matrix bezeichnet und existiert nur zwischen der 24. und 34. SSW, danach bildet sich diese wieder zurück. (5; 13)

### **Häufigkeit**

Beinahe die Hälfte der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm sind von intrakraniellen Blutungen betroffen. (5)

### **Symptomatik**

Der Großteil der Hirnblutungen manifestiert sich innerhalb der ersten drei Lebenstage. Das klinische Ausmaß der Symptome reicht von völlig asymptomatischen kleinen Blutungen bis zu Krämpfen, Koma und Tod bei ausgedehnter Blutung.

Oft zeigen sich Blutungen mit uncharakteristischen (Früh-) Symptomen, wie Blässe durch den Hämatokritabfall, Apathie, schrilles Schreien oder Tachypnoe. (5; 13)

## **Diagnostik**

Die Sonographie erlaubt die schnelle Diagnose, zur genaueren Beurteilung und zur Bestimmung des Ausmaßes ist oft ein CT notwendig.

Hirnblutungen werden in vier Stadien eingeteilt, wobei die Sonographie das entscheidende Kriterium dazu darstellt. (5; 13)

## **Therapie**

Eine kausale Behandlung ist kaum möglich. Zur Minimierung der Folgeschäden ist lediglich sinnvoll, neben engmaschiger Überwachung vor allem das Vermeiden von grober Handhabung der Neugeborenen, sowie behutsame Pflege anzustreben. (5)

## **Folgen**

Frühgeborene mit einer IVH Grad 3-4 haben ein hohes Risiko im weiteren Verlauf einen posthämorrhagischen Hydrozephalus, eine Cerebralparese oder eine Behinderung zu entwickeln, wohingegen Kinder mit niederiggradigerer IVH (Grad 1-2) eher Gefahr laufen, eine Entwicklungsverzögerung aufzuweisen. Aktuelle Studien zeigen, dass 45-85 % der Kinder mit mäßiger bis schwerer IVH im weiteren Verlauf schwere kognitive Defizite aufweisen. (15)

### **1.6.2 Periventrikuläre Leukenzephalopathie**

#### **Ätiologie**

Die Entstehung der PVL basiert auf einem multifaktoriellen Zusammenspiel von prä- und perinatalen Faktoren. Dazu zählen unter anderem genetische Faktoren, ischämische Insulte, Infektionen und Zytokinexpression. Der weitaus wichtigste pränatale Auslöser für die Entstehung scheint eine intrauterine Infektion zu sein. (16)

Zerebrale Minderperfusion und daraus resultierende ischämische Nekrosen führen zu Substanzdefekten im periventrikulären Marklager. (13)

#### **Symptomatik**

Typisches klinisches Erscheinungsbild der PVL ist eine beinbetonte Tetraparese, die durch motorische Ausfälle der Extremitäten zustande kommt. (13)

## **Therapie**

Ebenso wie bei den Hirnblutungen ist eine Therapie, die den Schaden rückgängig macht, nicht möglich. Umso wichtiger ist auch hier die primäre Vermeidung der PVL. (13)

## **Folgen**

Bei Nachweis einer PVL steigt das Risiko für eine CP um das Fünffache. 60 bis 100 % der frühgeborenen Kinder mit sonographisch nachgewiesener PVL entwickeln im weiteren Verlauf eine CP. (17)

### **1.6.3 Respiratory Distress Syndrome**

#### **Ätiologie**

Bereits der zweite Name der Erkrankung „Surfactantmangelsyndrom“ weist auf die grundlegende Pathogenese des Krankheitsbildes hin. Das RDS kommt hauptsächlich bei unreifen Frühgeborenen vor. Weitere prädisponierende Faktoren, die die Surfactant-Produktion hemmen sind Hypoxie, Azidose, Hypothermie und Infektionen. Die Lungenreifung kann auch durch Erkrankungen der Mutter, wie Diabetes oder Thyroxinmangel verzögert sein.

Eine verminderte Surfactantwirkung an der ansonsten reifen Lunge ist bei Aspiration, Ödem oder Blutung zu beobachten.

Ferner kann eine Sectio durch die fehlende Thoraxkompression mit Verbleib von Wasser in der Lunge zu einem Surfactantmangel führen. (5)

#### **Häufigkeit**

RDS betrifft zirka 1 % aller Neugeborenen, wobei die Inzidenz mit zunehmender Unreife stark ansteigt. 60 % der vor der 30. SSW geborenen Kinder weisen ein RDS auf. (13)

#### **Symptomatik**

Die Symptome Tachypnoe, Dyspnoe, sternale und interkostale Einziehungen, Nasenflügeln und expiratorisches Stöhnen können unmittelbar postpartal oder auch mit Verzögerung von einigen Stunden auftreten. (5)

## **Diagnostik**

Neben der typischen Klinik werden die Blutgasanalyse und das Thoraxröntgen zur Diagnose und vor allem auch zur Stadieneinteilung herangezogen.

- Stadium I feingranuläres Lungenmuster
- Stadium II I + über die Herzkonturen reichendes Aerobronchogramm
- Stadium III II + Unschärfe oder partielle Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen
- Stadium IV „weiße Lunge“

Bereits pränatal kann mithilfe einer Fruchtwasseruntersuchung ein drohendes RDS bestimmt werden. Dazu wird der Quotient von Lecithin zu Sphingomyelin bestimmt, der einen Marker für die Lungenreife darstellt. (13)

## **Komplikationen**

Zu den akuten Komplikationen des RDS zählen Pneumothorax, extraalveoläre Luftansammlung und Emphysembildung.

Eine weitere Gefahr, die aus der Unreife der Lunge, Langzeitbeatmung und Sauerstofftherapie resultiert, ist die Bronchopulmonale Dysplasie. (13)

## **Therapie**

Die Kinder sollten keinen unnötigen Belastungen ausgesetzt, vor Unterkühlung geschützt und genau überwacht werden. In manchen Fällen kann auch eine Beatmung notwendig sein.

Die wohl effektivste Therapie, die aus der heutigen neonatologischen Intensivmedizin nicht mehr wegzudenken ist, ist die endotracheale Applikation von Surfactant. (5)

Surfactant hat jedoch nicht nur positiven Einfluss auf die respiratorische Morbidität. In einer Meta-Analyse wurde herausgefunden, dass eine Surfactanttherapie mit einer geringeren Rate an milden Behinderungen im Alter von einem Jahr assoziiert ist. Bezüglich schweren Behinderungen fanden sich in dieser Studie weder nach ein, noch nach zwei Jahren ein Unterschied zwischen der mit Surfactant behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe. (18)

## **Prophylaxe**

Durch die zweimalige pränatale Gabe von Betamethason an die Schwangere kann die Lungenreife des Kindes rasch und effektiv gefördert werden. (5)

Dies ist jedoch nur möglich, wenn die Frühgeburtlichkeit abzusehen ist und wenn zwischen der zweiten Gabe und der Geburt 48 Stunden liegen.

### **1.6.4 Bronchopulmonale Dysplasie**

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD, Synonym: Beatmungslunge) ist eine chronische Lungenerkrankung, bei der die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie über die 36 SSW besteht. Im Röntgenbild zeigt die Erkrankung typische radiologische Veränderungen. Diese Definition wurde in Grundzügen bereits 1967 von Northway veröffentlicht. (19)

## **Ätiologie**

Als Ursache werden neben der Unreife der Lungen das Barotrauma bei Beatmung, entzündliche Vorgänge, sowie Sauerstofftoxizität vermutet. Hierbei erfolgt ein Umbau des pulmonalen Gefäßbettes. Weitere eine BPD begünstigende Faktoren sind maternale Chorioamnionitis, ein persistierender Ductus arteriosus und Infektionen. (5; 13)

## **Häufigkeit**

Die Häufigkeit der BPD steigt mit sinkendem Gestationsalter. Nach einer Schätzung von Linda J. Van Marter tritt die BPD bei circa einem Viertel der Neugeborenen unter 1500 Gramm auf. (20)

Die Inzidenzen schwanken je nach Klinik stark. In einer Studie von 2003 wurde in verschiedenen europäischen Zentren bei Kindern mit einem GA von 24 bis 31 Wochen BPD-Raten zwischen 10,5% und 21,5% festgestellt. (21)

## **Symptomatik**

Das erste Anzeichen ist oft lediglich ein erhöhter Sauerstoffbedarf. Daraus resultierende mögliche Spätfolgen sind wiederkehrende pulmonale Infekte und ein chronisches Cor pulmonale aufgrund der chronischen Rechtsherzbelastung. (5)

## **Diagnostik**

Lungenfunktion und Thoraxröntgen sollten vor allem im Zeitverlauf beobachtet werden. (5)

## **Therapie**

Die Therapie gestaltet sich insgesamt eher schwierig und langwierig. Ein wichtiger Faktor dabei ist hochkalorische Nahrung, Flüssigkeitsrestriktion und Diuretikatherapie.

Im Bedarfsfall werden Antibiotika, Bronchodilatoren, Physiotherapie oder sogar Kortikosteroide eingesetzt. (5)

## **Prophylaxe**

Sauerstofftherapie beim Neugeborenen sollte nur bei strenger Indikation angewandt werden.

### **1.6.5 Pneumothorax**

#### **Ätiologie**

Der Pneumothorax stellt im Wesentlichen eine Folge anderer Erkrankungen dar. Dazu gehören das RDS, kongenitale Zwerchfellhernie, Mekoniumaspirationssyndrom, Pneumonie und viele weitere respiratorische Krankheiten oder auch unsachgemäße therapeutische Interventionen. Durch Ansammlung von Luft im Pleuraspalt kommt es zum Kollaps des Lungengewebes. (5; 13)

#### **Häufigkeit**

Beinahe 1 % aller Neugeborenen entwickelt einen Spontanpneumothorax, der aber zumeist asymptomatisch bleibt.

Der symptomatische Pneumothorax ist seltener und am häufigsten durch ein RDS ausgelöst. Hierbei ist die Rate dank Surfactant-Therapie von 15 bis 30 % auf unter 10 % gesunken. (13)

## **Symptomatik**

Klinisch zeigen sich der Pneumothorax mit akut auftretender Atemnot, Zyanose, Schock, Bradykardie, Blutdruckabfall, asymmetrische Atemgeräusche und Herztöne. (13)

## **Diagnostik**

Die erste rasch durchführbare diagnostische Maßnahme ist die Auskultation. Dabei wird ein abgeschwächtes oder vollständig fehlendes Atemgeräusch bemerkt. Auch wenn in manchen Fällen die Symptome beim Neu- und speziell beim Frühgeborenen schwer zu erkennen sind, darf keine Zeit durch ein Thoraxröntgen verloren gehen, da eine sofortige Entlastung erfolgen muss. Dennoch ist eine Diagnosesicherung nur mittels Röntgen oder Durchleuchtung möglich. (5; 13)

## **Therapie**

Beim symptomatischen Pneumothorax ist eine Pleurapunktion mit nachfolgender Pleuradrainage die Therapie der Wahl. (13)

### **1.6.6 Lungenhypoplasie**

#### **Ätiologie**

Eine Lungenhypoplasie entsteht durch Prozesse, die die normale Lungenentwicklung durch Verdrängung und Kompression behindern, so zum Beispiel eine kongenitale Zwerchfellhernie, Hydrops fetalis oder Chylothorax. Weiters kann eine Lungenhypoplasie auch entstehen, wenn sich aus verschiedenen Gründen zu wenig oder kein Fruchtwasser im Uterus befindet (Oligo- bzw Ahydramnion).

Selten können neuromuskuläre Erkrankungen, die die Atembewegungen beeinträchtigen, zu einer Lungenhypoplasie führen. (13)

#### **Symptomatik**

Auffällig werden die Neugeborenen durch eine zunehmende Atemnot. Es kann zu beidseitigen Pneumothoraces und pulmonaler Insuffizienz kommen. (13)

## **Therapie**

Die Therapiemöglichkeiten sind erheblich limitiert und beinhalten maschinelle Beatmung, NO- und Surfactantverabreichung. (13)

## **Prognose**

Selbst bei bester intensivmedizinischer Betreuung ist die Prognose bei schweren Fällen der Lungenhypoplasie schlecht und meist mit dem Leben nicht vereinbar. (13)

### **1.6.7 Retinopathia praematurorum**

Die Retinopathia praematurorum (ROP) ist eine Augenerkrankung mit fibrovaskulärer Proliferation der Netzhaut bei Frühgeborenen. (5)

## **Ätiologie**

Als unbestrittene Risikofaktoren gelten Unreife des Neugeborenen und Sauerstofftherapie. Weitere mögliche, bislang unbewiesene begünstigende Faktoren, sind Transfusionen, Eisen, rekombinantes Erythropoietin, genetische Prädisposition und Infektionen. (22)

## **Häufigkeit**

Bezogen auf alle Neugeborenen weist die ROP eine Gesamtinzidenz von ca 0,12% auf. Bei Frühgeborenen steigt das Risiko auf 7%, bei Frühgeborenen unter der 30. SSW sollen bis zu 21% betroffen sein. (23)

## **Symptomatik**

Die Erkrankung ist meist bilateral und fällt durch reduzierten Visus, retinale Neovaskularisationen, Netzhautablösung und Leukokorie (weißer Pupillenreflex) auf.

Die retinalen Veränderungen können durchaus asymmetrisch sein. Meist treten die ersten Veränderungen in den ersten drei Lebenswochen auf, der Höhepunkt der Erkrankung ist in etwa um den errechneten Geburtstermin. (5; 13)

## Diagnostik

Bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht wird ein ophthalmologisches Screening durchgeführt, das eventuelle Retinaveränderungen frühestmöglich entdecken soll.

Die ROP wird in 5 Stadien eingeteilt:

- Stadium 1 Vorhandensein einer Demarkationslinie, die den Übergang zwischen vaskularisierter und nicht-vaskularisierter Netzhaut darstellt
- Stadium 2 Leistenförmige Verdickung der Netzhaut und Gefäßdilatationen
- Stadium 3 Periphere Leistenbildung, Proliferationen gehen über die Retina hinaus; dabei kommt es weiters zu Veränderungen am Glaskörper
- Stadium 4 Beginnende Netzhautablösung
  - 4a ohne Makulabeteiligung
  - 4b mit Makulabeteiligung
- Stadium 5 Totale trichterförmige Netzhautablösung und Ausbildung einer retrolentalen Membran (5)

## Therapie

Die wichtigste präventive Maßnahme ist der kritische Gebrauch einer Sauerstofftherapie nach strenger Indikationsstellung, wobei klare Grenzen zu nennen weiterhin sehr schwierig ist. Dies bleibt somit stets eine individuelle Entscheidung, die Risiko und Nutzen für das Kind individuell abwägt. (22)

Im Stadium 1 und 2 ist keine Therapie nötig, da sich die Veränderungen ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens von selbst zurück bilden. Ab Stadium 3 wird eine Lasertherapie durchgeführt, um die neovaskularisierten Areale zu minimieren. Ab Stadium 4 stehen mikrochirurgische Phakektomie, Membranektomie und Retinektomie als therapeutische Optionen zur Verfügung. (5)

## Folgen

Einige zum Teil erst im späteren Verlauf auftretende Folgen sind Myopie, Strabismus und im schlimmsten Fall auch eine Netzhautablösung. (13)

### **1.6.8 Amnioninfektionssyndrom (=Chorioamnionitis)**

#### **Ätiologie**

Das Amnioninfektionssyndrom ist die Folge einer aufsteigenden Infektion aus dem Geburtskanal. Die Erreger sind meist Teil der vaginalen Standortflora, wie B-Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, E. coli und Anaerobier. (4)

#### **Symptomatik**

Fieber und sonstige Entzündungszeichen bei der Schwangeren sind die charakteristischen klinischen Zeichen des AIS. Liegt bereits eine manifeste Chorioamnionitis vor, kann diese einen vorzeitigen Blasensprung, vorzeitige Wehen und somit eine Frühgeburt auslösen. (4)

#### **Diagnostik**

Um einen fraglichen Blasensprung zu verifizieren gibt es verschiedene Tests zum Nachweis von Fruchtwasser. Angewandt werden der Amnicheck und der Actim-PROM-Test, die das im Fruchtwasser vorkommende Insulin-like-Growth-Factor-Binding-Protein nachweisen.

Die exakte laborchemische Überwachung der Laborparameter sollte ebenfalls erfolgen. Ebenso ist es wichtig, mehrmals täglich das CTG zu kontrollieren. (4)

#### **Therapie**

Die Gabe von Antibiotika bei AIS erfolgt direkt nach oder auch noch während der Geburt.

Die Einleitung der Geburt erfolgt je nach SSW und der klinischen Befundkonstellation. Nach der vollendeten 36. SSW wird die Geburt üblicherweise eingeleitet, da hierbei das Risiko einer Sepsis größer ist, als der Vorteil, den eine Verzögerung der Geburt mit sich bringen würde.

