

**Diplomarbeit**

**Die Meilensteine der modernen Neonatologie**

**Eine historische Literaturrecherche**

eingereicht von

**Lena Stumpf**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch**

Graz, 27.06.2024

## *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz am 27.06.2024*

*Lena Stumpf eh*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Zeit meiner Diplomarbeit motiviert und unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank geht an meinen Betreuer, Herrn Professor Doktor Bernhard Resch, welcher mich sowohl bei der Idee dieser Arbeit als auch bei jedem Schritt und jeder Frage unterstützt hat und so meine Begeisterung und mein Interesse, sowohl für die Pädiatrie als auch für den Fachbereich der Neonatologie, bestärken konnte.

Danke, dass Sie sich die Zeit genommen und mir diese Diplomarbeit ermöglicht haben. Ich hatte eine große Freude in der Vergangenheit zu forschen und konnte mein Wissen in diesem Bereich vertiefen.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen FreundInnen bedanken, die mir im Medizinstudium immer zur Seite standen und für mich da waren. Ein besonderes Danke geht an Marlene Holzner und Philipp Weller, die sich die Zeit genommen haben, meine Diplomarbeit Korrektur zu lesen.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich all die Jahre unterstützt haben und mir immer zur Seite standen. Danke, dass ihr immer an mich glaubt und hinter mir steht.

# **Abstrakt**

## **Einleitung:**

Die moderne Neonatologie, wie wir sie heute kennen, ist ein noch sehr junger Bereich. Erst in den letzten 150 Jahren kam es zu signifikanten Verbesserungen in der Neugeborenenversorgung, was sich eindrücklich durch die Senkung der Säuglingssterblichkeit nachweisen lässt. Vor allem die letzten 50 Jahre waren von enormen Fortschritten geprägt und führten zur Bildung des Fachbereich Neonatologie. Da es im deutschsprachigen Raum keine ausführliche Zusammentragung der wichtigsten historischen Meilensteine gibt, möchte ich jene wichtigen Errungenschaften zusammentragen, die den Fachbereich der Neonatologie langfristig geprägt haben.

## **Methoden:**

Es wurde eine historische Literaturrecherche zum Thema der Meilensteine der modernen Neonatologie via PubMed, MeSH, Embase und Google Scholar durchgeführt. Der Suchzeitraum für die verwendete Literatur reicht vom 19. Jahrhundert bis Anfang des 21. Jahrhunderts. Berücksichtigt wurde Literatur in englischer und deutscher Sprache, zusätzlich wurden Literaturnachweise und Quellenangaben der so gefundenen Publikationen zur weiteren Suche genutzt. Jeder große Meilenstein in der Geschichte der Neonatologie wird separat und jeweils in chronologischer Reihenfolge beschrieben. Aufgrund der doch sehr spärlichen Digitalisierung alter Studien und Berichte aus jener Zeit wurde intensiv mit den vorhandenen Quellen gearbeitet und diese verglichen sowie analysiert. Teilweise finden sich bei unserer Recherche widersprüchliche Angaben der Jahreszahlen, die im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht restlos geklärt werden konnten.

## **Ergebnisse:**

Vor ungefähr 150 Jahren fingen die ersten signifikanten Verbesserungen bei der Versorgung von Früh- und Neugeborener an. Im Jahre 1870 wurde der erste Inkubator entwickelt. Wir berichten unter anderem von den Veränderungen der mütterlichen und kindlichen Mortalität. Weitere Meilensteine sind die Behandlung des

Surfactantmangelsyndroms, die Einführung der positiven Druckbeatmung, die pränatalen Kortikosteroidgabe und die Einführung des Apgar-Scores. Die Entwicklung der Formelnahrung, die totalparenterale Ernährung, die Vitamin K-Prophylaxe, Einführung der kranialen Sonographie und Klassifikation der Hirnblutungen sowie der periventrikulären Leukenzephalomalazie sind weitere Schwerpunkte in der Neonatologie. Zusätzlich werden die Themen Wärmehaushalt, Beatmung, Herz-Kreislaufsystem, Kernikterus und Rhesusprophylaxe vornehmlich mit Zeittafeln dargestellt.

Die offizielle Weiterbildung zum Fachbereich Neonatologie war erst um das Jahr 1975 möglich und die Ausbildung zu spezialisierten Krankenpfleger/-innen seit 1983. In diesen 40 Jahren wurden Hindernisse, die bis dahin als unüberwindbar schienen, gemeistert und enorme Fortschritte geschaffen, welche uns heute das Überleben ab der 23. Schwangerschaftswoche (SSW) und den guten Prognosen bei Frühgeborenen (FG) ermöglichen.

### **Schlussfolgerung:**

Die moderne Neonatologie, wie wir sie heute kennen, entwickelte sich erst in den letzten 50 Jahren und erlebte enorme Fortschritte in allen Bereichen.

Es gibt noch viele weitere kleinere und größere Meilensteine in der Neonatologie. Im Rahmen dieser Diplomarbeit war jedoch eine gewisse Beschränkung, teils subjektiv beeinflusst, notwendig.

# **Abstract**

## **Introduction:**

The modern field of neonatology, as we know it today, is still quite young. Only in the last 150 years we have seen significant improvements in newborn care, leading to a noticeable decrease in infant mortality rates. The past 50 years, especially, have seen huge leaps forward, shaping the field of neonatology as we know it. As there is no comprehensive compilation of the most important historical milestones in the German-speaking world, I would like to compile those significant achievements that have long-term shaped the field of neonatology.

## **Method:**

A historical literature review on the milestones of modern neonatology was conducted via PubMed, MeSH, Embase and Scholar. The search period for the used publications was the 19<sup>th</sup> century to the beginning of the 21<sup>st</sup> century. Literature in English or German was considered for this Diploma thesis, additionally references of the used publications were searched for further studies. Each significant milestone in the history of neonatology was described separately, presented in chronological order. Due to the limited digitalization of old studies and reports from that era, extensive work was conducted with the available sources, comparing and analyzing them diligently. During our research, we encountered conflicting dates, which we could not fully resolve within the scope of this thesis.

## **Results:**

Approximately 150 years ago, significant improvements in the care of premature and newborn infants were made. In 1870, the first incubator was developed, marking the start of incredible changes in maternal and neonatal mortality rates. Additional milestones include the treatment of surfactant deficiency syndrome, the introduction of positive pressure ventilation, the prenatal corticosteroid therapy and the implementation of the Apgar score. The development of formula feeding, total parenteral nutrition, vitamin K

prophylaxis, the start of cranial ultrasonography and classification of brain hemorrhages, as well as periventricular leukomalacia, are other shifting points in neonatology. Emphasis is primarily placed on timelines for thermoregulation, ventilation, cardiovascular system, kernicterus, and Rhesusprophylaxis.

Official specialization in neonatology was only possible from the time of 1975, with specialized nursing training becoming available since 1983. Over these 40 years, seemingly insurmountable obstacles have been overcome, leading to tremendous progress that now allows survival from as early on as 23rd gestational week and favorable outcomes for premature infants.

**Conclusion:**

The modern neonatology, as we know it today, has only made significant progress in the last 50 years and has since seen tremendous improvements in all areas. There are many other small and major milestones in neonatology, but within the scope of this thesis, a certain subjectively limitation, was necessary.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Danksagung.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstrakt.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>Glossar und Abkürzungen .....</b>	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Einleitung und Allgemeines.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Methoden .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Mortalität über die Jahrhunderte .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Maternale Mortalität.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2. Fetale Mortalität .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3. Neonatale Mortalität.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Die Meilensteine der modernen Neonatologie.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1. Von der Wärmewanne zum Inkubator .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2. Behandlung der Atemnot .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.1. Einführung des Apgar-Scores .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.2. Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS).....</b>	<b>32</b>
<b>4.2.3. Druckbeatmung.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.4. Die Entdeckung pränataler Kortikosteroide zur Lungenreifeinduktion .....</b>	<b>36</b>
<b>4.2.5. Entwicklung der Surfactanttherapie .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.6. INSURE, LISA, MIST- Verfahren.....</b>	<b>40</b>
<b>4.2.7. Intrapartale Asphyxie .....</b>	<b>43</b>

<b>4.3. Die Entwicklung der Ernährung Frühgeborener .....</b>	<b>44</b>
<b>4.3.1. Rotchs prozentuale Fütterungsmethode.....</b>	<b>45</b>
<b>4.3.2. Vit. K Prophylaxe.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3.3. Total parenterale Ernährung (TPN) .....</b>	<b>49</b>
<b>4.3.4. Die Einführung von Wachstumskurven .....</b>	<b>50</b>
<b>4.3.5. Entdeckung des Übertragungs- Syndroms.....</b>	<b>51</b>
<b>4.4. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH).....</b>	<b>53</b>
<b>4.4.1. Entwicklung der Klassifikation einer IVH.....</b>	<b>54</b>
<b>4.5. Post- hämorrhagische Ventrikelerweiterung (PHVD) .....</b>	<b>55</b>
<b>4.6. Einführung der Sonographie in die Neonatologie .....</b>	<b>56</b>
<b>4.6.1. Das Spektrum der zystisch periventrikulären Leukomalazie (PVL) in der Sonographie .....</b>	<b>58</b>
<b>4.7. Erythroblastosis fetalis und Entdeckung des RhoGAM .....</b>	<b>59</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>6. Schlussfolgerung .....</b>	<b>64</b>
<b>7. Zeittafeln .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>

