

**Diplomarbeit**

**Änderung der Sauerstoffsättigungsgrenzwerte an der neonatologischen Intensivstation und Einfluss auf Kurz- und Langzeitmorbiditäten und die Mortalität von very-low-birth-weight Frühgeborenen**

**Eine retrospektive monozentrische Untersuchung an der Neonatologie Graz**

eingereicht von

**Alina Pasterk**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**klinischen Abteilung für Neonatologie der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch**

***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 25.03.2021*

*Alina Pasterk eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in den letzten Jahren und bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Der größte Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, der mir dieses interessante Thema nähergebracht hat und sich als sehr engagierter und hoch kompetenter Betreuer für meine Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat. Bei den Sekretärinnen und Krankenschwestern der Neonatologie möchte ich mich ebenfalls für die Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne deren finanzielle und motivierende Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre. Danke Mama, dass du mir gezeigt hast, dass eine starke Frau alles im Leben erreichen kann. Danke Papa, dass du stolz auf mich bist und mich immer unterstützt.

Danke auch an meine Freunde, die mir sowohl bei dieser Arbeit als auch im Studium immer weitergeholfen haben.

Ohne die genannten Personen wäre es mir nicht möglich gewesen das Studium in dieser Form abzuschließen und die Diplomarbeit fertig zu stellen. Danke!

# Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i> .....	3
<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	4
<i>Abkürzungen</i> .....	6
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	7
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	8
<i>Zusammenfassung</i> .....	9
<i>Abstract</i> .....	11
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Frühgeborene</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2 Komplikationen bei Frühgeborenen</b> .....	<b>14</b>
1.2.1 Nekrotisierende Enterokolitis .....	14
1.2.2 Sepsis .....	17
1.2.3 IRDS (Infant respiratory distress syndrome) .....	19
1.2.4 Intrakranielle Hirnblutungen des Frühgeborenen .....	22
1.2.5 Periventrikuläre Leukomalazie .....	24
1.2.6 Bronchopulmonale Dysplasie .....	25
1.2.7 Retinopathia praematurorum (ROP).....	27
<b>1.3 Auswirkung von Sauerstoff auf die Morbidität und Mortalität</b> .....	<b>37</b>
1.3.1 Auswirkungen von Sauerstoff auf ROP.....	37
1.3.2 Richtlinien für die Sauerstofftherapie .....	37
<b>1.4 Kernfrage und Zielsetzung</b> .....	<b>38</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>39</b>
<b>2.1 Studiendesign</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2 Studienpopulation</b> .....	<b>39</b>
<b>2.3 Datenerfassung</b> .....	<b>40</b>
<b>2.4 Statistische Datenauswertung</b> .....	<b>42</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
<b>3.1 Studienpopulation</b> .....	<b>43</b>
<b>3.2 Perinatale Daten</b> .....	<b>43</b>

<b>3.3</b>	<b>Neonatale Basisdaten.....</b>	<b>45</b>
3.3.1	Dauer des Aufenthaltes .....	45
3.3.2	Beatmung .....	45
3.3.3	Surfactant-Applikation.....	49
<b>3.4</b>	<b>Hauptdiagnose – ROP .....</b>	<b>51</b>
3.4.1	ROP-erkrankte Kinder .....	53
<b>3.5</b>	<b>Nebendiagnosen und Mortalität.....</b>	<b>55</b>
3.5.1	Nebendiagnose und Mortalität bei ROP-erkrankten Kindern.....	57
<b>3.6</b>	<b>Vergleich der gesamten Studienpopulation mit den an ROP erkrankten Kindern</b>	<b>59</b>
<b>3.7</b>	<b>Vergleich zwischen an ROP erkrankten Kindern und nicht erkrankten Kindern.</b>	<b>61</b>
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i>.....</b>	<b>63</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse .....	63
4.2	Limitationen und Stärken der Arbeit.....	69
4.3	Conclusio .....	70
<b>5</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i>.....</b>	<b>71</b>

## Abkürzungen

Anti-VEGF	Anti-vascular endothelial Growth Factor
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous positive air pressure
CRP	C-reaktives Protein
EOS	Early-onset Sepsis
ELBW	Extremely low-birth-weight
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
INSURE	Intubation and Surfactant administration followed by immediate extubation
LISA	Less invasive Surfactant administration
IRDS	Infant respiratory distress syndrome
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LBW	Low-birth-weight
LOS	Late-onset Sepsis
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathy of prematurity
SGA	Small for Gestational age
SIRS	Systemic Inflammatory response Syndrome
SpO <sub>2</sub>	periphere kapillare Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor
VLBW	Very low-birth-weight

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehungsmechanismus der Frühgeborenenretinopathie (Speer und Gahr, 2013) (7) .....	29
Abbildung 2: Einteilung des Augenhintergrundes in Zonen (Hübler und Jorch, 2019).....	29
Abbildung 3: ROP Stadium 1 (24) .....	30
Abbildung 4: ROP Stadium 2 (24) .....	31
Abbildung 5: ROP Stadium 3 (24) .....	31
Abbildung 6: ROP Stadium 4 (24) .....	32
Abbildung 7: ROP Stadium 5 (24) .....	32
Abbildung 8 :Plus disease (26) .....	33
Abbildung 9: Spitalstage .....	45
Abbildung 10: Beatmungsformen .....	46
Abbildung 11: O2-Tage.....	47
Abbildung 12: O2-Tage mit $FiO_2 > 0,3$ .....	48
Abbildung 13: Höchste $FiO_2$ .....	48
Abbildung 14: Durchschnittliche $SpO_2$ -Rate.....	49
Abbildung 15: Kinder, die Surfactant erhalten haben (2016/17 vs. 2018/19).....	50
Abbildung 16: Surfactant-Applikationsarten in beiden Kohorten (2016/17 und 2018/19). 51	
Abbildung 17: ROP-Grade .....	52
Abbildung 18: Komplikationen von Frühgeborenen <1500 Gramm während des Aufenthaltes im LKH Graz.....	57
Abbildung 19: Komplikationen bei Kindern mit ROP im Vergleich 2016/17 und 2018/19 .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Bell und Mitarbeiter (6) .....	15
Tabelle 2: IRDS- Grade nach Couchard (1) .....	21
Tabelle 3: Stadien der Hirnblutung beim Frühgeborenen nach L. A. Papile (15).....	22
Tabelle 4: Zoneneinteilung der ROP (Leitlinien, 2008) (23) .....	30
Tabelle 5: Stadieneinteilung der ROP (Hübler und Jorch, 2019) (1) .....	30
Tabelle 6: Stadieneinteilung der Plus disease (Lang, 2015) (21) .....	33
Tabelle 7: Perinatale Daten der 306 Kinder unter 1500 g am LKH Graz im Zeitraum von 2016-2019.....	44
Tabelle 8: Dauer des Aufenthaltes.....	45
Tabelle 9: Beatmungsformen.....	46
Tabelle 10: Sauerstoffgabe .....	47
Tabelle 11: Neonatale Daten der Kohorte 1 (2016/2017) und der Kohorte 2 (2018/2019) aller Kinder mit Geburtsgewicht <1500 Gramm am LKH Graz .....	49
Tabelle 12: Surfactant-Applikation der beiden Kohorten .....	50
Tabelle 13: ROP .....	52
Tabelle 14: Perinatale Daten von Kindern, die im Laufe des Aufenthaltes im LKH Graz an einer ROP erkrankten .....	54
Tabelle 15: Neonatale Daten von Kindern, die im Laufe des Aufenthaltes an einer ROP erkrankten: .....	55
Tabelle 16: Komplikationen von Frühgeborenen <1500 Gramm während des Aufenthaltes im LKH Graz.....	56
Tabelle 17: Komplikationen bei Kindern mit ROP im Vergleich 2016/17 und 2018/19 ....	58
Tabelle 18: Vergleich zwischen gesamter Studienpopulation und an ROP erkrankten Kindern .....	60
Tabelle 19: Vergleich zwischen an ROP erkrankten Kindern und nicht erkrankten Kindern .....	62
Tabelle 20: NeOProM: Vergleich der Trials jeweils zwischen niedrigen und hohen SpO2- Zielwerten – perinatale Daten (34) .....	65
Tabelle 21: NeOProM: Vergleich der Trials mit der Studie am LKH Graz jeweils zwischen niedrigen und hohen SpO2-Zielwerten – Komplikationen (34) .....	65

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Frühgeborene unter 1500 Gramm (very low birth weight – VLBW) entwickeln während ihres Krankenhausaufenthaltes aufgrund ihrer Unreife häufig Komorbiditäten wie Nekrotisierende Enterokolitis (NEK), Early Onset Sepsis (EOS), Late-Onset Sepsis (LOS), Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und Frühgeborenen-Retinopathie (ROP). Besonders Retinopathien werden durch die Höhe und die Dauer der Sauerstoffzufuhr beeinflusst. Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob Unterschiede bezüglich der Morbidität, insbesondere der Frühgeborenen-Retinopathie vor (Sauerstoffsättigungsalarmgrenzen 85-95% mit Zielbereich 88-92%) und nach der Erhöhung der Sättigungsgrenzwerte (Alarmgrenzen 89-95% mit Zielbereich 90-95%), bestehen.

## Studienpopulation und Methoden

Es wurden retrospektiv die Daten aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm herangezogen, die in den Jahren 2016 bis 2019 an der Neonatologie am LKH Graz intensivmedizinisch versorgt wurden, und diese in 2 Gruppen geteilt: 2016/17 (alte Sättigungsgrenzwerte) und 2018/19 (neue Sättigungsgrenzwerte). Folgende perinatale und neonatale Parameter wurden erhoben und verglichen: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Small for Date (Gewicht <10.Perzentile), Geburtsmodus, Mehrlingsschwangerschaften, mütterliches Alter, APGAR-Score, Nabelarterien PH-Wert, Art der Surfactantgabe, Dauer der Sauerstoffgabe, durchschnittliche Sauerstoffsättigung, höchste Sauerstoffzufuhr, Beatmungsform (aufgeteilt in invasiv und nichtinvasiv), Krankenhausaufenthaltsdauer, Nekrotisierende Enterokolitis (NEK), Early-onset Sepsis (EOS) und Late-onset Sepsis (LOS), Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS), Intraventrikuläre Blutungen (IVH/PVH), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und deren Schweregrad sowie Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Bezüglich Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) wurden die Grade der ROP, das Auftreten einer Plus-Disease und die Therapieart erhoben. Die Daten wurden mittels openMedocs ermittelt und mit Microsoft Excel 2019 ausgewertet.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden die Daten von 306 Frühchen erfasst, wobei sich in Kohorte 1 (2016 und 2017) 156 und in Kohorte 2 (2018 und 2019) 150 befanden.

Die perinatalen Daten unterschieden sich lediglich hinsichtlich Mehrlingsgeburten (57 vs. 41,  $p=0,042$ ). In Kohorte 1 wurden mehr Kinder invasiv beatmet, als in Kohorte 2 (61 vs. 44,  $p=0,036$ ). Bezüglich der nichtinvasiven Beatmung bestanden keine Unterschiede. Die Tage mit Sauerstoffbedarf unterschieden sich in den beiden Kohorten nicht, jedoch hatten die Kinder in Kohorte 2 mehr Tage mit einer Sauerstoffzufuhr über 30% ( $p=0,032$ ). Die höchste Sauerstoffrate, die verabreicht wurde, lag durchschnittlich bei 60 bzw. 62%. In Kohorte 2 nahm die LISA-Methode der Surfactantadministration signifikant zu ( $p < 0,001$ ). Hinsichtlich neonataler Morbiditäten hatten die Kinder in Kohorte 2 mehr EOS (29 vs. 42,  $p=0,026$ ) und weniger ROP (65 vs. 26,  $p < 0,001$ ), insbesondere der leichtgradigen ROP (58 vs. 19,  $p < 0,001$ ). Bezüglich der schweren ROP und der Mortalität gab es keine Unterschiede. Die ROP Frühgeborenen hatten trotz längerer und höherer Sauerstoffzufuhr in Kohorte 2 gleich hohe durchschnittliche Sättigungswerte.

## **Schlussfolgerung**

In der Studie wiesen die Frühchen in Kohorte 2 weniger ROP Fälle auf als in Kohorte 1, obwohl die Dauer der Sauerstoffgabe länger und die Sauerstoffzufuhr in Kohorte 2 jeweils höher war. Somit hatte die Erhöhung der Sauerstoffsättigungszielwerte im Gegensatz zu unserer Hypothese keine Erhöhung der ROP-Raten nach sich gezogen. Eine Reduktion der Mortalität konnten wir nicht feststellen.

## **Schlüsselwörter**

Frühgeborene, Morbidität bei Frühgeborenen, Frühgeborenenretinopathie (ROP), Sauerstoffzielsättigung bei Frühgeborenen

## **Abstract**

### **Background**

Due to immaturity premature infants less than 1500 grams (very low birth weight – VLBW) often have comorbidities like necrotizing enterocolitis (NEC), early-onset sepsis (EOS), late-onset sepsis (LOS), infant respiratory distress syndrome (IRDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and retinopathy of prematurity (ROP) during neonatal hospitalization. Especially retinopathies are associated with the amount and duration of oxygen demand (FiO<sub>2</sub>). We aimed to find out if there were differences in terms of the morbidities by comparison two time periods before (SpO<sub>2</sub> alarm limit 85-95% and target range 88-92%) and after the change in oxygen saturation limit values (SpO<sub>2</sub> alarm limit 89-95% and target range 90-95%).

### **Methods**

The data of all VLBW infants who received neonatal intensive medical care at the Division of Neonatology of the Pediatric Department of the Medical University of Graz over the years 2016 to 2019 were collected retrospectively. Infants were divided in 2 groups: Birth during 2016/17 (old saturation limit values) compared with those 2018/19 (new saturation limit values). The following perinatal and neonatal parameter were recorded and compared: gender, gestational age, birth weight, small for date (weight <10th percentile), mode of delivery, multiple pregnancies, maternal age, Apgar score, umbilical artery pH value, type of surfactant administration, duration of oxygen administration, average oxygen saturation, highest oxygen supply, ventilation mode (divided in invasive and non-invasive), length of hospital stay, necrotizing enterocolitis (NEC), early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS), infant respiratory distress syndrome (IRDS), intraventricular hemorrhage (IVH/PVH), periventricular leucomalacia (PVL) including grading (I-IV), and bronchopulmonary dysplasia (BPD). ROP data included grading, the occurrence of plus disease and treatment modality.

### **Results**

A total of 306 premature babies were collected, 156 in cohort 1 (2016 and 2017) and 150 in cohort 2 (2018 und 2019). The perinatal data only differed regarding to multiple births (57 vs. 41, p=0,042). In cohort 1 more children were ventilated invasively than in cohort 2 (61 vs. 44, p=0,036). Non-invasive ventilation there did not differ between groups. The days

with oxygen demand did not differ between the two cohorts, but the babies in cohort 2 had more days with an FiO<sub>2</sub> above 30% (p=0,032). The highest levels of oxygen demand were in between 60 and 62%. In cohort 2 the LISA method of surfactant administration was used more often.

With regard to neonatal morbidities the Children in cohort 2 experienced higher rates of EOS (29 vs. 42, p=0,026) and fewer diagnoses of ROP (65 vs. 26, p <0,001), mainly mild ROP (58 vs. 19, p <0,001). There were no differences regarding rates of severe ROP and mortality. Infants with ROP exhibited the same high mean SpO<sub>2</sub> values in cohort 2 despite longer and duration and higher demands of oxygen supply.

### **Conclusion**

Despite higher limits and targets of SpO<sub>2</sub> infants in cohort 2 had fewer ROP diagnoses compared to infants of cohort 1, although the duration of supplemental oxygen was longer and the amount of oxygen supply was higher in cohort 2.

Thus, in contrast to our hypothesis, changing the oxygen saturation limits to higher values did not result in an increase of ROP rates, furthermore, we did not observe a reduction in mortality rate.

### **Keywords**

Preterm infant, morbidity in preterm infants, Retinopathy of prematurity (ROP), Oxygen saturation targets and alarm Limits

# 1 Einleitung

## 1.1 Frühgeborene

### Definition

Als Frühgeborene bezeichnet man Neugeborene, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ( $\leq 36 + 6$  SSW) bzw. nach einer Schwangerschaftsdauer von unter 259 Tagen, gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Periode, auf die Welt kommen. Laut der WHO ist auch eine gewichtsbezogene Einteilung möglich, bei der Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 Gramm als Frühgeborene bezeichnet werden und damit ein niedriges Geburtsgewicht bzw. low birth weight (LBW) aufweisen. Von einem sehr niedrigem Geburtsgewicht bzw. very low birth weight (VLBW) spricht man bei unter 1500g und bei unter 1000 Gramm handelt es sich um extrem niedriges Geburtsgewicht bzw. extremely low birth weight (ELBW). (1,2)

In dieser Arbeit geht es um Frühgeborene, die ein Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm haben, also VLBW bzw. ELBW Infants.

### Häufigkeit

In den Jahren 2016 und 2017 waren 7,7 % aller Geburten in Österreich Frühgeburten und 6,4% hatten ein Geburtsgewicht von unter 2500 Gramm. Im Jahr 2018 wurden 7,3% aller Kinder zu früh geboren, 2019 waren es 7,4%. In diesen beiden Jahren wogen jeweils 6,2% der Lebendgeborenen bei der Geburt unter 2500 Gramm. Ca. 1% kamen mit einem Gewicht von unter 1500 Gramm auf die Welt. (3)

### Ätiologie

Die wirkliche Ursache einer Frühgeburt ist bis heute weitestgehend unverstanden und setzt sich vermutlich aus mehreren Faktoren zusammen. Die genetische Komponente spielt dabei eine Rolle, aber auch soziale Einflussfaktoren und mütterlicher Stress werden als mögliche Ursachen für Frühgeburlichkeit und ihre Komplikationen angeführt. Zu den Risikofaktoren von Seiten der Mutter zählen hier das Alter (unter 20 bzw. über 40 Jahre), körperlicher Stress, Nikotinabusus, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sowie vorangegangene Frühgeburten. Als Auslöser für vorzeitige Wehen wurden auch Infektionen der uteroplazentaren Einheit beschrieben. Außerdem treten Frühgeburten gehäuft in Zusammenhang mit Mehrlingsschwangerschaften und Fehlbildungen auf. (1,2)

## **1.2 Komplikationen bei Frühgeborenen**

Durch die Fortschritte in der perinatalen sowie neonatalen Medizin überleben heutzutage vermehrt sehr unreife Frühgeborene. Unreifere Kinder bedeuten aber auch mehr Komplikationen. Die hier beschriebenen Erkrankungen treten mit abnehmender Schwangerschaftsdauer häufiger und schwerer auf. Frühgeborene haben meist einen schwereren Verlauf und eine höhere Morbiditäts- sowie Mortalitätsrate als reife Kinder. (4,5)

### **1.2.1 Nekrotisierende Enterokolitis**

Die NEK ist eine transmurale nekrotisierende Entzündung der Darmwand des Frühgeborenen bzw. Neugeborenen. Sie betrifft fast ausschließlich Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm bzw. Neugeborene mit verminderter Darmdurchblutung. (1,4)

#### **Ätiologie und Pathogenese**

Die Pathogenese ist bis jetzt noch unklar. Bekannt sind Risikofaktoren, wie Perfusionsstörungen der Darmwand aufgrund eines hypovolämischen Schocks, Hypotension, Herzvitien mit Linksobstruktion, Polyglobulie und Hypoxämie. In mehreren randomisierten Studien wurde ein höheres NEK Risiko bei niedrigen Sauerstoffsättigungsgrenzen von 85-89% erkannt. Auch eine zu rasche Nahrungssteigerung oder Medikamente können die Entwicklung einer NEK fördern. Ein früher enteraler Nahrungsaufbau, vor allem mit Muttermilch, kann das Risiko einer NEK jedoch senken. Die prophylaktische Gabe von Probiotika wird laut Leitlinien der AWMF empfohlen, jedoch werden Dosis, Dauer und Typ der Probiotika in multiplen Studien diskutiert und sind noch unklar. (4,6)

#### **Klinik**

Die Kardinalsymptome sind ein gespanntes Abdomen mit fehlender Peristaltik sowie erweiterte Darmschlingen, die durch die Bauchdecke sichtbar sind. Auf der vorgewölbten Bauchdecke kann außerdem eine vermehrte Venenzeichnung sichtbar sein. Weitere Symptome sind Obstipation, Nahrungsunverträglichkeit, eventuell Erbrechen oder gallig-blutige Magenreste sowie blutiger Stuhl. Als Zeichen der septischen Infektion können die Frühchen eine grau-blaue und/oder marmorierte Haut, eine verlängerte

Rekapillarisationszeit von über 2-3 Sekunden, eine Temperaturlabilität sowie Störungen der Atmung, wie Dyspnoe, Tachypnoe und Apnoen, aufweisen. Dazu zählen auch Tachykardie, Blutdruckabfall, muskuläre Hypotonie, Azidose und Lethargie. Abdominelle Abwehrspannung, Schmerzen bei der Palpation sowie Rötung der Flanken werden als Spätsymptome bezeichnet und deuten häufig auf eine Perforation des Darms hin. (1,4,6)

### **Klassifikation/ Stadieneinteilung**

Der Schweregrad der NEK kann nach den Kriterien von Bell eingeteilt werden (siehe Tabelle1). (6)

**Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Bell und Mitarbeiter (6)**

<b>Stadium</b>	<b>Systemische Zeichen</b>	<b>Gastrointestinale Zeichen</b>	<b>Radiologische Zeichen</b>
<b>Ia Verdachtsdiagnose NEK</b>	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, Erbrechen, okkulte rektale Blutungen, geringgradige abdominelle Distention	Normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
<b>Ib Verdachtsdiagnose NEK</b>	Wie Ia	Blutige Stühle	Wie Ia
<b>IIa definitive NEK wenig krank</b>	Wie Ia	zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen	zusätzlich: Pneumatisches intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten Darmschlingen
<b>IIb mäßig krank</b>	zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: eventuell geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistent im rechten Unterbauch	zusätzlich: portalvenöses Gas, evtl. Aszites