Erfolgt ein Blasensprung vor der 36. SSW wird individuell über das weitere Vorgehen entschieden. Wichtige Parameter hierbei sind das Vorliegen mütterlicher Infektionszeichen (Fieber, CRP, Leukozyten) und die Frage nach stattgehabter Lungenreifung. (4)

## **1.6.9 Bakterielle Infektionen - Sepsis**

### **Ätiologie**

Die Infektion des Neugeborenen ist ein Produkt aus unzähligen Risikofaktoren, einerseits mütterlich-geburtshilfliche (AIS, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen, protrahierte Geburt, mißfärbiges Fruchtwasser, mütterliche Infektionen, HWI) und andererseits kindliche Faktoren (Unreife, Atemnotsyndrom, Beatmung). Ein wichtiger Grund für das stark gehäufte Auftreten von Infektionen bei Frühgeborenen ist die unzureichende diaplazentare Versorgung mit humoralen Antikörpern, die durch die verkürzte Schwangerschaftsdauer zu erklären ist. (5)

### **Häufigkeit**

Auf neonatologischen Intensivstationen liegt die Sepsisrate bei cirka einem Viertel aller behandelten Kinder. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs der Neugeborenen in der westlichen Welt sind etwa 1-4 von 1000 Lebendgeborenen betroffen. (13)

### **Symptomatik**

Die Frühsymptome sind oft sehr unspezifisch. Klinische Hinweise sind unter anderem Störungen der Hautperfusion, Tachypnoe, Dyspnoe, Stöhnen oder apnoische Pausen. Oft fallen die Kinder einfach nur auf, weil sie anders sind, als sonst oder „schlecht aussehen“.

Spätsymptome sind Ikterus, Hepatomegalie, Thrombopenie und Gerinnungsstörungen. Darauf kann unter Umständen ein manifester septischer Schock mit Hypotonie, metabolischer Azidose und grau-blassem Hautkolorit folgen.

Nach dem Verlauf unterscheidet man:

- „Early-onset“-Sepsis: Diese beginnt in den ersten drei Lebenstagen und zeigt ein vermehrtes Auftreten bei geburtshilflichen Komplikationen. Das Erregerspektrum setzt sich zusammen aus Beta-hämolisierenden Streptokokken B, E. coli, Enterokokken, Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis.

- „Late-onset“-Sepsis: Bei Infektionen nach dem dritten Lebenstag spricht man von Spätsepsis oder Nosokomialer Infektion, da die Keime aus der Umgebung und nicht mehr aus der vaginalen Flora stammen. Nosokomiale Infektionen haben bei Frühgeborenen eine große Bedeutung, zum einen durch die allgemein erhöhte Anfälligkeit und zum anderen, da Frühgeborene oft lange Zeit im Krankenhaus bleiben, was zu einem deutlich gesteigerten Infektionsrisiko führt.  
Die Erreger sind meist koagulasenegative Staphylokokken, weiters auch Staph. Aureus, und gramnegative Keime.  
Nosokomial erworbene Pneumonien können durch die Beatmung entstehen, wobei das erste Symptom meist eine Verschlechterung der Beatmungsparameter ist. (5; 13)

### **Diagnostik**

Entscheidend ist die frühe Erkennung auch bei Kindern mit sehr unspezifischen Symptomen. Hilfestellung geben hierbei Blutbild, Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, CRP, I/T-Quotient und Interleukine.

Abstriche zur Erregeridentifikation sind zur Antibiotikawahl heranzuziehen. Im Falle eines AIS ist pränatal ein Cervix- oder Vaginalabstrich der Mutter von großer Bedeutung. (5)

### **Therapie**

Das Wichtigste ist der möglichst frühe Beginn der Therapie. Die Wahl des Antibiotikums erfolgt zuerst empirisch, wird aber, falls dies erforderlich ist, nach Erhalt der Kultur adaptiert.

Zusätzlich zur Antibiose sind die Kinder genau zu überwachen und bei Bedarf Volumen, Katecholamine, Blutprodukte bei Verbrauchskoagulopathie und Beatmung bei respiratorischer Instabilität veranlasst werden. (5)

### **Prophylaxe**

Schwangere, die mit B-Streptokokken besiedelt sind und einen weiteren Risikofaktor aufweisen (u.a. Frühgeburt, vorzeitige Wehen, Entzündungszeichen) erhalten als Infektionsprophylaxe für das Neugeborene intrapartal Penicillin. Auch

bei vorzeitigem Blasensprung ohne zusätzliche Risikofaktoren wird die Penicillingabe empfohlen. (5)

### **1.6.10 Cerebralparese**

#### **Ätiologie**

Cerebralparesen sind als Folgezustände abgelaufener Erkrankungen oder Traumata anzusehen, die eine Auswirkung auf das sich entwickelnde Gehirn haben. Dazu gehören Infektionen, prä- oder perinatale Komplikationen, sowie Fehlbildungen.

Nach der momentanen Datenlage ist anzunehmen, dass 70-80% der CPs durch pränatale Ursachen und Vorgänge hervorgerufen wird, demgegenüber macht die Asphyxie während der Geburt nur einen geringen Prozentsatz der Krankheitsfälle aus.

Eingeteilt wird die CP nicht nach ätiologischen Gesichtspunkten, sondern nach dem klinischen Symptomatik und Ausprägung. Neben den Hauptformen spastische Hemiparese, spastische Diplegie, spastische Tetraparese, Dyskinesie und Ataxie gibt es unzählige Mischformen. (5; 13; 24)

#### **Häufigkeit**

In unseren Breiten tritt die CP bei 1-2 von 1000 Lebendgeborenen auf. Bei sinkendem Gestationsalter steigt das Risiko einer CP. Bei Frühgeborenen unter 28. SSW ist die Inzidenz in etwa 100-mal höher.

Der Umkehrschluss, dass der Großteil der an CP leidenden Kinder Frühgeborene sind, trifft jedoch nicht unbedingt zu. Die Anzahl der Kinder, die nach der 37. SSW auf die Welt kommen übersteigt die der Frühgeborenen bei Weitem und bildet somit auch numerische bei CP-Betroffenen die Mehrheit.

Betrachtet man alle Kinder, die eine CP aufweisen, sind demnach 55 % in oder nach der 37. SSW geboren, 20 % in der 32. bis 36. SSW und 25 % in oder vor der 32. SSW. (25; 26)

#### **Symptomatik**

In den meisten Fällen herrscht eine Tonuserhöhung der Muskulatur vor. Seltenerere Formen zeigen dyskinetische und ataktische Bewegungsmuster. Auch Rigor oder

ein verminderter Muskeltonus können vorkommen. Die Spastik ist durch eine Zerstörung des ersten Motoneurons zu erklären, was neben einem generalisiert erhöhten Grundtonus einerseits an der oberen Extremität vor allem zu einem erhöhten Tonus der Beugemuskulatur, an der unteren Extremität der Strecker und Adduktoren führt. Dieses Ungleichgewicht der Muskulatur kann gravierende Funktionseinschränkungen zur Folge haben.

Als Reflexanomalien sind häufig gesteigerte Muskeleigenreflexe, sowie positive Pyramidenbahnzeichen zu beobachten.

Dyskinesien sind extrapyramidal-motorische Störungen. Dabei kommt es zu einer abwechselnden Anspannung von Agonisten und Antagonisten, was zu unwillkürlichen und unkontrollierten Bewegungen führt.

Dystone und athetotische Bewegungen sind als „wurmartig“ zu beschreiben. Dystonie betrifft Extremitäten und die Körperachse, bei der Athetose sind nur die Extremitäten betroffen.

Im Gegensatz dazu zeigen sich bei der Chorea ruckartige, schnelle Bewegungsmuster.

Neben den Bewegungsstörungen lassen sich häufig noch sensorische oder kognitive Beeinträchtigungen beobachten. (13; 27)

## **Diagnostik**

Die Diagnose der CP ist im Wesentlichen eine klinische Diagnose und als solche oft erst nach dem Säuglingsalter zu stellen.

Laborwerte und bildgebende Verfahren spielen eine untergeordnete Rolle und sind nur bei speziellen Fragestellungen anzuwenden.

Zur verlässlichen Diagnose hat sich weitgehend das Gross Motor Function Classification System durchgesetzt.

Im klinischen Alltag wird der Patient beobachtet, im Speziellen wird auf motorische Fähigkeiten geachtet, wie Körperhaltung, Sitzen, Stehen, Gehen und Muskeltonus. Dies stellt natürlich immer nur eine Momentaufnahme der aktuellen Untersuchungssituation dar, weshalb auch die Eltern hinsichtlich ihrer Beobachtungen bei ihrem Kind zu Hause zu befragen sind. (5; 27)

## **Komplikationen**

Je nach Art und Ausprägung der Bewegungsstörung resultieren unterschiedliche weitere Probleme, die durch die Veränderung von Muskeln, Knochen und Gelenken entstehen, so beispielsweise Spitzfußstellung, Kontrakturen oder Luxationen.

Des Weiteren kann es zu Wahrnehmungsstörungen, kognitiven Defiziten und epileptischen Anfällen kommen.

Im Alter von fünf Jahren ist etwa ein Drittel unfähig zu gehen. Ein Drittel zeigt zusätzlich zur motorischen Problematik eine schwere intellektuelle Beeinträchtigung. Bei 12% wird eine schwere visuelle Beeinträchtigung (blind oder fast blind) festgestellt. (5; 26)

## **Therapie**

Da die Ursache der CP meist nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, ist es in der Therapie ein wichtiges Ziel die CP als solche möglichst früh zu erkennen, um die Sekundärfolgen minimieren zu können.

Ein Eckpfeiler der Behandlung ist die Physiotherapie. Weiters können orthopädische Interventionen hilfreich sein.

Frühförderung spielt ebenso eine zentrale Rolle. Dadurch sollen die Kinder sensorische Inputs von außen bekommen, die zur Entwicklungsförderung beitragen.

Wenn eine Beeinträchtigung der Sinnesorgane vorliegt, sollte vom Augen- bzw. Ohrenarzt eine Korrektur mithilfe von Brillen oder Hörgeräten erfolgen.

Medikamentöse Ansätze beinhaltet Botulinum Toxin Typ A, das durch seine spasmolytische Wirkung bei hypertoner Muskulatur, zum Beispiel beim Spitzfuß, hilfreich sein kann.

Im Normalfall ist eine multidisziplinäre Betreuung der betroffenen Kinder notwendig, die auf die jeweiligen Bedürfnisse und Schwachstellen individuell eingeht. (5; 27)

## **Prognose**

Der Verlauf einer CP ist abhängig vom Typ. Als entscheidend für die Mortalität gelten neben der motorischen auch die nicht-motorischen Beeinträchtigungen. Das Mortalitätsrisiko steigt mit der Anzahl der Behinderungen. Wichtige prognostische Faktoren sind die Qualität des Gangbildes, Intelligenzquotient,

Sprachfähigkeit und manuelle Fertigkeiten. Diese Faktoren spielen auch für das spätere Leben eine Rolle, da sie wesentliche Indikatoren für das Erreichen von Selbstständigkeit und dem Nachgehen einer geregelten Arbeit sind. (27)

## **1.7 Entwicklungsdiagnostische Untersuchungen**

Die entwicklungsdiagnostischen Untersuchungen wurden im korrigierten Alter von ein und zwei Jahren durchgeführt.

Diese beinhalten eine generelle Untersuchung des Kindes, die Messung des Körperwachstums, eine Überprüfung der Sehkraft und des Gehörs, sowie entwicklungsdiagnostische Untersuchungen, die im Folgenden noch näher erläutert werden.

### **1.7.1 Körperwachstum**

Das Körperwachstum wird als sehr einfach messbares Outcome-Kriterium herangezogen. Neben der Körpergröße werden auch das Gewicht und der maximale okzipitofrontale Kopfumfang beurteilt.

### **1.7.2 Hörtest**

Eine Überprüfung der Innenohrfunktion wird bei allen Neugeborenen mittels BERA (Brainstem electrical response audiometry) durchgeführt. Falls dabei Auffälligkeiten auftreten, werden diese durch einen HNO Arzt weiter abgeklärt.

### **1.7.3 Neurologische Untersuchung**

Die neurologische Untersuchung wird nach Touwen durchgeführt und dient zur Erkennung bzw. Klassifikation einer CP. Dabei wird zwischen spastischer Quadriplegie, spastischer Diplegie oder Hemiplegie differenziert. Die CP wird in fünf Grade (nach Palisano et al.) eingeteilt.

Der Bayleys Test (BSID – Bayleys Scales of Infant Development) hat den Griffith Test in der Diagnostik von Entwicklungsstörungen weitgehend abgelöst, dieser wird nun in Graz mittlerweile in seiner zweiten Auflage verwendet.

Das GMFCS (Gross Motor Function Classification System) wurde entwickelt, um ein standardisiertes System für die Messung der „Schwere der motorischen Behinderung“ bei Kindern mit CP zu haben.

Die Einteilung beim GMFCS basiert auf den Unterschieden in selbstkontrollierbaren Bewegungen der Patienten, dabei ist eine spezielle Betonung auf die Fertigkeiten bei Sitzen und Gehen gelegt.

- Grad I Die Kinder können prinzipiell alle altersentsprechenden Aktivitäten durchführen, wenngleich sie Schwierigkeiten mit Geschwindigkeit, Balance und Koordination haben. In dieser Ausprägung wurde die CP früher oft als „minimal brain dysfunction“ diagnostiziert.
- Grad II Hierbei ist ein Gehen mit Hilfestellung möglich. Die Kinder bleiben eher am Boden sitzen und benötigen dabei evtl. ihre Hände, um die Balance halten zu können.
- Grad III Selbst zu sitzen ist meist möglich, manchmal wird etwas zum Anlehnen benötigt. Eigenständiges Gehen ist nicht möglich, die Kinder brauchen Hilfsmittel zum Gehen. Selbstständige Fortbewegung erfolgt durch vorwärts Krabbeln am Bauch.
- Grad IV Die Kinder haben die Kontrolle über ihren Kopf, der Stamm muss jedoch beim Sitzen stets unterstützt werden.
- Grad V Bei der schwersten Form der motorischen Beeinträchtigung sind selbstständige Bewegungen, auch mit Hilfsmitteln, hochgradig eingeschränkt. Die Kinder haben große Schwierigkeiten ihren Kopf zu kontrollieren und Probleme bei jeglicher bewussten Kontrolle ihrer eigenen Bewegungen. (28; 29)

Der Bayleys Test (Bayley Scales of Infant Development) ist ein standardisierter entwicklungspsychologischer Test, der zur Erfassung der motorischen, kognitiven und sprachlichen Entwicklung von Kindern zwischen einem Monat und drei Jahren dient. Neben diesen Skalen wird der Test durch die Beobachtung des Verhaltens durch den Untersucher während des Tests ergänzt, um auch das Verhalten beurteilen zu können.

Beim kognitiven Teil werden Denkleistungen der Kinder überprüft, das Verständnis seiner Umwelt und wie es diese erkennt und wahrnimmt. Ebenso wird die Handhabung von Gegenständen, Objektbeziehungen, Begriffsbildung und Gedächtnisleistungen beurteilt.

Der motorische Teil überprüft die Fein- und Grobmotorik. Dabei wird einerseits die Kontrolle über die Bewegungen von Rumpf, als auch die Fähigkeit zur Kopfkontrolle, Sitzen, Stehen und Fortbewegung beobachtet. Weiters auch die Kontrolle über feinmotorische Handlungen, die ein gezieltes Greifen und den Umgang mit Gegenständen ermöglichen.

Ziel des BSID ist neben der Messung der Entwicklung auf kognitiver, motorischer und Verhaltensebene, das Aufdecken von signifikanten Verzögerungen im Erlangen spezieller Fähigkeiten, um eventuell nötige Interventionen oder Therapien einzuleiten.

Der BSID hat eine hohe Reliabilität und Validität und wird derzeit in seiner zweiten Auflage verwendet. (30; 31)

Eine Entwicklungsverzögerung wird definiert als Mental Developmental Index (MDI) <70 beim BSID.

## 2 Fragestellung und Hypothesen

### 2.1 Stand der Forschung

Aufgrund der stetigen Zunahme von (extremen) Frühgeburten gibt es eine Vielzahl von Literatur, die sich mit den ganz speziellen Krankheitsbildern dieser sehr unreifen Kinder beschäftigt. Ferner werden auch immer mehr Arbeiten veröffentlicht, die sich mit dem entwicklungsneurologischen Outcome der überlebenden Patienten auseinandersetzen.

So wird nicht selten kritisch darauf aufmerksam gemacht, dass mit dem Anstieg der (überlebenden) extremen Frühgeburten auch die Anzahl der Kinder mit CP steigt. Die Babys, die früher zu unreif zum Überleben waren, haben nunmehr durch modernes intensivmedizinisches Management eine Überlebenschance zu einem immer früheren Zeitpunkt, jedoch bei gleichzeitig hohem Risiko für nachfolgende Behinderungen. (12)

Bei einer deutschen Studie aus dem Jahr 2007, die sich mit dem Outcome von Extremely low birth weight Kindern im Schulalter beschäftigt hat, waren 43% der Überlebenden im Alter von acht Jahren ohne Behinderungen. Milde Behinderung konnte bei 39% festgestellt werden und schwere Behinderung bei 18% der untersuchten Kinder. Auch in dieser Studie steigt, wie erwartet, der Anteil der behinderten Schulkinder mit sinkendem Gestationsalter. Folgende neonatale Komplikationen waren dabei signifikante Risikofaktoren um unabhängig von dessen Schweregrad eine Entwicklungsverzögerung im Schulalter zu entwickeln: eine Zunahme des Kopfumfanges um weniger als sechs Millimeter pro Woche, länger als sechs Wochen durchgeführte parenterale Ernährung, und maschinelle Beatmung über zwei Wochen.