## Glossar und Abkürzungen

AK .....	<i>Antikörper, Antikörper</i>
AL.....	<i>Air lock</i>
BPD .....	<i>Bronchopulmonale Dysplasie</i>
CALMEST .....	<i>Catheter and Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy</i>
CPAP.....	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CT .....	<i>Computertomographie</i>
EN.....	<i>Enterale Ernährung</i>
FG .....	<i>Frühgeborene</i>
Hb .....	<i>Hämoglobin</i>
HMD.....	<i>Hyaline Membrane Disease</i>
i.v .....	<i>Intravenös</i>
I/E .....	<i>Inspiration/ Expiration</i>
INSURE.....	<i>Intubate-SURfactant-Extubate</i>
IPPV .....	<i>Intermittierende positive Druckbeatmung</i>
IRDS .....	<i>Ideopathic/ Infant- Respiratory- Distress- Syndrome</i>
IVH.....	<i>Intraventrikuläre Hämorrhagie, Intraventrikuläre Blutung</i>
LISA .....	<i>Less invasive Surfactant application</i>
MIST.....	<i>Minimal invasive Surfactanttherapie</i>
NEC .....	<i>Nekrotisierende Enterokolitis, Nekrotische Enterokolitis</i>
NG .....	<i>Neugeborene</i>
PEEP.....	<i>Positive Endexpiratory Pressure</i>
PHHC .....	<i>Posthämorrhagische Hydrozephalus</i>
PHVD .....	<i>Post-hämorrhagische Ventrikelerweiterung</i>
PN.....	<i>Parenterale Ernährung</i>
PVL.....	<i>Zystische periventrikuläre Leukomalazie</i>
RDS .....	<i>Respiratory Distress Syndrom, Respiratory Distress Syndrome</i>
Rh .....	<i>Rhesus</i>
RLF.....	<i>Retrolentale Fibroplasie</i>
RLP.....	<i>Retinopathie</i>
TPN.....	<i>Total parenterale Ernährung</i>

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Maternale Mortalität, 1900-2000, in ausgewählten einkommensstarken Ländern. (6)</i> .....	16
<i>Abbildung 2: Interventionen im Zusammenhang mit der Reduktion der maternalen Mortalität, USA. (6)</i> .....	16
<i>Abbildung 3: Rate an Todgeburten in einkommensstarken Ländern, 1750- 2000. (6)</i> .....	17
<i>Abbildung 4: Reduktion der RDS- assoziierten Mortalität im Bezug zu Interventionen vor 1950 bis 2000. (6)</i> ...	18
<i>Abbildung 5: Wärmewanne des Moskauer Findelhauses, 1850. (4)</i> .....	19
<i>Abbildung 6: Erster Inkubator von Tarnier 1881. (4)</i> .....	20
<i>Abbildung 7: Das von Tarnier &amp; Auvard verbesserte Inkubator design „la nouvelle conveuse“, 1884. (4)</i> .....	21
<i>Abbildung 8: Um 1900 stand die Maternité unter der Leitung von Paul Budin, welcher eine verbesserte Version Tarniers Inkubators mit Seiten aus Glas erfand. (4)</i> .....	22
<i>Abbildung 9: Beispiel eines Werbeplakats der Inkubator Shows aus dem 19. Jahrhundert. (4)</i> .....	23
<i>Abbildung 10: Offener Wärmeinkubator, Hess, Chicago, 1915. (4)</i> .....	24
<i>Abbildung 11: Transportinkubator Hess, 1922. (11)</i> .....	25
<i>Abbildung 12: Hess Inkubator 1934. (11)</i> .....	25
<i>Abbildung 13: Isolette, um 1940. (4)</i> .....	26
<i>Abbildung 14: Mutter und Krankenschwester 1950. (4)</i> .....	26
<i>Abbildung 15: „ Air Shields“ stellte diese Kombination aus Inkubator und Beatmungsgerät 1965 auf der internationalen Pädiatrie- Konferenz in Tokio vor. (4)</i> .....	26
<i>Abbildung 16: CPAP über Endotrachealtubus mit modifiziertem T- Stück. (16)</i> .....	35
<i>Abbildung 17: CPAP ohne endotracheale Intubation. (16)</i> .....	35
<i>Abbildung 18: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zu Curosurf. (22)</i> .....	39
<i>Abbildung 19: LISA, seit 2015, das führende Verfahren zur Surfactant Applikation in Deutschland. (24)</i> .....	41
<i>Abbildung 20: Die Effektivität von LISA hängt in den ersten 72h pränatal vom Gestrationsalter ab. (24)</i> .....	42
<i>Abbildung 21: Die Rate der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) sinkt deutlich durch die Applikation mittels LISA-Verfahren. (24)</i> .....	42
<i>Abbildung 22: Das zentrale Milchdepot, Oxford, 1904. (26)</i> .....	45
<i>Abbildung 23: Rotch’s prozentuale Fütterungsmethode in einer Tabelle als Orientierung im Jahre 1900. (28)</i> ..	46
<i>Abbildung 24: Der „Soxhlet Apparat“, ein Gerät zur Sterilisation des Muttermilchersatzes. (29)</i> .....	46
<i>Abbildung 25: Bilirubin Level in FG/NG mit und ohne Synkavit. (31)</i> .....	48
<i>Abbildung 26: Ian Donald mit dem Mark 3 Disonograph, 1960. (43)</i> .....	57
<i>Abbildung 27: Bild a) Erstes Ultraschallbild eines fetalen Herzes, Bild b) Maligne Aszites eines Ovarialkarzinoms. (43)</i> .....	57

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Wärmeerhalt</i> .....	65
<i>Tabelle 2: Beatmung/ Herz- Kreislauf</i> .....	66
<i>Tabelle 3: Ernährung</i> .....	69
<i>Tabelle: Kernikterus, RhoGam</i> .....	71

# 1. Einleitung und Allgemeines

Die moderne Neonatologie, wie wir sie heute kennen, ist ein noch sehr junger Bereich. Erst in den letzten 150 Jahren kam es zu signifikanten Verbesserungen in der Neugeborenenversorgung, was sich eindrücklich durch die Senkung der Säuglingssterblichkeit nachweisen lässt. Allerdings ist dieser Verlauf keinesfalls gradlinig, sondern ebenso durch viele Fehlschläge gekennzeichnet, welche sich fatal auf die betroffenen Kinder auswirkten. (1)

In diesem Zusammenhang erkannte Tarnier, wie wichtig der Erhalt der Wärme für das Überleben von Neugeborenen ist und entwickelte in Paris 1870 den ersten Inkubator, aus welchem in den letzten 150 Jahren der moderne Inkubator entstand. (1)

Erst in den 1930er Jahren wurde als Zusatz zur Muttermilch eine Formula auf Kuhmilchbasis vorgeschlagen. Aufgrund verschiedener Mangelercheinungen (später bekannt als Vitamin B6 bzw. Vitamin K Mangel) blieb die Sterblichkeit zunächst hoch. Erst die Verbesserung der hygienischen Bedingungen, sowie die Erfindung des Kühlschranks brachten den Durchbruch in der oralen Ernährung mittels Muttermilch-Ersatzpräparaten. In den 1970er Jahren begann die spezifische Anreicherung von Frauenmilch, sowie die parenterale Ernährung. (1)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts startete die Verabreichung von Sauerstoff zur Behandlung einer Zyanose. In den 1940er Jahren wurde Sauerstoff in hohen Konzentrationen über Wochen verabreicht, weswegen viele Kinder in dieser Zeit an RLF (Retrolentale Fibroplasie, heute: RLP, Retinopathie) erkrankten und in weiterer Folge erblindeten. Die Entdeckung, dass der Mangel an Surfactant die Ursache des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen ist, brachte 1959 den größten Erfolg in der Behandlung des Atemnotsyndroms (Ideopathic respiratory distress syndrome: IRDS). Im Jahre 1970 fand CPAP (continuous positive airway pressure) vermehrt Anwendung, ebenso setzte sich in den 1980er Jahren vermehrt die maschinelle Beatmung durch. (1)

Im Jahre 1959 stellten Avery und Mead einen Zusammenhang zwischen dem Mangel an Surfactant und dem Auftreten von IRDS fest. Erst 1980 verabreichte man zum ersten Mal einem Säugling Surfactant, gewonnen aus einer Kalbslunge, was zu einer weltweiten klinischen Recherche zur Therapie des IRDS führte. (2)

Neben den drei oben dargestellten Hauptproblemen gab es weitere wichtige Meilensteine wie die Einführung des Apgar- Scores, die Verwendung von Wachstumskurven, die Entdeckung der Intraventrikular Hämorrhagie (IVH) und die Verwendung der Sonografie als Diagnostikum in der Neugeborenen Medizin. Ebenso die Entdeckung des RhoGAM (Rh0(D) Immune Globulin) und damit die Behandlung der Erythroblastosis fetalis ermöglichte einen großen Durchbruch in der Medizin.

Ich möchte in dieser Recherche die wichtigsten Meilensteine auf dem Weg zur modernen Versorgung Frühgeborener offenlegen und beschreiben. Es handelt sich hierbei um einen sehr kurzen bzw. neuen Weg, da der Bereich der Neonatologie lange in Kinderschuhen stand und erst seit Mitte des 20. Jahrhunderts enorme Fortschritte erlebte. E. Saling schrieb diesbezüglich (Zitat): „ Systematic exploration oft the intrauterine space during pregnancy and labor did not start until the 1960s. This therefore, can be considered as the beginning of prenatal medicine and the related clinical subspeciality `prenatal and perinatal obstetrics´ . (3)

Die offizielle Weiterbildung zum Fachbereich Neonatologie war erst um das Jahr 1975 möglich (American Board of Obstetrics and Gynecology) und die Ausbildung spezialisierter Krankenpfleger-/ innen seit 1983. (4) In diesen 40 Jahren wurden die als unüberwindbar erscheinende Hindernisse überwunden und einen enormen Fortschritt geschaffen, die uns heute das Überleben ab der 23. SSW und die guten Prognosen bei FG ermöglichen.

## **2. Methoden**

Es wurde eine historische Literaturrecherche zum Thema der Meilensteine der modernen Neonatologie via PubMed, MeSH, Embase und Google Scholar durchgeführt. Der Suchzeitraum für die verwendete Literatur reicht vom 19. Jahrhundert bis Anfang des 21. Jahrhunderts. Berücksichtigt wurde Literatur in englischer und deutscher Sprache, zusätzlich wurden Literaturnachweise und Quellenangaben der so gefundenen Publikationen zur weiteren Suche genutzt.

Jeder große Meilenstein in der Geschichte der Neonatologie wird separat und jeweils in chronologischer Reihenfolge beschrieben. Aufgrund der doch sehr spärlichen Digitalisierung alter Studien und Berichte aus jener Zeit wurde intensiv mit den vorhandenen Quellen gearbeitet und diese verglichen sowie analysiert. Teilweise finden sich bei unserer Recherche widersprüchliche Angaben der Jahreszahlen, die im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht restlos geklärt werden konnten.