<b>IIIa</b> <b>fortgeschrittene</b> <b>NEK</b> <b>schwer krank,</b> <b>Darm intakt</b>	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätzlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distention und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: definitiv Aszitis
<b>IIIb</b> <b>fortgeschrittene</b> <b>NEK</b> <b>schwer krank,</b> <b>Darm perforiert</b>	Wie IIIa	Wie IIIa	zusätzlich: Pneumoperitoneum

### Diagnostik

Es sollte kontinuierlich die Klinik sowie das Blutbild, CRP, Laktat, Blutkultur und Gerinnung kontrolliert werden. Im Labor kommt es zuerst zu einer Linksverschiebung und einer IL6-Erhöhung. Später können Leukopenie oder Leukozytose, Thrombozytopenie und CRP-Anstieg nachgewiesen werden. Eine Verbrauchskoagulopathie sollte ausgeschlossen werden. Eine metabolische Azidose bzw. Laktaterhöhung könnte auf eine Kreislaufzentralisation oder Darmminderperfusion hinweisen. Die septische Infektion wird durch Blutkulturen bestätigt, spezifischen Erreger sind dafür nicht erforderlich. Die Röntgenaufnahme des Abdomens in Rückenlage (a.p.) sollte bei Verdacht auf eine NEK immer durchgeführt werden. In den Aufnahmen können geblähte Darmschlingen, verdickte Darmwände sowie stehende oder fixierte Darmschlingen zu sehen sein. Perlschnurartig angeordnete Luftbläschen in den Darmwänden oder Luft im Pfortadersystem sind beweisend für eine NEK. Als „Football Sign“ bezeichnet man freie abdominelle Luft, die in Rückenlage im Röntgen sichtbar wird. Verdächtig ist auch ein radiologisch „luftleeres“ Abdomen. Möglich wäre auch eine Röntgenaufnahme von der linken Seite, sowie ein sonografischer Nachweis von „fließenden Gasblasen“ im Pfortadersystem. (1,6)

## **Therapie**

Die Therapie hängt von der Schwere der Erkrankung ab und sollte bei Verdacht auf eine NEK so schnell als möglich begonnen werden. Es erfolgt eine konservative Behandlung mit Nahrungskarenz und eventuell parenteraler Medikamentengabe. Die dünne Ernährungssonde wird durch eine großlumige Magenablaufsonde ersetzt und Flüssigkeits-, Glukose- und Elektrolytzufuhr werden über diese fortgeführt, um einen erheblichen Flüssigkeitsverlust durch den Darm zu verhindern. Eine energische Volumentherapie mit Ringer-Lösung wird bei Hinweisen auf eine Kreislaufzentralisation verabreicht. Symptomatisch sollte zeitnah auch eine Schmerztherapie veranlasst werden. Reicht dies nicht aus, muss eine Katecholamintherapie mit Dobutamin oder Noradrenalin erfolgen. Zusätzlich wird nach Blutentnahme für Labordiagnostik und Blutkulturen mit einer breiten antibiotischen Kombinationstherapie begonnen. Bei Apnoen, zunehmendem Sauerstoffbedarf oder ansteigendem pCO<sub>2</sub> sollte anstelle einer pharyngealen oder Maskenbeatmung eine frühzeitige Intubation und künstliche Beatmung angestrebt werden, um eine Magenblähung zu verhindern. Ab Stadium 2 bzw. definitiver NEK oder Ileussyndromatik sollte ein Kinderchirurg miteinbezogen werden, um rechtzeitig eine Operationsindikation stellen zu können. Die absolute Indikation für eine Operation ist eine intestinale Perforation. Relative Indikationen wären Gas im Pfortadersystem, ausgedehnte Pneumosis intestinalis, ausbleibende Besserung unter konservativer Therapie, über 24 Stunden persistierende Darmschlingen in der Röntgenaufnahme des Abdomens oder ein palpabler Bauchtumor. Dabei wird zwischen Peritonealdrainage und Laparotomie unterschieden. Letzteres bedeutet meist Resektion des abgestorbenen Gewebes sowie Stomaanlage. (1,6,7)

### **1.2.2 Sepsis**

Die Neugeborenenensepsis ist eine disseminierte mikrobielle Erkrankung, die durch die klinischen Symptome einer systemischen Infektion und den kulturellen Nachweis pathologischer Erreger in der Blutkultur, einer Septikämie, charakterisiert ist. Die systemische Reaktion, welche als SIRS (=Systemic Inflammatory Response Syndrome) bezeichnet wird, kann sich zu einer manifesten Sepsis entwickeln, die mit akuter Organdysfunktion, verminderter Organperfusion sowie Blutdruckabfall einhergeht. (7)

### **Early-Onset-Sepsis (EOS)**

Von einer Early-Onset-Sepsis spricht man, wenn eine Bakteriämie innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt nachgewiesen werden kann, wobei in 80% der Fälle die Symptomatik in den ersten 6 Stunden auftritt. Man geht hier von einer vertikalen Übertragung aus. Das heißt die Erreger werden von der Mutter auf das Kind übertragen. Bei der EOS spielen vor allem geburtshilfliche Risikofaktoren, wie vorzeitiger Blasensprung, Temperaturerhöhung der Mutter und Wehen vor der 37. SSW, eine Rolle. Dabei kommt es durch das Aufsteigen vaginaler Erreger zu einer aufsteigenden Infektion des Fruchtwassers. Im Rahmen einer mütterlichen Bakteriämie kann das Neugeborene auch bereits in utero infiziert werden und es kommt zu einer absteigenden Infektion. Die häufigsten Erreger, die bei Frühchen unter 1500 Gramm nachgewiesen werden, sind E.coli und Streptokokken der Gruppe B, seltener sind Haemophilus influenza, CoNS, Listerien, Candida, Enterobakterien und Anaerobier. (1,7–9)

### **Late-Onset-Sepsis (LOS)**

Eine Late-Onset-Sepsis tritt erst nach über 72 Stunden bzw. bei Streptokokken nach 7 Tagen auf und kann sowohl vertikal als auch horizontal, also postnatal, übertragen werden. Risikofaktoren, die eine LOS verursachen können, sind vor allem mangelhafte Stationshygiene sowie Kontamination von Inkubatoren und anderen Gegenständen in der Nähe der Neugeborenen. Auch intensivmedizinische Maßnahmen, wie endotracheale Intubation, maschinelle Beatmung und zentrale Katheter, begünstigen eine LOS. (7,9)

### **Klinik**

Ein wichtiger Hinweis auf eine systemische Infektion ist das „schlechte Aussehen“ des Neugeborenen, welches von Krankenschwestern und ÄrztInnen oft beobachtet wird. Temperaturinstabilität, wie Hyper- bzw. Hypothermie und Atmungsstörungen, wie Tachypnoe, Dyspnoe oder Apnoe, sind wesentliche Symptome der neonatalen Sepsis. Auch gastrointestinale Symptome, wie Trinkschwäche, Erbrechen und abdominelle Distension, können darauf hinweisen. Zusätzlich können grau-marmoriertes Hautkolorit, Hyperexzitabilität, Hypotonie, Apathie und zerebrale Krampfanfälle auftreten. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu Petechien, verstärkter Blutungsneigung, Hypotension bis hin zum septischen Schock kommen. (7,9)

## **Diagnostik**

Der Erregernachweis kann mittels Blutkulturen, gegebenenfalls Liquorkulturen, Urinstatus bzw. -kultur, Haut- und Schleimhautabstrichen sowie Untersuchungen von Magensekret erfolgen. Entzündungsparameter wie die Gesamtzahl der Leukozyten am 1. Lebenstag (Leukozyten  $< 10.000$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$ ), der I/T-Quotient (immature/total neutrophil ratio d.h. Gesamtzahl aller unreifen Granulozyten/Gesamtzahl aller Granulozyten  $> 0,2$ ) oder eine Thrombozytopenie können als Warnzeichen einer Infektion angesehen werden. Erhöhte Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Interleukin-6 (IL-6) weisen ebenfalls auf eine Entzündung hin. Anhand dieser Parameter kann, zusammen mit geburtshilflichen Risikofaktoren, klinischen Zeichen und dem Erregernachweis, eine Sepsis diagnostiziert werden. (7)

## **Therapie**

Nach der Diagnostik sollte unverzüglich mit einer intravenösen antibiotischen Therapie begonnen werden. Dabei wird empfohlen, mithilfe einer Kombination von Antibiotika, sowohl grampositive Kokken als auch gramnegative Enterobakterien abzudecken. Zusätzlich sollten bei einer EOS auch Listerien behandelt werden. Die Behandlung sollte 10 bis 14 Tage dauern und eine Supportivtherapie sämtlicher im Verlauf der Sepsis auftretenden Funktionsstörungen beinhalten. (1,7)

### **1.2.3 IRDS (Infant respiratory distress syndrome)**

Das IRDS ist durch einen primären Surfactantmangel in einer anatomisch unreifen Lunge gekennzeichnet. Dies betrifft vor allem sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 34 Wochen. Von diesen Frühchen erkranken 50-60% an einem Atemnotsyndrom, wobei die Inzidenz mit der Unreife steigt.

Eine verminderte Produktion von Surfactant kann aber nicht nur durch die Unreife der Kinder, sondern auch durch intrauterine Komplikationen, wie Wachstumsretardierung mit Hypoxie und Azidose, mütterliche diabetische Grunderkrankung, sowie postnatal durch einen gestörten Gasaustausch, Hypothermie und eine pulmonale Hämorrhagie entstehen. (4)

## **Pathogenese und Pathophysiologie**

Surfactant besteht aus Phospholipiden (z.B. Lecithin) und spezifischen Proteinen, die die Innenflächen der Gasaustauschräume auskleiden, die Oberflächenspannung herabsetzen und somit zur Stabilität der Alveolen beitragen. So können die einzelnen Gasaustauscheinheiten

belüftet und die Lunge am Ende der Expiration offengehalten werden. Surfactant wird ca. ab der 22. SSW gebildet und erreicht in etwa ab der 36. SSW physiologische Konzentrationen. Durch einen Mangel an Surfactant kommt es zu einer Störung des Gasaustausches mit Hypoxie und respiratorischer Azidose. In weiterer Folge kann eine pulmonale Hypertension entstehen und die Sauerstoffaufnahme sich weiter verschlechtern, wodurch eine Gewebshypoxie entsteht. Zusätzlich liegt eine erhöhte Permeabilität der unreifen alveolokapillären Membran vor, durch die Bestandteile des Plasmas, die Surfactant inhibieren, einströmen können. Dadurch kommt es zu einer noch stärker eingeschränkten Surfactant-Aktivität, im Sinne eines Circulus vitiosus. (1,4,7)

### **Klinik**

Typische Zeichen eines Atemnotsyndroms sind Tachypnoe mit einer Atemfrequenz von über 60 Atemzüge pro Minute, meist kombiniert mit einer Dyspnoe. Dabei kann es zu jugulären, interkostalen sowie subkostalen Retraktionen kommen, die durch die Instabilität des Thorax bedingt sind. Außerdem werden Nasenflügeln und ein expiratorisches Stöhnen, auch als „Grunting“ bezeichnet, beschrieben. Bei der klinischen Untersuchung ist meist ein abgeschwächtes Atemgeräusch auskultierbar. Durch Mikrozirkulationsstörungen kann die Haut blass-grau erscheinen, eventuell liegt bei insuffizienter Behandlung eine Zyanose vor. (1,4,7,10)

### **Diagnostik**

Bei Verdacht auf ein Atemnotsyndrom sollte eine Röntgenaufnahme des Thorax veranlasst werden. Dadurch ist eine Beschreibung der Schwere des IRDS nach den 4 Graden nach Couchard möglich (siehe Tabelle 2). Zusätzlich zum Schweregrad können durch die Röntgenaufnahme pulmonale und anderen Fehlbildungen beurteilt werden. Bei intubierten Kindern können so auch die Lage des trachealen Tubus kontrolliert und eventuelle Lungenschädigungen diagnostiziert werden. (1)

**Tabelle 2: IRDS- Grade nach Couchard (1)**

<b>Grad</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I</b>	verminderte Strahlentransparenz der Lunge mit bilateralem retikulo-granulärem Muster
<b>II</b>	entsprechend Grad I, jedoch mit positivem Aerobronchogramm, über den Herzschatten reichend, bei abgrenzbaren Herz- und Zwerchfellstrukturen
<b>III</b>	entsprechend Grad II, jedoch uni- oder bilaterale Auslöschung der kardiopulmonalen Begrenzung
<b>IV</b>	weiße Lunge als Zeichen der kompletten Atelektase, „Wet lung“

### **Therapie**

Als pränatale Prävention wurde in Studien Schwangeren bei drohender Frühgeburt Kortikosteroide intramuskulär appliziert, wodurch die Häufigkeit als auch der Schweregrad des Atemnotsyndroms vermindert werden konnte. Betamethason bzw. Dexamethason beschleunigen die Surfactantsynthese und die anatomische Lungenreifung und reduzieren weitere Komplikationen der Frühgeburtlichkeit. (1,11)

Postnatal werden die Frühchen mit Sauerstoff versorgt und gegebenenfalls mit einer Atemhilfe wie CPAP unterstützt. Bei Erfolglosigkeit muss das Neugeborene intubiert und maschinell beatmet werden. Außerdem sollte bei Zeichen eines IRDS Surfactant verabreicht werden, wobei hier vor allem das lipophile Surfactant-Protein B und das Protein C ihre Wirkung zeigen. Die Applikation kann mittels LISA, INSURE oder per Intubation erfolgen. Beim spontan atmenden Kind wird mittels LISA-Methode Surfactant durch eine dünne Sonde verabreicht. Bei der INSURE-Methode wird Surfactant über einen intratrachealen Tubus verabreicht, anschließend wird wieder extubiert. In weiterer Folge werden die Kinder mittels CPAP oder anderen nicht-invasiven Atemhilfen unterstützt. Bei intubationspflichtigen Kindern wird Surfactant über den Endotrachealtubus, mit dem das Kind weiter beatmet wird, appliziert. Dabei sollten pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> sowie Blutdruck beim Neugeborenen engmaschig überwacht werden. (1,4,10,12)

## 1.2.4 Intrakranielle Hirnblutungen des Frühgeborenen

Die intraventrikuläre Blutung ist die häufigste Hirnblutung bei Frühgeborenen und entsteht in den ersten Tagen nach der Geburt. Sie kommt bei 10-20% der Kinder, die vor der 32. SSW auf die Welt kommen, vor. (7,13)

### Pathophysiologie

Die typische Hirnblutung des Frühgeborenen entsteht zwischen Thalamus und Nucleus caudatus, der sogenannten germinalen Matrix. Von dieser subventrikulär gelegenen Zone wandern ab der 10.-20. Gestationswoche zerebrale Neuroblasten auf die Hirnoberfläche aus, nach der 20. Woche folgen ihnen die Glioblasten. Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer nimmt das zellreiche und gut vaskularisierte Gewebe an Ausdehnung ab, bis es in der 34.-36. SSW zu einer Involution kommt. Entsteht in diesem Bereich eine Ischämie, resultiert daraus eine Gefäßwandschädigung mit der Folge einer vermehrten Blutungsneigung. Die Blutung kann subependymal begrenzt sein oder sich in das Ventrikelsystem ausdehnen. (7,14)

Die Einteilung in Stadien einer intraventrikulären Blutung wird in Tabelle 3 beschrieben.

**Tabelle 3: Stadien der Hirnblutung beim Frühgeborenen nach L. A. Papile (15)**

Stadium	Symptomatik
0	Kein Hinweis auf IVH
I	Isolierte Blutung in die germinale Matrix = subependymale Blutung
II	Intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation
III	Intraventrikuläre Blutung mit akuter Ventrikeldilatation
IV	Intraventrikuläre und intraparenchymatöse Blutung

### Pathogenese

Für die Entstehung einer Hirnblutung sind vor allem die Unreife des vaskulären Gefäßnetzes von Bedeutung. Postnatale Faktoren sind Hypo- und Hypertension, bei welchen eine gesteigerte Vulnerabilität der Mikrovaskulatur im Bereich der germinalen Matrix vorliegt. Andere postnatale Faktoren sind Hypoxie, Ischämie, Azidose, PDA, Sepsis, Gerinnungsstörungen, Volumenexpansion sowie maschinelle Beatmung. Das Risiko für eine Hirnblutung steigt bei beatmeten Kindern insbesondere dann, wenn diese einen Pneumothorax entwickeln. Perinatale Faktoren sind primär Zytokinexposition bei

Chorioamnionitis und intrauterine Hypoxie. Auch eine gestörte Perfusion sowie ein erhöhter Druck in der Vena terminalis, die innerhalb der germinalen Matrix verläuft, sind hier von Bedeutung. (7)

### **Klinik**

Bei schweren intraventrikulären Blutungen (Grad 3 und 4) kommt es bei Frühchen zu Symptomen, wie plötzliche Änderung der Hautperfusion, wie blass-grauem oder marmoriertem Hautkolorit, und verzögerter Kapillarfüllungszeit. Auch plötzliche Änderungen des respiratorischen Status mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, Apnoen oder erhöhtem Bedarf an Ventilation können bei beatmeten Kindern vorkommen. Weitere klinische Symptome, die bei einer IVH auftreten können, sind Blutdruck- sowie Temperaturinstabilität, Krampfanfälle, Abfall von Hämoglobin bzw. Hämatokrit, muskuläre Hypotonie und Hypomotorik. Bei massiven Blutungen kann außerdem eine gespannte Fontanelle vorliegen. Durch den Blutverlust kann es bis zum hämorrhagischen Schock mit Zentralisierung, Tachykardie und Hyperglykämie kommen. (7,13)

### **Diagnose**

Goldstandard bei der IVH-Diagnostik ist die zerebrale Sonographie, da damit auch kleinere asymptomatische intraventrikuläre Blutungen nachgewiesen werden können. Anfangs stellt sich die Blutung in der Sonographie echodicht dar, später wird sie zunehmend echoärmer, bis sie sich nicht mehr darstellen lässt. (7,13)

### **Therapie und Verlauf**

Als präventive Maßnahmen werden eine pränatale Behandlung mit Glukokortikoiden und ein spätes Abnabeln der Kinder empfohlen. Symptomatisch steht die Stabilisierung der Kreislauffunktion, Hirnperfusion und Beatmungssituation im Vordergrund sowie das Vermeiden von Fluktuationen der Organdurchblutung. Eine kausale Therapie gibt es jedoch noch nicht. Eine externe Drainage, gegebenenfalls eine Spülung und die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts, können bei einem posthämorrhagischen Hydrozephalus nötig sein. Dieser kann bei massiven Blutungen ab Grad 3 entstehen. Bei Erreichen des 4. Grades kommt es meist zum Gewebsuntergang in der weißen Substanz und es zeigt sich dort nach einigen Wochen eine lokale Porenzephalie. Folglich kommt es dabei zu einer Zerebralparese, eine umschriebene Bewegungsstörung. (7,13)

### **1.2.5 Periventrikuläre Leukomalazie**

Die periventrikuläre Leukomalazie ist die häufigste Form der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung bei Neugeborenen und betrifft vor allem Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28-30 Wochen. Sie ist durch eine fokale Nekrose sowie einer diffusen Läsion der umgebenden weißen Substanz charakterisiert. (1,7,13)

#### **Pathogenese**

Die multifaktorielle Entstehung der PVL wird von den anatomischen Voraussetzungen, einer vermehrten Vulnerabilität der weißen Substanz sowie von Faktoren, die zu einer zerebralen Ischämie führen, beeinflusst. Dabei wird zwischen pränatalen, perinatalen und postnatalen Ursachen unterschieden. Beeinträchtigungen der Zirkulation aufgrund maternaler Blutungen während der Schwangerschaft, Plazentalösung oder Komplikationen bei Mehrlingsschwangerschaft, zählen zu den pränatalen und perinatalen Ursachen. Häufig kommt die PVL auch mit anderen Infektionen (z.B. Chorioamnionitis) vor, wobei die Frühchen, bis auf erhöhte Serumkonzentrationen von TNF  $\alpha$  und Interleukin-6, meistens keine Infektionssymptome zeigen. Sonographisch zeigt sich dabei eine periventrikuläre Echogenität, die symmetrisch die Seitenventrikel umgibt und sich im weiteren Verlauf zu 2 bis 3 cm großen Zysten entwickeln. Postnatal können schwere kardiorespiratorische Beeinträchtigungen, wie ein persistierender Ductus arteriosus, Blutdruckabfälle im Rahmen einer Sepsis, oder eine zerebrale Hirnminderdurchblutung, zu einer PVL führen. Hier sind die periventrikulären Echoverdichtungen erst später in der zerebralen Sonographie nachzuweisen. Im letzten Stadium lassen sich Atrophien der Hemisphären und Dilatation der Seitenventrikel im Ultraschall darstellen. (1,7)

#### **Klinik und Folgen**

Die Frühchen mit PVL, die durch eine prä- oder perinatale Ursache entstanden ist, sind in den meisten Fällen asymptomatisch. Bei massiven Befunden können jedoch muskuläre Hypotonie und Hypomotorik auftreten. Spätfolgen sind von der Lokalisation abhängig, betreffen aber vorwiegend die unteren Extremitäten. Dies kann zu einer spastischen Diplegie führen. Beeinträchtigung der Funktion der oberen Extremitäten und des Intellekts werden nur bei ausgedehnten Befunden beobachtet. (7)

## **Prävention und Therapie**

Bei postnatal entstandenen Läsionen ist eine Prävention nur bedingt durch Vermeidung der Hyperventilation sowie der Therapie einer Hypotension, eines PDA oder schwerer Apnoen möglich. Eine kausale Prävention sowie Therapie sind noch nicht bekannt. Studien konnten jedoch eine Senkung der Rate der zystischen PVL durch die Applikation von Bexamethason an die Mutter erkennen. (7,16)

### **1.2.6 Bronchopulmonale Dysplasie**

Laut National Institutes of Health (NIH) ist die „klassische BPD“ derzeit als eine chronische Lungenerkrankung definiert, die alle Kinder unter der 32. SSW betrifft, die für mehr als 28 Lebenstage eine Sauerstoffsupplementation benötigen. Dabei müssen die Kinder eine FiO<sub>2</sub> von über 0,21 für mehr als 12 Stunden pro Tag verabreicht bekommen. Sollten sich Symptome vor dem 28. Lebenstag zeigen, wird laut NIH von einer „sich entwickelnden BPD“ gesprochen. Eingeteilt wird sie in eine leichte BPD (keine Sauerstoffsupplementation), milde BPD (FiO<sub>2</sub> zwischen 0,22 und 0,3) und schwere BPD (FiO<sub>2</sub> >0,3 bzw. Notwendigkeit der Beatmung aus pulmonaler Indikation). (1,17)