Wie in vielen anderen Studien auch stellen hochgradige intraventrikuläre Blutungen (Grad III und IV), intrakranielle Parenchymlutungen oder PVL, neonatale Krampfanfälle, Darmperforation und/oder Nekrotisierende Enterokolitis die signifikanten Risikofaktoren für eine schwere Entwicklungsverzögerung dar.

Weibliche Kinder zeigen insgesamt eine bessere Prognose in Bezug auf das entwicklungsneurologische Outcome.

Trotz der relativ großen Zahl der ELBW-Kinder, die sich völlig normal entwickelten, ist die Tatsache des sehr niedrigen Geburtsgewichts ein wichtiger Risikofaktor für entwicklungsneurologische Behinderungen im Schulalter. Daher sollte es ein wichtiges Ziel sein, die oben genannten Risikofaktoren einzudämmen. (32)

In einer anderen Arbeit wurde der Einfluss von drei bestimmten Krankheitsbildern (BPD, cerebrale Schädigungen und ROP) auf das Outcome von ebenfalls ELBW-Kindern untersucht. Kinder, die an einer der drei genannten Erkrankungen leiden, haben ein doppelt so hohes Risiko mit 18 Monaten ein schlechtes entwicklungsneurologisches Outcome zu zeigen, als Kinder, die von keiner der drei Erkrankungen betroffen sind. Bei Vorhandensein von zwei der drei genannten Krankheiten ist das Risiko sogar verdreifacht. Weiters werden Meningitis, Sepsis und Nekrotisierende Enterokolitis mit einem inversen neurologischen Outcome in Zusammenhang gebracht.

Mit Ausnahme der Meningitis (die bei Neugeborenen sehr selten ist) sind jedoch neonatale Infektionen schwächere Prädiktoren für eine hohe Mortalität bzw. eine spätere Behinderung, als die BPD, Gehirnschädigung und schwere ROP.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass sogar die kleinsten und unreifsten Frühgeborenen eine günstige Prognose haben können, wenn sie den Aufenthalt auf der Intensivstation ohne schwerwiegende Vorfälle und Erkrankungen, wie BPD oder ROP, überstehen.

Da sich auch neonatale Infektionen ungünstig auf das Langzeitüberleben und das entwicklungsneurologische Outcome auswirken, sind eben diese Infektionen möglichst einzudämmen oder besser noch vor ihrem Auftreten zu vermeiden. (33; 34)

In verschiedenen Arbeiten wird auf den Umstand der geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf Überleben und Outcome eingegangen. Die Mechanismen, die dazu führen, dass männliche Frühgeborene ein generell etwas schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome haben sind weitgehend unbekannt. (35)

Ingemarsson beschreibt in einer schwedischen Studie, dass diese Unterschiede bei extremer Frühgeburtlichkeit (23 bis 24 SSW) am stärksten ausgeprägt sind. Eine mögliche Erklärung könnten die bei weiblichen Frühgeborenen signifikant höheren Katecholaminspiegel sein. Diese sollen ein besseres Outcome bei perinataler Hypoxie zur Folge haben. (36)

Di Renzo beschreibt ebenfalls männliches Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor bei Frühgeburtlichkeit. Er erklärt dies durch das relativ höhere Gewicht bei niedrigerem Gestationsalter von männlichen Neugeborenen im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen. Dadurch haben Mütter männlicher Feten auch eine höhere Rate an Gestationsdiabetes, fetaler Makrosomie und Nabelschnurkomplikationen. Weiters war in dieser Studie die Sectionhäufigkeit bei männlichen Neugeborenen höher, als bei weiblichen Neugeborenen. (37)

Eine US-amerikanische Studie von 2005 hat sich mit dem entwicklungsneurologischen Outcome von ELBW Kindern mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen - im Speziellen im Verlauf der Jahre zwischen 1993 und 1998 - auseinandergesetzt. Weiters wurde analysiert, welche Veränderungen im prä-, peri- und postnatalen Management für eventuelle Entwicklungen verantwortlich sein könnten. Die Ausgangshypothese war, dass sich das Outcome in der Zeit verbessert hat. Dies soll assoziiert sein mit vermehrtem Einsatz von pränatalen Steroiden, Hochfrequenzbeatmung und eine verkürzte Zeit, die die Kinder benötigen, um das Geburtsgewicht wieder zu erreichen. Im Gegensatz dazu sollen postnatale Steroide mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sein.

Die Studie ergab, dass sich die Überlebensrate von 1993 zu 1998 deutlich verbessert, das mittlere Geburtsgewicht sich hingegen nicht verändert hat.

Die Anzahl der Mehrlingsgeburten hat sich von 18,3 % auf 24,0 % bei der Gruppe mit GA 22. bis 26. SSW und von 20,9 % auf 25,6 % in der Gruppe mit GA von 27 bis 32 Wochen vermehrt.

Die Verabreichung von pränatalen Steroiden hat in der beobachteten Zeitperiode einen starken Zuwachs erfahren.

Die Inzidenz der CP hat sich in der Zeit nicht signifikant geändert, wohingegen andere schwere Folgeerkrankungen und Parameter, die zur Einschätzung des Schweregrades einer Behinderung dienen, wie Erblindung, PDI < 70 (Psychomotor Development Index), MDI <70 (Mental Development Index) und NDI signifikant abgenommen haben. Erwartungsgemäß war die Rate an ungünstigem Outcome und schlechten entwicklungsneurologischen Ergebnissen in der 22-26 SSW-Gruppe höher, als in der von 27-32 SSW. Einzig bei den neonatalen Krampfanfällen gab es keinen Unterschied in Bezug auf die Gruppen mit unterschiedlichen GA.

Vergleicht man therapeutische Interventionen der Gruppen nach GA aufgeschlüsselt, zeigt sich, dass die 22-26 Wochen Gruppe eine niedrigere Rate an pränatalen Steroiden, höhere Raten an postnatalen Steroiden und Hochfrequenzbeatmung erhalten haben, sowie eine längere Dauer bis zum Erreichen des Geburtsgewicht benötigt wurde.

Wie schon zuvor in anderen Studien erwähnt ist eine mittlere bis schwere CP wiederum auch hier assoziiert mit PVL, IVH Grad 3 und 4, BPD und männlichem Geschlecht. Die Gabe pränataler Steroide ist mit einem verminderten, die Gabe postnataler Steroide mit einem erhöhten Risiko für eine mittlere bis schwere CP vergesellschaftet.

Ein erhöhtes Risiko für einen PDI < 70 wiesen Kinder mit PVL, BPD, IVH Grad 3 und 4, Mehrlinge, mütterlicher Ausbildung < 12 Jahre, männlichem Geschlecht und Sepsis auf.

Bezüglich MDI ließ ein höheres Geburtsgewicht einen höheren MDI erwarten, wohingegen PVL, BPD, Mehrlinge, männliches Geschlecht, farbige Bevölkerungszugehörigkeit, mütterliche Ausbildung < 12 Jahre, IVH Grad 3 und 4 und staatliche Versicherung auf einen niedrigeren MDI hinwies.

Zusammengefasst ist festzustellen, dass sich die Inzidenz von CP, Schwerhörigkeit, Shunt-versorgter Hydrocephalus und Krampfanfällen im Studienzeitraum von 1993 bis 1998 nicht verändert hat, sehr wohl aber die Rate von niedrigen BSID-II scores verbessert, die Inzidenz von Erblindung und die Rate an gesamten entwicklungsneurologischen Behinderungen ebenso abgenommen hat.

Mehrlinge haben in dieser Studie ein erhöhtes Risiko für einen niedrigen PDI, MDI und gesamt für ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome.

Wichtig bleibt, dass die einzige therapeutische Maßnahme, die zu einem signifikant besseren entwicklungsneurologischen Outcome mit 18 bis 22 Monaten über die Jahre geführt hat, wohl der breite Einsatz von pränatalen Steroiden ist.  
(38)

## **2.2 Allgemeine Fragestellung**

Vorrangiges Ziel der Arbeit ist, herauszufinden, ob es in der Neonatalperiode bereits Parameter gibt, die auf das langfristige Outcome von sehr kleinen

Frühgeborenen schließen lassen. Darüber hinaus ist zu klären, inwieweit es möglich ist, bereits kurz nach der Geburt Prognosen über den weiteren Entwicklungsverlauf abgeben zu können. Letztlich geht es um die Klärung der Möglichkeiten, bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt verschiedene therapeutische und interventionelle Schritte einleiten zu können. Ein wichtiger Punkt wäre weiters mögliche Konsequenzen aus den Untersuchungsergebnissen zu ziehen und festzustellen inwieweit das jeweilige Kind einer Förderung bedarf und so frühestmöglich mit einer sinnvollen Frühförderung zu beginnen. Das Augenmerk sollte darauf liegen, welche speziellen Parameter hierbei als relevanter Prädiktor dienen könnte.

Weiters ist von Interesse, ob die Ergebnisse nach einem Jahr auf das Outcome nach zwei Jahren hinweisen bzw. wie viel an Entwicklungsfortschritten noch zu erwarten ist.

Die Ergebnisse werden in Relation zum bisherigen Stand der Forschung, insbesondere in Bezug auf die Studie von C. Sommer et al, referiert und kritisch diskutiert. (3)

## **2.3 Konkrete Fragestellungen**

Den Ausgangspunkt der Studie bilden folgende zentrale Fragestellungen:

- Wie sind die Mortalität und die Morbidität dieser sehr unreifen Gruppe von Frühgeborenen?
- In welchem Ausmaß sind Frühgeborene zwischen der 23. und 26. SSW von neurologischen und entwicklungsneurologischen Folgeerkrankungen betroffen?
- Welche Parameter in der Neonatalperiode lassen eine Prognose bezüglich des entwicklungsneurologischen Outcomes im korrigierten Alter von ein und zwei Jahren zu?
- Lässt sich aus den entwicklungsneurologischen Untersuchungen im Alter von einem Jahr auf die Ergebnisse im Alter von zwei Jahren schließen?
- Hat sich im Vergleich zu der Studie von C. Sommer et al die Prognose in Bezug auf die Mortalität verändert/verbessert?
- Falls es Veränderungen in der Morbidität oder Mortalität der Frühgeborenen gibt, worauf könnten diese zurückzuführen sein?

- Gibt es Unterschiede im entwicklungsneurologischen Outcome im Vergleich mit anderen Studien, mit speziellem Augenmerk auf die Studie von C. Sommer?

## 3 Methodik und Untersuchungsablauf

### 3.1 Studiendesign

Die Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse der Daten aus den Jahren 2002 bis 2006 der Medizinischen Universitätsklinik in Graz zur Erfassung des neurologischen und entwicklungsneurologischen Status im Alter von ein und zwei Jahren.

Die entscheidende unabhängige Variable der Studie ist das Gestationalalter.

Folgende Moderatorvariablen werden in Bezug auf Schwangerschaft und Geburt erfasst und zur Analyse herangezogen: mütterliches Alter, Mehrlingsschwangerschaften, SGA (small for gestational age) und Sectio.

Die neonatalen Variablen in dieser Studie umfassen: Geschlecht, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Apgar Score, Nabelschnur-pH und Daten über die perinatale Morbidität (BPD, IVH, PVL, ROP, Chorioamnionitis, Nosokomiale Infektion).

Als Outcome-Kriterien werden neben Körpergewicht und Größenwachstum nach ein und zwei Jahren zur Bewertung des entwicklungsneurologischen Status diejenigen Daten herangezogen, die routinemäßig bei sehr kleinen Frühgeborenen in vorgegebenen Abständen in der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Medizinischen Universität Graz erhoben wurden.

Neurologische Auffälligkeiten werden eingeteilt in:

- Altersgemäße Entwicklung: Developmental quotient (DQ) größer als  $-1$  Standardabweichung (SD)
- Leichter Entwicklungsrückstand: DQ zwischen  $-1$  SD und  $-2$  SD
- Mäßiger Entwicklungsrückstand: DQ zwischen  $-2$  und  $-3$  SD
- Schwerer Entwicklungsrückstand: DQ kleiner als  $-3$  SD
- (Ausmaß einer) Cerebralparese

### **3.2 Patientenkollektiv**

Für eine repräsentative Auswertung werden im Beobachtungszeitraum von 2002-2006 insgesamt 102 Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllen, in der Studie ausgewertet.

Das Einschlusskriterium war ein GA zwischen der vollendeten 23. und der vollendeten 26. SSW.

Von auswärts an die Klinik transferierte Kinder wurden von der Studie exkludiert, da hier zum Teil die benötigten Daten nicht vollständig verfügbar waren.

### **3.3 Datengewinnung**

Die Daten aus der Neonatalperiode werden zum Großteil aus Krankengeschichten und Ambulanzkarten, die entwicklungsneurologischen Daten aus Arztbriefen aus dem Medocs gewonnen.

Die benötigten Daten wurden bereits während des stationären Aufenthalts der Patienten an der Grazer Kinderklinik, sowie im Rahmen der entwicklungsdiagnostischen Untersuchungen erhoben.

### **3.4 Auswertung**

Die in einer Excel-Tabelle aufgelisteten Daten werden deskriptiv ausgewertet.

Aufgrund der Anonymisierung der ausgewerteten Daten ist keinerlei Rückschluss auf personenbezogene Daten möglich.

Einige Tabellen wurden zur Klärung verschiedener Variablen zusätzlich mit aufgenommen.

Alle anderen erhobenen Variablen wurden jeweils in Tabellen aufgelistet.

Diese können ohne Probleme im Detail referiert werden, würden aber hier den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

### **3.5 Ethische Bewertung der Studie**

Für die vorliegende Untersuchung wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Antrag eingereicht. Hier wurde das konkrete Vorgehen detailliert beschrieben und auf mögliche ethische Implikationen verwiesen. Dieser

Antrag wurde von der Ethikkommission behandelt und als in ethischer Hinsicht unbedenklich eingestuft (EK-Nummer: 21-417 ex 09/10 vom 16.06.2010).

## 4 Ergebnisse

Von den 102 lebendgeborenen Kindern sind 47 (45,6 %) verstorben, 55 (53,4 %) haben überlebt. 62 (61 %) der Kinder sind männlich, 40 (39 %) weiblich.

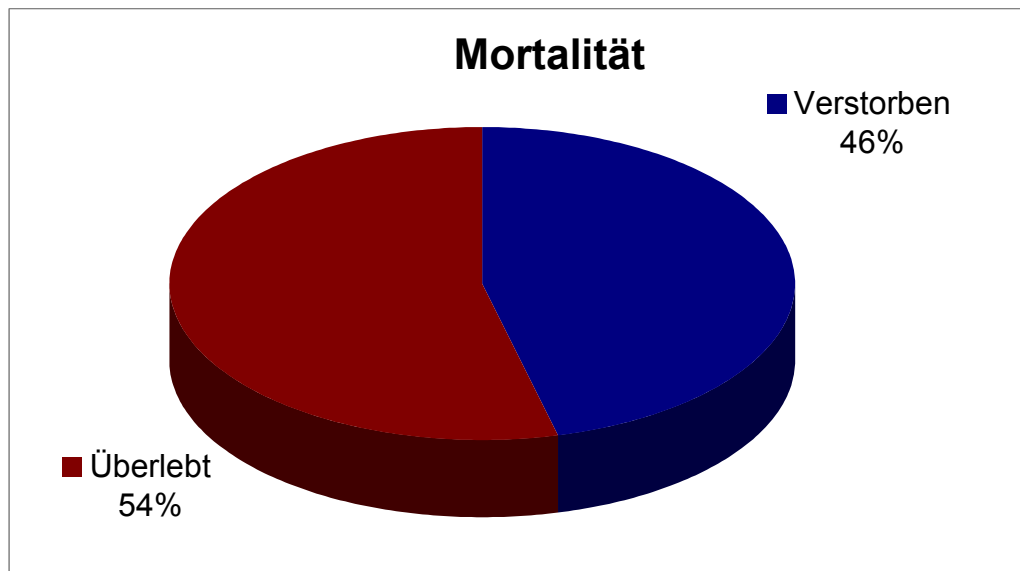


Abbildung 1 Mortalität der Studienpopulation

In Bezug auf die 55 Überlebenden sind 30 (54,5 %) männlich und 25 (45,5 %) weiblich.

81 (78,6%) Neugeborene wurden auf die Neonatologische Intensivstation transferiert, 21 (20,4 %) sind bereits vor dem Transfer verstorben.

Bei 14 Kindern sind kaum Daten verfügbar. Diese sind bereits auf der Gebärstation kurze Zeit nach der Geburt verstorben, sodass nur die Basisdaten (GA und Geburtsgewicht) verlässlich vorhanden sind. Diese Kinder werden daher nicht in die Auswertung der verschiedenen Krankheitsbilder miteinbezogen, sehr wohl aber in die statistische Auswertung bezüglich GA, Gewicht und Mortalität.