### **3. Mortalität über die Jahrhunderte**

#### **3.1. Maternale Mortalität**

Die maternale Mortalität wird als der Tod der Mutter während der Schwangerschaft oder in den ersten 42 Tagen nach der Geburt definiert. In einkommensschwachen Ländern werden als die Hauptgründe Hämorrhagie, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und verschiedene Arten von mütterlichen Infektionen genannt. Blutungen werden nach zeitlichem Auftreten in antepartum, intrapartum oder postpartum eingeteilt. Die meisten intrapartalen/ pränatale Hämorrhagien entstehen durch eine Abruption placentae bzw. postpartum durch ein Ausbleiben der Kontraktion des Uterus nach der Entbindung (Uterusatonie). Die schwerwiegendste hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft ist die Präeklampsie, welche zu einer Reihe tödlicher Komplikationen wie Schlaganfällen oder einer Eklampsie führen kann. Zu den maternalen Infektionen zählen vor allem bakterielle Sepsis, HIV, Malaria und Syphilis. Anzumerken ist, dass sich die Mortalitätsrate in einkommensschwachen Ländern kaum von der von vor 100 Jahren unterscheidet. (6)

Die größten Veränderungen in der maternalen, fetalen sowie neonatalen Mortalität fanden in einkommensstarken Ländern im letzten Jahrhundert statt. Die maternale Mortalität lag in diesen Ländern bis etwa 1935 bei 500- 1000 Todesfälle pro 100.000 Geburten, was 1% aller schwangeren Frauen entsprach. Diese Situation veränderte sich mehrere hundert Jahre vor 1935 nicht, sodass sich erst von 1935 bis 1970/80 die maternale Mortalität auf 10 Todesfälle pro 100.000 Geburten reduzierte. Verantwortlich für diese Veränderung waren vor allem die Einführung der Schwangerschaftsvorsorge und die Entbindung in Krankenhäusern (1920er/30er). Ebenso die Einführung von Antibiotika (späte 1930er/40er), Uterotonika und Bluttransfusionen (1940er) trugen zu dieser Entwicklung bei. Das Management bei Präeklampsie/ Eklampsie verbesserte sich in den 1940er bis 1950er Jahren mit der Schwangerschaftsvorsorge stetig und neben der Möglichkeit die Krankheit mittels Blutdruckmessung und Harnprotein Bestimmung zu diagnostizieren, war es nun möglich die Krankheit zu überwachen und wenn nötig die Geburt einzuleiten. Mit Hilfe von Antibiotika, Bluttransfusionen und Fortschritten in der Anästhesie sowie bei der Durchführung des Kaiserschnitts, wurde die Sectio bei Risikoschwangerschaften vermehrt eingesetzt. Im Jahre 2000 erreichte man so eine Reduktion in der maternalen Mortalität von bis zu 99%.(6)

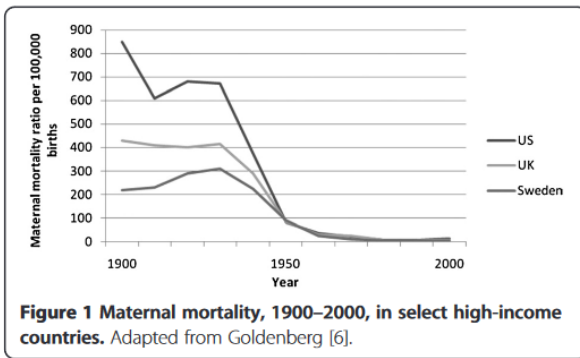


Abbildung 1: Maternale Mortalität, 1900-2000, in ausgewählten einkommensstarken Ländern (6)

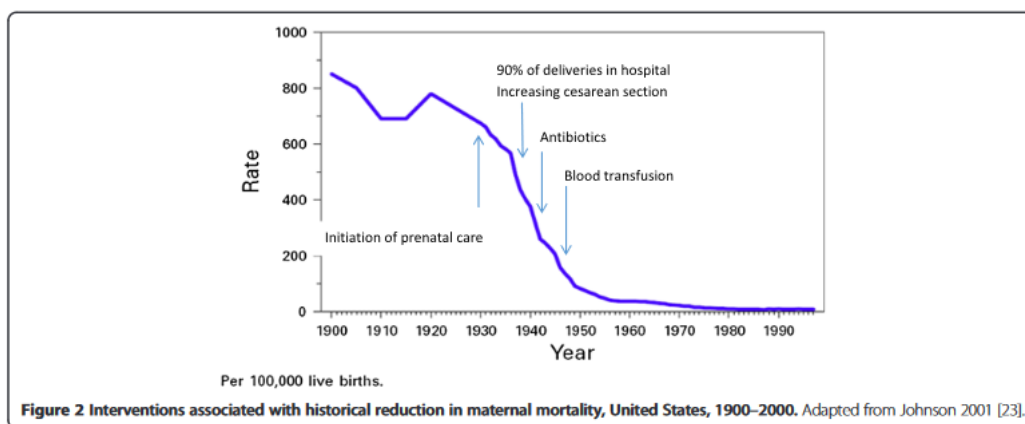


Abbildung 2: Interventionen im Zusammenhang mit der Reduktion der maternalen Mortalität, USA, 1900- 2000 (6)

### 3.2.Fetale Mortalität

Eine Todgeburt wird als Tod im Uterus ab 22- 28 Wochen Gestation (in Österreich vor Erreichen der 23.SSW bzw. einem Gewicht von unter 500g), abhängig vom lokalen Standard, definiert und ist meist auf mütterliche Komplikationen zurückzuführen. Die häufigsten mütterlichen Ursachen für eine Todgeburt sind vor allem Eklampsie bzw. Präeklampsie, Plazentaablösung und verschiedene Arten von Infektionen wie Syphilis und Malaria (letztere meist in einkommensschwächeren Ländern). Daher sind die meisten Todgeburten auf eine Asphyxie vor oder nach den Wehen zurückzuführen, die oft mit behinderten oder verlängerten Wehen, Blutdruckerkrankungen, geburtshilflichen Komplikationen wie Nabelschnurverletzungen oder Beckenendlage einhergehen. (6)

In einkommensstarken Ländern schwankte die fetale Mortalität bis 1930 zwischen 35-50/1000 Geburten. Heute (Stand 2015) wird eine Totengeburtenrate von unter 5 / 1000 Geburten angegeben, was einem Rückgang von etwa 90 Prozent entspricht. Ebenso wie bei der Müttersterblichkeit, begann der Rückgang der Totengeburten um 1935, setzte sich schnell bis etwa 1980 fort und flachte dann langsam ab. Die Todesursache bei einer Todgeburt ist häufig weniger klar als bei einem maternalen Tod. In den 1920er Jahren war Syphilis für 20% der Todgeburten in den USA verantwortlich. Vor 80 Jahren waren Präeklampsie und Eklampsie die Hauptursache der fetalen Sterblichkeit. Heute macht sie hingegen nur einen kleinen Prozentsatz eines viel geringeren Prozentsatz von Todgeburten aus. Die Rhesusfaktor Inkompatibilität war bis in die 1960er Jahre eine wichtige Ursache für die fetale Mortalität. Durch routinemäßige RhoGAM- Prophylaxe bei Rhesusnegativen Müttern und fetaler Transfusionen kommt es heute nur sehr selten zu Todgeburten. Zudem konnte durch die Überwachung des Fetus auf Anzeichen einer Asphyxie vor der Geburt und während der Entbindung, mithilfe verschiedener Überwachungstechniken der fetalen Herzfrequenz die Sterblichkeit deutlich gesenkt werden. Durch die hohe Rate an Kaiserschnitten und die angemessene Betreuung der Mutter konnte die Totgeburtensrate um bis zu 90% gesenkt werden. (6)

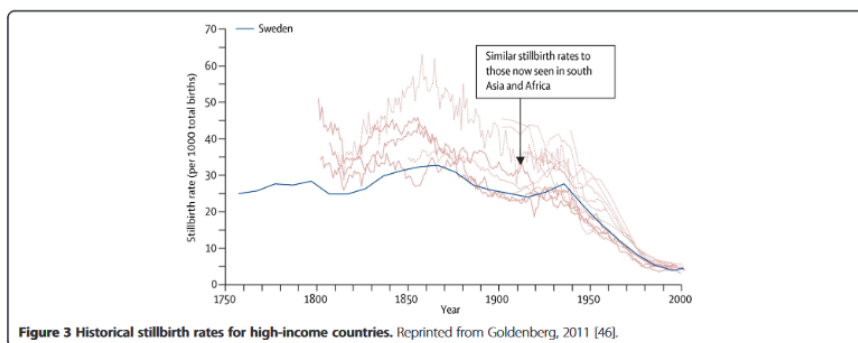


Abbildung 3: Rate an Todgeburten in einkommensstarken Ländern, 1750- 2000 (6)

### 3.3. Neonatale Mortalität

Neonatale Mortalität wird als Tod eines lebendgeborenen Säuglings innerhalb von 28 Tagen postpartum definiert. In einkommensschwachen Ländern werden als die drei Hauptgründe sowohl bakterielle Infektionen als auch neonatale Asphyxie und Frühgeburten genannt. Bei Frühgeborenen führen vor allem das Respiratory- Distress- Syndrom (RDS), die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und Infektionen zu einer erhöhten Mortalität. (6)

In einkommensstarken Ländern ist die neonatale Mortalität ebenfalls in den letzten 80 Jahren stark gefallen. Zwischen den 1935 Jahren und heute (Stand 2015) reduzierte sich diese von 35/1000 Geburten auf 3-5/1000 Geburten. Der Rückgang hängt sowohl mit der abnehmenden Prävalenz einiger Erkrankungen als auch mit besseren Behandlungsmethoden zusammen. Der größte Erfolg jedoch wird in der Einführung der intensiven Betreuung Frühgeborener gesehen. Ab 1960 senkte, die Behandlung von RDS mit Sauerstoff und später mit CPAP bzw. Surfactant, die Sterblichkeitsrate erheblich. Die Inzidenz von Infektionen verringerte sich in den 1990er Jahren mit der Einführung von Antibiotika und der erhöhten Hygienebedingungen erheblich. Ebenso Impfungen gegen Tetanus und Behandlungen gegen Syphilis führten zur Verringerung der fetalen Sterblichkeit. Zudem wurden Wiederbelebungstechniken bei Neugeborenen verbessert und eine Hypoxie konnte sowohl vor als auch während der Geburt besser überwacht werden. (6)