### **Pathogenese**

Der wichtigste Auslöser für die Entstehung einer BPD ist, neben einer unreifen Lunge, die maschinelle Beatmung. Der Beatmungsdruck sowie ein zu hohes Atemzugsvolumen verursachen eine Schädigung der Lunge und führen zu einem Volutrauma. Dies ist besonders ausgeprägt, wenn die Alveolen aufgrund von unzureichendem Residualvolumen endexpiratorisch kollabieren, in der Inspiration wieder geöffnet werden müssen und ein sogenanntes Atelektotrauma entsteht. Neben dem physikalischen Trauma durch die maschinelle Beatmung spielt für die Entwicklung einer BPD auch eine erhöhte Sauerstoffzufuhr eine große Rolle. Da bei den Frühchen eine reduzierte Kapazität besteht, die damit assoziierten Sauerstoffradikale zu binden, kommt es zur Schädigung der unreifen Lunge. Weitere Risiken sind prä- und postnatale Infektionen, wobei es zu einer verminderten Alveolenbildung und einer Rarefizierung des pulmonalen Gefäßbetts kommt. Klinische Studien, wie z.B. von Biniwale und Ehrenkranz, haben einen Zusammenhang zwischen unzureichender Kalorien- bzw. Proteinzufuhr sowie einer übermäßigen Flüssigkeitszufuhr und der Entwicklung einer BPD gezeigt. Auch genetische Faktoren können einen Einfluss haben. (1,4,18)

## **Klinik**

Bei Kindern mit einer BPD ist meist eine lange maschinelle Beatmung nötig, wobei sich eine Entwöhnung meist schwierig gestaltet. Nach der Extubation kommt es zu einer persistierenden Atemnot mit anhaltendem Sauerstoffbedarf, sternalen und kostalen Einziehungen sowie einer Tachypnoe. Die Frühchen neigen zu kardiopulmonaler Instabilität und häufigen O<sub>2</sub>-Sättigungsabfällen und Bradykardien. Später weisen Frühgeborene mit BPD eine erhöhte pulmonale Morbidität auf, wie zum Beispiel Asthma und überreagible Atemwege. Auch mit einer verminderten Residualkapazität sowie häufigen pulmonalen Infektionen ist in den ersten beiden Lebensjahren zu rechnen. Außerdem besteht bei diesen Kindern ein erhöhtes Risiko im Erwachsenenalter an COPD oder pulmonaler Hypertonie zu erkranken. Neben den pulmonalen Problemen zeigten Frühchen mit BPD auch vermehrt entwicklungsneurologische Defizite, Cerebralpareesen sowie Seh- und Hörstörungen. Auch psychologische Probleme konnten nachgewiesen werden. (1,4,7)

## **Diagnostik**

Klinisch wird der Schweregrad einer BPD durch den Bedarf an Sauerstoff sowie die nötige Beatmung zu bestimmten Zeitpunkten definiert. Im Thorax-Röntgen zeigen sich fibrotisch verdichtete Stellen oder auch atelektatische Areale sowie überblähte Bereiche. (4,7)

## **Prävention und Therapie**

Da die BPD eine Erkrankung der unreifen Lunge ist, dienen alle präventiven Maßnahmen, die eine Frühgeburt verhindern, auch der BPD-Prävention. Dazu zählen die pränatale Steroidbehandlung sowie die frühzeitige Surfactanttherapie bei Atemnotsyndrom und die Behandlung eines klinisch relevanten persistierenden Ductus arteriosus. Eine maschinelle Beatmung wäre nach Möglichkeit zu vermeiden. Ist diese notwendig, sollte die niedrigstmögliche Beatmungsunterstützung und Sauerstoffgabe zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Gasaustausches verwendet werden. Außerdem wäre eine ausreichende Ernährung sowie Versorgung mit Spurenelementen und Vitaminen zu gewährleisten, eine Flüssigkeitsüberladung jedoch zu vermeiden. Während des stationären Aufenthaltes kann die Applikation von Koffein durch Verbesserung der Lungenmechanik sowie der diuretischen Wirkung zur Senkung der BPD-Rate führen. Sowohl die postnatale Applikation von Steroiden mit Dexamethason als auch die Gabe von inhalativen Kortikosteroiden bei etablierter BPD haben in der Therapie einen Stellenwert. Außerdem sollte bei schweren

Verläufen Sauerstoff hoch dosiert ( $SO_2 > 92\%$ ,  $pO_2 > 55 \text{ mmHg}$ ) verabreicht werden, um eine pulmonale Hypertonie zu vermeiden und ein angemessenes Gewicht zu erreichen. (7)

### **1.2.7 Retinopathia praematurorum (ROP)**

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine vasoproliferative Erkrankung der Retina. Sie kommt vor allem bei Kindern vor, die vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen bzw. ein Geburtsgewicht von 1800 Gramm und weniger aufweisen. (19,20) Die Inzidenz liegt bei extrem frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm zwischen 27-40%. Aufgrund der verbesserten Neonatalmedizin können zwar immer unreifere Kinder versorgt werden, doch nimmt durch die Unreife auch das Risiko für eine Frühgeborenenretinopathie zu. (21) Sie ist eine wesentliche Ursache für Erblindung, die vor allem im Zusammenhang mit einer exzessiven Applikation von Sauerstoff beobachtet werden konnte. (1)

#### **Risikofaktoren**

Die generelle Unreife der Frühgeborenen und die inadäquate Gabe von Sauerstoff erhöhen das Risiko für die Ausbildung einer ROP. Sowohl die Dauer der Sauerstoffgabe als auch die unphysiologisch hohen Sauerstoffkonzentrationen spielen dabei eine Rolle. (7,22)

Weitere wichtige Risikofaktoren sind das niedrige Geburtsgewicht sowie das geringe Gestationsalter. Auch das Auftreten von Erkrankungen, wie Sepsis, Anämie, chronische Lungenerkrankungen oder intraventrikuläre Blutungen, spielen eine Rolle. (19)

#### **In dieser Diplomarbeit wurden folgende Risikofaktoren ausgewertet:**

- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Small for gestational age
- Mehrlingsschwangerschaft
- Apgar Score (nach einer Minute, fünf und zehn Minuten)
- Beatmungsform (invasiv und nichtinvasiv)
- Surfactantgabe (mittels INSURE, LISA und Intubation)
- Dauer Sauerstoffgabe
- Dauer der Sauerstoffgabe mit einem  $FiO_2 > 30\%$
- Höchste Sauerstoffzufuhr
- Idiopathisches Atemnotsyndrom (IRDS)

- Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)
- Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und Periventrikuläre Hämorrhagie (PVH)
- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)
- Sepsis (EOS und LOS)

### **Pathogenese**

Die Retinopathie der Frühgeborenen läuft in zwei Phasen ab. In der ersten Phase kommt es zu vermindertem Gefäßwachstum, in der zweiten Phase zu aktiver Angiogenese. Die erste Phase beginnt nach der Geburt mit einer relativen Hyperoxie. Im 3. Trimenon liegt der arterielle Sauerstoffpartialdruck normalerweise bei ca. 30 mmHg. Bei Frühgeborenen kommt es jedoch nach der Geburt und dem Einsetzen der Lungenatmung auch ohne explizite Sauerstoffgabe zu einem hohen arteriellen Sauerstoffpartialdruck, der zwischen 60 und 100 mmHg liegen kann. (21) Durch die Gabe von hohen Sauerstoffkonzentrationen wird die relative Hyperoxie der Netzhaut zusätzlich gefördert. (7) Dadurch wird der Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), der für die Gefäßentwicklung der Retina verantwortlich ist, herabreguliert und somit das Gefäßwachstum gehemmt. Es kommt zu einer retinalen Vasoobliteration und zunehmendem Wachstum der neuralen Strukturen. Der metabolische Bedarf der Retina steigt an und es kommt zur relativen Gewebeshypoxie. Die oben genannten Risikofaktoren können zusätzlich zu einer Minderperfusion der Netzhaut beitragen. Als Reaktion auf den Sauerstoffmangel in der Netzhaut, der vermutlich durch einen erhöhten metabolischen Bedarf der ausreifenden Netzhaut entsteht, kommt es in der zweiten Phase zu einer massiven Überproduktion von VEGF und anderen angiogenetischen Faktoren. Es entsteht eine abnorme Neovaskularisierung von retinalen Gefäßen, die funduskopisch entlang der Vaskularisationsgrenze erst ca. in der 32.-34. postmenstruellen Woche nachweisbar ist. Entlang dieser Grenze wachsen die Blutgefäße nicht organisiert im Niveau der Netzhaut weiter in die Peripherie, sondern allmählich in den Glaskörper ein. Da auch eine vermehrte Permeabilität besteht, kommt es bei knapp 60% zu einer Ödembildung, selten auch zu Blutungen. In schweren Fällen kann eine teilweise oder vollständige Netzhautablösung (Traktionsamotio der Retina) die Folge sein. (19,21)

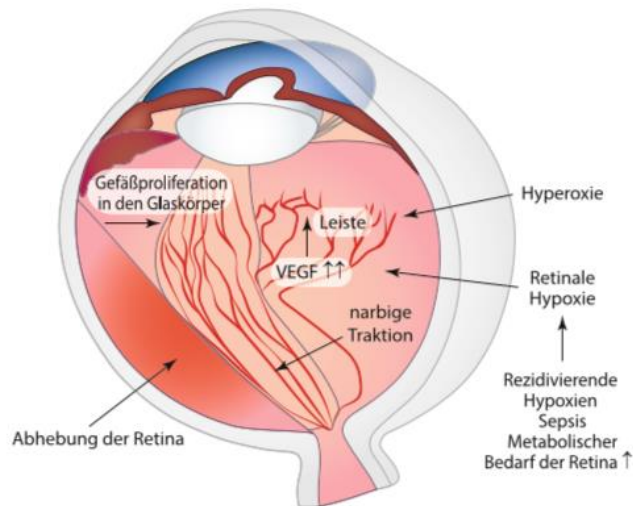


Abbildung 1: Entstehungsmechanismus der Frühgeborenenretinopathie (Speer und Gahr, 2013) (7)

### Klassifikation

Um eine ROP zu beschreiben werden verschiedene Klassifikationen genutzt. Durch die Einteilung der Netzhaut in drei Zonen werden die Veränderungen nach ihrer Lokalisation klassifiziert (siehe Tabelle 4). Dabei bildet die Papille den Ausgangs- bzw. Mittelpunkt der Zonen. Die Ausdehnung einer ROP wird in Stunden beschrieben und kann in 30 Grad Sektoren eingeteilt werden. Die Unterteilung nach Lokalisation und Ausdehnung der ROP kann der Abbildung 3 entnommen werden. Um die Ausprägung der Veränderungen zu beschreiben kann diese auch in 5 Stadien eingeteilt werden (siehe Tabelle 5). Die Klassifikationen sind bei der Diagnostik, im Screening der Frühgeborenen und in der Therapie relevant. (1,21)

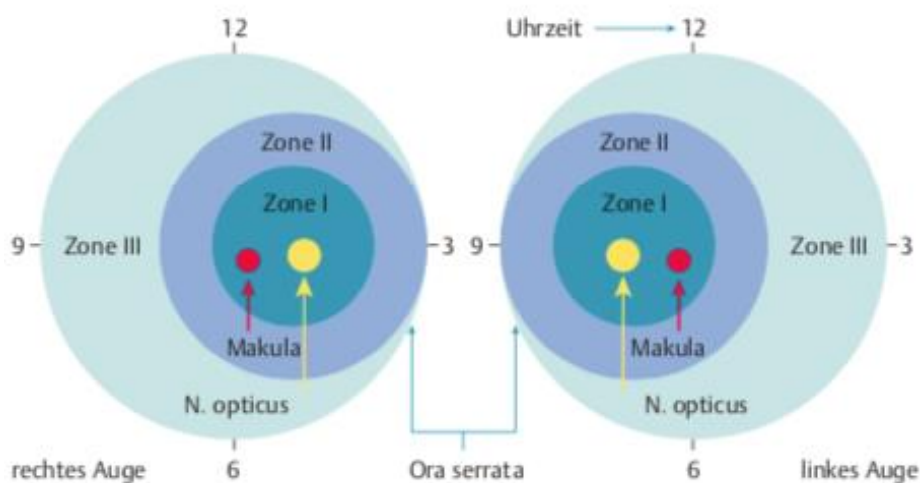


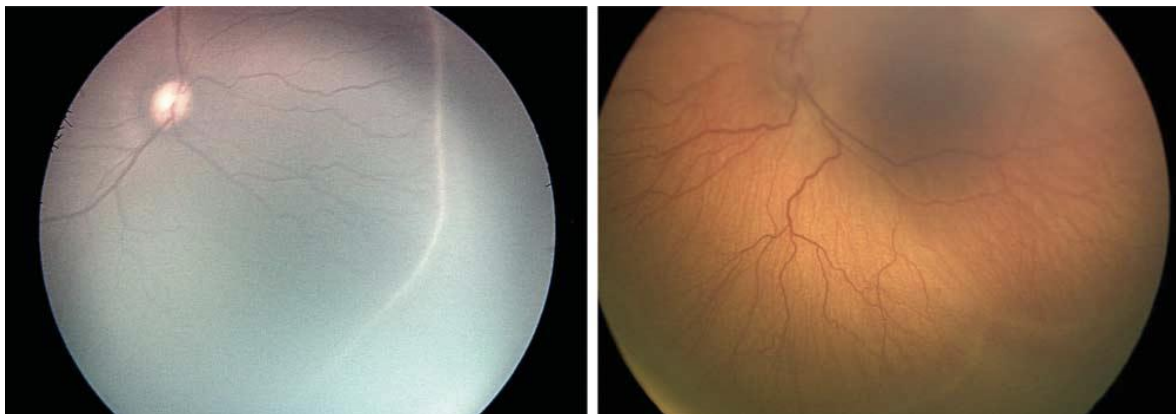
Abbildung 2: Einteilung des Augenhintergrundes in Zonen (Hübler und Jorch, 2019)

**Tabelle 4: Zoneneinteilung der ROP (Leitlinien, 2008) (23)**

<b>Zone</b>	<b>Kennzeichen</b>
<b>Zone 1</b>	zentrale Netzhaut innerhalb eines Kreises um die Papille mit dem Radius des doppelten Abstandes von Papille zu Fovea.
<b>Zone 2</b>	mittelperiphere Netzhaut peripher von Zone I innerhalb eines Kreises mit dem Radius des Abstandes von Papille zu nasaler Ora serrata.
<b>Zone 3</b>	periphere Netzhaut außerhalb von Zone II

**Tabelle 5: Stadieneinteilung der ROP (Hübler und Jorch, 2019) (1)**

<b>Stadium</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>0</b>	Ohne pathologischen Befund
<b>1</b>	Demarkationslinie
<b>2</b>	Prominente Leiste, ggf. vaskularisiert
<b>3</b>	Prominente Leiste mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen
<b>4</b>	Subtotale Netzhautablösung ± Makulabeteiligung
<b>5</b>	Totale Netzhautablösung



**Abbildung 3: ROP Stadium 1 (24)**

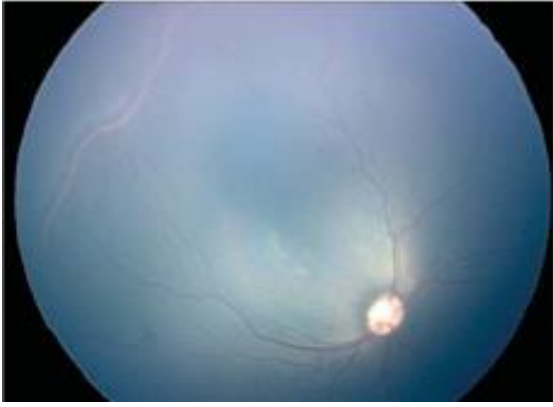


Abbildung 4: ROP Stadium 2 (24)

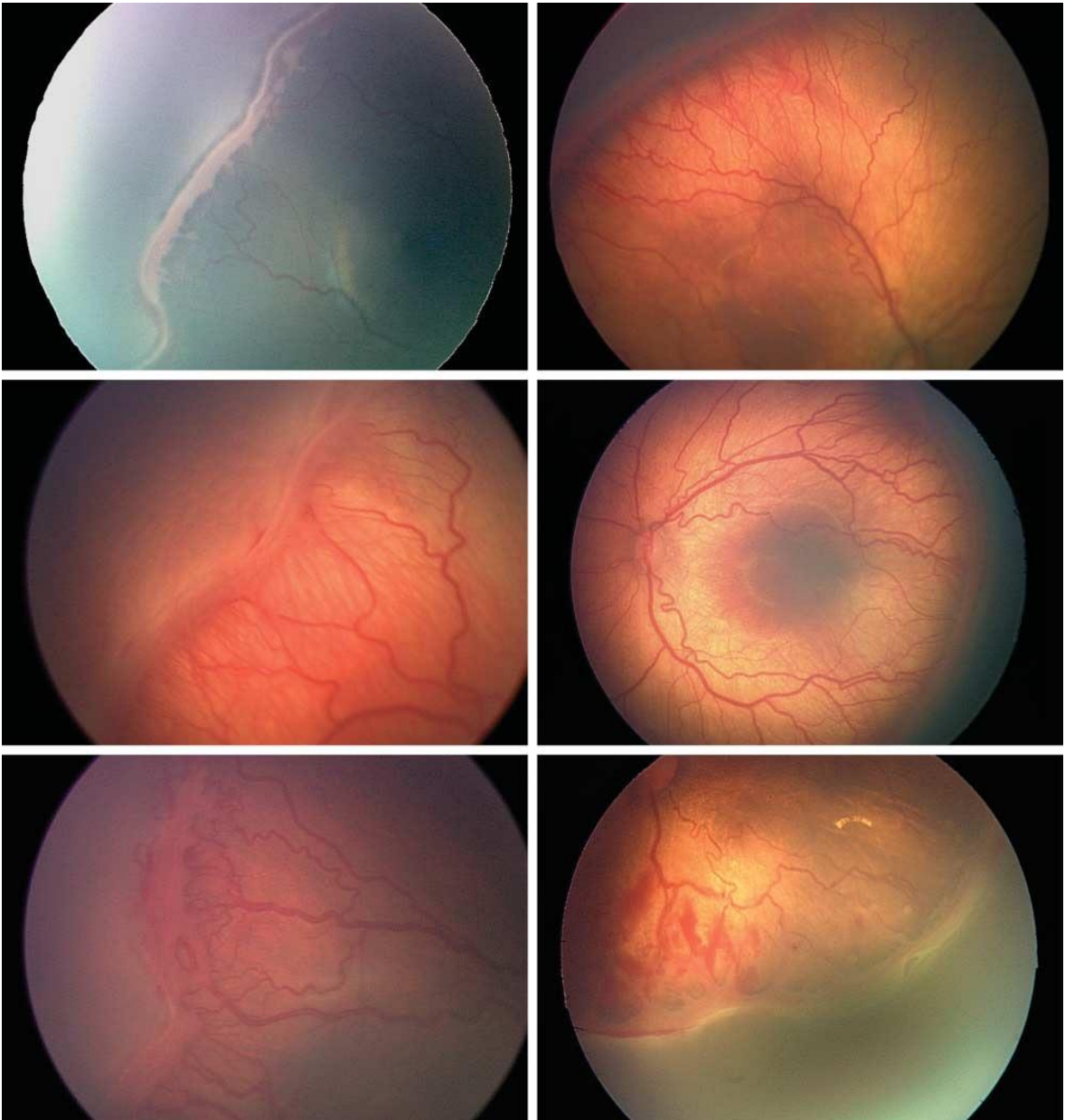


Abbildung 5: ROP Stadium 3 (24)

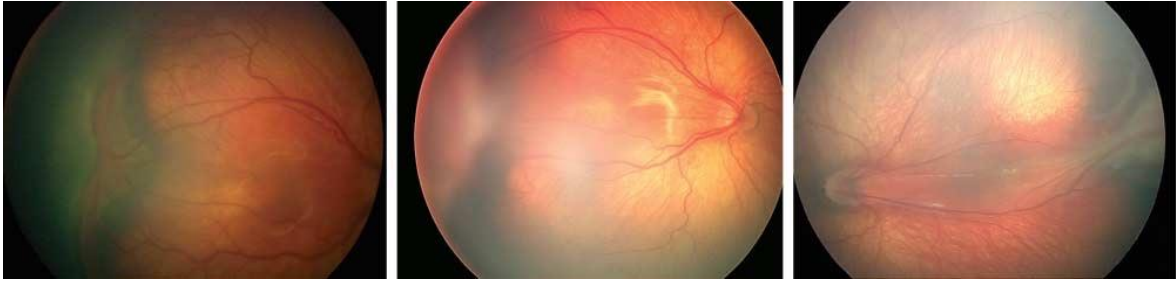


Abbildung 6: ROP Stadium 4 (24)

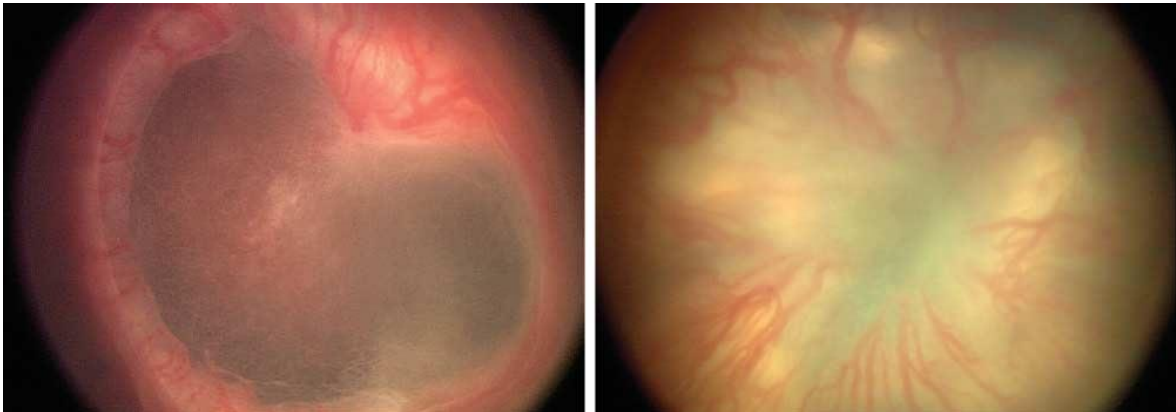


Abbildung 7: ROP Stadium 5 (24)