## 4.1 Neonatale Parameter

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht der neonatalen Parameter zum Zeitpunkt der Geburt.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>GA SSW</b>	102	23	26	24,7	1,12
<b>Geburtsgewicht</b>	102	410	1115	709,9	170,4
<b>Mütterliches Alter</b>	82	18	48	30	5,9
<b>Apgar 1 min</b>	83	1	9	4,9	2,1
<b>Apgar 5 min</b>	81	1	10	7,4	1,9
<b>Apgar 10 min</b>	80	1	10	7,9	1,9
<b>Nabelschnur-pH</b>	70	6,99	7,45	7,28	0,09
<b>Respiratortherapie (Tage)</b>	79	1	114	28,6	23,6
<b>Hospitationsdauer (Tage)</b>	51	24	155	96,0	24,9

**Tabelle 1** Allgemeine Daten der Neonatalperiode

In die Studie aufgenommen wurden 21 in der 24. SSW (23+0 bis 23+6) geborene, jeweils 25 in der 25. (24+0 bis 24+6) und der 26. SSW (25+0 bis 25+6) und 31 in der 27. SSW (26+0 bis 26+6) geborene Kinder. Wie in Tabelle 1 aufgelistet ist der Mittelwert des GA mit 24,65 SSW knapp über 24 SSW.

Das Geburtsgewicht reicht bei einem Mittelwert von knapp 710 Gramm von 410 Gramm bis 1115 Gramm.

Das Alter der Mütter variiert von 18 bis maximal 48 Jahre.

Der Apgar-Wert nach einer Minute beträgt im Durchschnitt 4,9, nach 10 Minuten hingegen schon 7,93. Auf den Verlauf des Apgar-Index wird im Folgenden noch im Detail eingegangen.

Der Nabelschnur-pH-Wert gibt Aussage über eine eventuelle Hypoxie des Neugeborenen. In dem untersuchten Patientenkollektiv liegt die Spanne der Werte bei 6,99 bis 7,45 (die untere Grenze für eine Hypoxie ist <7,10).

Die Dauer der Respiratortherapie (inklusive CPAP) reicht von einem Tag bis zu maximal 114 Tagen, der Mittelwert beträgt 28 Tage. Die allgemeine Hospitationsdauer ist jedoch mit einem Durchschnitt von 96 Tagen und einer Spanne von 24 bis 155 Tagen wesentlich länger.

## 4.2 Entbindungsmodus

Der überwiegende Teil (72 %) der Geburten erfolgte per sectionem. Lediglich 28 % der Kinder wurden spontan entbunden (siehe Abb. 2).

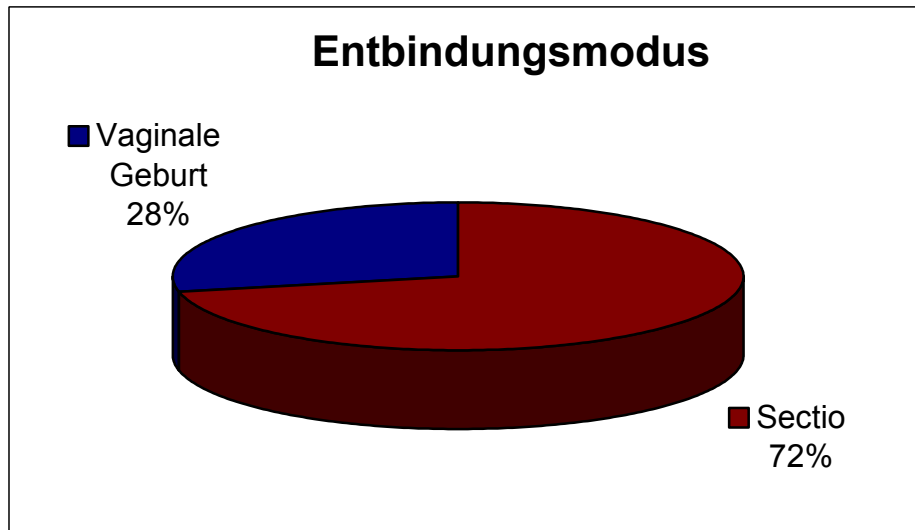


Abbildung 2 Entbindungsmodus

## 4.3 Apgar-Index

Der Apgar Index dient zur Einschätzung des klinischen Zustands von Neugeborenen. Er stellt eine Momentaufnahme dar, die nach der ersten, manchmal auch der dritten, der fünften und der zehnten Lebensminute beurteilt wird. In der Praxis haben vor allem der Apgar 5 und 10 klinische Bedeutung, da sich Kinder mit einem niedrigen Apgar nach der ersten Lebensminute oft noch gut erholen. Ist dieser aber nach 10 Minuten immer noch schlecht, gibt dies schon mehr Auskunft über eventuelle Erkrankungen und die Prognose.

Wie in Abbildung 3 dargestellt, hat mehr als die Hälfte der Kinder (63 %) einen Apgar  $1 \leq 5$ .

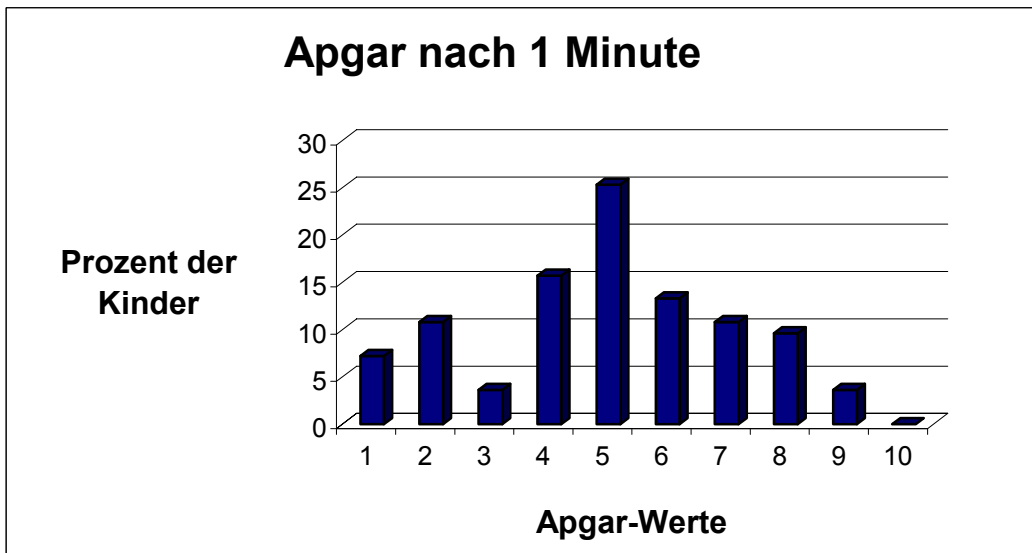


Abbildung 3 Apgar- Werte eine Minute nach der Geburt (n=83)

Nach fünf Minuten hat nur mehr ein geringer Teil der Kinder (14 %) einen Apgar  $\leq$  5.

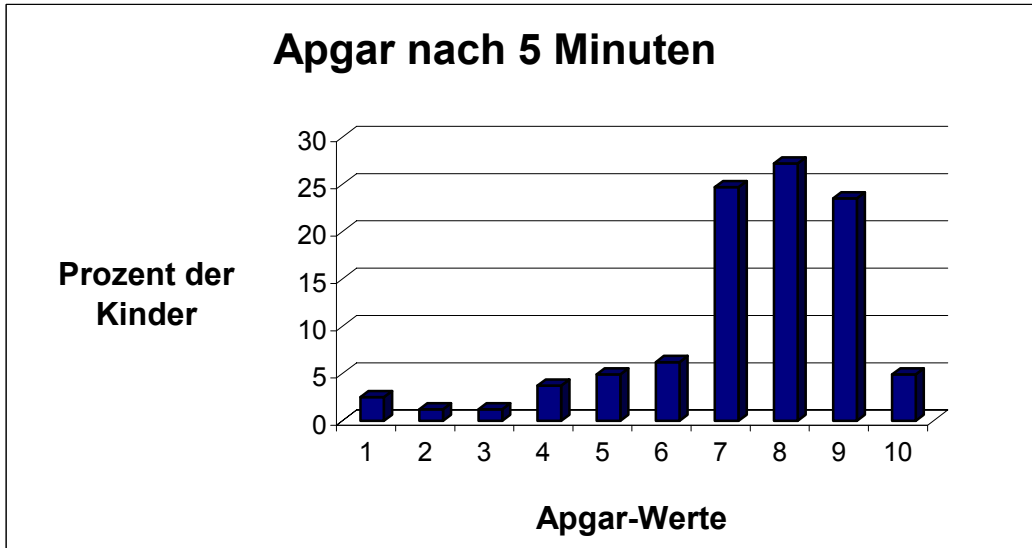


Abbildung 4 Apgar-Werte fünf Minuten nach der Geburt (n=81)

Beim 10-Minuten-Apgar weisen lediglich 8 % einen Apgar  $\leq$  5 auf. Die größte Gruppe entfällt hier schon auf den Wert 9 (44 %).

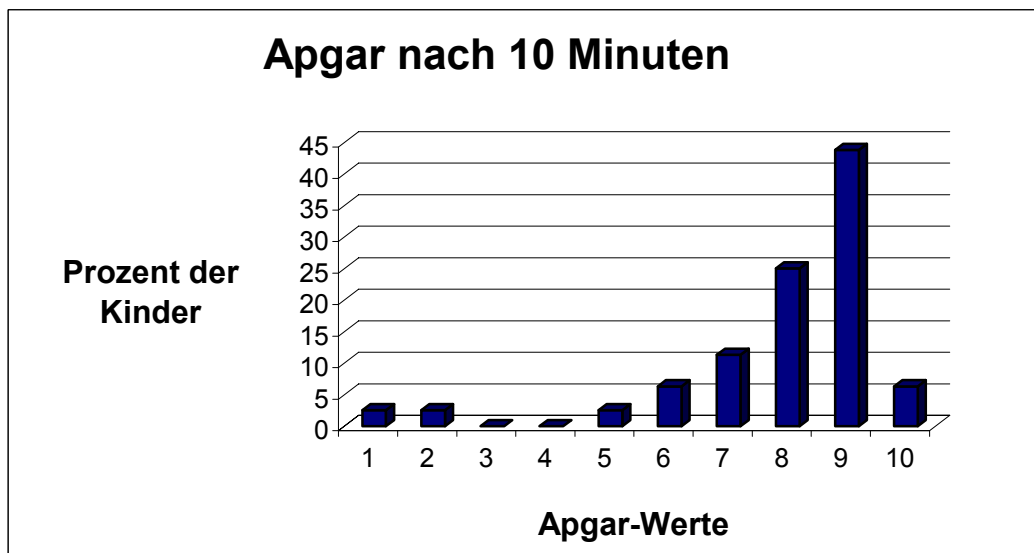


Abbildung 5 Apgar-Werte zehn Minuten nach der Geburt (n=80)

#### 4.4 Ausgewählte Krankheitsbilder

Im folgenden Abschnitt werden die Häufigkeiten einiger ausgewählter Krankheitsbilder in der Studienpopulation beschrieben.

##### 4.4.1 Respiratory Distress Syndrome

Das Respiratory Distress Syndrome als typischer Ausdruck der Unreife von Frühgeborenen stellt ein sehr häufiges Krankheitsbild der Kinder dar.

Bei 23 Kindern gibt es keine Angaben, da diese verstarben, bevor sich die Symptome überhaupt einstellen hätten können und eine dementsprechende Abklärung möglich war.

Von den Überlebenden und auch jenen Verstorbenen, die zumindest die ersten Lebensstunden überlebt haben, sind 62 Kinder vom RDS betroffen und lediglich 17 zeigen keinerlei Symptome des Atemnotsyndroms.

Die Ausprägung des RDS in Bezug auf diese 62 betroffenen Neugeborenen wird in Tabelle 2 aufgelistet.

<b>Radiologische Stadien</b>	<b>Anzahl der Kinder</b>
Grad I (feingranuläres Lungenmuster)	8
Grad I - II	1
Grad II (I + über Herzkonturen reichendes Aerobronchogramm)	11
Grad II - III	1
Grad III (II + Unschärfe der Herz- und Zwerchfellkonturen)	14
Grad III - IV	12
Grad IV ("weiße Lunge")	15

**Tabelle 2** Ausprägung des RDS Grad I bis IV

Auffällig ist, dass die Mehrheit der Kinder mit RDS in ein höhergradiges Stadium einzuordnen ist. Dies verdeutlicht die Stellung der Erkrankung als klassisches „Frühgeborenenproblem“.

#### **4.4.2 Bronchopulmonale Dysplasie**

Die Bronchopulmonale Dysplasie ist eine chronische Lungenerkrankung, die unter anderem mit einem Sauerstoffbedarf über die 36. SSW hinaus vergesellschaftet ist. Dies erklärt auch den Umstand, dass in diese Gruppe nur die bis über diese Woche hinaus überlebenden Kinder fallen, da die vor der 36. SSW Verstorbenen diesen Zeitpunkt gar nicht erlebt haben.

Von den 55 überlebenden Kindern sind 14 Kinder (25,5 %) von einer BPD betroffen.

#### **4.4.3 Sepsis**

Als Parameter wird ausschließlich die Late-onset-Sepsis untersucht, die frühestens nach dem 3. Lebenstag auftritt.

Von dem Gesamtkollektiv der 102 Kinder erkrankten 32 (31 %) an einer late-onset-Sepsis.

Bei Betrachtung der Überlebenden sind 29 (53 %) von einer Sepsis betroffen, 26 haben in der gesamten Zeit ihres stationären Aufenthalts keine Sepsis erlitten. Die im Vergleich höheren Zahlen bei den Überlebenden hängen vermutlich damit zusammen, dass die verstorbenen Kinder oft bereits vor ihrem 3. Lebenstag verstorben sind.

#### **4.4.4 Intrakranielle Blutungen**

Von den 82 Kindern, bei denen diesbezüglich Daten vorliegen, haben 44 Kinder (54 %) eine Hirnblutung.

Bei den 44 Kindern wiederum wurde der Grad der Hirnblutung bestimmt. Er teilt sich wie folgt auf: 10 Kinder (23 %) haben eine IVH Grad I, 8 Kinder (18 %) eine IVH Grad II, bei einem Kind (2 %) wird Grad II bis III angegeben und 25 Kinder (57 %) eine IVH Grad III. Eine IVH Grad IV wird bei keinem einzigen Kind diagnostiziert.

Eine PVH wird bei 24 Kindern (meist zusätzlich zur IVH) festgestellt.

Betreffend Hirnblutungen gibt es von 20 Kindern keine Angaben. Diese sind knapp nach der Geburt verstorben, sodass oft die entsprechende Diagnostik in diesem kurzen Zeitfenster nicht durchzuführen war.

#### **4.4.5 Periventrikuläre Leukenzephalopathie**

Insgesamt sind von den 55 Überlebenden 10 Kinder (18 %) von der Periventrikulären Leukenzephalopathie betroffen, von diesen weisen 6 Kinder eine PVL Grad I, 1 Kind eine PVL Grad I bis II, ein Kind eine PVL Grad II auf. Bei 2 Kindern ist der Grad der PVL nicht näher bestimmt.

#### **4.4.6 Lungenhypoplasie**

Drei Kinder sind mit einer kongenitalen Lungenhypoplasie geboren worden. Zwei davon versterben am ersten bzw. am zweiten Lebenstag. Das dritte Kind überlebt und wird nach 101 Tagen und insgesamt 45 Tagen Respiratortherapie in häusliche Pflege entlassen. Dieses Kind weist zahlreiche weitere Erkrankungen, wie eine BPD, ein IRDS Grad II, und eine late-onset-Sepsis auf.

#### **4.4.7 Pneumothorax**

Es wird bei drei Kindern unmittelbar postpartal ein Pneumothorax diagnostiziert.

Ein männliches Neugeborenes mit GA 23+6 weist einen beidseitigen Pneumothorax, sowie zusätzlich ein AIS, eine IVH Grad I, eine PVL und im weiteren Verlauf eine Ureaplasmenpneumonie mit Sepsis auf. Er verstirbt am 16. Lebenstag.

Ein weiteres männliches Frühgeborenes mit Pneumothorax, sowie AIS entwickelt während des Aufenthaltes ebenso eine Ureaplasmenpneumonie und eine BPD, kann jedoch nach 97 Tagen nach Hause entlassen werden.

Das dritte Kind hat neben einem Pneumothorax die Diagnosen AIS, IRDS III – IV, IVH I und Sepsis. Das Mädchen kann nach 72 Tagen Respiratortherapie und insgesamt 94 Tagen im Krankenhaus ebenso entlassen werden.

## 4.5 Neonatale Parameter nach Gestationsalter aufgeschlüsselt

Zur Analyse und Beschreibung der Mortalität und Morbidität des Kollektivs werden die Kinder je nach Gestationsalter in vier Gruppen eingeteilt. Dies ist erforderlich, um sowohl eventuelle Unterschiede, als auch Gemeinsamkeiten aufzuzeigen, die sich im Verlauf bei den Kindern darstellen.

### 4.5.1 Mortalität

Der entscheidende und in der ersten Phase natürlich wichtigste Punkt ist die Mortalität bzw. das Überleben von extrem unreif geborenen Neonaten.