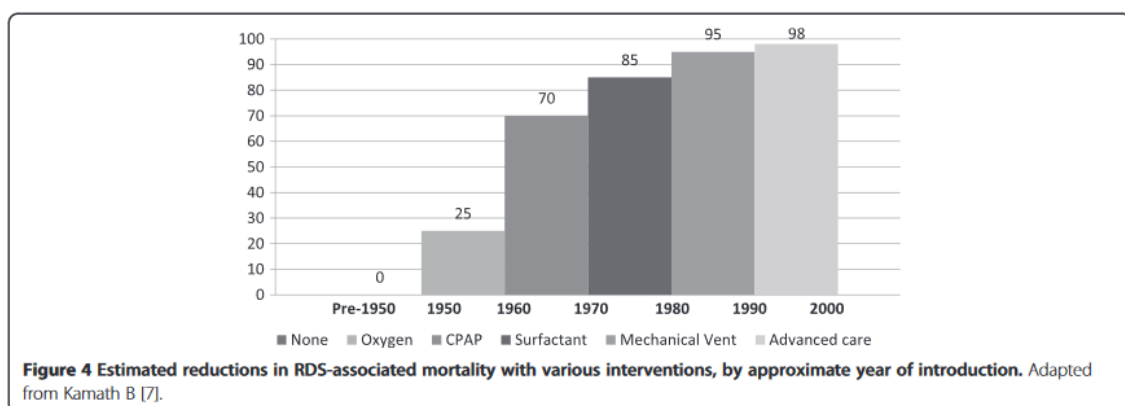
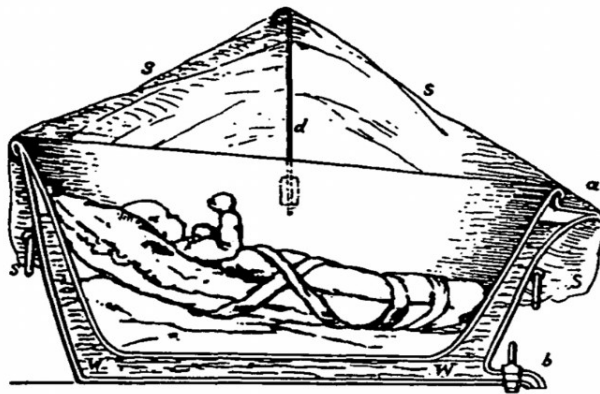


Abbildung 4: Reduktion der RDS- assoziierten Mortalität im Bezug zu Interventionen vor 1950 bis 2000 (6)

## 4. Die Meilensteine der modernen Neonatologie

### 4.1. Von der Wärmewanne zum Inkubator

Einer der wichtigsten Meilensteine der Neonatologie ist die Einführung des Inkubators und damit auch der Beginn der spezialisierten Versorgung von Säuglingen (per Definition ab 4 Wochen nach der Geburt bis zum 1. Lebensjahr) sowie Neugeborenen. Der erste bekannte „Inkubator“ wurde 1850 im „Imperial Foundling Hospital“ in St. Petersburg unter der Leitung von Von Ruehl entwickelt. Zu dieser Zeit waren 40 dieser Wärmewannen in Founding Hospitals in Moskau in Verwendung. Es handelte sich dabei um eine doppelwandige mit Warmwasser gefüllte Wärmewanne, abgedeckt mit einem Schleier aus Musselin. (4)



Wärmewanne des Moskauer Findelhauses.  
W = Doppelwand mit Warmwasserfüllung. - S = Schleier aus Musselin. - d = Drahtbogen zum Halten desselben. - a = Einguss-Oeffnung. - b = Ablasshahn.

"Warming Tub" used in Moscow Foundling Hospital. Source: "Climate Control of Incubators related to Growth and Thermoregulation of Newborn Infants," Thesis of Huibert Jacob Jane at the Technische Universiteit Delft.

Abbildung 5: Wärmewanne des Moskauer Findelhauses, 1850, (4)

Eine bedeutende Errungenschaft in der Neugeborenenversorgung erreichte Jean Paul Denucé im Jahre 1857 in Bordeaux, welcher über den ersten Einsatz eines Inkubators für Frühgeborene berichtete. (5) Ähnlich zur Wärmewanne von Von Ruehl, bestand dieser Inkubator aus einer doppelwandigen Wanne, getrennt durch einen geschlossenen Raum, welcher mit Warmwasser befüllt werden konnte. Dies ist der erste bekannte Hinweis auf einen Inkubator in der westlichen Literatur. (4)

Der Pariser Obstetrician (Geburtshelfer, alte Bezeichnung) Stéphane Tarnier modifizierte die Wärmewanne und entwarf die Grundlage des modernen Inkubators. Bei einem Besuch im Pariser Zoo 1878 konzipierte dieser die Idee eines Inkubators, ähnlich zu dem der Brutkästen für Hennen. Der Instrumentenbauer M. Odile Martin konstruierte daraufhin auf Basis des Brutkastens einen Inkubator für Säuglinge, die „Tarnier- Martin Conveuse“. (5)

Dieser Inkubator wurde mit der sogenannten „Thermo- Siphon“ Methode betrieben, bei der eine Alkohollampe die Außenseiten erhitze. Martin entwarf ein suffizient belüftetes, ein Kubikmeter großes, doppelwandiges Metallgehäuse in welchem zwei Kinder Platz hatten. (7)

Die ersten Conveusen fanden im Pariser „Maternitiy- Hospital“ im Jahre 1880 Verwendung, woraufhin sich die Sterblichkeitsrate von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 2000g von 66% auf 38% senkte. (5)

Zusätzlich zeigte Tarnier 1857, dass die Sterblichkeit durch eine Wochenbettsepsis im Krankenhaus 13-mal höher sei als außerhalb und bewies somit deren Ansteckbarkeit. Obwohl seine Aussagen zu dieser Zeit sehr kontrovers waren, wurde Tarnier von seinem Vorgesetzten Paul Dubois zum Chef der Entbindungsklinik in Paris ernannt. Infolgedessen erhöhte er die hygienischen Maßnahmen, isolierte infektiöse Patient/Innen und war der Erste in Frankreich, der die Lister-Antisepsis, einschließlich des Karbolsäuresprays und eine Technik zum Ausschluss des Peritoneums bei Kaiserschnitten einsetzte. Die Mortalität der Wochenbettinfektion reduzierte sich daraufhin in den Jahren unter seiner Führung zwischen 1870 und 1880 von 93/1000 auf 23/1000 Geburten. (8)

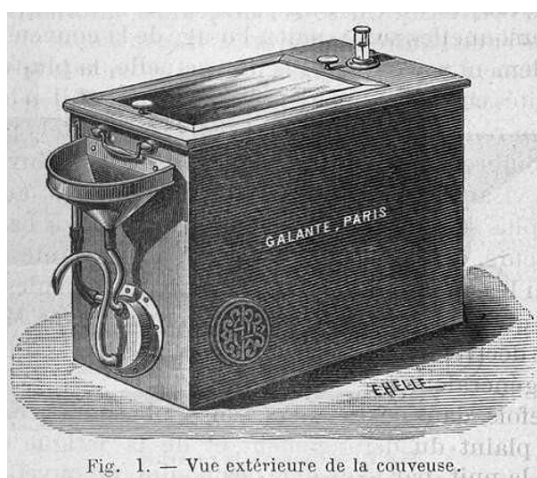


Abbildung 6: Erster Inkubator von Tarnier 1881. (4)

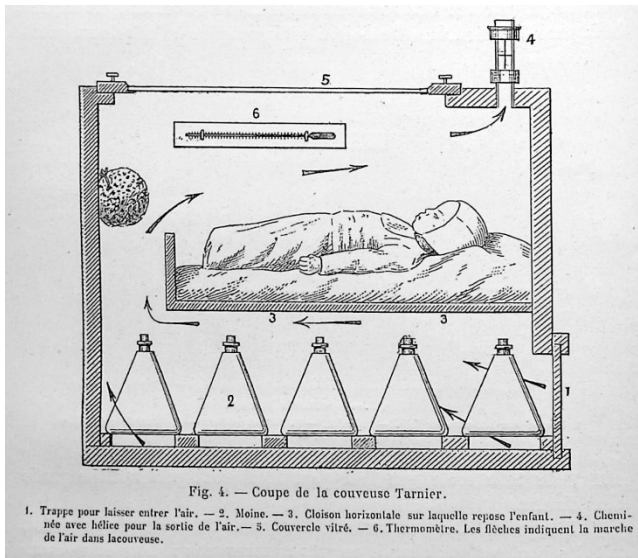


Abbildung 7: Das von Tarnier & Auvar verbesserte Inkubator-Design „la nouvelle couveuse“, 1884 im Maternité Paris (4)

Ad Abbildung 7: Die kleinen Wassertanks (2) können bei Bedarf leicht gewechselt werden. Luft zirkuliert von unten (1) in den Inkubator, wird erhitzt und oben aus einem Ventil (4) ausgelassen. Ein Thermometer misst die Temperatur beim Säugling. (4)

Pierre Budin, ebenfalls ein Geburtshelfer aus Paris, erweiterte Tarniers Arbeit und entwickelte im späten 19. Jahrhundert als Leiter des „Pavillon des Debiles“ am Pariser „Maternité“ Prinzipien und Methoden, welche die Basis der Neugeborenenmedizin bildeten. (3)

Im Jahre 1880, im Zuge eines Trials, wurde sein erster Inkubator an dem Pariser „Maternité“ installiert. Dieser besaß einen „Regnard Regulator“, welcher bei zu hohen Temperaturen einen Alarm auslöste. Zusätzlich waren die Seiten des Inkubators aus Glas, wodurch es einfacher war, die Säuglinge zu beobachten. Im Gegensatz zu Coney legte Budin Wert auf die Mutter- Kind Bindung und forderte auf, die Inkubatoren neben dem Bett der Mutter zu platzieren. Er kritisierte, dass durch die Trennung von Mutter und Kind, wie es bei den „Baby Side Shows“ (Erklärung diesbezüglich nächster Abschnitt) von Coney der Fall war, die Mütter wenig bis keine Milch produzierten und nach einiger Zeit völlig das Interesse an ihrem Kind verloren. (9)

... This is the reason, gentlemen, why you have seen me insist so strongly in this Clinique on two points: first, save the infant, the essential point; second, save it in such a way that when it leaves the hospital it does so with a mother able to suckle it. (Zitat Budin) (9)