### Screening und Folgeuntersuchungen

Eine augenärztliche Screening-Untersuchung wird bei allen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 31 Wochen bzw. mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm durchgeführt. Auch Frühgeborene, die vor der 37. Woche auf die Welt kommen, sollten untersucht werden, wenn postnatal mehr als 5 Tage Sauerstoff inhalativ verabreicht wurde oder relevante Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel eine NEK oder eine Sepsis, bestehen. Die Erstuntersuchung sollte in der 6. postnatalen Woche bzw. zwischen 36. und 42. Lebenstag erfolgen, jedoch nicht vor der 31. postmenstruellen Woche. Alle zwei Wochen sollte eine Folgeuntersuchung stattfinden, wenn sich die Vaskularisationsgrenze in der peripheren Zone II ohne ROP bzw. mit ROP Stadium I oder in Zone III befindet. Eine wöchentliche Kontrolle wird bei einer Vaskularisationsgrenze in Zone I, in der zentralen Zone II (mit oder ohne ROP) oder in Zone II mit ROP Stadium II oder III empfohlen sowie bei jeder ROP mit Plus disease. Häufiger als einmal in der Woche sollten Kinder mit einer rasch fortschreitenden ROP und/oder sehr unreifen Netzhaut untersucht werden. Wenn bei mehreren Untersuchungen ein rückläufiger Befund zu sehen war oder der errechnete Geburtstermin überschritten wurde, können länger Abstände zwischen den Untersuchungen liegen. Das Screening kann nach dem errechneten Geburtstermin beendet werden, wenn ein

deutlicher Rücklauf der peripheren Netzhautveränderungen zu sehen ist oder die Netzhaut peripher zirkulär vollständig vaskularisiert ist. Nach dem Abschluss des Screenings sollten die Kinder in den ersten beiden Lebensjahren halbjährlich und ab dem 3. Lebensjahr jährlich untersucht werden. (1,21,25)

### Plus disease

Da es für die Therapie eine große Rolle spielt, wird beim ROP-Screening zusätzlich untersucht, ob eine sogenannte Plus disease vorliegt. Dabei handelt es sich um einen Zustand, bei dem eine pathologische Dilatation der Venen und vermehrte Gefäßschlängelungen, sogenannte Tortuositas, nachgewiesen werden können (Abbildung 8). Eine Plus disease wirkt sich auf die Prognose vor allem dann ungünstig aus, wenn zusätzlich eine Glaskörpertrübung, Irishyperämie oder Irisrigidität auftritt. Sie kann, wie auch die ROP, in 5 Stadien eingeteilt werden (Tabelle 6). (19,26)



Abbildung 8 :Plus disease (26)

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Plus disease (Lang, 2015) (21)

Stadium	Kennzeichen
I	Iris-Gefäßerweiterung
II	Rigide Pupille
III	Glaskörpertrübung
IV	Tortuositas der Netzhautgefäße
V	Blutungen

## Therapie

Wenn möglich, sollte eine Prophylaxe der ROP durch die Reduktion von Risikofaktoren stattfinden. Da bei Frühgeborenen eine Langzeitbeatmung sowie eine vermehrte Zufuhr von Sauerstoff schwer zu vermeiden sind, ist eine prophylaktische Behandlung oft nicht möglich und die Erkrankung schreitet weiter fort. (27)

Nach den Leitlinien zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen der „Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands und der GNPI“ wird die Indikation zur Behandlung einer Frühgeborenenretinopathie von Zone und Stadium abhängig gemacht. (23) Eine ROP in Zone III muss in der Regel nicht behandelt werden. Eine Therapie wird bei Veränderungen in Zone II empfohlen, wenn Stadium III mit extraretinalen Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängenden oder 8 nicht zusammenhängenden Stunden vorliegt und zusätzlich eine Plus disease in mindestens 2 Quadranten nachgewiesen werden kann. Sollte es zu einer raschen Progression oder Verziehung der Retina kommen, kann auch eine frühere Behandlung angezeigt sein. Bei einer Retinopathie in Zone I wird die Indikation zur Therapie gestellt, wenn Stadium III vorliegt oder eine Plus disease in mindestens 2 Quadranten nachweisbar ist. In diesen Fällen sollte die Behandlung innerhalb von wenigen Tagen begonnen werden. (1,21,28)

Die erste Behandlungsmethode, die sich als wirksam erwiesen hat, war die Kryotherapie. Dabei wird die Sklera, die sogenannte Aderhaut, sowie die avaskuläre Netzhaut eingefroren, um eine Ablatio retinae zu verhindern. Da die Laserkoagulation im Vergleich zur Kryokoagulation jedoch bessere anatomische sowie funktionelle Ergebnisse geliefert hat, sollte die Kryotherapie nicht mehr eingesetzt werden. (21,29)

Goldstandard für die therapiebedürftigen Stadien ist also die transpupilläre Laserkoagulation, durch die in über 90% der Fälle die Krankheit eingedämmt werden kann. Um die übermäßige Expression von VEGF und die daraus folgende Aktivitätszunahme der Retinopathie zu verhindern, werden die peripheren, wachstumsfaktorproduzierenden Netzhautareale verödet und in funktionsloses Narbengewebe umgewandelt. Dabei wird umso mehr Netzhautgewebe zerstört, je zentraler die ROP liegt. Als Nebenwirkung treten bei 15% der Kinder nach einer Laserbehandlung narbenbedingte Verziehungen auf. Außerdem kann es bei 17-40% der so behandelten Frühchen im Laufe ihres Lebens zu einer hochgradigen Kurzsichtigkeit kommen. (27)

Eine medikamentöse Alternative zur Laserbehandlung, vor allem für Kinder mit ROP in Zone I, ist die anti-VEGF-Therapie. Bei der VEGF-Inhibition wird nicht, wie bei der Lasertherapie, peripheres Netzhautgewebe zerstört, sondern der Antikörper bindet direkt an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF und hemmt dadurch die Interaktion mit seinen Rezeptoren. Es kommt zur Reduktion von endothelialen Zellproliferationen sowie zu Gefäßneubildungen und Gefäßdurchlässigkeit. Dabei wird der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®) oder das Antikörperfragment Ranibizumab (Lucentis®) direkt in den Glaskörper des Auges eingespritzt. Begonnen wird mit der halben Erwachsenendosis, wobei neuere Studien zeigen, dass eine noch niedrigere Dosis ausreichend wäre. Sowohl bei der Dosierung als auch bei der Medikamentenwahl bestehen noch offene Fragen. (25,27,30)

Liegt bereits Stadium IV oder V mit einer Netzhautablösung vor, sollte diese operativ wieder fixiert werden. Dies kann mittels eindellender Verfahren wie einer Cerclage oder durch Annähen einer Plombe gemacht werden. Auch eine Vitrektomie, bei der der Glaskörper durch Ringer-Lösung, Gas oder Silikonöl ausgetauscht wird, kann in diesen Stadien sinnvoll sein. (31,32)

### **Prognose**

Die Prognose der ROP ist stark von der Reife der Frühgeborenen abhängig. Vor allem das niedrige Geburtsgewicht und Gestationsalter wirken sich negativ aus. Die Prognose verschlechtert sich zusätzlich bei Annäherung der Veränderungen an den Nervus opticus sowie mit zunehmendem Stadium. Folglich kommt es bei 25-59% der Fälle zu Spätveränderungen wie zum Beispiel Refraktionsfehler (Myopie), die bei Frühgeborenen mit schweren Netzhautveränderungen sowie nach einer Koagulationsbehandlung auftreten können. Die Inzidenz steigt durch eine Koagulationsbehandlung im Vergleich zu unbehandelten Frühgeborenen. Bei ca. 40% wird im Alter von 3 Jahren ein Astigmatismus diagnostiziert, nach 6 Jahren sind es sogar knapp über 50%. Strabismus konnte in der ETROP-Studie in einem Zeitraum von 6 Jahren bei 42% der Kinder nachgewiesen werden. Außerdem werden Makulaforamina, Netzhautablösungen, retinale Pigmentveränderungen, Netzhautfalten und Netzhautverziehungen beschrieben. (1,20,21,33)

In über 85% der Fälle ist die Therapie einer ROP mittlerweile erfolgreich. Durch die Lasertherapie avaskulärer Areale, die als Goldstandard gilt, konnte die Erblindungsrate

erheblich reduziert werden. Wichtig ist dabei das frühzeitige Entdecken der ROP. Vielversprechend sind aber auch neuere Medikamente wie VEGF-Inhibitoren (z.B. Bevacizumab) und Zusätze wie  $\omega$ 3-Fettsäuren. (21)

### **1.3 Auswirkung von Sauerstoff auf die Morbidität und Mortalität**

Sowohl eine zu hohe als auch eine zu niedrige Sauerstoffsättigung können bei Neugeborenen zu Komplikationen führen. Bei einer niedrigen Zielsättigung, vor allem unter 90%, ist die Mortalitätsrate sowie das Risiko an einer NEK zu erkranken, erhöht. Eine hohe Zielsättigung steigert jedoch das ROP-Risiko erheblich. (34,35)

#### **1.3.1 Auswirkungen von Sauerstoff auf ROP**

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Risikofaktoren (Kapitel 1.2.8) beeinflusst die Zuführung von Sauerstoff die Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie und unterbricht so die reguläre Angiogenese. Schwankungen der arteriellen Oxygenierung, die Sauerstoffvariabilität, Apnoeanfälle und vor allem die Dauer und die Menge der Sauerstoffapplikation, nehmen dabei einen Einfluss auf die Entwicklung einer ROP. Es ist jedoch noch kein Schwellenwert für die Toxizität des Sauerstoffs bekannt. (1)

#### **1.3.2 Richtlinien für die Sauerstofftherapie**

Die optimale Zielsättigung bei Neugeborenen ist noch nicht bekannt, weshalb es bis jetzt nur Richtlinien gibt, die von Klinik zu Klinik variieren können. Die Herausgeber des Buches „Neonatologie“, Axel Hübler und Gerhard Jorch, empfehlen, bei Frühchen unter der 34. SSW die Alarmgrenzen, die im Klinikum Chemnitz verwendet werden. Dabei wird als untere Alarmgrenze 85% und als obere 92% SpO<sub>2</sub> gewählt. Durch einhalten dieser Grenzen konnte die Inzidenz und die Schwere der ROP reduziert werden. (1) In europäischen Guidelines und Studien in Norwegen und Schweden werden Zielwerte von 90-94% empfohlen. Die Alarmgrenzen liegen hier bei 89% und 95%. (34) Im Universitätsklinikum Graz wurde bis 2018 eine Zielsättigung von 88-92% angestrebt. Diese wurde jedoch aufgrund internationaler Empfehlungen angepasst und auf 90-95% angehoben. Auch die untere Alarmgrenze liegt seit 2018 bei 89% und nicht mehr bei 85%. Die obere Alarmgrenze blieb weiterhin bei 95%. Sauerstoffsättigungswerte unter 85% sollen laut dieser Empfehlung möglichst vermieden werden. Beide Richtlinien gelten für Frühgeborene und reife Neugeborene mit Sauerstoffbedarf. (36)

## **1.4 Kernfrage und Zielsetzung**

Diese Diplomarbeit erfasst alle Frühgeborenen unter 1500 Gramm, die in den Jahren 2016 bis einschließlich 2019, an der Neonatologie im LKH Graz aufgenommen wurden. Es sollen Daten über Erkrankungen, die mit der Frühgeburtlichkeit einhergehen, erfasst und quantifiziert werden. Schwerpunktmäßig werden dabei die Unterschiede bezüglich der Morbidität, insbesondere der Frühgeborenen-Retinopathie vor (Sauerstoffsättigungsalarmgrenzen 85-95% mit Zielbereich 88-92%) und nach der Erhöhung der Sättigungsgrenzwerte (Alarmgrenzen 89-95% mit Zielbereich 90-95%) erhoben. Dabei sollen neben der Sauerstofftherapie auch andere Behandlungen, wie die der ROP, erfasst werden. Ziel dieser Studie ist es, einen Überblick über neonatologische Erkrankungen, insbesondere der ROP, und den Einfluss von Sauerstofftherapie auf diese zu geben. Durch die an der Universitätsklinik Graz erhobenen Daten ist auch ein Vergleich mit anderen Zentren und internationalen Studien möglich.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit basieren auf einer retrospektiven single-center Studie an der Neonatologie des LKH-Universitätsklinikums Graz. In die Datenanalyse flossen alle Daten von Frühgeborenen, die in den Jahren 2016 bis einschließlich 2019 an der Universitätsklinik Graz aufgenommen wurden und dabei unter 1500 Gramm wogen.

Die Daten der Kinder wurden aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem openMedocs entnommen und in einer Microsoft Excel-Tabelle gesammelt. Die Zusammenführung und die statistische Auswertung der Daten erfolgten ebenfalls mit Hilfe von Excel.

### **2.2 Studienpopulation**

#### **Einschlusskriterien**

Diese Studie schließt alle Frühgeborenen ein, die im Zeitraum von 01.01.2016 bis einschließlich 31.12.2019 mit einem Geburtsgewicht von unter 15000 Gramm in Graz geboren wurden und an der klinischen Abteilung für Neonatologie am LKH Graz aufgenommen wurden.

#### **Ausschlusskriterien**

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Frühgeborene, die erst nach über 24 Stunden nach der Geburt an der klinischen Abteilung für Neonatologie am LKH Graz aufgenommen wurden oder über die im Patientenverwaltungssystem openMedocs zu wenig Dokumente verfügbar waren, da sie innerhalb von 24 Stunden verstorben sind.

Dadurch ergab sich eine Studienpopulation von 306 Frühgeborenen (156 in Kohorte 1 und 150 in Kohorte 2).

#### **Nullhypothese**

Die Kohorte „Frühgeborene <1500 Gramm nach der Änderung der SpO<sub>2</sub> Grenzwerte“ hat keine höhere ROP-Rate und keine niedrigere Morbidität sowie Mortalität als die Kohorte „Frühgeborene <1500 Gramm vor der Änderung der SpO<sub>2</sub> Grenzwerte“.

### **Alternativhypothese**

Die Kohorte „Frühgeborene <1500 Gramm nach der Änderung der SpO<sub>2</sub> Grenzwerte“ hat eine höhere ROP-Rate und eine niedrigere Morbidität sowie Mortalität als die Kohorte „Frühgeborene <1500 Gramm vor der Änderung der SpO<sub>2</sub> Grenzwerte“.

## **2.3 Datenerfassung**

Die Daten wurden mittels dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm openMedocs erhoben und anschließend in einer Excel-Tabelle gesammelt.

Sowohl die Basisdaten (Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, small for date, Alter der Mutter bei Geburt, Mehrlingsschwangerschaft, NApH, Geburtsmodus, Apgar-Score), als auch klinische Behandlungsdaten der Frühgeborenen (Anzahl der Spitalstage, Beatmungsform, Art der Surfactantgabe) wurden aus den Arztbriefen entnommen. Des Weiteren wurden Diagnosen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit, wie Infektionen (nekrotisierende Enterokolitis, Early-Onset Sepsis, Late-Onset Sepsis), Erkrankungen der Lunge (Atemnotsyndrom des Frühgeborenen und Bronchopulmonale Dysplasie), Frühgeborenen-Retinopathie, intraventrikuläre Blutungen und periventrikuläre Leukomalazie, erfasst. Außerdem wurden bzgl. der ROP zusätzliche Daten erhoben, wie das Bestehen einer Plus disease und die Verabreichung einer Therapie (Laserung/ Anti-VEGF Injektion).

Durch die Intensivkurven konnten zusätzlich die maximale Sauerstoffkonzentration, die Anzahl der Tage, an denen Sauerstoff verabreicht wurde und die Anzahl der Tage, an denen Sauerstoff mit einer Sauerstoffkonzentration von über 30% verabreicht wurde, dokumentiert und die durchschnittliche Sauerstoffsättigung ausgerechnet werden. Auch wurden Angaben über das Versterben der Patienten gemacht.

### **Die erfassten Parameter wurden wie folgt definiert:**

**Small for gestational age:** SGA wurde definiert als Gewicht  $\leq 10$ . Perzentile bezogen auf das Gewicht bei der Geburt.

**Geburtsmodus:** Es wurde zwischen Spontangeburt und Sectio unterschieden.

**Multigestation:** Alle Schwangerschaften, die mehr als ein Kind hervorbrachten, wurden vermerkt. Zwischen Zwillingen und Drillingen wurde nicht unterschieden.

**Beatmung:** Es wurde zwischen invasiver und nichtinvasiver Beatmung differenziert. Eine Beatmungsunterstützung mittel Tubus von mehr als zwei Stunden wurde als invasiver Beatmungstag gewertet. Zur nichtinvasiven Beatmung wurden CPAP, BIPAP und Optiflow HFNC gezählt.

**Surfactant:** Es wurde erfasst ob und durch welche Applikationsform Surfactant im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes verabreicht wurde. Wurde dieses mit einer dünnen Sonde verabreicht, wurde die LISA Methode dokumentiert. Bei der Gabe von Surfactant durch einen endotrachealen Tubus wurde zwischen der INSURE-Methode, bei der nach der Applikation der Tubus wieder entfernt wird, und die Verabreichung bei liegendem Tubus unterschieden. Wurde mehr als eine Applikationsform verwendet, wurde dies auch notiert. Die wiederholte Applikation wurde nicht gesondert dokumentiert.

**Maximale inspiratorische Sauerstofffraktion:** Als maximale FiO<sub>2</sub> wurde der höchste Anteil des Sauerstoffs im Inspirationsgas, welches den Frühgeborenen im Laufe des Klinikaufenthaltes verabreicht wurde, dokumentiert. Der Wert wurde sowohl als Prozentzahl, als auch als Dezimalzahl angegeben.

**Anzahl der Tage, an denen Sauerstoff verabreicht wurde:** Jeder Tag, an dem einem Frühgeborenen mehr als 0,21 FiO<sub>2</sub> verabreicht wurde, wurde hier dazugezählt.

**Anzahl der Tage, an denen Sauerstoff mit einer Sauerstoffkonzentration von über 30% verabreicht wurde:** Jeder Tag, an dem einem Frühchen mehr als 0,3 FiO<sub>2</sub> verabreicht wurde, wurde hier dazugezählt.

**Durchschnittliche SpO<sub>2</sub>:** Um die durchschnittliche Sauerstoffsättigung zu berechnen wurden die SpO<sub>2</sub>-Werte in einem Zeitintervall von sechs Stunden pro Kind am ersten Lebenstag aus den Monitorwerten der Intensivkurve im openMedocs entnommen und in eine Excel-Tabelle übertragen.

**Early-Onset Sepsis:** Die Frühsepsis wurde als bakterielle Infektion definiert, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt aufgetreten ist. Sowohl die mittels Blutkultur bestätigte Sepsis als auch die klinische Sepsis wurden dabei erfasst. Letztere muss neben einem klinischen Verdacht mindestens zwei Entzündungsparameter (C-reaktives Protein >10 mg/L, Leukozytose >30.000/mm<sup>3</sup> oder Leukopenie <6000/mm<sup>3</sup>, IT-Ratio >0,2) aufweisen können.

**Late-Onset Sepsis:** Eine Spätsepsis wurde als bakterielle Infektion definiert, die nach mehr als 72 Stunden postpartal aufgetreten ist. Eine Sepsis wurde dabei entweder durch eine Blutkultur oder bei rein klinischem Verdacht durch mindestens zwei erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein >10 mg/L, Leukozytose >30.000/mm<sup>3</sup> oder Leukopenie <6000/mm<sup>3</sup>, IT-Ratio >0,2) bestätigt.

**ROP leichtgradig:** Stadium I und II wurden als leichtgradige Retinopathie dokumentiert.

**ROP schwergradig:** Stadium III bis V wurden als schwergradige Retinopathie dokumentiert.

## 2.4 Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten und Erstellung der Graphiken erfolgte mit Excel und Word (Microsoft Office 2019). Bei den numerischen Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Maximum und Minimum mittels Excel berechnet. Für die kategorischen Daten wurden Anzahl und Prozentwerte errechnet.

Die Daten wurden in zwei Kohorten (2016/17 vs. 2018/19) aufgeteilt, anschließend miteinander verglichen und auf Signifikanz getestet. Statistische Analysen wurden unter Verwendung des T-Tests für numerische Daten und des Chi-Quadrat Tests für kategorische Daten durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde bei einem Wert von  $p < 0,05$  angenommen. Außerdem fand ein Vergleich mit den Daten der Kinder, die an einer ROP erkrankten, statt. Diese wurden zusätzlich mit den Daten der gesamten Studienpopulation sowie mit den Daten der Kinder, die nicht an einer ROP erkrankten, miteinander verglichen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienpopulation**

In den Jahren 2016 bis einschließlich 2019 wurden insgesamt 310 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm an der Abteilung für Neonatologie am Universitätsklinikum Graz behandelt. Zwei dieser Kinder wurden nicht im LKH Graz geboren, weshalb keine ausreichende Dokumentation möglich war. Zwei weitere Kinder verstarben noch am Tag ihrer Geburt, weshalb auch hier nicht genügend Daten vorhanden waren. Daher wurden diese vier Frühgeborenen aus der Studie ausgeschlossen und insgesamt 306 Kinder in die Auswertung aufgenommen. Davon wurden 156 Kinder in den Jahren 2016 und 2017 und 150 Kinder in den Jahren 2018 und 2019 geboren.

### **3.2 Perinatale Daten**

In Kohorte 1 (2016/17) gab es gleich viele männliche und weibliche Patient\*innen, in Kohorte 2 (2018/19) waren es etwas mehr männliche als weibliche Kinder.

Das jüngste Frühgeborene aus den Jahren 2016/17 wurde in der 23. SSW geboren, das älteste in der 35. SSW. In den Jahren 2018/19 kam das jüngste Frühchen in der 20. SSW auf die Welt, das älteste, wie in den beiden Jahren zuvor, in der 35. SSW. Das mittlere Gestationsalter betrug in beiden Gruppen 28 Wochen.