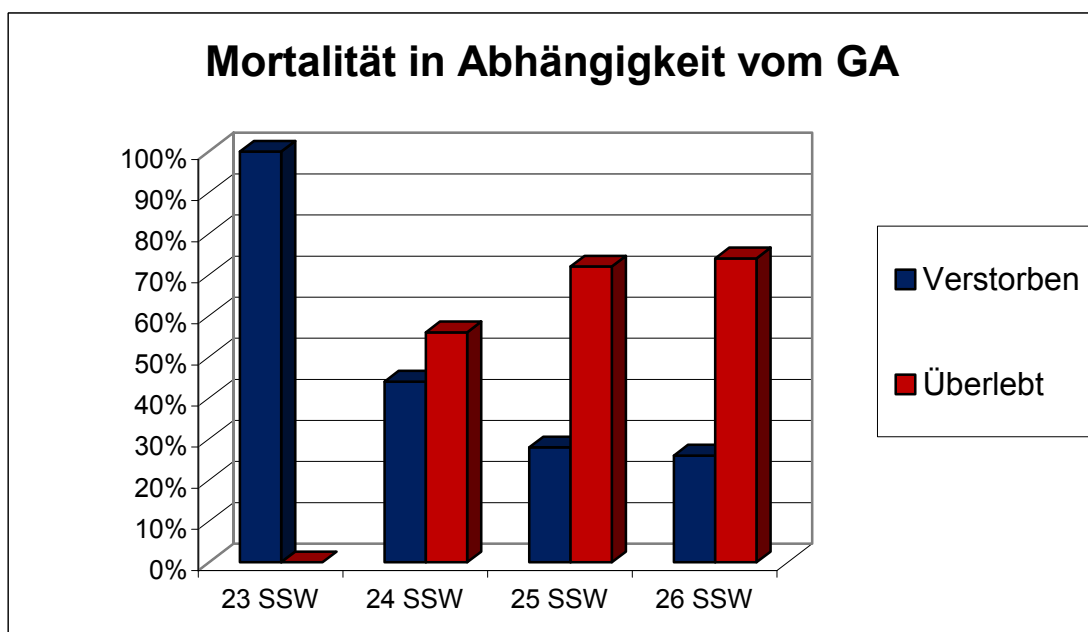


Abbildung 6 Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Wie in Abbildung 6 und Tabelle 3 aufgelistet, steigt die Überlebensrate von 0 % bei den 23-Wochen Kindern mit jeder Woche an.

	23 SSW (n=21)	24 SSW (n=25)	25 SSW (n=25)	26 SSW (n=31)
<b>Verstorben</b>	21 (100 %)	11 (44 %)	7 (28 %)	8 (26 %)
<b>Überlebt</b>	0	14 (56 %)	18 (72 %)	23 (74 %)

**Tabelle 3** Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Von den 21 zwischen 23+0 und 23+6 geborenen Kindern hat keines überlebt. Bei jenen Frühgeborenen zwischen 24+0 und 24+6 haben 14 von 25 überlebt, dies entspricht 56 %. Eine weitere Steigerung der Überlebensraten gibt es in der ab 25+0 (bis 25+6), wo 18 von 25 (72 %) überlebt haben. In der Gruppe zwischen 26+0 und 26+6 haben 23 von 31 Kindern überlebt (74 %).

#### **4.5.2 Werte und Erkrankungen der Neonatalperiode**

In der folgenden Tabelle sind die Kinder ebenso in Gruppen nach GA eingeteilt und es werden wichtige geburtshilfliche und neonatale Parameter aufgezeigt.

	23 SSW	24 SSW	25 SSW	26 SSW
<b>n</b>	21	25	25	31
<b>m. kompletten Daten</b>	12	22	23	29
<b>Geschlecht: männlich</b>	15/21 (71, %)	15/25 (60 %)	15/25 (60 %)	17/31 (55 %)
<b>mütterliches Alter</b>	27 (18 bis 36)	30 (22 bis 41)	29 (20 bis 42)	29 (20 bis 48)
<b>Mehrlinge</b>	3/21 (14 %)	4/22 (18 %)	8/23 (35 %)	11/31 (35 %)
<b>Sectio</b>	4 (33,3 %)	19 (86 %)	18 (78 %)	20 (69 %)
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	559 (± 99)	687 (±114,1)	712 (± 149)	9 (± 179)
<b>SGA (&lt;P<sub>10</sub>)</b>	1 (8 %)	3 (14 %)	3 (13 %)	6 (21 %)
<b>Kopfumfang (cm)</b>	21,6 (± 1,1)	22,0 (± 0,8)	22,4 (± 1,2)	23,6 (± 1,2)
<b>Nabelschnur-pH</b>	7,34 (± 0,09)	7,29 (± 0,06)	7,27 (± 0,09)	7,27 (± 0,11)
<b>Apgar (5 min)</b>	5,3 (± 2,3)	7,3 (± 1,9)	7,8 (± 1, 6)	7,7 (± 1,6)
<b>Apgar (10 min)</b>	6,1 (± 2,9)	7,7 (± 2, 2)	8,1 (± 1,27)	8,6 (± 0,9)
<b>IRDS ≥ III</b>	5 (42 %)	13 (59 %)	10 (43 %)	13 (45 %)
<b>BPD</b>	-	7 (32 %)	5 (22 %)	2 (7 %)
<b>IVH ≥ III</b>	4 (33 %)	5 (23 %)	8 (35 %)	9 (31 %)
<b>PVL</b>	1 (8 %)	2 (9 %)	2 (9 %)	5 (17 %)
<b>ROP</b>	-	4 (18 %)	2 (9 %)	4 (14 %)
<b>AIS</b>	6 (50 %)	9 (41 %)	16 (70 %)	16 (55 %)
<b>Sepsis</b>	2 (17 %)	8 (36 %)	10 (43 %)	12 (41 %)

**Tabelle 4** Geburtshilfliche und neonatale Parameter in Abhängigkeit vom GA (*Falls nicht explizit angegeben beziehen sich die Daten auf jene Kinder, wo ein vollständiger Datensatz vorhanden ist*)

Wie schon weiter oben beschrieben, sind vor allem bei früh verstorbenen Kindern Daten, die Erkrankungen betreffen, die erst eine gewisse Zeit postpartal diagnostiziert werden können, nicht sicher auswertbar. Dies betrifft vor allem die Gruppe der 23 - Wochen Kinder.

In allen Gruppen stellen die männlichen Säuglinge eine Mehrheit dar. In der Gruppe mit 23 SSW sind 71,4 %, bei 24 SSW und auch 25 SSW 60 % und bei den 26 SSW-Kindern 54,8 % männlichen Geschlechts.

Die Spannweite des mütterlichen Alters bei der Geburt reicht von 18 bis 48 Jahre, bei 23 SSW ist das Durchschnittsalter 27 Jahre, bei 24 SSW 30 Jahre, bei 25 und 26 SSW jeweils 29 Jahre.

Die Anzahl der Mehrlingsgeburten nimmt mit steigendem GA zu, in der 23-SSW-Gruppe sind nur 3 der 21 Geburten (14 %) Zwillingsgeburten. In der Gruppe der Kinder, die mit 24 SSW geboren werden sind 4 Kinder (18 %) als Zwillinge

geboren. In der Gruppe der 25 SSW-Kinder sind 8 Kinder (35 %) Zwillinge und in der Gruppe mit 26 SSW sind 11 Kinder (35 %) Zwillingsgeburten.

Drillinge oder höhergradige Mehrlingsgeburten kommen in keiner der Gruppen vor.

Ein wichtiger Punkt ist der Entbindungsmodus der Frühgeborenen, der auch in der Literatur kontroversiell diskutiert wird: Mit 23 SSW werden lediglich 4 der Kinder (33,3 %) per sectionem entbunden. Mit 24 SSW sind es bereits 19 Kinder, dies entspricht der deutlichen Mehrheit mit 86 %. Auch bei den Kindern, die mit 25 SSW geboren werden wird der Großteil, 18 Kinder (78 %) mit Sectio auf die Welt gebracht. Ebenso die Kinder mit 26 SSW mit einer Häufigkeit von 20 Kindern (69 %).

Das Geburtsgewicht nimmt klarerweise mit steigendem GA zu. So beträgt es mit 23 SSW im Durchschnitt 559 Gramm, mit 24 SSW 687 Gramm, mit 25 SSW 712 Gramm und mit 26 SSW 828 Gramm.

Damit eng gekoppelt ist die Anzahl der Neugeborenen, die mit ihrem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegen und somit als Small for Gestational Age bezeichnet werden. Hierbei gibt es in der kleinsten Gruppe lediglich ein Kind, das SGA ist, bei 24 und 25 SSW jeweils drei Kinder und bei 26 SSW sechs Kinder.

Der Kopfumfang reicht von durchschnittlich 21,55 cm bei den 23 Wochen Kindern bis 23,6 cm bei den 26 Wochen Kindern.

Der Nabelschnur-pH ist überraschenderweise bei den unreifsten Kindern am höchsten mit einem Mittelwert von 7,34. Bei der im Vergleich ältesten Gruppe war der durchschnittliche Nabelarterien-pH lediglich 7,27.

Die Apgar-Werte steigen mit zunehmendem GA an, am stärksten sind die Sprünge zwischen der Gruppe mit 23 SSW und jener mit 24 SSW festzustellen.

#### **4.6 Follow-up Kontrollen nach einem Jahr**

Von den 55 überlebenden Kindern sind 47 (85,5 %) zu den routinemäßig durchgeführten Follow-up Kontrollen gekommen.

#### 4.6.1 Gewicht, Kopfumfang und Wachstum mit einem Jahr

Das durchschnittliche Gewicht bei der Kontrolle im korrigierten Alter von 12 Monaten beträgt 8,4 kg, wobei die Spanne von 5,6 bis 11,7 kg reicht. Der gemessene Kopfumfang beträgt zwischen 39,4 und 49,2 cm mit einem Mittelwert von 45 cm. Die Körpergröße beträgt zwischen 67 und 81 cm (siehe Tab. 5).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Mittelwert in Bezug auf Perz.
<b>Gewicht (kg)</b>	48	5,6	11,7	8,4 ( $\pm 1,4$ )	< 10. P. und > 3. P.
<b>Kopfumfang (cm)</b>	48	39,4	49,2	45,0 ( $\pm 2,1$ )	> 10. P.
<b>Länge (cm)</b>	29	67	81	73,6 ( $\pm 3,3$ )	> 10. P.

**Tabelle 5** Gewicht, Kopfumfang und Wachstum im Alter von einem Jahr

Bei 31 der 47 Kinder liegt das gemessene Gewicht unter der 10. Perzentile, bei 18 sogar unter der 3. Perzentile.

Der Kopfumfang liegt bei 15 der Kinder unter der 10., bei 10 davon auch unter der 3. Perzentile.

#### 4.6.2 Neurologie mit einem Jahr

Bei den Nachuntersuchungen im korrigierten Alter von 12 Monaten sind 36 Kinder (77 %) in ihrem Bewegungsmuster neurologisch gesehen unauffällig.

Zwei Kinder weisen eine CP auf, die sich in unterschiedlichen Ausprägungen präsentieren: Ein Kind zeigt eine schwere Dystonie, die sich als athetisch-dystones Mischbild präsentiert. Bei einem Kind findet sich eine spastische Diplegie.

Bei 6 der untersuchten Kinder wird eine Frühgeborenen-Dystonie beschrieben. 3 weitere Kinder zeigen leichtere motorische Auffälligkeiten, eine leichte Dystonie, angedeutete Hemiparese, unkoordinierte Feinmotorik und geringe Bewegungseinschränkung im Bereich der distalen unteren Extremität mit Dyskoordination.

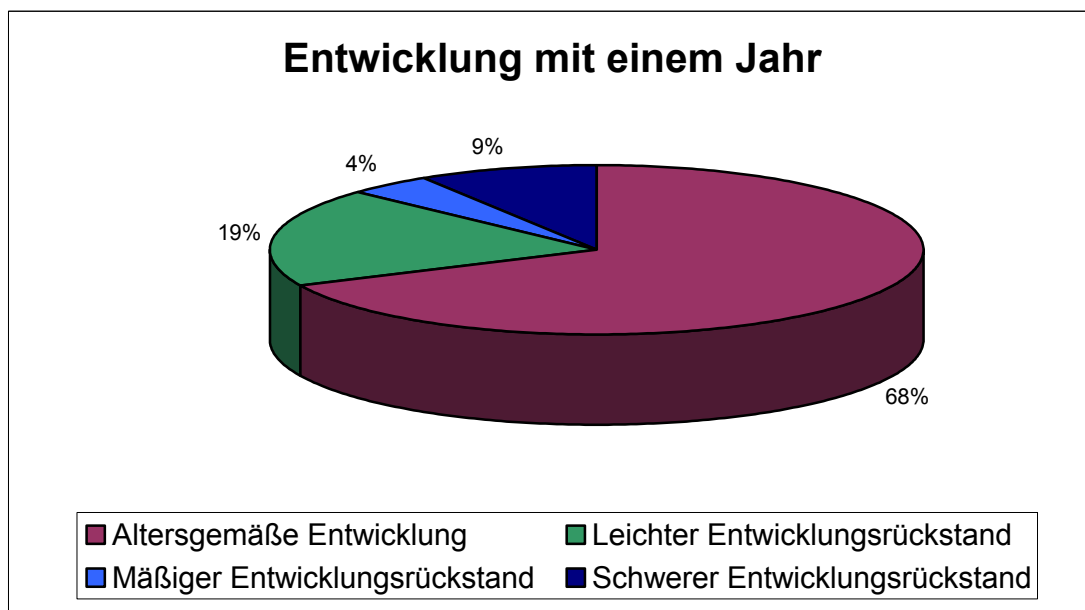
### 4.6.3 Entwicklungsneurologie mit einem Jahr

32 Kinder (68 %), und somit die weitaus größte Gruppe der nachuntersuchten Frühgeborenen zeigen eine altersgemäße Entwicklung. Bei neun Kindern wird ein leichter Entwicklungsrückstand festgestellt, bei zwei Kindern ein mäßiger und bei vier Kindern ein schwerer Entwicklungsrückstand diagnostiziert (siehe Tab. 6).

	Häufigkeit
Altersgemäße Entwicklung	32 (68 %)
Leichter Entwicklungsrückstand	9 (19 %)
Mäßiger Entwicklungsrückstand	2 (4 %)
Schwerer Entwicklungsrückstand	4 (9 %)

**Tabelle 6** Entwicklungsneurologie im Alter von einem Jahr

In Abbildung 7 ist der entwicklungsneurologische Zustand des Kollektivs graphisch dargestellt.



**Abbildung 7** Entwicklungsneurologie mit einem Jahr

### 4.6.4 Visus mit einem Jahr

Fünf der 47 untersuchten Kinder weisen einen Strabismus auf, ein Kind eine hochgradige Myopie mit -6 Dioptrien.

## 4.7 Follow-up Kontrollen nach zwei Jahren

Die Anzahl der Kinder, die im korrigierten Alter von einem Jahr zur Untersuchung kamen entspricht der Anzahl der Kinder, die ein Jahr später kamen. Dabei ist anzumerken, dass ein Kind nicht mehr kam, dafür ein anderes mit 2 Jahren zum ersten Mal an der Grazer Klinik die Kontrollen wahrnahm.

### 4.7.1 Gewicht, Kopfumfang und Wachstum mit zwei Jahren

Im korrigierten Alter von 24 Monaten beträgt das Körpergewicht zwischen 8 und 14,3 kg mit einem Mittelwert von 10,7 kg. Der Kopfumfang reicht von 40,4 bis 51,2 cm mit einem durchschnittlichen Wert von 46,9 cm. Die Körpergröße des Patientenkollektivs misst zwischen 73 und 93 cm (siehe Tab. 7).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Mittelwert in Bezug auf Perz.
<b>Gewicht (kg)</b>	48	8	14,3	10,7 ( $\pm$ 1,6)	> 10. P.
<b>Kopfumfang (cm)</b>	46	40,4	51,2	46,9 ( $\pm$ 2,3)	< 10. P. und > 3. P.
<b>Länge (cm)</b>	41	73	93	83,9 ( $\pm$ 5,2)	> 10. P.

**Tabelle 7** Gewicht, Kopfumfang und Wachstum im Alter von zwei Jahren

Bei 24 der untersuchten Kinder liegt das momentane Gewicht unter der 10. Perzentile, bei 15 davon sogar unter der 3. Perzentile.

Der Kopfumfang liegt bei 16 Kindern unter der 10. Perzentile, bei 10 davon weiters noch unter der 3. Perzentile

### 4.7.2 Neurologie mit zwei Jahren

Im korrigierten Alter von 24 Monaten präsentieren sich 39 Kinder (83 %) mit einem normalen motorischen Zustandsbild.

Vier Kinder weisen die Kriterien für eine CP auf: ein Kind ist weiterhin von einer athetotischen-dystonen Dystonie betroffen, eines von einer Hemiparese und zwei Kinder von einer spastischen Diplegie.