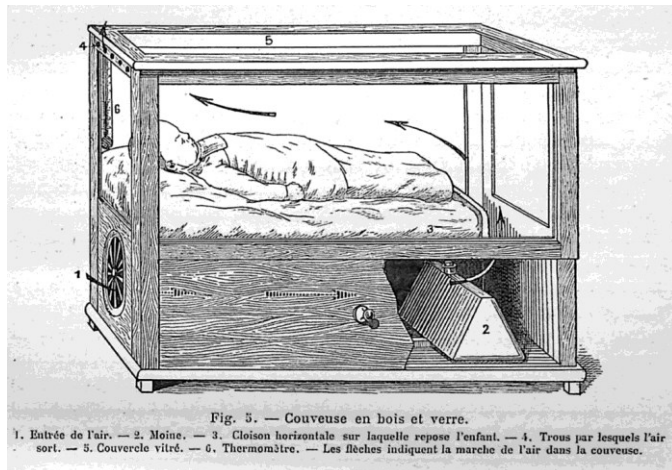


Abbildung 8: Um 1900 stand die Maternité unter der Leitung von Paul Budin, welcher eine verbesserte Version Tarniers Inkubators mit Seiten aus Glas erfand. (4)

In den späten 1890er Jahren begannen die ersten sogenannten „Baby side shows“. Nachdem Inkubatoren in Frankreich bereits 15 Jahre in Gebrauch waren, erlangte Budin international als Experte für Frühchen Aufsehen und versuchte, infolgedessen die französischen technologischen Errungenschaften international bekannt zu machen. Auf Anfrage Budins organisierte Martin Couney im Jahre 1896 einen speziellen Pavillon für die Ausstellung der Inkubatoren in Berlin. Er brachte sechs Frühgeborene aus der „Rudolf Virchow's Entbindungsstation“ und stellte diese in sechs Inkubatoren aus. Mit einer deutschen Mark pro Eintritt besuchten tausende die Ausstellung, um das Wunder der Kinder in Inkubatoren, ähnlich zu Hühnern in Brutkästen, zu bestaunen. Alle sechs Kinder überlebten und Couney forderte von Budin, weitere Shows in England ausstellen zu dürfen. Da der britische Stolz es nicht erlaubte, dass englische Kinder mit einer französischen Erfindung versorgt werden, wurden einige Frühchen aus Frankreich in Körben, welche mit heißen Flaschen erwärmt wurden, über den Ärmelkanal nach England transportiert. Die „Baby side shows“ waren ebenso in England ein voller Erfolg. Die Säuglinge mussten jedoch täglich den Rauch von Zigarren und die ausgeatmete Luft von tausend Besuchern ertragen. Oft wurden die Inkubatoren neben Leoparden in Käfigen ausgestellt, um den dramatischen Kontrast darzustellen. (7)

Nach einem Jahr erfolgreicher Shows, segelte Couney nach New York und organisierte dort die erste Inkubator Show in den USA. Die Shows fanden in den darauffolgenden 50 Jahren überall auf der Welt verteilt statt und es wurden über 80.000 Babys in Couneys Ausstellungen erfolgreich behandelt. (7)

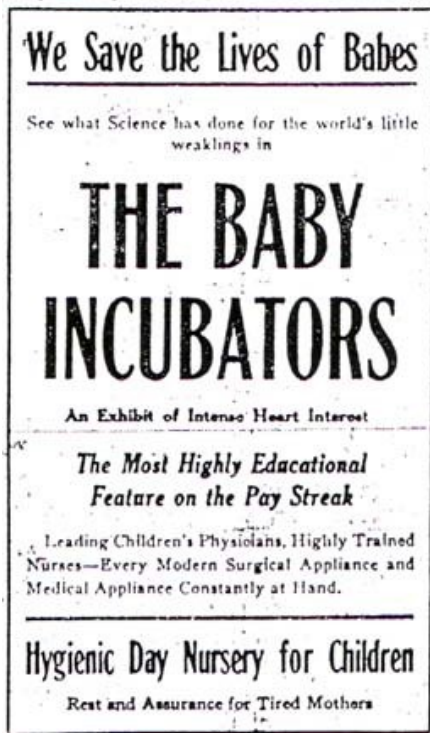


Abbildung 9.: Beispiel eines Werbeplakats der Inkubator Shows aus dem 19. Jahrhundert. (4)

Neben dem Erfolg gab es ebenso einige Kontroversen bezüglich des Spektakels und des Profits, welcher aus den Kindern gezogen wurde, besonders von akademischen Ärzten. Die aus heutiger Sicht ethisch problematischen Shows waren damals eine Möglichkeit, die breite Masse der Gesellschaft auf die medizinischen Errungenschaften aufmerksam zu machen. Sie führten außerdem in vielen Ländern zur Einführung des Inkubators (7), sowie die Gründung vieler Frühchenstationen in Krankenhäusern. Couney hatte wenig Interesse, die Mütter der Kinder miteinzubeziehen und forderte von diesen ebenso Eintritt. Aus diesem Grund hatten diese oft Schwierigkeiten ihre Kinder nach der langen Zeit wieder bei sich aufzunehmen, was ebenso von dessen Kollegen Budin kritisiert wurde. (10)

Die Betreuung von Neugeborenen erlangte durch die Arbeit von Julius Hess seinen Platz im akademischen Bereich. Bei einer Europareise von 1900 bis 1910 wurde er nicht nur von Cr d  und Budin inspiriert, sondern ebenso zu einem guten Freund von Couney, welcher

zwischen 1905 und 1939 die „Baby-Side Shows“ in den Staaten leitete. Hess publizierte im Jahre 1911 seinen ersten Artikel über Fütterungspflege und entwarf 1914 einen offenen Wärmeinkubator, welcher die elektrische Version der Wärmewannen Cedrés war. Der Inkubator bestand aus einem doppelwandigen, wassergefüllten Mantel mit Isolation, um Wärmeverluste zu verhindern. (11)



*Abbildung 10: Offener Wärmeinkubator; Hess, Chicago, 1915 (4)*

Die 1920er Jahre waren jedoch nicht nur von Fortschritten geprägt. Unberechtigte Bedenken bezüglich Infektionen führten zum zeitweisen Untergang des Inkubators. Zur Behandlung der Apnoe bei Säuglingen wurden Ammoniakalkohol und eine kleine Dosis Whisky empfohlen, (Sarah Morris Hospital 1922). (5)

Mit der Erfindung des Hess Inkubators 1934 kam es zur Wiedergeburt und erneuten Einführung des Inkubators. Hess wandelte das Bett in eine Kammer um, was die Gabe von Sauerstoff erleichterte. Üblicherweise wurde dieser in einer Konzentration von 40% verabreicht. Die Vorteile des Hess Inkubators waren seine Sicherheit und die Möglichkeit Temperatur sowie Feuchtigkeit und Sauerstoff zu kontrollieren. Hess entwickelte zudem im Jahre 1922 einen Transportinkubator. (5)

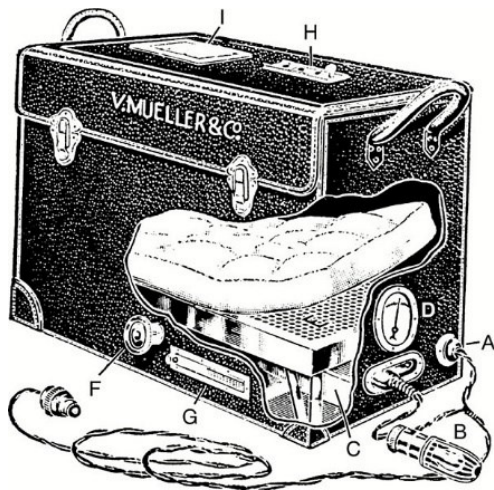


Abbildung 11: Transportinkubator Hess, 1922 (11)

Des Weiteren publizierte Hess im Jahre 1922 den ersten Text im amerikanischen Raum allein über die Neugeborenenversorgung und kongenitalen Erkrankungen. Im gleichen Jahr etablierte er im „Sara Morris Hospital“ die erste Frühchen Station der vereinigten Staaten. Er leitete zusammen mit Evelyn Lundeen die Station für 30 Jahre und pflegte 9022 Kinder mit einer Überlebensrate von 73%. (11)

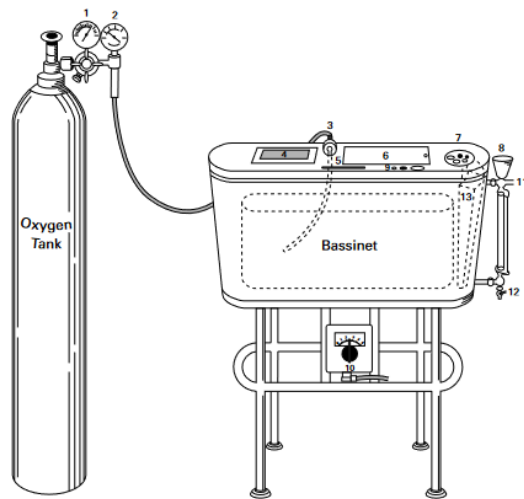


Figure 2 The Hess incubator (1934).