In Kohorte 1 lag das kleinste Geburtsgewicht bei 440 Gramm, das höchste bei 1499 Gramm. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 1064 Gramm. In Kohorte 2 hatte das Frühchen mit dem kleinsten Geburtsgewicht 273 Gramm, das höchste Geburtsgewicht lag hier bei 1500 Gramm. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 1051 Gramm. In den Jahren 2016 und 2017 waren 34 Frühgeborene (22%) „small for gestationale age“ (SGA), das heißt das Gewicht befand sich auf oder unter der 10. Perzentile. 2018 und 2019 gab es 37 SGA-Kinder (25%).

In Kohorte 1 kamen 57 Frühchen (37%) als Mehrling auf die Welt, wobei nicht zwischen Zwillingen und Drillingen differenziert wurde. In Kohorte 2 waren es nur 41 Mehrlinge (27%).

Das mittlere Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt betrug in beiden Kohorten 31 Jahre, wobei die Spanne des Lebensalters von 16 bis 44 Jahren in Kohorte 1 bzw. von 18 bis 49 Jahren in Kohorte 2 reichte.

In den Jahren 2016 und 2017 wurden 23 der Frühgeborenen (15%) spontan und 133 (85%) mittels Sectio geboren. In den beiden darauffolgenden Kalenderjahren gab es nur 17 Spontangeburt (11%) und 134 Sectiones (89%).

Der pH-Wert der Nabelarterie konnte nur bei 135 (87%) bzw. 128 (85%) der Frühchen aus den Daten entnommen werden. Der Mittelwert lag dabei bei 7,30 bzw. 7,31 mit einem Minimum von 6,8 bzw. 7,31 und einem Maximum von 7,47 bzw. 7,5.

In Kohorte 1 fehlte bei 2 Kindern der Apgar-Score nach 1 Minute, die Werte nach 5 und 10 Minuten waren vollständig. Der Mittelwert lag nach 1 Minute bei 6,68, nach 5 Minuten bei 8,24 und nach 10 Minuten bei 8,81. In Kohorte 2 fehlte ebenfalls bei 2 Kindern der Apgar-Score nach 1 Minute, nach 5 und 10 Minuten fehlte er jeweils bei 3 Kindern. Hier betrug der Mittelwert nach 1 Minute 6,53, nach 5 Minuten 8,03 und nach 10 Minuten 8,84.

**Tabelle 7: Perinatale Daten der 306 Kinder unter 1500 g am LKH Graz im Zeitraum von 2016-2019**

	<b>Kohorte 1 (2016/2017): n=156</b>	<b>Kohorte 2 (2018/2019): n=150</b>
<b>männlich</b>	78 (50)	81 (54)
<b>weiblich</b>	78 (50)	70 (47)
<b>Gestationsalter (Wochen)</b>	28 ± 3; 28 (23-35)	28 ± 3; 28 (20-35)
<b>Geburtsgewicht (Gramm)</b>	1064 ± 284, 1064 (440-1499)	1051 ± 316, 1100 (273-1500)
<b>Small for date</b>	34 (22)	37 (25)
<b>Multigestation</b>	57 (37)	41 (27)
<b>Mütterliches Alter</b>	31 ± 6; 31 (16-44)	31 ± 5; 31 (18-49)
<b>Sectio</b>	133 (85)	134 (89)
<b>Spontangeburt</b>	23 (15)	17 (11)
<b>NA-PH* (n= 135 u 128)</b>	7,30 ± 0,10; 7,31 (6,80-7,47)	7,31 ± 0,08; 7,32 (6,98-7,50)
<b>Apgar 1 (n=154 u 148)</b>	6,68 ± 1,93; 7 (1-9)	6,53 ± 1,94; 7 (1-9)
<b>Apgar 5 (n=156 u 147)</b>	8,24 ± 1,18; 8 (3-10)	8,03 ± 1,42; 8 (1-10)
<b>Apgar 10 (n=156 u 147)</b>	8,81 ± 0,96; 9 (3-10)	8,84 ± 0,88; 9 (3-10)

Daten gegeben als Anzahl (Prozent) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)  
 \*NA-PH = Nabelarterien PH-Wert (Anzahl der Messwerte Kohorte 1 und 2)  
 Apgar-Score (Anzahl der Messwerte Kohorte 1 und 2)

### 3.3 Neonatale Basisdaten

#### 3.3.1 Dauer des Aufenthaltes

Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes in Kohorte 1 betrug 60 Tage, wobei das Minimum bei 1 Tag lag und das Maximum bei 253 Tagen. In Kohorte 2 war der durchschnittliche Aufenthalt mit 64 Tagen länger als in Kohorte 1 ( $p=0,174$ ). Hier lag das Minimum bei 4 Tagen und das Maximum bei 232 Tagen.

Tabelle 8: Dauer des Aufenthaltes

	Kohorte 1 (2016/2017): n=156	Kohorte 2 (2018/2019): n=150	p-Wert
<i>Spitalstage</i>	60 ± 34; 58 (1-253)	64 ± 40; 55 (4-232)	0,174

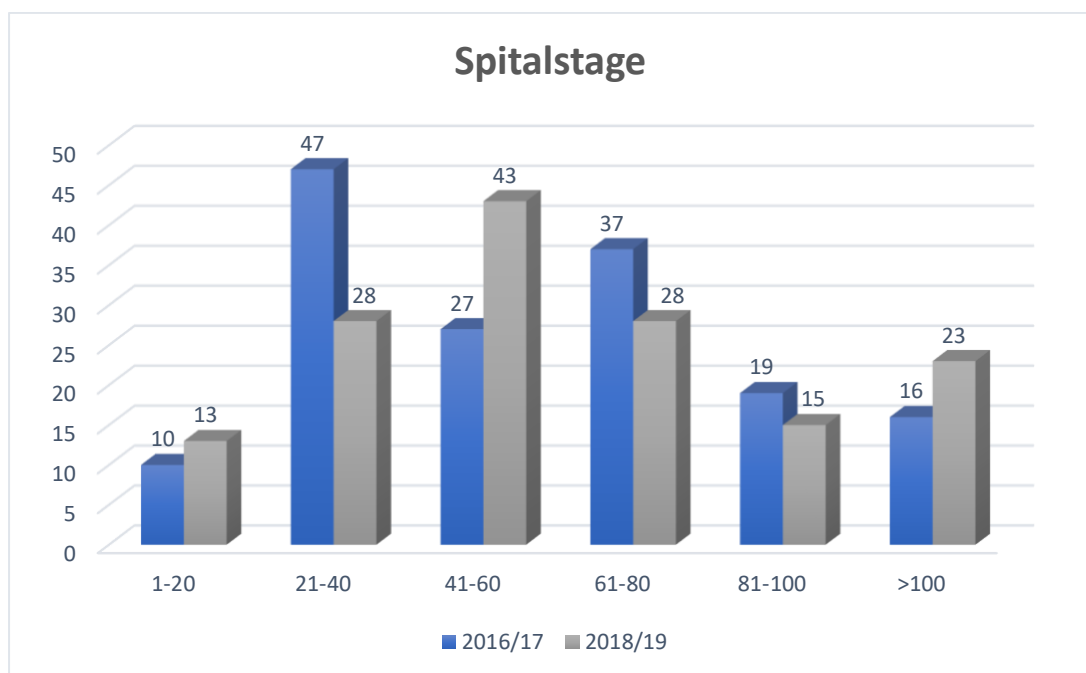


Abbildung 9: Spitalstage

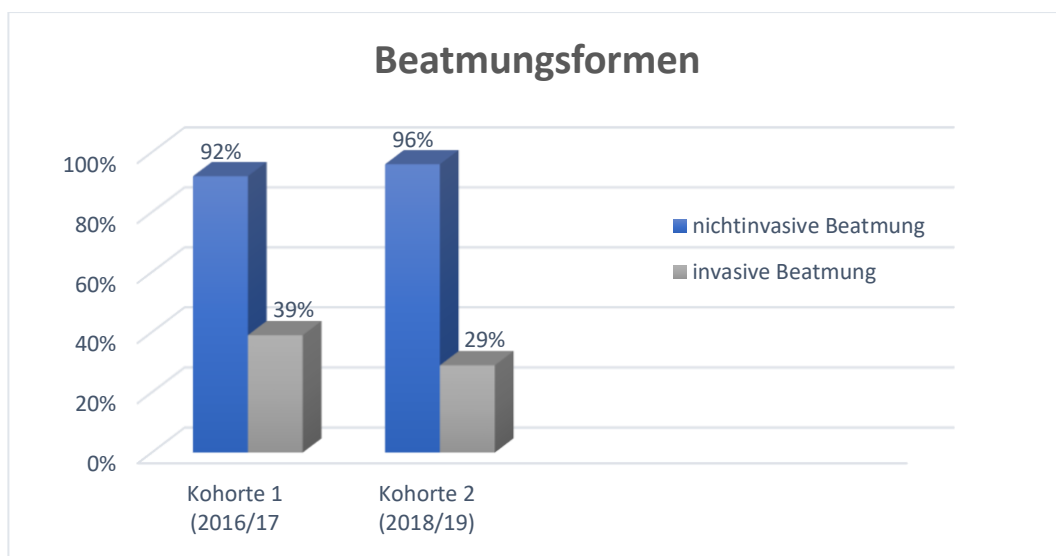
#### 3.3.2 Beatmung

Hier wurde zwischen invasiver und nichtinvasiver Beatmung differenziert. In den Jahren 2016 und 2017 benötigten weniger Kinder für mindestens einen Tag eine nichtinvasive Beatmung mittels CPAP, DUOPAP oder Optiflow-HFNC als in den Jahren 2018 und 2019 (92% vs. 96%,  $p = 0,059$ ). Jedoch wurden 2016 und 2017 mehr Kinder invasiv beatmet als

in den darauffolgenden zwei Jahren (39% vs. 29%,  $p=0,036$ ). Eine Beatmungsdauer von mehr als zwei Stunden am Tag bzw. das Liegen eines Tubus für mehr als zwei Stunden wurde dabei als Beatmungstag dokumentiert.

**Tabelle 9: Beatmungsformen**

	Kohorte 1 (n=156)	Kohorte 2 (n=150)	p-Wert
<i>Nichtinvasive Beatmung</i>	143 (92)	144 (96)	0,059
<i>Invasive Beatmung</i>	61 (39)	44 (29)	<b>0,036</b>



**Abbildung 10: Beatmungsformen**

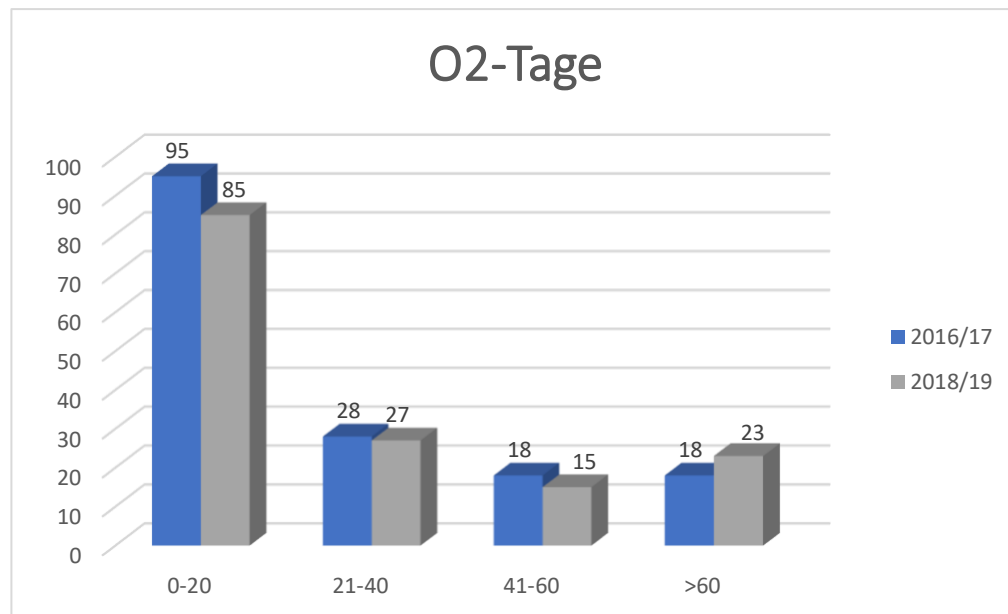
### Sauerstoffgabe

Bei den „O<sub>2</sub>-Tagen“ wurde jeder Tag gezählt, an dem ein Kind mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von über 0,21 unterstützt wurde. Die Dauer der Sauerstoffgabe betrug in Kohorte 1 23 Tage mit einer Standardabweichung von 33 Tagen. In Kohorte 2 lag diese durchschnittlich bei 30 Tagen mit einer Standardabweichung von 40 Tagen ( $p=0,067$ ). Die Spannweite lag zwischen 0 und 246 Tagen in Kohorte 1 bzw. 222 Tagen in Kohorte 2. Zusätzlich wurde jeder Tag gezählt, an dem ein Frühchen mit mehr als 30% Sauerstoffgehalt beatmet wurde. Im Durchschnitt wurden die Frühgeborenen in den Jahren 2016 und 2017 weniger lang mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von über 30% beatmet als in den beiden darauffolgenden Jahren ( $11 \pm 21$  vs.  $17 \pm 31$  Tage,  $p = 0,032$ ). Die Range lag

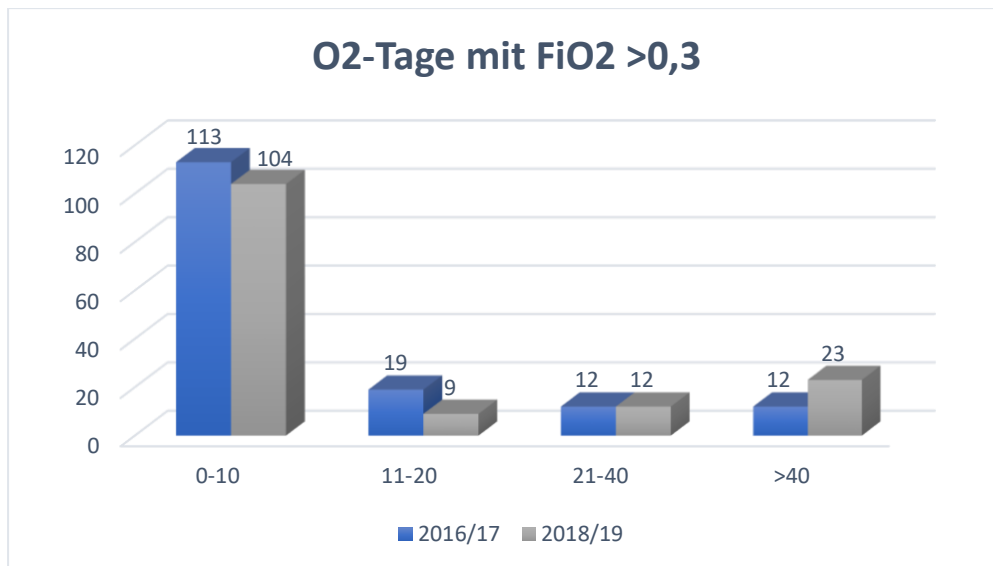
in den Jahren 2016/17 zwischen 0 und 143 Tagen bzw. 202 Tagen in den Jahren 2018/19. Als maximale FiO<sub>2</sub> wurde der höchste Anteil des Sauerstoffs im Inspirationsgas, welches den Frühgeborenen im Laufe des Klinikaufenthaltes verabreicht wurde, dokumentiert. Der Wert wurde sowohl als Dezimalzahl, als auch als Prozentzahl angegeben. In beiden Gruppen betrug das Minimum 0,21 (21%) und das Maximum 1 (100%). Die durchschnittlich höchste inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) war in beiden Gruppen fast gleich hoch (0,60 ± 0,29 vs. 0,62 ± 0,28; p=0,321).

**Tabelle 10: Sauerstoffgabe**

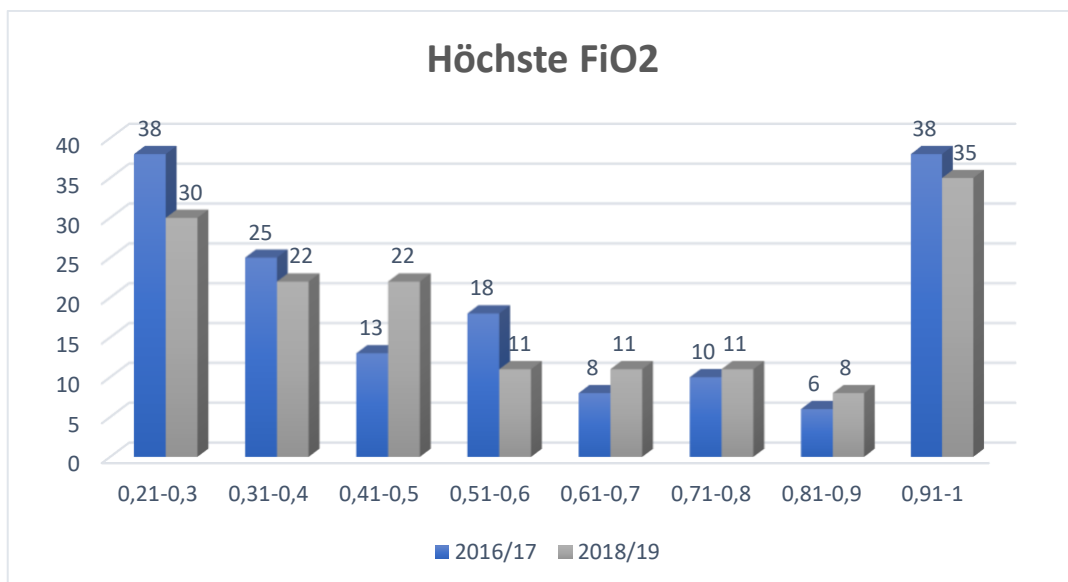
	<b>Kohorte 1 (n=156)</b>	<b>Kohorte 2 (n=150)</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>O<sub>2</sub> Tage</i></b>	23 ± 33; 10 (0-246)	30 ± 40; 13 (0 - 222)	0,067
<b><i>O<sub>2</sub> Tage &gt;0,3</i></b>	11 ± 21; 3 (0-143)	17 ± 31; 3 (0 -202)	<b>0,032</b>
<b><i>Höchste FiO<sub>2</sub></i></b>	0,60 ± 0,29; 0,58 (0,21-1)	0,62 ± 0,28; 0,55 (0,21-1)	0,321



**Abbildung 11: O<sub>2</sub>-Tage**



**Abbildung 12: O2-Tage mit FiO2 >0,3**



**Abbildung 13: Höchste FiO2**

### Durchschnittliche SpO2

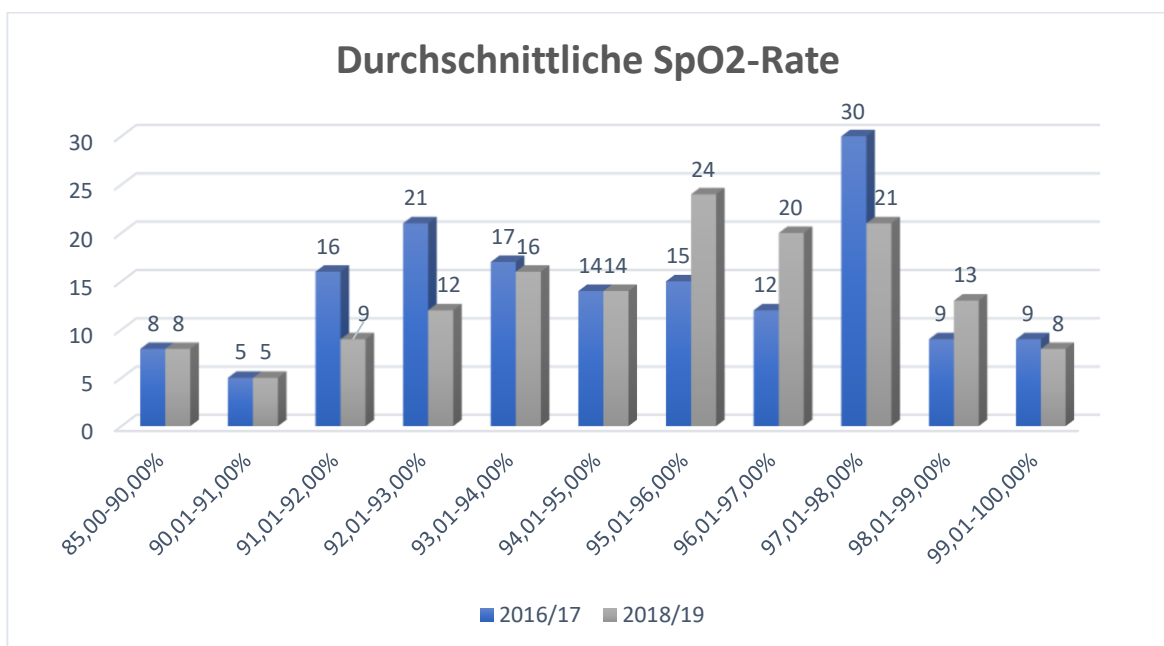
Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung der Frühchen wurde aus den Monitorwerten der Intensivkurve im openMedocs in eine Excel-Tabelle übertragen. Dabei wurden am ersten Lebenstag in Zeitintervallen von jeweils 6 Stunden die Werte entnommen, um dann die durchschnittliche Sauerstoffsättigung der Frühchen zu berechnen.

Die Kinder der 2. Kohorte erreichten mit 95,01% (SD=2,76%) durchschnittlich eine höhere periphere kapillare Sauerstoffsättigung als die Kinder der 1. Kohorte mit einer durchschnittlichen SpO2-Rate von 94,72% (SD=2,94%; p=0,185). Die Werte reichten dabei

in den Jahren 2016/17 von 86,6% bis 99,5% und in den Jahren 2018/19 von 85,23% bis 99,94%.