Eine Frühgeborenen-Dystonie bzw. Reste davon werden bei einem Kind beobachtet. Die Bewegungsstörungen an der distalen unteren Extremität bestehen weiterhin bei dem Kind, welches dies bereits mit einem Jahr zeigte,

weiterhin. Ein anderes Kind zeigt eine deutliche Hyperaktivität und bei einem Kind stellt sich nun der Verdacht auf eine leichte Monoparese im Bein.

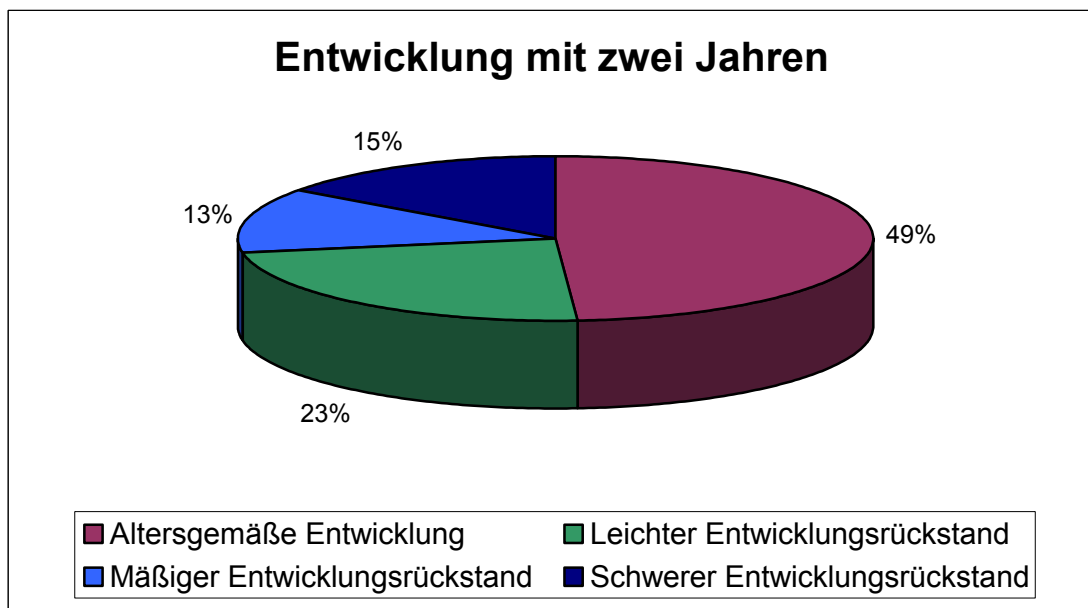
### 4.7.3 Entwicklungsneurologie mit zwei Jahren

Mit zwei Jahren sinkt der Anteil der Kinder mit völlig altersgemäßer Entwicklung von 32 auf 23 Kinder. Elf Kinder zeigen einen leichten Entwicklungsrückstand, sechs einen mäßigen und sieben Kinder einen schweren Entwicklungsrückstand (siehe Tab. 8).

	Häufigkeit
Altersgemäße Entwicklung	23 (49%)
Leichter Entwicklungsrückstand	11 (23 %)
Mäßiger Entwicklungsrückstand	6 (13%)
Schwerer Entwicklungsrückstand	7 (15 %)

**Tabelle 8** Entwicklungsneurologie im Alter von zwei Jahren

In der graphischen Darstellung (Abb. 8) zeigen sich bereits deutlich Verschiebungen der Schweregrade im Vergleich zu einem Jahr. Die Anzahl der Kinder mit altersgemäßer Entwicklung ist von 34 auf 23 gesunken und in allen anderen Gruppen hat die Anzahl der erkrankten Kinder zugenommen.



**Abbildung 8** Entwicklungsneurologie mit zwei Jahren

#### 4.7.4 Visus mit zwei Jahren

Mit zwei Jahren weisen vier Kinder einen Strabismus auf, zwei Kinder haben eine Myopia alta.

#### 4.7.5 Sprachentwicklung mit zwei Jahren

Im Alter von zwei Jahren wird bei der Untersuchung bei drei Kindern eine leichte Sprachverzögerung und bei einem weiteren Kind eine deutliche Verzögerung in der Sprachentwicklung diagnostiziert.

#### 4.7.6 Zusammenhang zwischen Gewicht, Neurologie und Entwicklungszustand

In Tabelle 9 wird der Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Gewicht mit ein und zwei Jahren und dem neurologischen Zustandsbild im Alter von 2 Jahren aufgezeigt.

	Neurologisch unauffällig	Neurologisch auffällig
n	39	8
<b>GG</b>		
> 10. Perzentile	32 (82 %)	7 (87,5 %)
< 10. Perzentile	7 (18 %)	1 (12,5 %)
< 3. Perzentile	3 (8 %)	-
<b>Gewicht mit 1 Jahr</b>		
> 10. Perzentile	15 (38 %)	1 (12,5 %)
< 10. Perzentile	24 (62 %)	7 (87,5 %)
< 3. Perzentile	13 (33 %)	5 (62,5 %)
<b>Gewicht mit 2 Jahren</b>		
> 10. Perzentile	20 (51 %)	3 (37,5 %)
< 10. Perzentile	19 (49 %)	5 (62,5 %)
< 3. Perzentile	11 (28 %)	4 (50 %)

**Tabelle 9 Gewichtsentwicklung und Neurologie mit zwei Jahren** (Kinder mit Gewicht unter 3. Perzentile fallen zusätzlich in die Gruppe unter der 10. Perzentile, daher ist die Summe zum Teil über 100 %)

Das Geburtsgewicht von den Kindern mit normalem neurologischen Outcome mit zwei Jahren und derer mit auffälliger Neurologie ist in beiden Gruppen zum Großteil über der 10. Perzentile. Bei den Follow-up Untersuchungen sind

hingegen bei den neurologisch auffälligen Kindern deutlich mehr unter der 10. bzw. auch unter der 3. Perzentile.

Tabelle 10 zeigt die Auflistung der Kinder mit normaler und jede mit Entwicklungsrückstand in Bezug auf deren Körpergewicht bei Geburt, mit ein und mit zwei Jahren.

	<b>Altersgemäße Entwicklung</b>	<b>Leichter Entw.rückstand</b>	<b>Mäßiger Entw.rückstand</b>	<b>Schwerer Entw.rückstand</b>
n	23	11	6	7
<b>GG</b>				
> 10. Perzentile	18 (78 %)	9 (82 %)	6 (100 %)	5 (71 %)
< 10. Perzentile	5 (22 %)	2 (18 %)	-	2 (29 %)
< 3. Perzentile	1 (4 %)	1 (9 %)	-	1 (14 %)
<b>Gewicht mit 1 Jahr</b>				
> 10. Perzentile	12 (52 %)	4 (36 %)	-	1 (14 %)
< 10. Perzentile	11 (48 %)	7 (64 %)	6 (100 %)	5 (71 %)
< 3. Perzentile	5 (22 %)	4 (36 %)	4 (67 %)	4 (57 %)
<b>Gewicht mit 2 Jahren</b>				
> 10. Perzentile	12 (52 %)	5 (45 %)	2 (33 %)	2 (29 %)
< 10. Perzentile	11 (48 %)	6 (54 %)	4 (67 %)	5 (71 %)
< 3. Perzentile	3 (13 %)	3 (27 %)	4 (67 %)	5 (71 %)

**Tabelle 10 Gewichtsentwicklung und Entwicklungszustand mit zwei Jahren** (Kinder mit Gewicht unter 3. Perzentile fallen zusätzlich in die Gruppe unter der 10. Perzentile, daher ist die Summe zum Teil über 100 %)

Auch in Anbetracht des Entwicklungsstandes mit zwei Jahren findet sich mit ein und zwei Jahren eine deutliche Zunahme von Kindern, deren Gewicht unter der 10. und zum Teil auch unter der 3. Perzentile liegt. Bei Geburt ist hierbei der Unterschied noch nicht so stark ausgeprägt, wie bei den Nachuntersuchungen.

#### **4.7.7 Sonstige Auffälligkeiten**

Als weitere bisher noch nicht angesprochene Auffälligkeiten sind zu nennen: eine bilaterale Hypakusis, die mit Hörgeräten versorgt wird bei einem Kind sowie ein posthämorrhagischer Hydrocephalus bei zwei Kindern, der in beiden Fällen mit einem Shunt therapiert wird.

## 4.8 Ergebnisse der Follow-up Kontrollen nach Gestationsalter aufgeschlüsselt

Bei den Follow-up Kontrollen im korrigierten Alter von 12 und 24 Monaten teilt sich die Studienpopulation nur mehr in drei Gruppen, da von den Neugeborenen mit 23 SSW keines überlebt und somit auch nicht für die Nachkontrollen heranzuziehen war.

### 4.8.1 Gewicht und Kopfumfang

Bei den entwicklungsdiagnostischen Kontrollen werden stets der Kopfumfang, sowie das Gewicht gemessen (siehe Tab. 9). Die Körperlänge spielt hierbei eine untergeordnetere Rolle und wurde daher auch nicht gesondert ausgewertet.

n	24 SSW 12		25 SSW 16		26 SSW 19		total 47	
	< 3.P.	< 10. P.	< 3. P.	< 10. P.	< 3. P.	<10. P.	< 3. P.	< 10. P.
<b>Gewicht</b>								
1 Jahr	5 (42 %)	8 (67 %)	8 (50 %)	12 (75 %)	4 (21 %)	10 (53 %)	17 (36 %)	30 (64 %)
2 Jahre	5 (42 %)	7 (58 %)	7 (44 %)	10 (62,5 %)	3 (16 %)	7 (37 %)	15 (32 %)	24 (51 %)
<b>KU</b>								
1 Jahr	4 (33 %)	6 (50 %)	4 (25 %)	6 (37,5 %)	2 (10,5 %)	3 (16 %)	10 (21 %)	15 (32 %)
2 Jahre	4 (33 %)	6 (50 %)	4 (25 %)	6 (37,5 %)	2 (10,5 %)	4 (21 %)	10 (21 %)	16 (34 %)

**Tabelle 11** Gewicht und Kopfumfang mit ein und zwei Jahren

Bei Analyse der Gewichtsentwicklung findet sich bei den in der 25. SSW geborenen Kindern die größte Anzahl unter der 10. sowie auch unter der 3. Perzentile.

Betrachtet man die Zunahme des Kopfumfanges sind bei den kleinsten Kindern, nämlich denen der 24 SSW, prozentuell gesehen die meisten unter der 10. und unter der 3 Perzentile.

### 4.8.2 Neurologie und Entwicklungsneurologie

Gerade in Bezug auf das neurologische Outcome ist die Unterscheidung und Differenzierung in die jeweilige SSW wichtig.

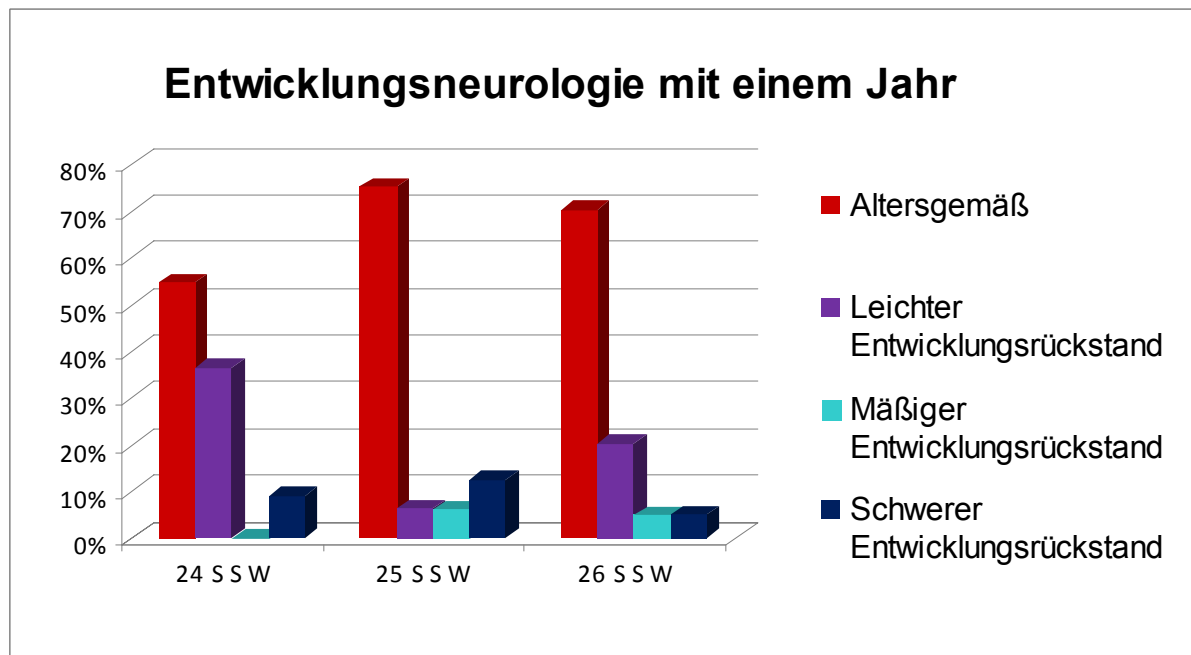
In Tabelle 10 sind die entwicklungsneurologischen und neurologischen Daten nach Gestationsalter aufgeschlüsselt. Zur besseren Übersicht wurden trotz kleiner Fallzahlen zusätzlich die Prozentangaben hinzugefügt.

	24 SSW	25 SSW	26 SSW	total
n	11	16	20	47
<b>Entwicklungsneurologie</b>				
Altersgemäß	6 (55 %)	12 (75 %)	14 (70 %)	32 (68 %)
Leichter Entwicklungsrückstand	4 (36 %)	1 (6 %)	4 (20 %)	9 (19 %)
Mäßiger Entwicklungsrückstand	0 (0 %)	1 (6 %)	1 (5 %)	2 (4 %)
Schwerer Entwicklungsrückstand	1 (9 %)	2 (13 %)	1 (5 %)	4 (9 %)
<b>Neurologie</b>				
Altersgemäß	8 (73 %)	14 (87,5 %)	14 (70 %)	36 (77 %)
Leichte motorische Auffälligkeiten	2 (18 %)	2 (12,5 %)	5 (25 %)	9 (19 %)
Schwere motorische Auffälligkeiten	1 (9 %)	0 (0 %)	1 (5 %)	2 (4 %)

**Tabelle 12** Entwicklungsneurologie und Neurologie mit einem Jahr in Abhängigkeit vom GA

Betrachtet man das entwicklungsneurologische, sowie auch das neurologische Outcome mit einem Jahr zeigt sich, dass der überwiegende Teil der nachuntersuchten Kinder eine altersgemäße Entwicklung zeigt. Schwere Entwicklungsrückstände und schwere motorische Auffälligkeiten werden nur bei einzelnen Kindern diagnostiziert.

In Abbildung 9 ist das entwicklungsneurologische Outcome der Kinder nochmals graphisch dargestellt.



**Abbildung 9** Entwicklungsneurologie im Alter von einem Jahr in Abhängigkeit vom GA

In der Gruppe der Kinder mit 24 SSW ist der Anteil der Kinder mit altersgemäßer Entwicklung am kleinsten mit 55 %. Mit 25 SSW beträgt dieser Anteil 75 % und mit 26 SSW 70 %.

In Bezug auf die Neurologie ist hierbei keine Tendenz festzustellen.

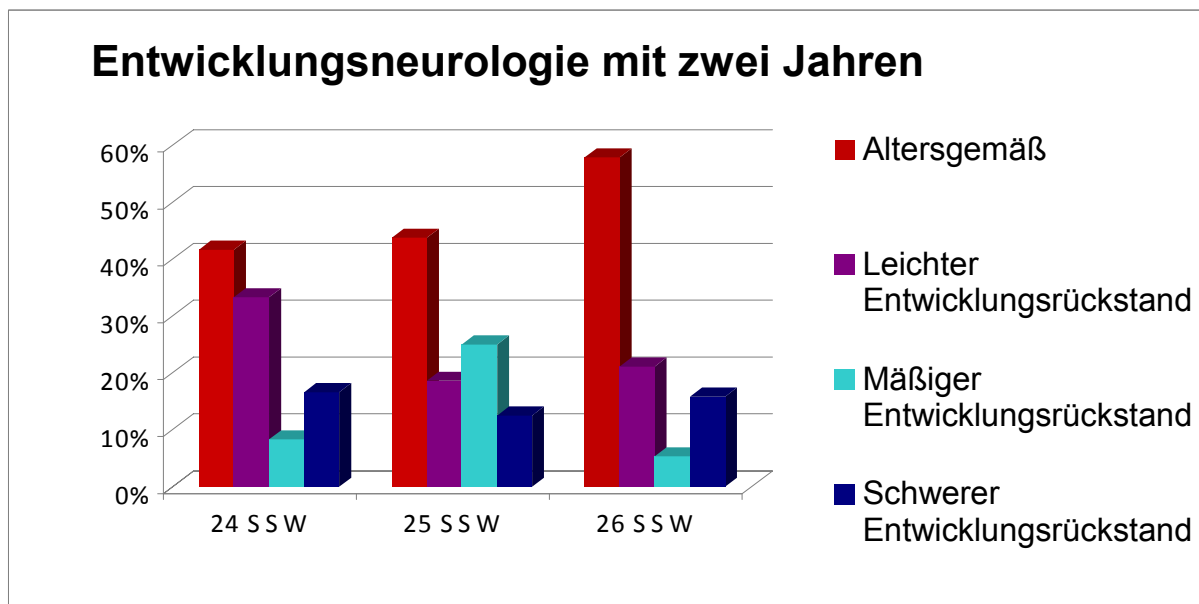
In Tabelle 11 wird das entwicklungsneurologische und neurologische Outcome im Alter von zwei Jahren analog zu den Ergebnissen mit einem Jahr aufgeschlüsselt.