Abbildung 12:Hess Inkubator 1934 (11)

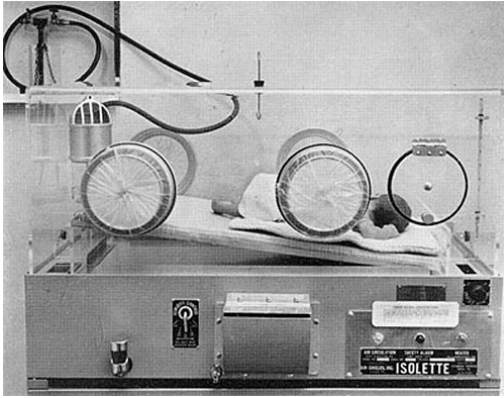


Abbildung 13: Isolette, um 1940. Diese robusten einfachen Inkubatoren waren bis in die 1960er und 1970er im Einsatz. (4)



Abbildung 14: Mutter und Krankenschwester 1950 (4)

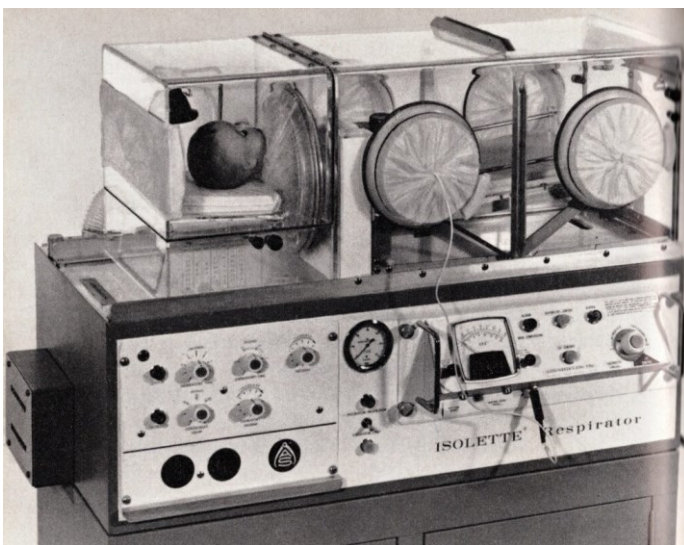


Abbildung 15: „Air Shields“ stellte diese Kombination aus Inkubator und Beatmungsgerät 1965 auf der internationalen Pädiatrie-Konferenz in Tokio vor. (4)

AD Abbildung 15: Durch die getrennten Fächer des „Air Shields“ für Kopf und Körper konnte der Kopf mit Sauerstoff versorgt werden, während auf den Körper ein Überdruck ausgeübt wurde. Unterdruck, Inhalationszeit und I/E-Verhältnis konnten so separat gesteuert werden. Obwohl sie damals ein technischer Meilenstein waren, wurden sie durch die in den 1970er Jahren auf den Markt kommenden Überdruck- Zeitzyklus- Beatmungsgeräte für Neugeborene, wie das „Baby Bird“ und das „Bournes BP-200“, schnell überholt. (4)

## 4.2. Behandlung der Atemnot

Die Verabreichung von Sauerstoff wurde bereits Anfang des 20. Jahrhundert zur Behandlung einer Zyanose eingeführt, jedoch mit sehr unterschiedlichen Methoden. So wurde Sauerstoff mit einer Spritze in die Nabelvene injiziert oder mit einer Sonde in den Magen gegeben, wo er durch die Schleimhaut resorbiert werden sollte. Erst 1919 setzte sich die Verabreichung in den Pharynx durch. (1)

Des Weiteren wurden vor dem 20. Jahrhundert verschiedenste Techniken zur Wiederbelebung Neugeborener angewandt: Das Schaukeln des Säuglings auf dem Kopf (Schultze-Methode), drücken der Brust (Prochownich-Methode), Heben und Senken der Arme, während ein Assistent die Brust drückt (Sylvester-Methode), Erweiterung des Rektums mit einem Rabenschnabel, rhythmischer Zug der Zunge (die Laborde-Methode), Eintauchen in kaltes Wasser und abwechselnd mit Eintauchen in heißes Wasser, Stromschläge, sowie Insufflation von Tabakrauch in das Rektum. (12)



**Figure 1** Illustration (reputedly of Dr Bernhard Schultze himself) demonstrating the Schultze method of neonatal resuscitation. From Schultze BS. *Der Scheintod Neugeborener*. Jenna: Mauke's Verlag, 1871.

(12)

Der Gebrauch von Sauerstoff an Neu- und Frühgeborenen wurde erstmals in der Literatur 1891 von Bonnaire beschrieben und von diesem ebenso an einem zyanotischen Kind angewendet. (11)

Zur Routine wurde Sauerstoff erst ab den 1920er Jahren. Eine Mischung aus Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid, anstatt von reinem Sauerstoff, wurde zur Behandlung einer Asphyxie induzierten Narkose verwendet. Sauerstoff sollte die Hypoxie behandeln und Kohlenstoffdioxid den Atemantrieb steigern. Erst in den 1940er Jahren, als mobile

Sauerstofftanks für den allgemeinen Gebrauch verfügbar waren, wurde der Gebrauch von O<sub>2</sub> während der Geburt zur Standardbehandlung. (7)

Vor allem die „Hess oxygen box“ im Jahre 1934 ermöglichte die Beatmung Neugeborener mit Atemnotsyndrom. Sauerstoff wurde in den 30er Jahren als pharmakologisches Mittel behandelt und meist in Kombination mit einer zweiten Stimulanz, wie Brandy, verabreicht.(5)

In den 40er Jahren wurde Sauerstoff über Wochen in hohen Konzentrationen verabreicht. Durch diesen unkritischen Umgang erblindeten viele behandelte Kinder. Ein australischer Augenarzt beschrieb 1941 die retrolentale Fibroplasie (heute: Retinopathia of prematurity, ROP), welche bei Säuglingen epidemisch auftrat und zur Erblindung führte. Erst wurde als Ursache eine Infektion vermutet, später ein Vitaminmangel und letztendlich wurde Sauerstoff als der Verursacher entdeckt. (1)

Die damalige Philosophie lautete: „Wenn ein wenig gut ist, sollte viel besser sein“. Es gab keine Möglichkeit, den Sauerstoffgehalt des Blutes zu messen, wodurch eine Zyanose einzig an der Hautfarbe beurteilt werden konnte. Zyanose tritt bei Erwachsenen normalerweise klinisch auf, wenn etwa 5 g/100 ml desoxygeniertes (reduziertes) Hb zirkuliert. Es zeigte sich, dass bei Neugeborenen eine Zyanose auftrat, wenn 3 bis 4 g/100 ml desoxygeniertes Hb vorhanden war. (2)

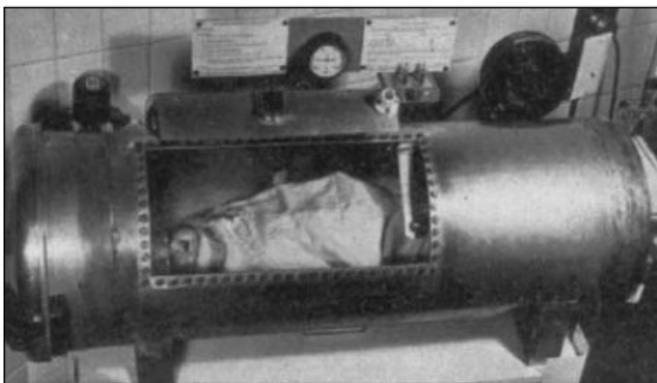
Zur Behandlung des ROP wurde in den 1940ern eine Therapie mit Adrenocorticotropin empfohlen, was jedoch anhand eines kontrollierten Trials als wenig erfolgreich bewiesen wurde. Dies war der erste randomisierte kontrollierte Trial in der Neugeborenenmedizin. (5)

Im Jahr 1950 präsentierte Allan P. Bloxson (1901–1991), ein Kinderarzt am St. Joseph Hospital in Houston, direkt im Kreißsaal seine Überdruck-Sauerstoffschleuse (Air Lock-AL) zur Wiederbelebung von Neugeborenen mit Asphyxie. Der gesamte Körper des Säuglings wurde in einer abgedichteten, zylindrischen Stahlkammer platziert, welche mit erwärmten, angefeuchteten 60-prozentigen Sauerstoff versorgt wurde. Der positive Druck innerhalb der AL wurde in 1-Minuten-Intervallen zwischen 0.14 und 0.2 bar zyklisch verändert, um den intrauterinen Druck während der zweiten Phase der Wehen zu simulieren. Die Entwicklung der AL basierte auf der Hypothese, dass die Kontraktionen während der Wehen dazu beitragen könnten, den Säugling auf das extrauterine Überleben

vorzubereiten. Als durchsichtige Kunststoffversionen des AL erhältlich wurden, fand er in Kreißsälen der gesamten Vereinigten Staaten breite Anwendung. (14)

Im Jahr 1953 erzeugten Apgar und Kreiselman bei Hunden mit Pentobarbital und einem Muskelrelaxans eine Apnoe und stellten fest, dass das AL-Gerät bei der Sauerstoffversorgung und Belüftung der Tiere keinen Erfolg hatte. Im Jahr 1954 berichtete Townsend in Rochester, New York, über seine Erfahrungen mit der AL bei 150 Frühgeborenen. Er kam zu dem Ergebnis, dass „ein wirklich apnoischer Säugling durch die AL nicht in einem azyanotischen Zustand gehalten werden kann“ und der AL eher als Oxygenator bezeichnet werden sollte. (14)

Die AL wurde schließlich der Prüfung einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie unterzogen, die 1956 veröffentlicht wurde. Reichelderfer und Nitowski vom Johns-Hopkins-Krankenhaus teilten 171 Säuglinge randomisiert der Behandlung in der AL oder einer Isolette zu. Bei Bedarf wurde bei beiden Studiengruppen eine routinemäßige Wiederbelebung, einschließlich Überdruckbeatmung, durchgeführt bevor sie in die AL oder Isolette (Air Shields Inc, Hatboro, PA) gebracht wurden. Sie fanden keine Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Studiengruppen. (14)



**Figure 7.** The Bloxson Positive Pressure Oxygen Air Lock Device (Reprinted with permission of the American Academy of Pediatrics, reference 43).