**Tabelle 11: Neonatale Daten der Kohorte 1 (2016/2017) und der Kohorte 2 (2018/2019) aller Kinder mit Geburtsgewicht <1500 Gramm am LKH Graz**

	<b>Kohorte 1 (n=156)</b>	<b>Kohorte 2 (n=150)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Durchschnittliche SpO2 Rate</b>	94,72% ± 2,94; 94,81% (85,23% - 99,94%)	95,01% ± 2,76; 95,44% (86,60% - 99,50%)	0,185



**Abbildung 14: Durchschnittliche SpO2-Rate**

### 3.3.3 Surfactant-Applikation

In dieser Diplomarbeit wurde erfasst, ob und durch welche Applikationsform Surfactant im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes verabreicht wurde. Dabei wurde zwischen der INSURE-Methode, LISA-Methode und der Verabreichung durch den liegenden Tubus unterschieden. Wurde bei einem Kind mehr als eine Methode angewandt, wurde dies ebenfalls erfasst. Eine wiederholte Applikation ein und derselben Methode wurde nicht gesondert dokumentiert.

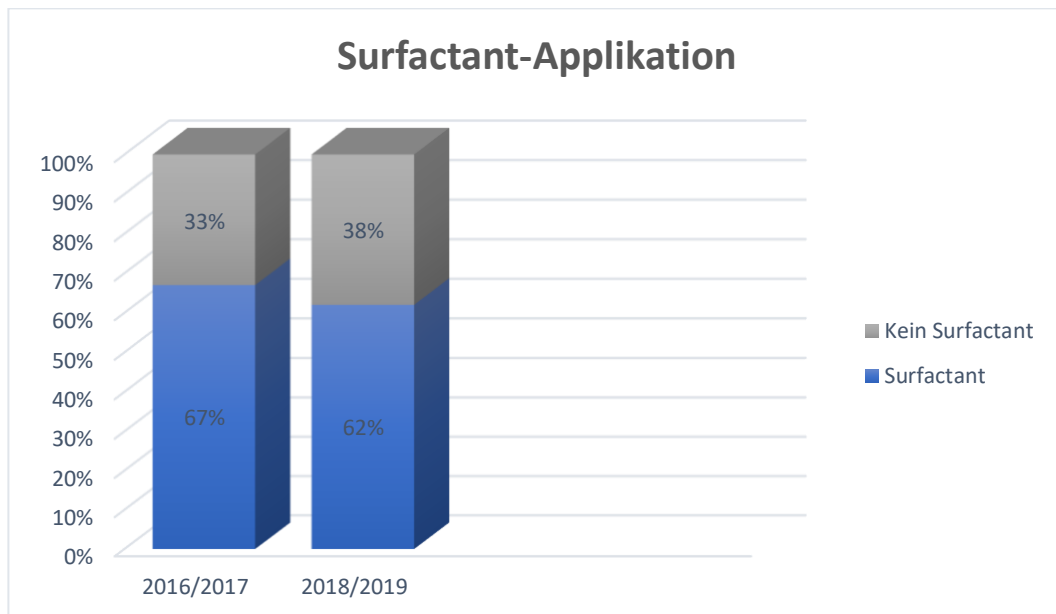
In den Jahren 2016 und 2017 bekamen insgesamt 105 Kinder (67%) Surfactant verabreicht, in den Jahren 2018 und 2019 waren es nur 93 Kinder (62%, p=0,167). In beiden Kohorten

wurde jeweils einem Kind sowohl mittels INSURE als auch mittels LISA Surfactant appliziert. Einem weiteren Kind pro Kohorte wurde mittels INSURE und durch den liegenden Tubus Surfactant verabreicht. In Kohorte 1 fand Surfactant mittels INSURE am häufigsten Verwendung (53%), dann durch den liegenden Tubus (43%) und am seltensten wurde es mittels LISA verabreicht (4%). In Kohorte 2 hingegen war am häufigsten die LISA-Methode im Einsatz (52%), dann die INSURE-Methode (28%) und am seltensten wurde es durch Intubation verabreicht (20%). Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

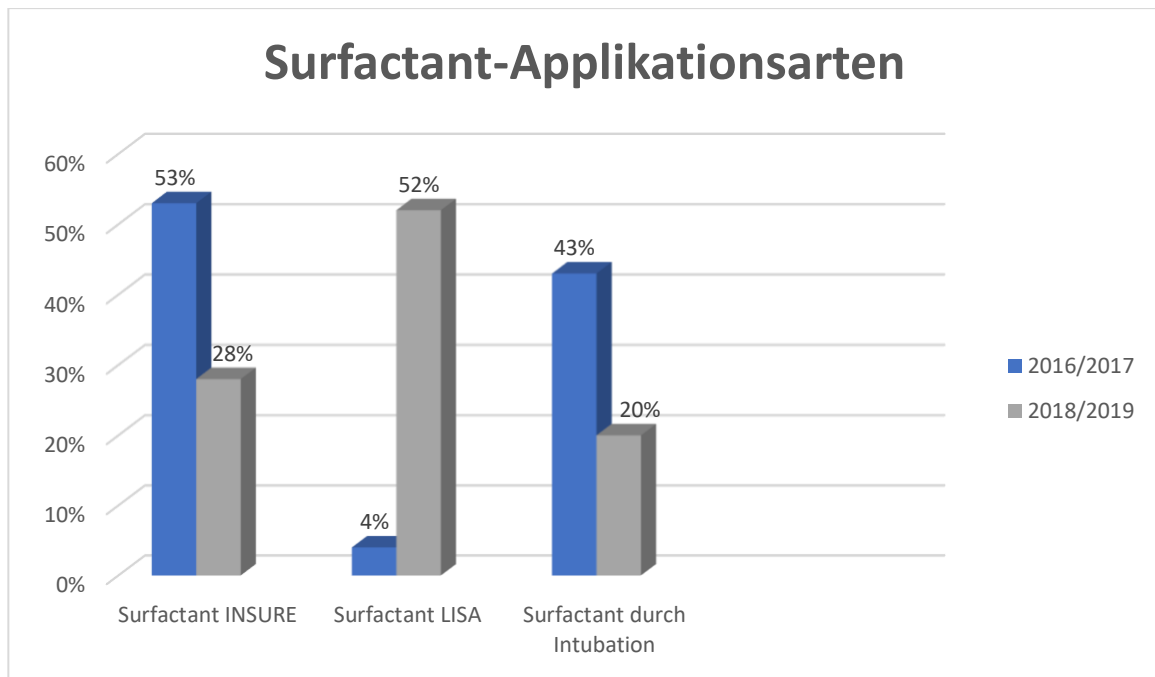
**Tabelle 12: Surfactant-Applikation der beiden Kohorten**

	<b>Kohorte 1</b> <b>(2016/2017): n=156</b>	<b>Kohorte 2</b> <b>(2018/2019): n=150</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>Kein Surfactant</i></b>	51/156 (33)	57/150 (38)	0,167
<b><i>Surfactant insgesamt</i></b>	105/156 (67)	93/150 (62)	0,167
<b><i>Surfactant Insure*</i></b>	57/107 (53)	27/95 (28)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Surfactant Lisa*</i></b>	4 /107 (4)	49/95 (52)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Intubation*</i></b>	46/107 (43)	19/95 (20)	<b>&lt;0,001</b>

\*Anzahl der verschiedenen Arten der Surfactant-Applikation (107) bei insgesamt 105 Kindern in Kohorte 1 bzw. 95 Manöver bei 93 Kindern in Kohorte 2



**Abbildung 15: Kinder, die Surfactant erhalten haben (2016/17 vs. 2018/19)**



**Abbildung 16: Surfactant-Applikationsarten in beiden Kohorten (2016/17 und 2018/19)**

### 3.4 Hauptdiagnose – ROP

Es wurden insgesamt 91 Kinder mit einer Frühgeborenenretinopathie diagnostiziert. Davon wurden 65 Kinder in den Jahren 2016 und 2017 und 26 Kinder in den Jahren 2018 und 2019 geboren ( $p < 0,001$ ).

Von den 65 Frühgeborenen in Kohorte 1 erkrankten 28 Frühgeborene (43%) an einer ROP Grad 1 und 30 Frühgeborene (46%) an einer ROP Grad 2. Eine leichte ROP wurde somit bei insgesamt 58 Kindern (37%) diagnostiziert. Weitere 7 Kinder (5%) litten an einer ROP Grad 3 oder höher, demnach einer schweren ROP. 3 Kinder (2%) entwickelten zusätzlich eine Plus disease.

In Kohorte 2 wurden von 26 Frühgeborenen 8 (31%) mit einer ROP Grad 1 und 11 (42%) mit einer ROP Grad 2 diagnostiziert. An einer leichten ROP erkrankten demgemäß 19 Frühchen (13%). Bei weiteren 7 Kindern (5%), die an einer ROP erkrankten, wurde eine ROP Grad 3 oder höher und somit eine schwere ROP dokumentiert. 2 Kinder (1%) entwickelten zudem eine Plus disease.

In Kohorte 1 wurden nur 2 der Frühchen mittels Laser behandelt. In Kohorte 2 erhielt keines der Kinder einer Lasertherapie. In beiden Gruppen wurde jeweils nur 3 Kindern eine Anti-VEGF Injektion verabreicht.

Tabelle 13: ROP

	<b>Kohorte 1 (2016/2017): n=156</b>	<b>Kohorte 2 (2018/2019): n=150</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ROP</b>	65 (42)	26 (17)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ROP Grad 1</b>	28/65 (43)	8/26 (31)	
<b>ROP Grad 2</b>	30/65 (46)	11/26 (42)	
<b>ROP Grad 3</b>	5/65 (8)	7/26 (27)	
<b>ROP Grad 4</b>	2/65 (3)	0/26 (0)	
<b>ROP Grad 5</b>	0/65 (0)	0/26 (0)	
<b>ROP leicht (Grad 1-2)</b>	58/156 (37)	19/156 (13)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ROP schwer (Grad 3-5)</b>	7/156 (5)	7/150 (5)	0,470
<b>Plus disease</b>	3/156 (2)	2/156 (1)	0,343
<b>ROP Lasertherapie</b>	2	0	0,366
<b>ROP Anti-VEGF Injektion</b>	3	3	0,366

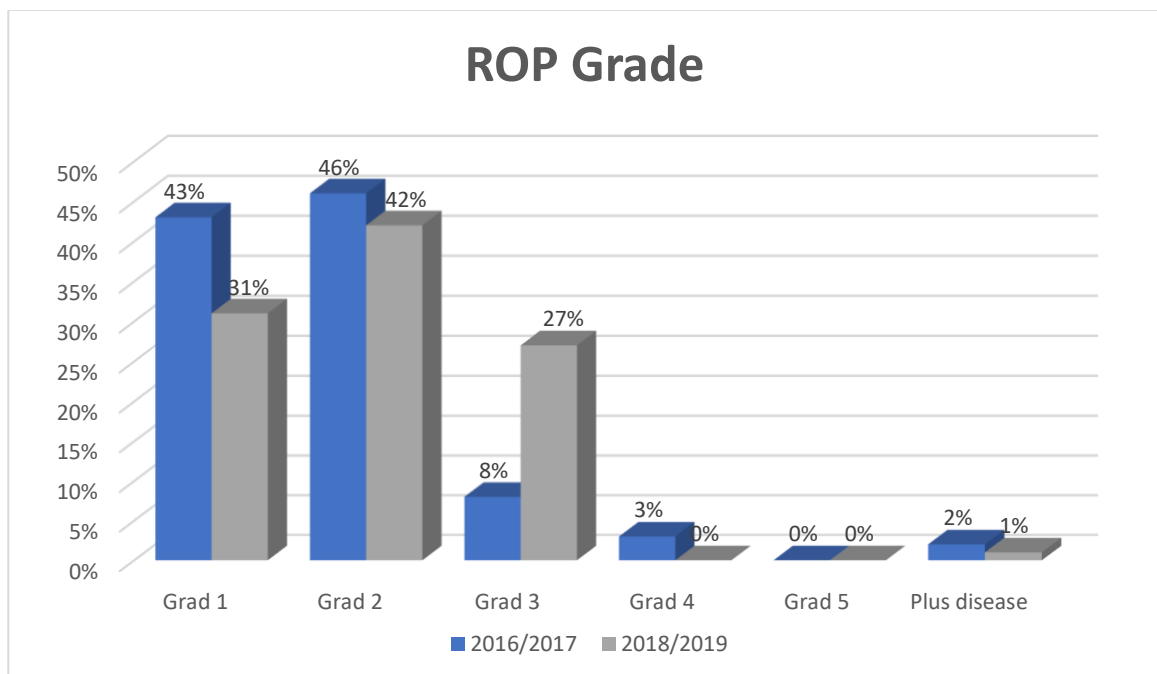


Abbildung 17: ROP-Grade

### 3.4.1 ROP-erkrankte Kinder

#### Perinatale Daten

Aus Tabelle 10 können die gesammelten Daten von Frühgeborenen, die an einer ROP erkrankt sind, entnommen und miteinander verglichen werden. Die Daten zeigen, dass in den Jahren 2016 und 2017 mehr Kinder an einer ROP erkrankt sind, als in den Jahren 2018 und 2019 (65 vs. 26).

Von den 65 Kindern in Kohorte 1 waren 35 männlich und 30 weiblich. In Kohorte 2 erkrankten nur 26 Kinder an einer ROP, davon waren 17 männlich und 9 weiblich.

In den Jahren 2016 und 2017 lag das durchschnittliche Gestationsalter der an ROP-erkrankten Frühgeborenen bei 27 Wochen. In den beiden darauffolgenden Jahren lag es bei 25 Wochen. Dabei betrug die Standardabweichung in beiden Gruppen 2 Wochen.

In Kohorte 1 lag das Geburtsgewicht im Durchschnitt bei 926 Gramm, wobei das niedrigste Gewicht 490 Gramm und das höchste Gewicht 1495 Gramm betrug. Die ROP-erkrankten Kinder in Kohorte 2 wogen im Durchschnitt nur 699 Gramm. Das leichteste Kind hatte 273 Gramm und das schwerste 1088 Gramm. Davon waren 11 in Kohorte 1 und 8 in Kohorte 2 „small for date“, das heißt, ihr Gewicht befand sich unter der 10. Perzentile.

In den Jahren 2016 und 2017 kamen 17 Frühchen als Mehrling zur Welt, in den beiden darauffolgenden Jahren gab es lediglich 10 Mehrlingsgeburten. Die Mütter waren bei der Geburt im Durchschnitt 30 bzw. 31 Jahre alt. In Kohorte 1 gab es bei den ROP-erkrankten Frühchen 54 Sectiones und 11 Spontangeburt. In Kohorte 2 waren es 24 Sectiones und nur 2 Spontangeburt.

Der Nabelschnur-pH konnte nur bei 58 bzw. 20 Kindern mit ROP dokumentiert werden und betrug im Durchschnitt 7,29 bzw. 7,31. In Kohorte 1 betrug der durchschnittliche Apgar-Wert nach 1 Minute 6,4, nach 5 Minuten 8,1 und nach 10 Minuten 8,7. In Kohorte 2 betrug der durchschnittliche Apgar-Wert nach 1 Minute 5,7, nach 5 Minuten 7,2 und nach 10 Minuten 8,3.

**Tabelle 14: Perinatale Daten von Kindern, die im Laufe des Aufenthaltes im LKH Graz an einer ROP erkrankten**

	<b>Kohorte 1 (2016/2017): n=65</b>	<b>Kohorte 2 (2018/2019): n=26</b>
<i>männlich</i>	35 (54)	17 (65)
<i>weiblich</i>	30 (46)	9 (35)
<b>Gestationsalter (Wochen)</b>	27 ± 2; 27 (23-34)	25 ± 2; 25 (23-30)
<b>Geburtsgewicht (Gramm)</b>	926 ± 284, 880 (490-1495)	699 ± 179, 683 (273-1088)
<b>Small for date (&lt;10.Perz.)</b>	11 (17)	8 (31)
<b>Multigestation</b>	17 (26)	10 (38)
<b>Mütterliches Alter</b>	30 ± 6; 30 (16-43)	31 ± 6; 31 (20-49)
<b>Sectio</b>	54 (83)	24 (92)
<b>Spontangeburt</b>	11 (17)	2 (8)
<b>NA-PH (n= 58 u 20)</b>	7,29 ± 0,10; 7,30 (6,84-7,42)	7,31 ± 0,99; 7,31 (7,10-7,44)
<b>Apgar 1 (n=64 u 26)</b>	6,44 ± 1,83; 7 (1-9)	5,73 ± 2,46; 6 (1-9)
<b>Apgar 5 (n=65 u 25)</b>	8,11 ± 1,02; 8 (5-10)	7,16 ± 1,80; 8 (3-10)
<b>Apgar 10 (n=65 u 25)</b>	8,68 ± 0,95; 9 (6-10)	8,32 ± 0,99; 9 (7-10)

*Daten gegeben als Anzahl (Prozent) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Spannweite)*

### **Neonatale Daten**

ROP-erkrankten Kindern in Kohorte 1 wurde im Durchschnitt kürzer Sauerstoff zugeführt als Kindern in Kohorte 2 (43 ± 41 vs. 93 ± 50 Tage, p <0,001). Außerdem wurde den Frühchen in Kohorte 1 für eine kürzere Zeit Sauerstoff mit einer FiO<sub>2</sub> von über 30% verabreicht als den Frühchen in Kohorte 2 (22 ± 29 vs. 64 ± 46 Tage, p <0,001).

Die Kinder, die in den Jahren 2016 und 2017 an einer ROP erkrankten, hatten eine durchschnittliche SpO<sub>2</sub> von 94,04% und wurden mit einer maximalen FiO<sub>2</sub> von 71% versorgt. Die Kinder aus den Jahren 2018 und 2019 hatten im Durchschnitt eine SpO<sub>2</sub> von 93,63% und erhielten eine maximale FiO<sub>2</sub> von 87%.

In den Jahren 2016 und 2017 wurden 63 ROP-Kinder (97%) nichtinvasiv und 31 (48%) invasiv beatmet. In den Jahren 2018 und 2019 wurden alle Kinder mit einer ROP

nichtinvasiv und zusätzlich 22 Kinder (85%) invasiv beatmet. In Kohorte eins erhielten 56 der Frühchen (86%) Surfactant appliziert, in Kohorte zwei waren es nur 23 Frühgeborene (88%).

**Tabelle 15: Neonatale Daten von Kindern, die im Laufe des Aufenthaltes an einer ROP erkrankten:**

	<b>Kohorte 1 (2016/17): n=65</b>	<b>Kohorte 2 (2018/19): n=26</b>	<b>p-Wert</b>
<b><i>ROP von allen Kindern</i></b>	65 (42)	26 (17)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>ROP plus disease</i></b>	3 (5)	2 (8)	0,283
<b><i>O2 Tage</i></b>	43 ± 41; 36 (0-246)	93 ± 50; (84 (26-222))	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>O2 Tage &gt;0,3</i></b>	22 ± 29; 12 (0-143)	64 ± 46; 63 (3-202)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Durchschnittliche SpO2</i></b>	94,04% ± 2,55; 93,93% (87,87-98,76)	93,63% ± 2,39; 94,03 (88,66-97,51)	0,241
<b><i>Höchste FiO2</i></b>	0,71 ± 0,27; 0,80 (0,21-1)	0,87 ± 0,20; 1 (0,35-1)	0,004
<b><i>Invasive Beatmung</i></b>	31 (48)	22 (85)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Nichtinvasive Beatmung</i></b>	63 (97)	26 (100)	0,186
<b><i>Surfactant</i></b>	56 (86)	23 (88)	0,194

### 3.5 Nebendiagnosen und Mortalität

Neben der ROP, die oben bereits behandelt wurde, kommt es bei Frühgeborenen häufig auch zu anderen Komplikationen. Die Morbidität sowie Mortalität der beiden Kohorten werden in Tabelle 9 dargestellt und miteinander verglichen.

Die häufigste Diagnose bei Frühchen ist das Atemnotsyndrom (IRDS). In dieser Studie erkrankten in den Jahren 2016 und 2017 127 Kinder (81%) und in den beiden darauffolgenden Jahren 129 Kinder (86%) an diesem Syndrom (p=0,14).

Häufig kommt es bei Frühchen auch zu Infektionen. Die Early-Onset Sepsis, eine bakterielle Infektion, die in den ersten 72 Stunden nach der Geburt auftritt, konnte mit 42 Frühgeborenen (28%) in Kohorte zwei öfter nachgewiesen werden als in Kohorte eins, in welcher nur 29 der Kinder (19%) eine EOS aufwiesen (p=0,026). Eine Late-Onset Sepsis, die frühestens 72 Stunden nach der Geburt nachgewiesen werden kann, trat in Kohorte eins bei 20 (13%) und in Kohorte zwei bei 18 Frühgeborenen (12%) auf (p=0,41).

Weniger häufig kam es hingegen zu einer Bronchopulmonalen Dysplasie. Eine BPD wurde in Kohorte eins bei 13 (8%) und in Kohorte zwei bei 16 Frühchen (11%) diagnostiziert (p=0,26).