	24 SSW	25 SSW	26 SSW	total
n	12	16	19	47
<b>Entwicklungsneurologie</b>				
Altersgemäß	5 (42 %)	7 (44 %)	11 (58 %)	23 (49 %)
Leichter Entwicklungsrückstand	4 (33 %)	3 (19 %)	4 (21 %)	11 (23 %)
Mäßiger Entwicklungsrückstand	1 (8 %)	4 (25 %)	1 (5 %)	6 (13 %)
Schwerer Entwicklungsrückstand	2 (17 %)	2 (12 %)	3 (16 %)	7 (15 %)
<b>Neurologie</b>				
Altersgemäß	11 (92 %)	13 (81 %)	15 (79 %)	39 (83 %)
Leichte motorische Auffälligkeiten	0 (0 %)	1 (6 %)	3 (16 %)	4 (8,5 %)
Schwere motorische Auffälligkeiten	1 (8 %)	2 (13 %)	1 (5 %)	4 (8,5 %)

**Tabelle 13** Entwicklungsneurologie und Neurologie mit zwei Jahren in Abhängigkeit vom GA

Bei den Follow-up Kontrollen im korrigierten Alter von 24 Monaten ist die Anzahl der unauffälligen Kinder etwas gesunken, im Gegenzug dazu die der Kinder mit schwerem Entwicklungsrückstand leicht gestiegen.

Die graphische Darstellung des entwicklungsneurologischen Outcome mit zwei Jahren ist in Abbildung 10 zu sehen.



**Abbildung 10** Entwicklungsneurologie im Alter von zwei Jahren in Abhängigkeit vom GA

Wie mit einem Jahr ist auch hier der prozentuelle Anteil der Kinder mit altersgemäßer Entwicklung mit 42 % am kleinsten. In Bezug auf die Verteilung von leichtem, mäßigem und schwerem Entwicklungsrückstand ist keine Tendenz feststellbar.

Neurologisch ist in der Gruppe der 24 SSW-Kinder nur eines schwer auffällig, die anderen 11 Kinder präsentieren sich mit einer altersgemäßen Neurologie.

## 5 Diskussion

Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Kindern mit einem GA unter 27 SSW; dieses wurde als wesentliches Einschlusskriterium gewählt. Im Folgenden geht es darum die aktuelle Studie mit einigen ausgewählten ähnlichen Studien zu vergleichen. Nicht alle Studien sind hinsichtlich der Einschlusskriterien identisch, können aber aufgrund derselben Thematik doch zu Vergleichen herangezogen werden. In besonderer Weise sticht allerdings die Studie von C. Sommer hervor, weil diese sowohl von den Einschlusskriterien, als auch von den untersuchten Variablen direkt vergleichbar ist. Außerdem wurde die Studie von Sommer ebenfalls an der neonatologischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

### 5.1 Neonatale Parameter

Von den insgesamt 102 erfassten der Frühgeborenen zwischen 23 und 26 SSW, die in den Jahren von 2002 bis 2006 geboren wurden, beträgt die Überlebensrate 53 % (55 Kinder). In der Referenzstudie von C. Sommer et al überlebten bei einer Studienpopulation von 110 Kindern 53, also 48 %.

Mit 23 SSW hat keines der 21 Kinder überlebt, der Sprung im Überleben kam mit dem Erreichen von 24+0, wo bereits mehr als die Hälfte der Kinder überlebt hat.

In der Studie von C. Sommer hat ein Kind mit 23 SSW überlebt, insgesamt war die durchschnittliche Überlebensrate jedoch etwas niedriger.

In Tabelle 14 sind wichtige neonatale Parameter und Erkrankungen in direktem Vergleich mit den Ergebnissen der Studie von C. Sommer et al. aufgelistet.

Hierbei lässt sich auch eine Aussage über die möglichen Veränderungen im Lauf der Jahre treffen.

Die Rate an Mehrlingsgeburten ist in allen Gruppen (23 SSW, 24 SSW, 25 SSW und 26 SSW) angestiegen. Dies könnte durch die wachsenden Möglichkeiten und Anwendung von In-vitro-Fertilisation begründet sein.

Stark zugenommen hat auch die Anzahl von Sectios (46 % vs. 86 % bei 24 SSW, 65 % vs. 78 % bei 25 SSW, 53 % vs. 69 % bei 26 SSW).

Die Zahl der Kinder, die von einer Bronchopulmonalen Dysplasie betroffen sind, ist im Wesentlichen unverändert geblieben. Ebenso findet man bei den Krankheitsbildern PVL und ROP wenige Unterschiede.

Demgegenüber haben Hirnblutungen (IVH  $\geq$  III) tendenziell eher zugenommen. Bei dem AIS hat lediglich die Anzahl der betroffenen Kinder mit 25 SSW (6 (35 %) vs. 16 (70 %)) zugenommen. Bezüglich der Sepsis ist ebenso ausschließlich isoliert mit 26 SSW eine Zunahme festzustellen (6 (35 %) vs. 12 (41 %)).

Ein interessanter Aspekt, der bereits in der Literatur beschrieben ist und auch in der durchgeführten Studie auffällt ist, dass Frühgeborene mit 24 SSW ein geringfügig besseres Outcome haben, als jene mit 25 SSW.

Folgende Beobachtungen sind dabei zu erwähnen: Bei den früher geborenen Kindern ist der Nabelschnur-pH mit 7, 29 im geringfügig höher (bei 25 SSW im Durchschnitt 7, 27). Legt man das Augenmerk auf Erkrankungen der Neonatalperiode, so wird bei den mit 24 SSW geborenen Kindern bei fünf Kindern (23 %) eine IVH  $\geq$  III diagnostiziert, in der Folgewoche bei acht Kindern (35 %). Zum Zeitpunkt der Geburt weisen bei den 25 Wochen-Kindern beinahe doppelt so viele ein AIS auf, als bei den 24 Wochen-Kindern (16 Kinder (70 %) vs. 9 Kinder (41 %)).

Um von diesen Ergebnissen auch auf das neurologische und entwicklungsneurologische Outcome schließen zu können sind die Fallzahlen zu gering, da bei Aufschlüsselung der Ergebnisse der Follow-up Kontrollen nach GA lediglich vereinzelte Kinder Auffälligkeiten zeigen.

	23 SSW		24 SSW		25 SSW		26 SSW	
	1996-2001	2002-2006	1996-2001	2002-2006	1996-2001	2002-2006	1996-2001	2002-2006
<b>n</b>		21		25		25		31
<b>m. kompletten Daten</b>	1	12	13	22	17	23	17	29
<b>Geschlecht: männl.</b>	1/1 (100%)	15/21 (71,4%)	8/13 (62%)	15/25 (60%)	8/17 (47%)	15/25 (60%)	8/17 (47%)	17/31 (55%)
<b>Mehrlinge</b>	0	3/21 (14%)	0	4/22 (18%)	5/17 (29%)	8/23 (35%)	4/17 (24%)	11/31 (35%)
<b>Sectio</b>	1 (100%)	4 (33,3%)	6 (46%)	19 (86%)	11 (65%)	18 (78%)	9 (53%)	20 (69%)
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	808	559 (±99)	750 (±89)	687 (±114)	751 (±130)	712 (±149)	835 (±139)	829 (±179)
<b>SGA (&lt;P<sub>10</sub>)</b>	-	1 (8%)	-	3 (14%)	2 (12%)	3 (13%)	2 (12%)	6 (21%)
<b>Kopfumfang (cm)</b>	23,1	21,6 (±1,1)	22,1 (±0,7)	22,0 (±0,8)	22,6 (±1,0)	22,4 (±1,2)	23,5 (±1,3)	23,6 (±1,2)
<b>Nabelschnur-pH</b>	7,33	7,34 (±0,09)	7,26 (±0,08)	7,29 (±0,06)	7,23 (±0,10)	7,27 (±0,09)	7,23 (±0,03)	7,27 (±0,11)
<b>Apgar (5 min)</b>	9	5,3 (±2,3)	8,3 (±1,1)	7,3 (±1,9)	7,7 (±1,8)	7,8 (±1, 6)	8,8 (±0,6)	7,7 (±1,6)
<b>BPD</b>	-	-	7 (54%)	7 (32%)	3 (18%)	5 (22%)	2 (12%)	2 (7%)
<b>IVH ≥ III</b>	-	4 (33%)	3 (23%)	5 (23%)	2 (12%)	8 (35%)	1 (6%)	9 (31%)
<b>PVL</b>	-	1 (8%)	3 (23%)	2 (9%)	2 (12%)	2 (9%)	2 (12%)	5 (17%)
<b>ROP</b>	-	-	5 (38%)	4 (18%)	1 (6%)	2 (9%)	2 (12%)	4 (14%)
<b>AIS</b>	1 (100%)	6 (50%)	6 (46%)	9 (41%)	6 (35%)	16 (70%)	9 (53%)	16 (55%)
<b>Sepsis</b>	-	2 (17%)	7 (54%)	8 (36%)	7 (41%)	10 (43%)	6 (35%)	12 (41%)

Tabelle 14 Neonatale Parameter aufgeschlüsselt nach GA

In einer populationsbezogenen Studie aus Deutschland ist das Gesamtüberleben mit 62 % etwas höher. Ein Kind kam mit 22 SSW zur Welt, dieses verstarb. Mit 23 SSW überlebten 30 % (3/10), mit 24 SSW 46 % (17/37), mit 25 SSW 62 % (28/45) und mit 26 SSW 77 % (47/61). (39)

In einer großen italienischen Metaanalyse (insgesamt wurden 33 Originalstudien analysiert) von C. Dani et al von 2009 wurde ebenso ab 24+0 ein Sprung angegeben. Hierbei wurden einerseits populationsbasierte Studien, als auch institutionsbasierte Studien analysiert. Bei den populationsbasierten Studien war die Überlebensrate bei 22 SSW 2 %, bei 23 SSW 13 %, bei 24 SSW 35 % und bei 25 SSW 56 %. Besser war die Überlebensrate in der Zusammenschau der institutionsbasierten Studien mit 15 % bei 22 SSW, 41 % bei 23 SSW, 58 % bei 24 SSW und 74 % bei 25 SSW. Die Autoren schreiben, dass das Überleben bei sinkendem Gestationsalter in den letzten Jahren ansteigt, die Rate der Behinderungen jedoch nicht im selben Ausmaß unter Kontrolle zu bringen ist. (40) Ähnlich lautet die Conclusio einer niederländischen Studie, die das entwicklungsneurologische Outcome von Frühgeborenen mit einem GG  $\leq$  750 g im Verlauf von 1996 bis 2005 untersucht. Auch hier steigt das Überleben bei geringerem GA, wobei die Rate von entwicklungsneurologischen Behinderungen im Alter von zwei Jahren ansteigt. (41)

Auch in einer prospektiven Studie, die über einen Zeitraum von 20 Jahren das Outcome von Frühgeborenen zwischen 22 und 25 SSW analysierte wird diese Aussage bestätigt. Von 1981 bis 2000 ist die Überlebensrate dieser SSW von 32 % auf 71 % angestiegen. Das Ausmaß der entwicklungsneurologischen Morbidität der Überlebenden hat sich über die genannte Zeitspanne jedoch nicht signifikant verändert. (42)

## **5.2 Entwicklungsverlauf**

Nach einem Jahr sind 77 % der untersuchten Kinder neurologisch gesehen unauffällig, 68 % zeigen eine altersgemäße Entwicklungsneurologie. Sowohl bei der Neurologie, als auch bei der Entwicklungsneurologie sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (24 SSW, 25 SSW, 26 SSW) zu sehen. Da

die Fallzahlen relativ gering sind, wären größere Studien nötig, um eventuelle Unterschiede bzw. Trends feststellen zu können.

Bei Betrachtung der Follow-up Untersuchungen im Alter von zwei Jahren verschieben sich die Häufigkeiten der Schweregrade der Behinderungen in den einzelnen Gruppen merklich. Entwicklungsneurologisch werden bei einer größeren Anzahl der Kinder entwicklungsneurologische Auffälligkeiten erfasst und dementsprechend sinkt die Anzahl der Kinder mit altersgemäßer Entwicklung. Die Häufigkeit von Entwicklungsverzögerungen aller Grade steigt demzufolge im Verlauf des zweiten Jahres an. Dies kann daran liegen, dass milde Störungen erst später auffallen, oder sich aber auch erst im Verlauf entwickeln und später präsentieren.

Anders stellt sich die Situation bei neurologischen Krankheitsbildern dar. Nach zwei Jahren ist die Anzahl der Kinder ohne neurologische Auffälligkeiten höher, als mit einem Jahr.

Dies lässt den Schluss zu, dass motorische Defizite früher zuverlässig diagnostizierbar sind, als entwicklungsneurologische.

Auch hier wären jedoch größere Stichproben von Vorteil, um diese Vermutung zu erhärten.

Bei Vergleich mit den Resultaten von C. Sommer finden sich folgende Unterschiede in Bezug auf das neurologische und entwicklungsneurologische Outcome: In der damaligen Studie überlebte ein Kind mit 23 SSW, das eine mäßige Entwicklungsverzögerung aufwies, neurologisch jedoch unauffällig war.

Die Betrachtung der Neurologie im Alter von zwei Jahren zeigt in der Gesamtgruppe ähnliche Ergebnisse: Eine altersgemäße Neurologie zeigen in der aktuellen Studie 39 Kinder (83 %), in der damaligen Studie 43 Kinder (90 %). Sowohl bei den leichten, als auch den schweren motorischen Auffälligkeiten sind in der aktuellen Studie die Zahlen etwas höher (4 vs. 2 und 4 vs. 3 Kinder).

In Bezug auf das entwicklungsneurologische Outcome mit zwei Jahren ist die Situation umgekehrt und die Unterschiede etwas größer: die Anzahl der Kinder mit Entwicklungsverzögerungen ist in der aktuellen Studie geringer (51 % vs. 60 %), hierbei entfallen in der jetzigen Studie der größte Anteil der Betroffenen in die

Gruppe mit milder Entwicklungsverzögerung (23 % vs. 6 %), in der älteren Studie in die Gruppe mit mäßigem Entwicklungsrückstand (13 % vs. 35 %).

Einen hohen Anteil an ehemals Frühgeborenen mit Spätfolgen beschreibt Johnson in einer englischen Studie, bei der Kinder mit einem GA < 26 SSW mit elf Jahren nachuntersucht wurden. 17 % der Kinder wiesen eine CP auf. Mäßige oder schwere Beeinträchtigungen der neuromotorischen Funktionen fanden sich bei 10 %, eine Beeinträchtigung des Sehens bei 9 % und des Hörens bei 2 %. 45 % der Kinder zeigten schwere funktionelle Störungen, dabei waren mehr Buben als Mädchen betroffen und extreme Frühgeborene mit 23 und 24 SSW mehr als jene der SSW 25.

Zusammenfassend sind in dieser Studie im Alter von elf Jahren nur rund 50 % der Nachuntersuchten frei von schweren Behinderungen. (43)

Anders als in den bisher genannten Arbeiten zeigt sich in einer deutschen Studie von 2008 eine Zunahme des Überlebens von Kindern mit einem GA  $\geq$  23 SSW (bis 25 SSW) ohne gleichzeitig erhöhtem Risiko für schwere Behinderungen. Bei den Follow-up Untersuchungen der Frühgeborenen bei Schuleintritt findet man folgende Ergebnisse: 12 % der Kinder weisen eine CP auf, 4 % sind blind und 1 % benötigen eine Hörhilfe. Insgesamt zeigen 18 % eine schwere Behinderung. 43 % der Kinder haben völlig normale Resultate bei den neurologischen Untersuchungen und weisen auch sonst keinerlei Beeinträchtigungen auf. (44)

In einer amerikanischen Studie wurde das Outcome von extrem vulnerablen Frühgeborenen untersucht. Die Einschlusskriterien waren GA  $\leq$  24 SSW, Geburtsgewicht  $\leq$  750 g und 1-Minuten Apgar  $\leq$  3. In dieser Hochrisikogruppe ist die Mortalität erwartungsgemäß sehr hoch. Von insgesamt 1016 Kindern überlebten nur 304 die Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Überlebenden haben ein hohes Risiko für entwicklungsneurologische Behinderungen: Im korrigierten Alter von 18 bis 22 Monaten wurde ein normaler MDI (mental developmental index) lediglich bei 34 % der Kinder mit 24 SSW und 29 % der Kinder unter 23 SSW festgestellt. Ein normaler PDI (psychomotor development index) wurde bei 40 % der Kinder mit 24 SSW und 42 % der Kinder unter 23 SSW getestet. (45)

Auch in einer deutschen Studie ist nur ein geringer Anteil an ehemals Frühgeborenen (<27 SSW) im Alter von sieben bis neun Jahren frei von Spätfolgen. Insgesamt wurden 75 Kinder nachuntersucht, von denen 44 % eine milde, 7 % eine mäßige, 13 % eine schwere Behinderung aufwiesen, lediglich 36 % zeigten keinerlei Beeinträchtigung. (39)

Eine belgische populationsbezogene Studie weist auf die Problematik des durchschnittlich doch recht schlechten Outcome von extremen Frühgeborenen hin. Es wurden extreme Frühgeborene ( $\leq 26$  SSW) im Alter von drei Jahren nachuntersucht. Dabei hatten 70 % der untersuchten Kinder einen unterdurchschnittlichen (mehr als eine Standardabweichung unter dem Bevölkerungsmittelwert) MDI (mental developmental index), einen unterdurchschnittlichen PDI (psychomotor developmental index) oder beides. Weiters fand man bei 26 % eine milde bis mäßige Behinderung und bei 29 % eine schwere Behinderung, darunter auch zwei Kleinkinder, die an direkten Folgen der Frühgeburtlichkeit verstarben.