(5)

Erst 1953/54 konnte die kontrollierte Studie von Kinsey und Silverman eine Verknüpfung zwischen Retinopathie und Sauerstoff herstellen. (13) Diese Entdeckung führte jedoch zu einer Behandlung in die gegenteilige Richtung, sodass vielen Kindern zu wenig Sauerstoff verabreicht wurde. (2) Eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung führte zu einer erhöhten

Zahl von Todesfällen aufgrund von Atemnot und bei den Überlebenden zu einer erhöhten Inzidenz von Zerebralpareesen. (5)

Die wiederholten medizinischen Fehlschläge in dieser Zeit führten zu dem Kommentar in der Pädiatrischen Zeitschrift Lancet: "Die moderne iatrogene Einwirkung auf Neugeborene erreichte ihren Höhepunkt, als fast jeder bedeutende Fehler in der Neugeborenenversorgung weithin praktiziert wurde, zumindest für eine gewisse Zeit." Die erwarteten Vorteile der technologischen Fortschritte dieser Zeit erzielten bei Neugeborenen nicht die erhofften Ergebnisse. Die Säuglingssterblichkeitsraten betragen in den 1940er Jahren 28 pro 1.000 Geburten und in den 1950er Jahren 21 pro 1.000 Geburten. Trotz bedeutender Fortschritte in der Neugeborenenmedizin in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde deutlich, dass noch viele Hürden zu bewältigen waren. (5)

#### **4.2.1. Einführung des Apgar-Scores**

Heute ist es schwer einzuschätzen, welche hohe Sterblichkeit in den Kreißsälen auf der ganzen Welt bis zu den 50er Jahren herrschte. Erst Virginia Apgar brachte im Jahre 1958 mit ihrem Scoring System einen Durchbruch. Ihr Score war so konstruiert, dass auch Laien diesen neben den Geburtshelfern anwenden konnten. Sie empfahl die Evaluierung des Kindes anhand fünf Parametern- Puls, Atmung, Reflexe, Tonus und Hautfarbe in der ersten Minute und, wenn nötig, erneut nach 5 Minuten. Die Methode wurde damals stark hinterfragt und es heißt, Virginia Apgar hätte niemals erwartet, dass ihr Score bis heute auf der ganzen Welt als wichtiges Assessment in der Beurteilung Neugeborener verwendet wird. Eine weitere ihrer Errungenschaften war die Messung arterieller Blutgase aus der Umbilicalarterie, wodurch bessere Ergebnisse bei der assistierten Beatmung erzielt werden konnten. (2)

In den darauffolgenden Jahren wurde der Gebrauch von 100-prozentigen Sauerstoff im Kreißsaal stark hinterfragt, da viele Säuglinge erfolgreich mit Raumluft wiederbelebt werden konnten. Anhand des Apgar-Scores folgten sowohl die Beutel- Masken- Beatmung als auch die endotracheale Intubation logisch aus der Auswertung des Scores und ersetzten so weitere Methoden, die fälscherweise als nützlich erachtet wurden. (2)

Ein weiterer wichtiger Aspekt stellte in der Neugeborenenwiederbelebung die Verhinderung des Mekoniumaspirationssyndroms dar. Das Absaugen des Oropharynx, gefolgt von einer endotrachealen Intubation, war ein frühes Beispiel für die Zusammenarbeit von GeburtshelferInnen und KinderärztInnen. (2)

#### **4.2.2. Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS)**

Das infantile Atemnotsyndrom (Infantile respiratory distress syndrome, IRDS) ist die häufigste Ursache der Ateminsuffizienz sowie Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen. Die Inzidenz des IRDS nimmt mit abnehmendem Gestationsalter zu. Sechzig Prozent der Säuglinge, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren werden, entwickeln ein IRDS. Die Inzidenz liegt bei 30 % derer, die zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche geboren werden und weniger als 5 % bei den nach der 34. Schwangerschaftswoche Geborenen. (15)

Bis Mitte der 1960er Jahre wurde keine mechanische Beatmung angewendet, um Kinder mit respiratorischen Krankheiten kontinuierlich zu beatmen. Die meisten Säuglinge, welche zu dieser Zeit starben, wiesen histologisch hyaline Membranen auf, weswegen die Krankheit „Hyaline membrane disease“ (HMD) genannt wurde. Im Jahr 1959 zeigten Mary Ellen Avery und Jere Mead, dass ein Mangel an Surfactant mit dieser Störung in Verbindung steht. Gleichzeitig wurde die alternative Hypothese vorgeschlagen, dass eine verminderte Durchblutung der Lunge der entscheidende Faktor für die Entwicklung hyaliner Membranen sein könnte. Das Atemnotsyndrom (heute: IRDS) war die Todesursache des Sohnes von Präsident John F. Kennedy, wodurch Forschungsgelder bereitgestellt wurden, um mögliche Ursachen zu untersuchen und somit die Behandlung des IRDS zu unterstützen. (2)

Im Jahre 1966 zeigte Robert Usher in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die IRDS-Mortalität durch die Verwendung einer Infusion mit Glukose und Bikarbonat zur Minimierung von Hyperkaliämie und Azidose führen konnte. In den 1960er Jahren war dies als „Usher-Regime“ bekannt. (2)

Des Weiteren führte die Erfindung mobiler Röntgengeräte dazu, dass Kinder, die zuvor zu krank für den Transport waren, nun erfolgreich am Bett geröntgt werden konnten. Bei einer nationalen Konferenz wurde in den 1960er Jahren der Terminus HMD auf RDS (respiratory distress syndrome) geändert, was jedoch durch dessen unbekannte Ätiologie auf „idiopathic RDS“ (IRDS) umbenannt wurde. Mitte der 60er Jahre adaptierte man die mechanische Beatmung, welche für Erwachsene benutzt wurde, an Kinder mit IRDS. Es sollte den kritischen Neugeborenen über die ersten Tage helfen, bis diese eigenständig eine spontane Atmung entwickelten. Der Erfolg dieser Behandlung war leider schlechter als erhofft. Die Säuglinge zeigten meist anfangs eine Besserung, nur um dann Tage später zu versterben. (2)

In den frühen Tagen der mechanischen Beatmung wurden sowohl positiver als auch negativer Druck verwendet, wobei sich vor allem bei einem Gewicht unter 1500g die Beatmung mit Unterdruck als unmöglich herausstellte. Die Überdruckbeatmung führte oft zu einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder einem interstitiellen Lungenemphysem. BPD wurde das erste Mal 1967 beschrieben und teilweise als „Respirator Lunge“ bezeichnet. Es wurde deutlich, dass die Ursache hierfür nicht allein die Sauerstofftoxizität, sondern ebenso die Kombination mit einem durch den Druck entstandenen Barotrauma und die Dauer der Anwendung auf die unreife Lunge verantwortlich waren. In den 1970er und 1980er Jahren kam es häufig zur Hospitalisierung als Konsequenz der Lungenverletzungen. Fälle mit zystischen Veränderungen und Lungenüberblähungen führten regelmäßig zu einem Cor pulmonale oder zum Tod. Seit Einführung der Surfactanttherapie für IRDS ist BPD eine meist benigne Erkrankung. Vor der Einführung der Surfactanttherapie kam es bei der unterstützten Beatmung oft zu einem Pneumothorax oder einem Mediastinalemphysem. Diese können nun mithilfe der in den 1970er Jahren eingeführten hochintensiven Fiberoptik-Transillumination identifiziert werden. (2)

### 4.2.3. Druckbeatmung

Anhand der Studien von Avery and Mead, erkannte man, dass Atelektasen eine Hauptkomponente des IRDS waren. Die mechanische Beatmung wurde durch die Entdeckung des „positive end expiratory pressure (PEEP)“ verbessert, da dieser einen positiven Atemwegsdruck am Ende der Ausatmung aufrechterhält und somit das Auftreten von Atelektasen weitgehend verhindern kann. (2)

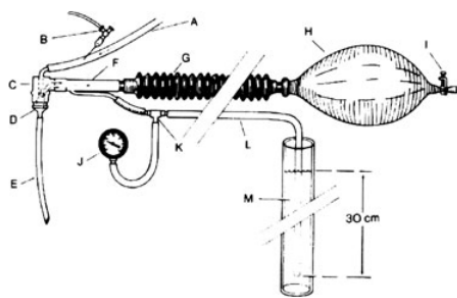
In den 70er Jahren veröffentlichte George Gregory Studien zu den Vorteilen eines „continuous positive pressure“ (CPAP). Er stellte fest, dass sich anhand eines positiven Atemwegsdrucks, am Ende des Endotrachealtubus das expiratorische Stöhnen der Säuglinge verminderte und sich die arteriellen Blutgase verbesserten. (16) Schon im Jahre 1968 konnte Harrison nachweisen, dass das Stöhnen ein Kompensationsmechanismus der Kinder war, um durch die Engstellung der Stimmritze einen positiven endexpiratorischen Druck herzustellen und somit das Zusammenfallen der Alveolen am Ende der Ausatmung verhindern konnten. (17)

Der erste Patient, der diese Behandlung erhielt, war der Sohn eines Kollegen, welcher an IRDS erkrankte. Gregory intubierte das Kind und fügte zum Standardtubus ein modifiziertes Jackson- Rees T-Stück hinzu, welches einen endexpiratorischen Druck von 6-8 mmHg generierte. Dadurch verbesserte sich der arterielle PaO<sub>2</sub> (arterieller Sauerstoffpartialdruck) und das Kind überlebte. Die Innovation von Gregory rettete vielen Kindern das Leben und er veröffentlichte seine Ergebnisse im Jahre 1971 im „New england journal of medicine“. In dieser Veröffentlichung beschrieben Gregory und seine Kollegen zwei CPAP-Geräte: eines war mit einem Endotrachealtubus verbunden, das andere zweite CPAP war ohne Endotrachealtubus, wobei Sauerstoff über eine Kunststoffkammer verabreicht wurde. (16)

Für das erste CPAP-Gerät (*Abbildung 16*) wurde ein Endotrachealtubus an ein Ayres-T-Stück angeschlossen, welches wiederum mit einer Gaszuleitung verbunden war. Sauerstoff wurde dem System in der Nähe des T-Stücks zugeführt und lief über Anästhesieschläuche zu einem Reservoirbeutel. Der Druck im System konnte durch die Variation des Gaszulaufs oder durch die Okklusion am Ende des Reservoirbeutels eingestellt werden. Da das System keine Ventile enthielt, bestand die Möglichkeit einer CO<sub>2</sub>-Rückatmung und der Frischgaszulauf musste mehr als das Doppelte des Atemminutenvolumens des Säuglings

enthalten. Ein Rohr, das 30 cm unter einer Wassersäule platziert wurde, fungierte als Ventil, um übermäßigen Druck zu verhindern, welcher einen Pneumothorax verursachen könnte. Der Druck im System wurde fortlaufend mit einem Aneroid-Manometer gemessen. (16)

Im zweiten CPAP-System (*Abbildung 17*) war der Kopf des Kindes in einem geschlossenen Kunststoffgehäuse, in welches warmer, angefeuchteter Sauerstoff geleitet wurde. An einer Seite gab es ein Ventil, sodass der Druck durch Pressen des Beutels erhöht und abgelassen werden konnte. Mit beiden Systemen wurde zuerst ein Druck von 6 mmHg eingestellt und in 2 mmHg Schritten erhöht. (16)



**Figure 2** System for applying continuous positive airway pressure through an endotracheal tube. A represents gas inflow, B oxygen sampling port, C Norman elbow (modified T piece), D endotracheal tube connector, E endotracheal tube, F Sommers T piece, G corrugated anesthesia hose, H Reservoir bag (500 ml) with open tail piece, I screw clamp, J aneroid pressure manometer, K plastic T connector, L plastic tubing (1 cm internal diameter), and M underwater 'pop-off'. Arrows indicate direction of gas flow. Reprint with permission from the NEJM.