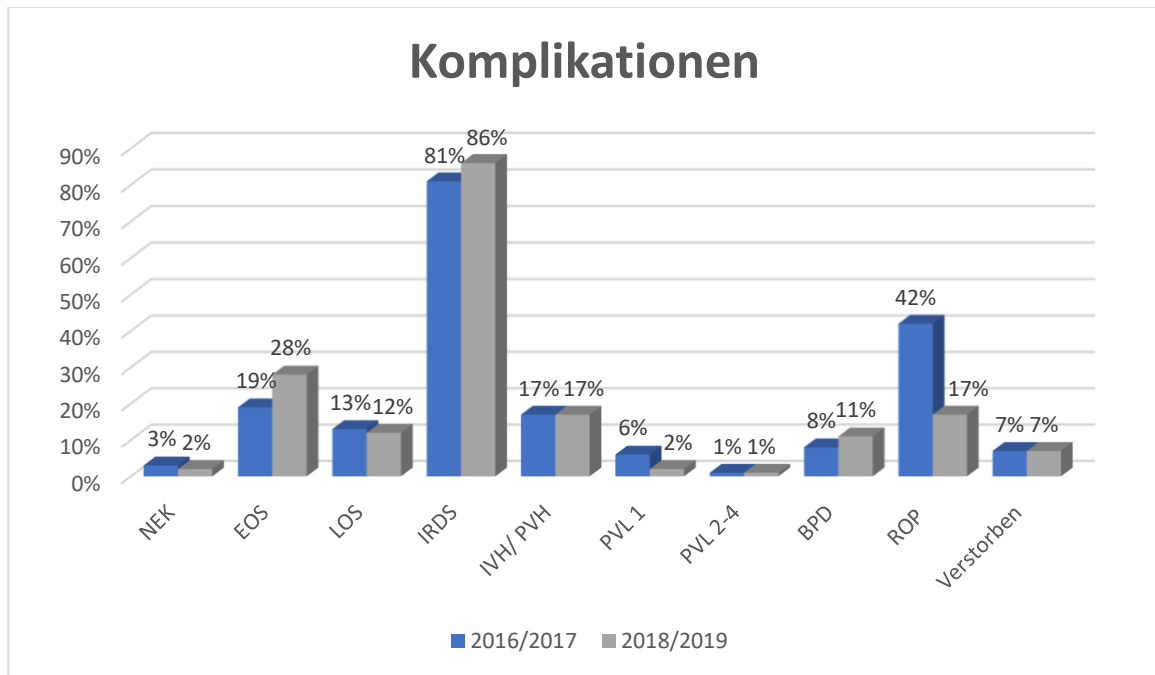
Bei Frühgeborenen unter 1500 Gramm sind auch Hämorrhagien nicht selten. In beiden Gruppen litten jeweils 17% der Kinder an einer IVH bzw. PVH (16 vs. 27 Kinder, p=0,5). Eine PVL Grad 1 wurde 2016/2017 bei 10 Frühgeborenen (6%) diagnostiziert, 2018/2019 hingegen nur bei 4 Kindern (2%, p=0,059). Eine PVL 2. Grades oder höher wurde noch seltener erfasst, nämlich nur bei jeweils 2 Frühchen (1%, p= 0,48).

Auch eher selten erkrankten die Frühgeborenen, in dieser Studie nur 4 pro Gruppe, an einer NEK (3% vs. 2%, p=0,478).

Verstorben sind in beiden Kohorten jeweils 11 Kinder (7%, p=0,462). Eine Reduktion der Morbidität sowie der Mortalität konnten wir durch die Erhöhung der Sauerstoffsättigungszielwerte somit nicht feststellen.

**Tabelle 16: Komplikationen von Frühgeborenen <1500 Gramm während des Aufenthaltes im LKH Graz**

	<b>Kohorte 1 (2016/2017): n=156</b>	<b>Kohorte 2 (2018/2019): n=150</b>	<b>p-Wert</b>
<i>NEC</i>	4 (3)	4 (2)	0,478
<i>EOS</i>	29 (19)	42 (28)	<b>0,026</b>
<i>LOS</i>	20 (13)	18 (12)	0,414
<i>IRDS</i>	127 (81)	129 (86)	0,140
<i>IVH/PVH</i>	26 (17)	25 (17)	0,500
<i>IVH Grad 1</i>	8	10	
<i>IVH Grad 2</i>	10	9	
<i>IVH Grad 3</i>	6	4	
<i>IVH Grad 4</i>	2	2	
<i>PVL 1</i>	10 (6)	4 (2)	0,059
<i>PVL 2-4</i>	2 (1)	2 (1)	0,484
<i>BPD</i>	13 (8)	16 (11)	0,262
<i>ROP</i>	65 (42)	26 (17)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Verstorben</i>	11 (7)	11 (7)	0,462



**Abbildung 18: Komplikationen von Frühgeborenen <1500 Gramm während des Aufenthaltes im LKH Graz**

### 3.5.1 Nebendiagnose und Mortalität bei ROP-erkrankten Kindern

Neben den perinatalen und neonatalen Daten von Kindern, die an ROP erkrankt sind, wurden auch die Komplikationen dieser Kinder in Tabelle 10 dargestellt und die beiden Kohorten miteinander verglichen.

Neben einer ROP konnte bei fast allen Frühgeborenen ein Atemnotsyndrom diagnostiziert werden. In Kohorte eins erkrankten 95% und in Kohorte zwei 92% an einem IRDS ( $p=0,140$ ).

In den Jahren 2018 und 2019 konnte bei 54% der Frühchen, die an einer ROP litten, auch eine Bronchopulmonale Dysplasie dokumentiert werden. In den Jahren 2016 und 2017 erkrankten nur 20% dieser Kinder an einer BPD ( $p=0,262$ ).

Eine Early-Onset Sepsis konnte, wie auch bei der gesamten Studienpopulation, bei den Frühgeborenen in Kohorte 2 (38%) häufiger nachgewiesen werden als in Kohorte 1 (29%,  $p=0,026$ ). Die seltenere Late-Onset Sepsis, bei der in der gesamten Studienpopulation keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden, konnte hier in Kohorte 2 (42%) öfter als in Kohorte 1 (18%) dokumentiert werden ( $p=0,414$ ).

In den Jahren 2016 und 2017 kam es bei 20% der ROP-erkrankten Kinder zu einer IVH. In den beiden darauffolgenden Jahren sogar bei 31% der Kinder ( $p=0,5$ ). Eine PVL konnte jedoch nur sehr selten nachgewiesen werden. Jeweils 2 Kinder erkrankten an einer PVL Grad

1 (3% vs. 8%,  $p=0,059$ ). Weitere 2 Kinder (8%) erkrankten in den Jahren 2018 und 2019 an einer PVL Grad 2 oder höher. Bei keinem der Kinder, die in den Jahren 2016 und 2017 geboren wurden und an einer ROP litten, wurde eine PVL Grad 2 oder höher diagnostiziert. Ebenso selten wurde eine NEK festgestellt, nämlich bei jeweils 2 Frühchen (3% vs. 8%,  $p=0,478$ ).

Verstorben ist in Kohorte 1 nur 1 Kind und in Kohorte 2 keines der Kinder mit einer ROP ( $p=0,462$ ).

**Tabelle 17: Komplikationen bei Kindern mit ROP im Vergleich 2016/17 und 2018/19**

	<b>Kohorte 1</b> <b>(2016/2017): n=65</b>	<b>Kohorte 2</b> <b>(2018/2019): n=26</b>	<b>p-Wert</b>
<i>NEK</i>	2 (3)	2 (8)	0,478
<i>EOS</i>	19 (29)	10 (38)	<b>0,026</b>
<i>LOS</i>	12 (18)	11 (42)	0,414
<i>IRDS</i>	62 (95)	24 (92)	0,140
<i>IVH/PVH</i>	13 (20)	8 (31)	0,500
<i>PVL 1</i>	2 (3)	2 (8)	0,059
<i>PVL 2-4</i>	0 (0)	2 (8)	0,484
<i>BPD</i>	13 (20)	14 (54)	0,262
<i>Verstorben</i>	1 (2)	0 (0)	0,462

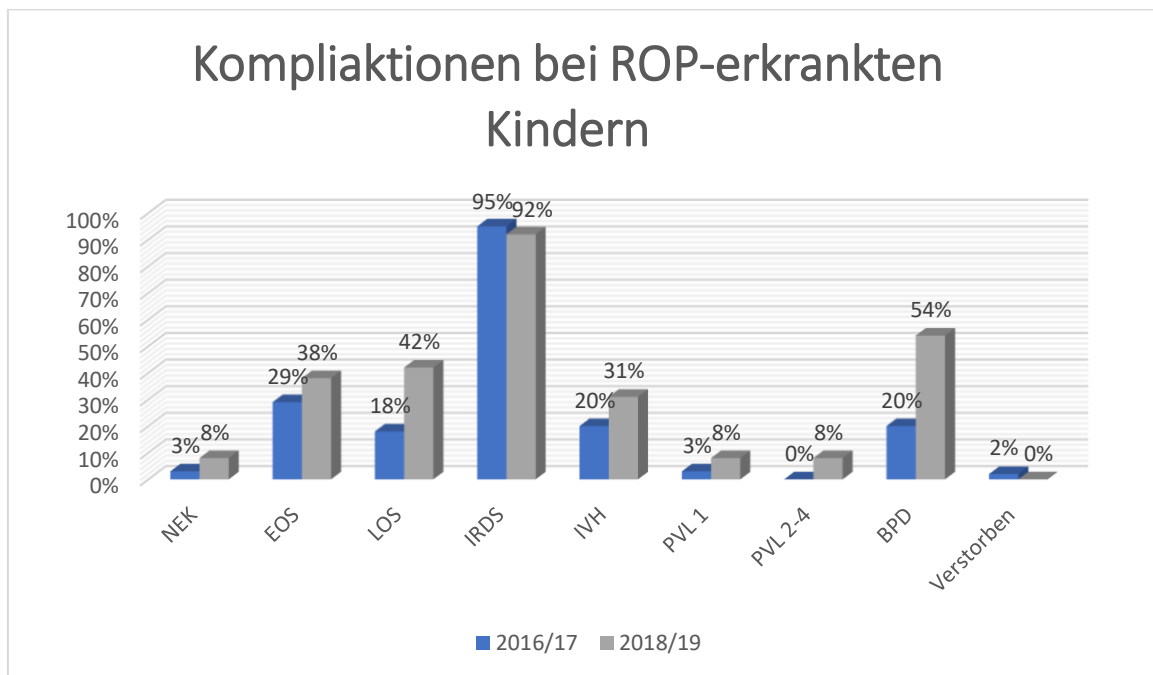


Abbildung 19: Komplikationen bei Kindern mit ROP im Vergleich 2016/17 und 2018/19

### 3.6 Vergleich der gesamten Studienpopulation mit den an ROP erkrankten Kindern

Der Vergleich der Frühchen, die an einer ROP erkrankt sind, mit der gesamten Studienpopulation (siehe Tabelle 18) ergab, dass die an ROP erkrankten Kinder im Durchschnitt früher auf die Welt kamen, als die gesamte Studienpopulation. Außerdem wurden die an ROP erkrankten Frühchen mit einem niedrigeren Gewicht geboren.

Auch der durchschnittliche Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten war bei den ROP erkrankten Kindern gegenüber der gesamten Studienpopulation niedriger. Ebenso waren die Apgar-Scores in beiden Gruppen in Kohorte 2 niedriger als in Kohorte 1.

Eine Surfactant-Applikation, die prozentuell zu betrachten ist, wurde im Durchschnitt häufiger bei den an ROP erkrankten Kindern durchgeführt.

Hinsichtlich der Beatmung wurde beobachtet, dass die an ROP erkrankten Kinder durchschnittlich nicht nur länger mit Sauerstoff, sondern auch länger mit einer FiO<sub>2</sub> von über 30% beatmet wurden. Auch die maximale FiO<sub>2</sub> war bei den Frühchen mit einer ROP höher. Eine invasive Beatmung war ebenfalls häufiger notwendig.

Bei den Nebendiagnosen konnte, wie auch in der gesamten Studienpopulation, nur ein vermehrtes Auftreten der EOS in Kohorte 2 festgestellt werden. Ansonsten gab es keine

signifikanten Unterschiede. Die Mortalität war bei den an ROP erkrankten Kindern beinahe null.

**Tabelle 18: Vergleich zwischen gesamter Studienpopulation und an ROP erkrankten Kindern**

	Gesamte Studienpopulation		ROP erkrankte Kinder	
	Kohorte 1 n=156	Kohorte 2 n=150	Kohorte 1 n=65	Kohorte 2 n=26
<b>Gestationsalter</b>	28 ± 3	28 ± 3	27 ± 2	25 ± 2
<b>Geburtsgewicht</b>	1064 ± 284	1051 ± 316	926 ± 284	699 ± 179
<b>Apgar 1</b>	6,68 ± 1,93	6,53 ± 1,94	6,44 ± 1,83	5,73 ± 2,46
<b>Apgar 5</b>	8,24 ± 1,18	8,03 ± 1,42	8,11 ± 1,02	7,16 ± 1,80
<b>Apgar 10</b>	8,81 ± 0,96	8,84 ± 0,88	8,68 ± 0,95	8,32 ± 0,99
<b>Surfactant</b>	105 (67)	93 (62)	56 (86)	23 (88)
<b>O2 Tage</b>	23 ± 33	30 ± 40	43 ± 41	93 ± 50
<b>O2 Tage &gt;0,3</b>	11 ± 21	17 ± 31	22 ± 29	64 ± 46
<b>Durchschn. SpO2</b>	94,72% ± 2,94	95,01% ± 2,76	94,04% ± 2,55	93,63% ± 2,39
<b>Höchste FiO2</b>	0,60 ± 0,29	0,62 ± 0,28	0,71 ± 0,27	0,87 ± 0,20
<b>Invasive Beatmung</b>	61 (39)	44 (29)	31 (48)	22 (85)
<b>Nichtinvasive Beatmung</b>	143 (92)	144 (96)	63 (97)	26 (100)
<b>EOS</b>	29 (19)	42 (28)	19 (29)	10 (38)
<b>Verstorben</b>	11 (7)	11 (7)	1 (2)	0 (0)

Daten gegeben als Anzahl (Prozent) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung, Gestationsalter in Wochen, Geburtsgewicht in Gramm

### **3.7 Vergleich zwischen an ROP erkrankten Kindern und nicht erkrankten Kindern**

Ergänzend zum Vergleich der Gesamtpopulation (inklusive ROP erkrankten Kindern) mit der Gruppe der an ROP erkrankten Kinder (Tabelle 18), wurden Frühgeborene, die an ROP erkrankt sind, mit jenen ohne Erkrankung verglichen (Tabelle 19).

Hier konnte festgestellt werden, dass die Kinder, die nicht an einer ROP erkrankten, durchschnittlich mit einem höheren Gestationsalter zur Welt kamen, als Kinder mit einer ROP. Die Frühchen, die an einer ROP litten, hatten auch ein deutlich niedrigeres Gewicht. Aufgefallen ist auch, dass Kinder ohne ROP häufiger als Zwilling bzw. Drilling geboren wurden. Der durchschnittliche Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten war hingegen bei den Kindern, die an einer ROP erkrankt sind, niedriger.

Surfactant bekamen die erkrankten Frühchen, prozentuell betrachtet, häufiger verabreicht. Auch die invasive und die nichtinvasive Beatmung war bei den Kindern, die an einer ROP litten, häufiger notwendig. Allerdings wurden die an ROP erkrankten Kinder im Durchschnitt deutlich länger mit Sauerstoff sowie mit einer FiO<sub>2</sub> von über 30% versorgt. Ebenso war der durchschnittlich höchste FiO<sub>2</sub>-Wert hier bedeutend höher. Trotzdem erreichten die an ROP erkrankten Frühchen niedrigere durchschnittliche SpO<sub>2</sub>-Werte.

Der Vergleich hat außerdem gezeigt, dass der Krankenhausaufenthalt für Kinder mit dieser Erkrankung länger ausgefallen ist.

Hinsichtlich der Komplikationen zeigte sich bei den an ROP Erkrankten ein vermehrtes Auftreten einer IRDS und EOS. Die Mortalität war hingegen bei den nicht erkrankten Kindern höher.

Tabelle 19: Vergleich zwischen an ROP erkrankten Kindern und nicht erkrankten Kindern

	Nicht erkrankte Kinder		ROP erkrankte Kinder	
	Kohorte 1 n=91	Kohorte 2 n=124	Kohorte 1 n=65	Kohorte 2 n=26
<b>Gestationsalter</b>	29 ± 3	29 ± 3	27 ± 2	25 ± 2
<b>Geburtsgewicht</b>	1162 ± 259	1125 ± 288	926 ± 284	699 ± 179
<b>Multigestation</b>	40 (44)	31 (25)	17 (26)	10 (38)
<b>Apgar 1</b>	6,84 ± 1,99	6,70 ± 1,78	6,44 ± 1,83	5,73 ± 2,46
<b>Apgar 5</b>	8,34 ± 1,28	8,21 ± 1,27	8,11 ± 1,02	7,16 ± 1,80
<b>Apgar 10</b>	8,91 ± 0,95	8,95 ± 0,82	8,68 ± 0,95	8,32 ± 0,99
<b>Surfactant</b>	49 (54)	70 (56)	56 (86)	23 (88)
<b>O2 Tage</b>	10 ± 14	16 ± 21	43 ± 41	93 ± 50
<b>O2 Tage &gt;0,3</b>	3 ± 5	7 ± 13	22 ± 29	64 ± 46
<b>Durchschnitt SpO2</b>	95,21% ± 3,11	95,31% ± 2,75	94,04% ± 2,55	93,63% ± 2,39
<b>Höchste FiO2</b>	0,52 ± 0,27	0,56 ± 0,26	0,71 ± 0,27	0,87 ± 0,20
<b>Invasive Beatmung</b>	30 (33)	22 (18)	31 (48)	22 (85)
<b>Nichtinvasive Beatmung</b>	80 (88)	118 (95)	63 (97)	26 (100)
<b>Spitalstage</b>	44 ± 23	51 ± 26	82 ± 35	123 ± 41
<b>IRDS</b>	65 (71)	105 (85)	62 (95)	24 (92)
<b>EOS</b>	2 (2)	32 (26)	19 (29)	10 (38)
<b>Verstorben</b>	10 (11)	11 (9)	1 (2)	0 (0)

Daten gegeben als Anzahl (Prozent) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung, Gestationsalter in Wochen, Geburtsgewicht in Gramm

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

Hauptzielgrößen der gegenständlichen Untersuchung waren die Frühgeborenen-Retinopathie und die Mortalität vor und nach der Änderung der SpO<sub>2</sub>-Grenzwerte zu Beginn des Kalenderjahres 2018. Erwartet wurde ein häufigeres Auftreten einer ROP sowie eine niedrigere Mortalität nach der Erhöhung der Sauerstoffsättigungs-Zielwerte von 88-92% auf 90-95%. Randomisierte Studien (NeOProm), die niedrige (85-89%) und hohe (91-95%) SpO<sub>2</sub>-Zielwerte verglichen haben, kamen nämlich zu dem Ergebnis, dass die Mortalität bei hohen Werten sinkt, das ROP-Risiko jedoch erhöht ist. (34)

Die Untersuchungen an der Neonatologie Graz ergaben, dass 65 Kinder (42%) in Kohorte 1, aber nur 26 Kinder (17%) in Kohorte 2 an einer ROP erkrankten ( $p < 0,001$ ). Obwohl die Dauer der Sauerstoffgabe länger und die Sauerstoffzufuhr in Kohorte 2 jeweils höher war, wiesen die Frühchen in Kohorte 2 also eine niedrigere ROP-Rate auf, als die Frühchen in Kohorte 1.

Teilt man die Erkrankung in eine leichte und eine schwere Retinopathie of prematurity, kann man bei der leichten ROP einen Rückgang der Erkrankungsrate beobachten. Bei der schweren ROP hingegen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Es erkrankten nämlich in beiden Kohorten jeweils 7 Kinder an einer schweren ROP (5%,  $p=0,47$ ).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die „STOP-ROP“-Studie (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity) im „Official Journal of the American Academy of Pediatrics“. Hier wurde bei Kindern, bei welchen bereits eine ROP im pre-threshold Stadium – also am Übergang von verzögerter zu wieder reaktiver retinaler Angiogenese - nachgewiesen werden konnte, die tatsächliche Entwicklung einer ROP untersucht. Auch hier erkrankten die Kinder mit zusätzlicher Sauerstoffapplikation und durchschnittlichen SpO<sub>2</sub>-Werte von 96-99% nicht öfter an einer manifesten ROP, als jene, die eine konventionelle Sauerstofftherapie erhielten und so nur Werte zwischen 89-94% erreichten. Auch Lasertherapien waren bei den Kindern mit den höheren SpO<sub>2</sub>-Werten nicht notwendig. Es wird davon ausgegangen, dass die Sauerstofftherapie eine Vorschwelle der ROP bzw. eine ROP in ihrer Schwere nicht beeinflusst. Die Autoren schlagen dennoch vor, jedes Kind und seine Erkrankungen individuell zu betrachten. (37)

In den Leitlinien zur Augenärztlichen Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen wird ebenfalls erwähnt, dass eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr bei Kindern mit einer ROP im pre-threshold Stadium zu keiner signifikanten Reduktion in der Fortschreitung einer ROP führt. (25)

Zahlreiche Studien, die eine Änderung der SpO<sub>2</sub>-Grenzwerte untersuchten, kamen hingegen zu einem anderen Ergebnis. (34,35,38–48)

In der ausführlichen „Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis“ (=NeOProm) wurden 5 randomisiert kontrollierte Studien zusammengefasst, um eine Empfehlung bezüglich SpO<sub>2</sub>-Werte abgeben zu können (siehe Tabelle 20). Dabei wurden, ähnlich wie in der gegenständlichen Untersuchung, Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 28 Wochen vor und nach der Anhebung der SpO<sub>2</sub>-Zielwerte untersucht (siehe Tabelle 21). In der 1. Kohorte wurden jeweils die Zielwerte mit 85-89% niedrig angesetzt. In der 2. Kohorte wurden höhere Zielwerte, nämlich zwischen 91% und 95% festgelegt. Die Metaanalyse ergab, dass die Mortalität sowie das NEK-Risiko bei Kindern mit einer durchschnittlich niedrigeren Sauerstoffsättigung höher sind. Außerdem waren diese Kinder häufiger in ihrer neurologischen Entwicklung beeinträchtigt. Die ROP-Rate war hingegen bei den Frühchen mit den durchschnittlich höheren Sauerstoffsättigungswerten höher. Die Mortalität war bei den SGA-Kindern - unabhängig von den Sauerstoffsättigungswerten – in beiden Gruppen höher. (34,38)

Im Vergleich zur Untersuchung an der Neonatologie Graz waren die Mortalität und Morbidität (schwere ROP, BPD und NEK) bei den Frühchen der hier angeführten Studien der NeOProm durchschnittlich höher. Auch eine schwere ROP trat bei den Frühgeborenen an der Neonatologie Graz durch die höheren SpO<sub>2</sub>-Werte nicht öfter auf. Die Kinder in dieser Studie kamen jedoch im Durchschnitt mit einem höherem Gestationsalter sowie Geburtsgewicht auf die Welt, als jene in der NeOProm.