Interessant bei dieser Studie ist die Tatsache, dass sich die Studienpopulation der extremen Frühgeborenen als relativ homogene Gruppe erwies. Bei Vergleich der verschiedenen GA, Geschlecht oder Mehrlingsschwangerschaften zeigten sich in Bezug auf das geistige oder psychomotorische Outcome keine signifikanten Unterschiede. Dies führt zur Überlegung, dass die Entscheidung für ein aktives Vorgehen bei sehr unreifen Kindern nicht nur auf Basis des Gestationsalters erfolgen sollte. (46)

Neil Marlow et al. untersuchten ebenfalls das Outcome von Frühgeborenen < 26 SSW. In einer Studie erfolgten die Follow-up Kontrollen nach (korrigiert) 30 Monaten, in einer Folgestudie erneut nach 6 Lebensjahren.

Nach 30 Monaten wiesen 11 % eine mäßige und 19 % eine schwere Entwicklungsverzögerung auf. 10 % hatten eine schwere neuromotorische Behinderung, 2 % konnten ausschließlich Licht wahrnehmen oder waren völlig blind und 3 % zeigten einen Hörverlust. Zusammenfassend hatten 49 % eine Behinderung und 23 % erfüllten die Kriterien für eine schwere Behinderung. Auch in dieser Arbeit fiel auf, dass Buben eine höhere Wahrscheinlichkeit für

Behinderungen haben, kein erhöhtes Risiko ließ sich bei Mehrlingsschwangerschaften nachweisen. Innerhalb der Kohorte war ebenso kein Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Erkrankungsmuster zu finden.

Dieselbe Studienpopulation wurde im Alter von sechs Jahren evaluiert. Kognitive Defizite waren die am häufigsten vertretenen Störungen.

Die Anzahl der Kinder mit schweren Behinderungen war sehr ähnlich derer mit 30 Monaten. Dies ist eine wichtige Aussage, um die Gültigkeit und Verlässlichkeit der Untersuchungen im Kleinkindesalter richtig einordnen zu können.

Weiters ist interessant, dass Kinder mit mäßiger oder schwerer CP, verglichen mit Kindern mit anderen motorischen Störungen, gefährdeter waren, zusätzlich kognitive Beeinträchtigungen zu erleiden.

Die schon in der vorangegangenen Studie beschriebenen Geschlechtsunterschiede sind mit sechs Jahren noch verstärkt worden. Es wird postuliert, dass bei extrem Frühgeborenen männliches Geschlecht ein wichtiger biologischer Risikofaktor für schwere Behinderungen, CP und kognitive Defizite sein könnte.

Zusammenfassend sind die Raten von schwerer, mäßiger und milder Behinderung mit sechs Jahren 22 %, 24 % und 34 %. (47; 48)

Ein Aspekt, der von großer Bedeutung ist, in der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht werden konnte, ist der Langzeitverlauf der ehemals Frühgeborenen. In einer holländischen Studie von 2007 wurden Kinder mit einem GA unter 32 SSW und/oder GG unter 1500 g im Alter von 19 Jahren nachuntersucht. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: 12,6 % der jungen Erwachsenen hatten mäßige bis schwere Probleme der kognitiven oder neurosensorischen Funktionen. Im Vergleich zur holländischen Gesamtbevölkerung sind doppelt so viele ehemals Frühgeborene und/oder VLBW schlecht ausgebildet und drei Mal so viele mit 19 Jahren weder in der Schule noch berufstätig. (49)

Die Inzidenz der Retinopathia praematurorum bei Frühgeborenen wird in der Literatur zwischen 5 bis 8 %, in manchen Studien mit bis zu 30 % angegeben. (23; 50)

In der aktuellen Studienpopulation sind 18 % (10/55) betroffen, dies liegt somit eher im unteren Bereich. Im Untersuchungskollektiv von C. Sommer waren es mit 17 % (8/48) beinahe ebenso viele.

Emsley macht die ROP als wachsenden Faktor für zunehmende Behinderungen verantwortlich. In dessen Studie stieg das Überleben von Frühgeborenen mit 23 bis 25 SSW in Zeitspanne von 1990 – 94 im Vergleich zu 1984 – 89 von 27 % auf 42 % an. In derselben Kohorte nahm die Rate der Behinderungen bei den Überlebenden von 38 % auf 68 % zu. Dazu tragen vor allem Folgen der ROP bei: Blindheit, Myopie und Schielen, kaum verändert hat sich demgegenüber die Rate der CP-erkrankten Kinder. (51)

Demzufolge sollte man vor allem der Prävention der ROP (kritischer Sauerstoffgebrauch mit strenger Indikationsstellung) mehr Bedeutung zukommen lassen, um diesem Trend entgegenzuwirken.

### **5.3 Limitationen**

Zu den Limitationen der Studie zählen einerseits die relativ geringe Fallzahl, andererseits der kurze Nachbeobachtungszeitraum von nur zwei Jahren. Es wird in der Literatur beschrieben, dass mit zwei Jahren sehr wohl die Diagnose einer CP verlässlich möglich ist, zur verlässlichen Diagnose von milden entwicklungsneurologischen Behinderungen oder Defiziten sind jedoch längere Follow-up Kontrollen bis ins Schulalter nötig. (52)

### **5.4 Resumee**

Die Fortschritte, die in den letzten Jahren und Jahrzehnten sowohl im Bereich der gynäkologischen Versorgung und Betreuung, als auch im Gebiet der neonatologischen Intensivmedizin gemacht wurden sind zweifelsohne großartig und in den meisten Fällen von großem Vorteil für die betroffenen Patienten.

Jedoch kommt man gerade in diesen Bereichen nicht umhin, das Streben nach immer früheren überlebenden Frühgeborenen auch kritisch zu hinterfragen und einer medizinethischen Diskussion zu unterziehen. Dies war für mich auch einer der Hauptgründe für die Durchführung der Studie. Ich denke, es ist äußerst problematisch, wenn versucht wird, das mögliche Gestationsalter bei Geburt

immer weiter zu senken, ohne dabei das entwicklungsneurologische Outcome und die Langzeitprognose der Kinder als wichtiges Kriterium vor Augen zu haben.

In dem Augenblick, wo eine drohende Frühgeburt im Raum steht, stellt sich natürlich primär die Frage, wann das Kind zur Welt gebracht werden kann und soll und inwieweit ein aktives intensivmedizinisches Vorgehen angezeigt ist. Die Entscheidung über das weitere Vorgehen sollte unter Berücksichtigung der individuellen Situation und ethischer Gesichtspunkte vom Ärzteteam gemeinsam mit den Eltern getroffen werden.

Die Eltern sollten sehr ehrlich aufgeklärt werden, wobei es meiner Ansicht nach nicht korrekt ist, nur die Wahrscheinlichkeit des Überlebens ihres kleinen Kindes abzuwägen, sondern die Familie auch über die damit verbundenen Folgen für die Lebensqualität des Neugeborenen zu informieren.

## **5.5 Ausblick**

Auch subtilen Schwächen oder motorischen Auffälligkeiten sollte hohe Aufmerksamkeit geschenkt werden, da diese oft erst im Schulalter zu Problemen werden können, jedoch schon viel früher einer Therapie oder Förderung unterzogen werden sollten. (53)

Es bleibt nach wie vor eine große Herausforderung die Langzeitfolgen von Frühgeborenen zu minimieren und somit die Lebensqualität dieser extrem vulnerablen Gruppe zu maximieren.

In Zukunft werden dank wachsender Möglichkeiten medizinethische Fragen immer wichtiger, um nicht Gefahr zu laufen den Medizinfortschritt auf Kosten der Lebensqualität voranzutreiben. Ziel sollte sein den überlebenden Kindern eine bestmögliche Lebensqualität zu geben und nicht das mit dem Leben vereinbarte mögliche Gestationsalter mit allen Mitteln zu senken.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. **Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome.** Seminars in fetal & neonatal medicine. 2004 Dec. 9(6):429-35.
2. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM. **The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: comparison by birth weight and gestational age.** The Journal of pediatrics. 1988 Dec. 113(6):1066-73.
3. Sommer C, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Kutschera J, Müller W. **Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants.** Klinische Pädiatrie. 219(1):23-9.
4. Stauber M. WT. **Gynäkologie und Geburtshilfe.** 2nd ed. Stuttgart: Thieme. 2005.
5. Sitzmann FC. **Pädiatrie.** Stuttgart: MLP Duale Reihe; 2007.
6. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. **A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality.** American journal of obstetrics and gynecology. 1993 Jan ;168 (1 Pt 1):78-84.
7. Rettwitz-Volk W, Tran TM, Veldman A. **Cerebral morbidity in preterm twins.** The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2003 Apr. 13(4):218-23.
8. Wadhawan R, Oh W, Perritt RL, Mcdonald SA, Das A, Poole WK, et al. **Twin Gestation and Neurodevelopmental Outcome** in. Pediatrics. 2010.
9. Verloove-Vanhorick SP. **Management of the neonate at the limits of viability: the Dutch viewpoint.** BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006 Dec ;113 Suppl 13-6.
10. Seri I, Evans J. **Limits of viability: definition of the gray zone.** Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2008 May ;28 Suppl 1S4-8.
11. Rapp M, Thyen U, Müller-Steinhardt K, Kohl M. **[Morbidity and mortality of extremely low gestational age infants in Schleswig-Holstein. Follow-up**

- at three to six years corrected age of infants < 27 + 0 weeks gestation in Schleswig-Holstein, Germany].** Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie. 2005 Aug ;209(4):135-43.
12. Fawke J. **Neurological outcomes following preterm birth.** Seminars in fetal & neonatal medicine. 2007 Oct ;12(5):374-82.
  13. Koletzko B. Kinder- und Jugendmedizin. 13rd ed. Heidelberg: Springer; 2007.
  14. Drife J. **Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks).** BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006 Dec ;113 Suppl 81-5.
  15. Ballabh P. **Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease.** Pediatric research. 2010 Jan ;67(1):1-8.
  16. Saliba E, Marret S. **Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors.** Seminars in neonatology : SN. 2001 Apr ;6(2):121-33.
  17. Leviton A, Paneth N. **White matter damage in preterm newborns--an epidemiologic perspective.** Early human development. 1990 Oct ;24(1):1-22.
  18. Sinn JKH, Ward MC, Henderson-Smart DJ. **Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials.** Journal of paediatrics and child health. 2002 Dec ;38(6):597-600.
  19. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. **Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia.** The New England journal of medicine. 1967 Feb ;276(7):357-68.
  20. Van Marter LJ. **Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia.** Seminars in fetal & neonatal medicine. 2009 Dec ;14(6):358-66.
  21. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. **Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort.** Pediatrics. 2008 Apr ;121(4):e936-44.
  22. Pelken L, Maier RF. **[Risk factors and prevention of retinopathy of prematurity]** Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2008 Dec ;105(12):1108-13.

23. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. **Retinopathy of prematurity in the United States.** The British journal of ophthalmology. 2008 Mar ;92(3):320-5.
24. Wu YW. **Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy: A Meta-analysis** JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2000 Sep ;284(11):1417-1424.
25. Paneth N, Hong T, Korzeniewski S. **The descriptive epidemiology of cerebral palsy.** Clinics in perinatology. 2006 Jun ;33(2):251-67.
26. Krägeloh-Mann I, Cans C. **Cerebral palsy update.** Brain & development. 2009 Aug ;31(7):537-44.
27. O`Shea TM. **Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy.** Clinical obstetrics and gynecology. 2008 Dec ;51(4):816-28.
28. Morris C, Bartlett D. **Gross Motor Function Classification System: impact and utility** Developmental Medicine & Child Neurology. 2003 Dec ;46(01):60-65.
29. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, et al. **Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy.** Physical therapy. 2000 Oct ;80(10):974-85.
30. Tieman BL, Palisano RJ, Sutlive AC. **Assessment of motor development and function in preschool children.** Mental retardation and developmental disabilities research reviews. 2005 Jan ;11(3):189-96.
31. Provost B, Crowe TK, McClain C. **Concurrent validity of the Bayley Scales of Infant Development II Motor Scale and the Peabody Developmental Motor Scales in two-year-old children.** Physical & occupational therapy in pediatrics. 2000 Jan ;20(1):5-18.
32. Neubauer A-peter, Voss W, Kattner E. **Outcome of extremely low birth weight survivors at school age : the influence of perinatal parameters on neurodevelopment.** European Journal of Pediatrics. 2008 ;87-95.
33. Ambalavanan N, Baibergenova a, Carlo W a, Saigal S, Schmidt B, Thorpe KE. **Early prediction of poor outcome in extremely low birth weight infants by classification tree analysis.** The Journal of pediatrics. 2006 Apr ;148(4):438-444.
34. Schmidt B. **Impact of Bronchopulmonary Dysplasia, Brain Injury, and Severe Retinopathy on the Outcome of Extremely Low-Birth-Weight**

- Infants at 18 Months: Results From the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms** JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2003 Mar ;289(9):1124-1129.
35. Mayoral SR, Omar G, Penn AA. **Sex differences in a hypoxia model of preterm brain damage.** Pediatric research. 2009 Sep ;66(3):248-53.
  36. Ingemarsson I. **Gender aspects of preterm birth. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.** 2003 Apr ;110 Suppl34-8.
  37. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. **Does fetal sex affect pregnancy outcome?** Gender medicine. 2007 Mar ;4(1):19-30.
  38. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. **Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks gestation between 1993 and 1998.** Pediatrics. 2005 Sep ;116(3):635-43.
  39. Stahlmann N, Rapp M, Herting E, Thyen U. **Outcome of extremely premature infants at early school age: health-related quality of life and neurosensory, cognitive, and behavioral outcomes in a population-based sample in northern Germany.** Neuropediatrics. 2009 Jun ;40(3):112-9.
  40. Dani C, Poggi C, Romagnoli C, Bertini G. **Survival and major disability rate in infant born at 22-25 weeks of gestation.** Journal of perinatal medicine. 2009 Jan ;37(6):599-608.
  41. Claas MJ, Bruinse HW, Koopman C, Haastert IC van, Peelen LM, Vries LS de. **Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children <=750 g at birth.** Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. 2010 Jun.
  42. Riley K, Roth S, Sellwood M, Wyatt JS. **Survival and neurodevelopmental morbidity at 1 year of age following extremely preterm delivery over a 20-year period: a single centre cohort study.** Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2008 Feb ;97(2):159-65.
  43. Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. **Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation.** Pediatrics. 2009 Aug ;124(2):e249-57.
  44. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. **Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive**

- treatment at a gestational age of > or = 23 weeks.** The Journal of pediatrics. 2008 Jun ;152(6):771-6, 776.e1-2.
45. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. **Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: Gestational age  $\leq$  24 weeks , birth weight  $\leq$  750 g , and 1-minute Apgar  $\leq$  3.** American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004 ;1084-1091.
  46. Groote ID, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L. **Outcome at 3 Years of Age in a Population- Based Cohort of Extremely Preterm Infants.** October. 2007 ;110(4):855-864.
  47. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. **Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group.** The New England journal of medicine. 2000 Aug ;343(6):378-84.
  48. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. **Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.** The New England journal of medicine. 2005 Jan ;352(1):9-19.
  49. Hille ETM, Weisglas-Kuperus N, Goudoever JB van, Jacobusse GW, Ens-Dokkum MH, Groot L de, et al. **Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age.** Pediatrics. 2007 Sep ;120(3):e587-95.
  50. Gergely K, Gerinec A. **Retinopathy of prematurity - epidemics, incidence, prevalence, blindness.** Bratislavské lekárske listy. 2010 Jan. 111(9):514-7.
  51. Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D Souza SW. **Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9.** Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. 1998 Mar ;78(2):F99-104.
  52. Voss W, Neubauer A-peter, Wachtendorf M, Verhey JF, Kattner E. **Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis ?** October. 2007 ;342-347.

53. Gidley Larson JC, Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Baker R, Litman FR. **Neuromotor outcomes at school age after extremely low birth weight: Early detection of subtle signs.** *Neuropsychology*. 2010 Oct.