Tabelle 20: NeOProM: Vergleich der Trials jeweils zwischen niedrigen und hohen SpO<sub>2</sub>-Zielwerten – perinatale Daten (34)

Studie	Land	Studien- population	Gestationsalter (in Wochen)	Geburtsgewicht (in Gramm)
<b>SUPPORT (Surfactant, Positive Pressure, and Pulse Oximetry Randomized Trial)</b>	USA	654 vs. 662	26	836 ± 193 vs. 825 ± 193
<b>COT (Canada oxygen trial)</b>	Canada	578 vs. 569	25.6	827 ± 190 vs. 844 ± 199
<b>BOOST (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) II</b>	UK	486 vs. 487	26	821 ± 182 vs. 818 ± 189
<b>BOOST II</b>	New Zealand	170 vs. 170	26.1	873 ± 202 vs. 884 ± 188
<b>BOOST II</b>	Australia	568 vs. 567	26	817 ± 177 vs. 833 ± 190
<b>Studie an der Neonatologie Graz</b>	Graz	156 vs. 150	28	1064 ± 284 vs. 1051 ± 316

Tabelle 21: NeOProM: Vergleich der Trials mit der Studie am LKH Graz jeweils zwischen niedrigen und hohen SpO<sub>2</sub>-Zielwerten – Komplikationen (34)

Studie	Mortalität	Schwere ROP	BPD	NEK
<b>SUPPORT (49)</b>	20% vs. 16%	6% vs. 14%	38% vs. 42%	12% vs. 11%
<b>COT (39)</b>	17% vs. 15%	11% vs. 12%	28% vs. 30%	13% vs. 10%
<b>BOOST II (35)</b>	19% vs. 17%	11% vs. 14%	45% vs. 46%	10% vs. 8%
<b>Studie am LKH</b>	7% vs. 7%	5% vs. 5%	8% vs. 11%	3% vs. 2%

Aufgrund dieser Metaanalyse und den internationalen Richtlinien werden in der Metaanalyse SpO<sub>2</sub>-Zielwerte zwischen 90-95% empfohlen. Die Alarmgrenzen werden mit 89-95% vorgeschlagen. Diese sollten vor allem in den ersten drei Lebenstagen eingehalten werden. Das „Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics“

empfiehlt ebenfalls SpO<sub>2</sub>-Grenzen zwischen 90 und 95%, betont jedoch, dass die idealen Zielwerte für Frühchen mit „extremely low birth weights“ noch unbekannt sind. Außerdem sollten diese individuell betrachtet werden, nämlich abhängig vom Gestationsalter, vom chronologischen Alter sowie von vorliegenden Erkrankungen. Die obere Grenze sollte laut dem Komitee 95% sein, Alarmgrenzen sollten bei 89-95% liegen und somit bei 88 und 96% alarmieren. (34,40–42,50)

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2005, die wiederum die Folgen des Herabsetzens der Alarmgrenzen untersuchte, konnte eine Senkung der ROP-Rate durch niedrigere SpO<sub>2</sub>-Zielwerte erreicht werden. Dabei wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1250 Gramm bzw. mit einem Gestationsalter von 28 Wochen oder niedriger untersucht. Nachdem in der Untersuchung die Zielwerte von über 93% auf 85-93% gesenkt wurden, sank auch die ROP-Rate. (43)

In einer ähnlichen Studie aus dem Jahr 2006 wurden die Zielwerte von 98-100% lediglich auf 90-96% gesenkt, wodurch ebenfalls eine leichte Reduktion der ROP-Rate bewirkt werden konnte. (48)

Neuere Studien hingegen untersuchten die Auswirkungen nach der Erhöhung der SpO<sub>2</sub>-Werten auf die Mortalität und Morbidität.

In einer dieser Studien aus dem Jahre 2016 wurde beispielsweise beobachtet, dass die Erhöhung der SpO<sub>2</sub>-Zielwerte von 88-92% auf 91-95% eine höhere ROP-Rate nach sich zog. Außerdem konnte eine signifikante Erhöhung des Schweregrads der ROP in der 2. Kohorte festgestellt werden, jedoch kam es zu keinem Anstieg der Lasertherapien. Diese Auswirkungen traten hauptsächlich bei extrem Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 28 Wochen auf. (44) In ähnlichen Untersuchungen konnte zusätzlich auch ein erhöhtes Auftreten von BPD nachgewiesen werden. (51)

Untersuchungen aus dem Jahr 2019 konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer sowie Zeitpunkt der Sauerstoffapplikation und dem Entstehen einer ROP, nachweisen. Eine Studie aus Spanien kam zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte sowie längere Gabe von O<sub>2</sub>, in diesem Fall durchschnittlich für 15 Tage, eine ROP begünstigt. Vor allem schwere Frühgeborenenretinopathien (ab Grad 3) traten hier häufiger auf. Dabei konnte kein Unterschied zwischen der Applikation von Sauerstoff über die Maske und die Gaben über einen Endotrachealtubus festgestellt werden. (46)

In der Untersuchung an der Neonatologie Graz wurden hingegen Unterschiede in der Beatmung nachgewiesen. Kinder, die an einer ROP erkrankten, wurden sowohl häufiger nichtinvasiv als auch invasiv bzw. über einen Tubus beatmet. (siehe Tabelle 19).

Auch die Kinder aus Kohorte 1 wurden im Durchschnitt länger invasiv beatmet als in Kohorte 2 (siehe Tabelle 9). Die Dauer der nichtinvasiven Beatmung war in beiden Gruppen ziemlich ausgeglichen. Das heißt, in den Jahren 2018 und 2019 hatten weniger Frühchen einen endotrachealen Tubus für länger als zwei Stunden liegen. Durch die medizinische Versorgung, vor allem durch die Applikation von Surfactant, konnten so Intubationen vermieden und die damit verbundenen Komplikationen, wie BPD, reduziert werden. (52)

Die Art der Surfactant-Applikation hat sich im Laufe der Jahre ebenfalls verändert (siehe Tabelle 12). In den Jahren 2018 und 2019 kam die LISA-Methode am häufigsten zur Anwendung, gefolgt von der INSURE-Methode. In den beiden Jahren zuvor war die am häufigsten verwendete Art noch die INSURE-Methode. Die Applikation mittels Intubation lag hier an zweiter Stelle. Letztere wird nur noch selten angewendet, da die Verabreichung mittels nichtinvasiver Methode bessere Ergebnisse bezüglich Morbidität und Mortalität zeigt. (53)

Eine Studie der „International Pediatric Research Foundation“ aus dem Jahre 2016 zeigte, dass nicht nur die Dauer und Menge an Sauerstoff die Entwicklung einer ROP beeinflusst, sondern auch der Zeitpunkt der Zufuhr. Ziel war es, in Gruppe 1 SpO<sub>2</sub>-Werte zwischen 90 und 94% zu erreichen, in Gruppe 2 wurden folgende abgestufte SpO<sub>2</sub>-Zielwerte angestrebt: Bis zur 32. Woche zwischen 83 und 89%, von Woche 33-35 zwischen 90 und 94% und ab der 36. Woche über 94%.

In der 2. Gruppe konnte eine Senkung der Rate schwerer Retinopathien und eine Abnahme der Lasertherapien beobachtet werden. Analog zur gegenständlichen Diplomarbeit ergab auch diese Studie keine Veränderung hinsichtlich der Mortalitätsrate. (45)

In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2019 wurde die Sauerstofftherapie ebenfalls abhängig von der postnatalen Woche evaluiert. Hier wurden die Sauerstoffsättigung sowie perinatale und neonatale Daten über 9 Wochen nach der Geburt von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 27 Wochen dokumentiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Frühchen, die in den postnatalen Wochen 1-5 mindestens 2 Wochen mit Sauerstoff versorgt werden mussten, und dabei SpO<sub>2</sub>-Werte im Durchschnitt zwischen 91% und 96% aufwiesen, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, an einer ROP zu erkranken. Bei

Frühgeborenen, die in den postnatalen Wochen 6 bis 9 mindesten 3 Wochen mit Sauerstoff verbracht hatten, und durchschnittliche SpO<sub>2</sub>-Werte von 97-100% erreichten, wiesen ebenfalls eine erhöhte ROP-Rate auf. (47)

Zusammengefasst kamen die beiden oben angeführten Studien zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit an einer ROP zu erkranken nicht nur von der Höhe und Dauer der Sauerstoffapplikation abhängt, sondern auch vom Zeitpunkt der Sauerstoff-Supplimentation. Eine abgestufte O<sub>2</sub>-Therapie, wie sie zum Beispiel von der „International Pediatric Research Foundation“ vorgeschlagen wird, wäre eine weitere Möglichkeit, die Morbidität und Mortalität zu senken, ohne die ROP-Rate zu steigern. Da sich eine ROP meist in den ersten Wochen entwickelt, könnte eine stufenweise Erhöhung der SpO<sub>2</sub>-Zielwerte die Entwicklung einer ROP, trotz erhöhter O<sub>2</sub>-Applikation, verhindern. (45,47)

Die Intention dieser Diplomarbeit war es, die Unterschiede vor (Sauerstoffsättigungsalarmgrenzen 85-95% mit Zielbereich 88-92%) und nach der Erhöhung der Sättigungsgrenzwerte (Alarmgrenzen 89-95% mit Zielbereich 90-95%) zu untersuchen. Die SpO<sub>2</sub>-Werte der Frühchen hätten also idealerweise in den Jahren 2016 und 2017 zwischen 88-92% liegen sollen, in den Jahren 2018 und 2019 zwischen 90 und 95%. Bei der Auswertung musste jedoch festgestellt werden, dass die durchschnittliche SpO<sub>2</sub>-Rate in Kohorte 1 bei 94,72% ( $\pm 2,94$ ) und in Kohorte 2 bei 95,01% ( $\pm 2,76$ ,  $p=0,185$ ) lag und somit beinahe ident war. Ein nicht unerheblicher Unterschied lag jedoch im Zeitraum der Sauerstoffverabreichung (siehe Tabelle 10). Die Frühchen in Kohorte 2 wurden nämlich im Durchschnitt über einen längeren Zeitraum mit Sauerstoff versorgt ( $30 \pm 40$  vs.  $23 \pm 33$  Tage) sowie auch länger mit einer FiO<sub>2</sub> von über 30% beatmet ( $17 \pm 31$  vs.  $11 \pm 21$  Tage). Ein signifikanter Unterschied bei den durchschnittlichen SpO<sub>2</sub>-Werten war allerdings nicht nachzuweisen (siehe Tabelle 11).

Als Nebenzielgrößen wurden in der Studie an der Neonatologie Graz Komplikationen wie NEK, Sepsis, Atemnotsyndrom, IVH, PVL und BPD, vor und nach der Änderung der SpO<sub>2</sub> Grenzwerte, untersucht. Bis auf eine Zunahme der Early-Onset Sepsis in Kohorte 2, konnten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden. Dabei ist erwähnenswert, dass die Frühchen in Kohorte 2 durchschnittlich ein geringeres Gewicht aufwiesen, welches das Risiko für Komplikationen bewiesenermaßen erhöht. (1)

Die Frühgeborenen in Kohorte 1 hatten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 1064 Gramm, in Kohorte 2 wogen die Frühchen im Durchschnitt nur 1051 Gramm.

In den bereits oben erwähnten Studien waren Risikofaktoren für das Entstehen einer ROP Unreife sowie ein geringeres Gestationsalter und Geburtsgewicht. Komorbiditäten, wie PVL, IVH und LOS, traten bei diesen Frühchen häufiger auf. Die Mortalität nahm bei Kindern mit einer durchschnittlichen Sauerstoffsättigung von unter 91% zu. (47)

In anderen Studien hingegen konnte wiederum keine Reduktion der Komplikationen, wie NEK und IVH, sowie der Mortalität, festgestellt werden. (44)

In der gegenständlichen Untersuchung nahmen, trotz des Risikofaktors eines sehr niedrigen Geburtsgewichts, Mortalität und Morbidität nicht zu. Es kam lediglich zu einer leichten Zunahme der EOS in Kohorte 2. Dies spricht für eine Verbesserung der Versorgung der Kinder am Universitätsklinikum Graz.

## **4.2 Limitationen und Stärken der Arbeit**

Eine Limitation dieser Diplomarbeit ist die retrospektive Datenanalyse, die der prospektiven Datenanalyse unterlegen ist. Die Daten, die von einer erheblichen Anzahl an medizinischem Personal der Neonatologie Graz dokumentiert wurden, konnten für die Untersuchung aus dem openMeDocs entnommen werden. Trotz der sorgfältigen Dokumentation, Berechnung und Auswertung der Daten, können somit Fehlerquellen nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass aufgrund der zeitraubenden Entnahme der einzelnen SpO<sub>2</sub>-Werte und anschließenden Errechnung der durchschnittlichen Sauerstoffsättigungswerte, jeweils nur ein Zeitintervall von sechs Stunden am ersten Lebenstag herangezogen werden konnte. Aussagekräftiger für die Untersuchung wäre hier der Durchschnitt aller Sauerstoffsättigungswerte über den gesamten Krankenhausaufenthalt der Kinder gewesen.

Die Erfassung der restlichen Daten war problemlos möglich.

Die kleine Gruppengröße der Kinder, die an einer Frühgeborenenretinopathie erkrankt sind, stellt einen weiteren limitierenden Faktor dar. Dadurch war ein Vergleich der perinatalen und neonatalen Daten zwischen den an ROP erkrankten und den nicht an ROP erkrankten Kindern nur bedingt möglich.

Der Vergleich zwischen den beiden Kohorten vor und nach der Änderung der Sauerstoffsättigungsgrenzen gelang durch die Größe der Studienpopulation hingegen gut.

Hier konnten neben der ROP auch andere Komplikationen, sowie perinatale und neonatale Daten der beiden Gruppen miteinander verglichen werden. Durch diese Arbeit entstand eine ausführliche Datensammlung, die für die Neonatologie am LKH Graz für die weitere Versorgung der Frühchen von Nutzen sein kann.

Ein weiterer Mehrwert dieser Diplomarbeit ist das Aufführen von zahlreichen internationalen Studien aus den letzten 20 Jahren. Viele dieser Studien zeigten einen ähnlichen Aufbau wie die Untersuchung an der Neonatologie Graz, wodurch eine gute Vergleichsmöglichkeit geschaffen wurde.

### **4.3 Conclusio**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass trotz längerer Sauerstoffgabe sowie erhöhter Sauerstoffzufuhr, im Gegensatz zur ursprünglich aufgestellten Hypothese, keine Erhöhung der ROP-Rate festgestellt werden konnte. Und obwohl die Sauerstoffsättigungszielwerte zu Beginn des Kalenderjahres 2018 angehoben wurden, blieb die durchschnittliche SpO<sub>2</sub>-Rate beinahe ident.

Durch den zusätzlich durchgeführten Vergleich von an ROP erkrankten Kindern mit jenen ohne Erkrankung, konnte die aufgestellte Hypothese, dass eine erhöhte O<sub>2</sub>-Applikation eine ROP begünstigt, immerhin teilweise bestätigt werden. Dieser Vergleich zeigte nämlich, dass die an ROP erkrankten Frühchen im Durchschnitt über einen längeren Zeitraum mit Sauerstoff versorgt sowie auch länger mit einer FiO<sub>2</sub> von über 30% beatmet wurden.

Allerdings ist auch hier die Aussagekraft der Vergleichswerte unter dem Gesichtspunkt eines kurzen Untersuchungszeitraumes zu relativieren.

Ein weiteres Untersuchungsergebnis dieser Studie ist, dass trotz niedrigerem Geburtsgewicht der Frühchen in Kohorte 2 – also nach Anhebung der Sauerstoffzielwerte – bis auf eine EOS, keine erhöhte Morbidität sowie Mortalität festgestellt werden konnte.

Dies spricht für die gute bzw. mit den Jahren immer besser werdende Versorgung der Frühchen an der Neonatologie des Universitätsklinikums Graz.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Hübler A, Jorch G, Herausgeber. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 17. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-006-149522>
2. [https://www.amboss.com/de/wissen/Das\\_neugeborene\\_Kind](https://www.amboss.com/de/wissen/Das_neugeborene_Kind).
3. [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/g eborene/medizinische\\_und\\_sozialmedizinische\\_merkmale/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/g eborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/index.html).
4. Gortner L, Meyer S, Bartmann P, Bauer C-P, Berner R, Bialek R, u. a., Herausgeber. Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. 966 S. (Duale Reihe).
5. Gortner L, Landmann E. Prognose extrem unreifer Frühgeborener: Aktuelle Daten. Monatsschr Kinderheilkd. Dezember 2005;153(12):1148–56.
6. 024-009\_Nekrotisierende Enterokolitis. :24.
7. Speer CP, Gahr M, Herausgeber. Pädiatrie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 17. April 2020]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-34269-1>
8. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clinical Microbiology Reviews. 1. Jänner 2014;27(1):21–47.
9. Zemlin M, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, u. a. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. :27.
10. Gortner L. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). In: Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin [Internet]. Elsevier; 2015 [zitiert 20. Dezember 2020]. S. B22.1-B22.6. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437220616503694>
11. Laudy JAM, Tibboel D, Robben SGF et al. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. Pediatrics 2002.
12. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, u. a. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 1. August 2015;169(8):723.
13. [https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/neurologie-des-neugeborenen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6\\_56](https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/neurologie-des-neugeborenen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_56).
14. Uhlenbrock D. Germinale Matrixblutung. In: Uhlenbrock D, Forsting M, Engelbrecht V et al., Hrsg. MRT und MRA des Kopfes. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011. doi:10.1055/b-004-134455.

15. Watts P. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. 1. Juni 2000;84(6):596–9.
16. Olivier B, Laurence F-L, Monique K, François A, Pierre-Henri J, Emile P, u. a. Antenatal Glucocorticoid Treatment and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Premature Infants. *The New England Journal of Medicine*. 1999;7.
17. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory Medicine*. November 2017;132:170–7.
18. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*. August 2006;30(4):200–8.
19. Grehn F. *Augenheilkunde* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [zitiert 23. Juli 2020]. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-11333-8>
20. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. 78(2):5.
21. Lang, G. K.; Lang, G. E.; Esser, J. (2015). *Schlaglicht Augenheilkunde: Kinderophthalmologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
22. Pelken, L., Maier, R. Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 105, 1108–1114 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00347-008-1788-x>.
23. Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologie*. Jänner 2008;105(1):81–90.
24. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 1. Juli 2005;123(7):991.
25. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, u. a. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen. :39.
26. Davitt BV, Wallace DK. Plus Disease. *Survey of Ophthalmology*. November 2009;54(6):663–70.
27. Stahl A, Göpel W. Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. *Deutsches Arzteblatt Online* [Internet]. 23. Oktober 2015 [zitiert 7. November 2020]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0730>
28. Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie: Aktuelle Aspekte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Ophthalmologie*. Dezember 2012;109(12):1173–1173.
29. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr*. Dezember 2017;84(12):930–6.
30. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=VEGF-Inhibitoren>.

31. Staubach-Lagrange 2002\_Article\_Frühgeborenenretinopathie.pdf.
32. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie der Frühgeborenenretinopathie: Stand: 18.05.2020. *Ophthalmologie*. September 2020;117(9):873–85.
33. Jones JG, MacKinnon B, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The early treatment for ROP (ETROP) randomized trial: study results and nursing care adaptations. *Insight*. 2005 Apr-Jun;30(2):7-13. PMID: 16134467.
34. Saugstad OD. Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology*. 2018;114(1):69–75.
35. Khadawardi E, Al Hazzani F. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants the boost ii United Kingdom, Australia, and New Zealand collaborative groups. *J Clin Neonatol*. 2013;2(2):73.
36. Richtlinie Jänner 2018 - Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeters (SpO<sub>2</sub>), Alarmgrenzen und Zielsättigung.pdf.
37. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):295-310. doi: 10.1542/peds.105.2.295. PMID: 10654946.
38. Higgins RD. Oxygen Saturation and Retinopathy of Prematurity. *Clinics in Perinatology*. September 2019;46(3):593–9.
39. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Effects of Targeting Higher vs Lower Arterial Oxygen Saturations on Death or Disability in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309(20):2111–2120. doi:10.1001/jama.2013.5555.
40. Stenson BJ. Oxygen Targets for Preterm Infants. *Neonatology*. 2013;103(4):341–5.
41. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, u. a. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Neonatal Group*, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 11. April 2017 [zitiert 15. Februar 2021]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011190.pub2>
42. Darlow BA, Husain S. Primary prevention of ROP and the oxygen saturation targeting trials. *Seminars in Perinatology*. Oktober 2019;43(6):333–40.
43. VanderVeen DK, Mansfield TA, Eichenwald EC. Lower Oxygen Saturation Alarm Limits Decrease the Severity of Retinopathy of Prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1. Oktober 2006;10(5):445

44. Manley BJ, Carl A, Kuschel, Elder JE, Lex W, Doyle, Davis PG. Higher Rates of Retinopathy of Prematurity after Increasing Oxygen Saturation Targets for Very Preterm Infants: Experience in a Single Center. *The Journal of Pediatrics*. Jänner 2016;168:242–4.
45. Cayabyab R, Arora V, Wertheimer F, Durand M, Ramanathan R. Graded oxygen saturation targets and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Pediatr Res*. September 2016;80(3):401–6.
46. Pastro J, Toso BRG de O. Influence of oxygen in the development of retinopathy of prematurity. *Rev Bras Enferm*. Juni 2019;72(3):592–9.
47. Gantz MG, Carlo WA, Finer NN, Rich W, Faix RG, Yoder BA, u. a. Achieved oxygen saturations and retinopathy of prematurity in extreme preterms. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. März 2020;105(2):138–44.
48. Wallace DK, Veness-Meehan KA, Miller WC. Incidence of severe retinopathy of prematurity before and after a modest reduction in target oxygen saturation levels. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. April 2007;11(2):170–4.
49. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 27. Mai 2010;362(21):1959–69.
50. Schmidt B, Whyte RK. Oxygen saturation target ranges and alarm settings in the NICU: What have we learnt from the neonatal oxygenation prospective meta-analysis (NeOProm)? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Apr;25(2):101080. doi: 10.1016/j.siny.2020.101080. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31983671.
51. Park JH, Hwang JH, Chang YS, Lee MH, Park WS. Survival rate dependent variations in retinopathy of prematurity treatment rates in very low birth weight infants. *Sci Rep*. Dezember 2020;10(1):19401.
52. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 17;347:f5980. doi: 10.1136/bmj.f5980. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g58. PMID: 24136633; PMCID: PMC3805496.
53. Härtel C, Paul P, Hanke K, Humberg A, Kribs A, Mehler K, u. a. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep*. Dezember 2018;8(1):8333.