*Abbildung 16: CPAP über Endotrachealtubus mit modifiziertem T- Stück (16)*



**Figure 3** (a) Photograph of infant with hyaline membrane disease intubated and treated with CPAP. The endotracheal tube is connected to a Jackson-Reese system, the same device commonly used to provide anesthesia for infants and children in the 1960s. Photo courtesy of Dr. George Gregory. (b) Patient, E.B., the first infant to be treated with CPAP without an endotracheal tube. Photo courtesy of Dr. George Gregory.

*Abbildung 17: CPAP ohne endotracheale Intubation (16)*

#### **4.2.4. Die Entdeckung pränataler Kortikosteroide zur Lungenreifeinduktion**

Vor der 24. bis zur 36.-38. SSW befinden sich Feten in der sakkulären Phase der Lungenentwicklung, welche von der Aufzweigung des Bronchialsystems, der Bildung alveolärer Gänge, der Differenzierung der Typ I und II Pneumozyten und der beginnenden Surfactantproduktion gekennzeichnet ist. Für diese Entwicklungsprozesse sind vor allem die endogenen Kortikosteroide, das Gleichgewicht zwischen mütterlichem und fetalem Cortisol sowie die katalysatorische Wirkung der 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 und der 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 von großer Bedeutung. Der Spiegel der endogenen Glukokortikoide, welcher abhängig vom Gestationsalter ist, spielt neben der Ausdifferenzierung von Organen vor allem in der zellulären Lungenentwicklung eine große Rolle. Ebenso von zentraler Bedeutung ist die Expression des VEGF-Faktors (Vascular Endothelial Growth Factor), welcher die Vaskularisation und die Alveolarisierung der Lunge bewirkt. Wichtig, für eine gute respiratorische Adaption des FG (Frühgeborenen) ist ebenso eine ausreichende Menge an Surfactant, welches die Oberflächenspannung und somit einen endexpiratorischen Kollaps der Alveolen verhindert. Aus diesem Grund gibt es heute bei indirekt drohender Frühgeburt die Möglichkeit der Verabreichung synthetischer, transplazentar wirksamer Steroide, welche die Produktion der endogenen Kortikosteroide zusätzlich anregt. Es wird die strukturelle Ausreifung der Lunge und die Induktion der Typ II Pneumozyten zur Surfactantsynthese sowie dessen Sekretion stimuliert. (18)

Es stehen heute zwei Präparate für die Lungenreifeinduktion zur Verfügung: das Betamethason (Celestan<sup>®</sup>) und das Dexamethason (Fortecortin<sup>®</sup>), welche beide 12 bis 24h vor einer drohenden Frühgeburt zwischen der 23+0 und 34+6 SSW, verabreicht werden. (18)

Neben der Verhinderung eines IRDS bewirkt die Verabreichung der Kortikosteroide zusätzlich eine Reduktion der neonatalen Infektionen, der NEC (Nekrotische Enterokolitis), der IVH (Intraventrikuläre Hämorrhagie) und der ROP. (18)

Im Jahre 1972 entdeckte Liggins, ein Gynäkologe und Geburtshelfer aus Neuseeland, dass die Injektion von Kortikosteroiden der Mutter die Lungenreifeinduktion des Fetus bewirkte. In einer verlassenen Hütte, die als improvisierten Labor diente, verabreichte er

einem Schaf Kortikosteroide und bemerkte am nächsten Tag, dass das über Nacht entbundene Lamm, welches so frühzeitig nicht überleben hätte können, lebendig und atmend geboren wurde.

Gemeinsam mit seinem pädiatrischen Kollegen Ross Howie gelang es Liggins nachzuweisen, dass pränatal verabreichte Kortikosteroide die Plazenta durchqueren und zelluläre Differenzierungen induzieren, wenn sie schwangeren Frauen mit drohender FG verabreicht werden. Sie konnten beweisen, dass dies zu einer 50%igen Reduktion von Atemwegskomplikationen und einer Verringerung der perinatalen Mortalität führte. (19)

Von Dezember 1969 bis Anfang 1972 unternahmen Howie und Liggins prospektive, verblindete, kontrollierte klinische Studien, basierend auf Liggins' Erfahrungen. Im Jahr 1969 hatte Liggins die Beobachtung veröffentlicht, dass ein solcher Eingriff einen frühen Beginn der Wehen bei Schafen förderte, jedoch die frühzeitig geborenen Lämmer, die zwischen 117 und 123 Tagen Trächtigkeit der Mutter geboren wurden, eine verbesserte spontane Atmung zeigten. Die Übertragung der Ergebnisse bei Lämmern auf die klinische Praxis, die 1972 in Neuseeland und anderen Ländern in die Routine überführt wurde, erfolgte nachvollziehbar sehr langsam. Viele GeburtshelferInnen waren um das Auftreten möglicher Nebenwirkungen von fetalem Gewebe besorgt. Ein Grund für die Verzögerung bei der Akzeptanz der pränatalen Glukokortikoidtherapie war zudem das Scheitern der Kollaborationsgruppe zur pränatalen Steroidtherapie im Jahr 1981, um die Wirksamkeit bei männlichen oder kaukasischen Untergruppen nachzuweisen. Es wurden keine Komplikationen berichtet, jedoch war der begrenzte Nutzen in einer multizentrischen Gruppe entmutigend. Bis 1982 lieferte die neuseeländische Gruppe entscheidende Follow-up- Studien an 6-jährigen Kindern, deren Mütter pränatal mit Betamethason behandelt worden waren. Bis 1984 berichtete die Kollaborationsgruppe, dass in den ersten drei Lebensjahren keine nachweisbaren körperlichen und motorischen Wachstums- oder Entwicklungsdefizite identifiziert wurden, die der Steroidtherapie zugeschrieben werden konnten. In den 1990er Jahren zeigten zusätzliche Perspektiven, zusammengefasst von Jobe und seinen MitarbeiterInnen im Jahr 1993, dass die kombinierte Anwendung von pränatalen Glukokortikoiden und der Surfactanttherapie besser war als eine einzelne Therapie der jeweiligen Behandlungsform. Bis 1996 trug der Einfluss von Glukokortikoiden und Surfactanttherapie auf das Überleben von Frühgeborenen zur niedrigsten neonatalen Sterblichkeitsrate in der Geschichte der Vereinigten Staaten bei. (20)

#### 4.2.5. Entwicklung der Surfactanttherapie

Surfactant liegt als dünner Film an der Luft- Wasser- Grenzfläche der Alveolen und wird von Typ II Pneumozyten produziert. Es reduziert die Oberflächenspannung der Alveolen und hält diese vor allem bei der Expiration offen. Die Verringerung der Oberflächenspannung ist proportional zur Surfactantkonzentration. Diese Eigenschaft ist maßgeblich für die alveoläre Stabilität und Größenkontrolle verantwortlich. Bei Herabsetzen der Oberflächenspannung spielt das gesättigte Diphalmitylphosphatidylchlorin (DPPC) die größte Rolle. Die Surfactantproteine SP-B und SP-C beschleunigen die Filmbildung und rekrutieren neue Surfactantproteine. Im Verlauf der fetalen Entwicklung differenzieren sich aus dem alveolären Lungenepithel Typ I und Typ II Pneumozyten. Typ II Pneumozyten besitzen für den fetalen und perinatalen, transepithelialen Flüssigkeitstransport verantwortliche, molekulare Ausstattung. Am Ende der Schwangerschaft kommt es in diesen Zellen zur deutlichen Zunahme der apikalen Natriumkanäle (eNaC) und zu einer verstärkten Expression der Na-K-ATPase. Die Kanäle sind wichtig für die Resorption von Flüssigkeit, vor allem die des Kindes nach der Geburt. Die Aktivierung von eNaC scheint reifeabhängig zu sein und ist vor allem bei Frühgeborenen unter der 30. Woche im respiratorischen Epithel, im Vergleich zu Reifgeborenen geringer ausgeprägt. Gegen Ende der Schwangerschaft nimmt das Volumen der Lungenflüssigkeit um etwa ein Drittel ab, da sich die epitheliale Sekretion reduziert. Je früher ein Kind geboren wird, desto eher findet sich zusätzlich zum Surfactantmangel ein höheres alveoläres Flüssigkeitsvolumen. Zudem wird durch Einsetzen der Wehen das Lungenvolumen um ein weiteres Drittel gemindert, was die Anpassungsstörungen von Früh- oder per Kaiserschnitt Geborenen erklärt. Schilddrüsenhormone und Glukokortikoide beeinflussen ebenfalls die Expression von Transportmolekülen in den Typ II Pneumozyten. Pränatal verabreichte Steroide führen somit zur Surfactantproduktion und zu einer Ausreifung der resorptiven Mechanismen des Lungenepithels. (15)

Im Jahre 1959 stellten Avery und Mead einen Zusammenhang zwischen dem Mangel an Surfactant und dem Auftreten von IRDS her. Erst 1980 verabreichte Tetsuro Fujiwara das erste Mal einem Säugling Surfactant, gewonnen aus einer Kalbslunge, was zu einer weltweiten klinischen Recherche zur Therapie des IRDS führte. Man arbeitete an Surfactant aus menschlichem Fruchtwasser und dessen synthetischen Produkten.

Zusätzlich gab es eine pulverförmige Form, ALEC (artificial lung expanding compound), welches zur akuten Lungenexpansion eingesetzt wurde. In den darauffolgenden Jahren wurden viele randomisierte kontrollierte klinische Studien durchgeführt. In den vereinigten Staaten waren die Hauptprodukte Exosurf (ein synthetisches Produkt von Burroughs-Wellcome) und Survanta (aus Kalbslunge gewonnen und von Ross Laboratories hergestellt). Exosurf war 1990 als erstes Produkt auf dem Markt, jedoch gewann Survanta durch seinen schnelleren Wirkungseintritt größere Akzeptanz. In Europa und Skandinavien war es Curosurf, ein aus Schweinen gewonnenes Surfactant, was durch seine hohe Wirksamkeit und der nachweislichen Verringerung der Lungenmortalität sowie -morbidity große Erfolge erzielte. Allen gemeinsam ist, dass es sich um tierische Produkte handelte, welche aufgrund des Vorhandenseins von Surfactantproteinen größere Wirksamkeit erzielten. (2)

Im Jahre 1988 erschien die erste randomisierte klinische Studie mit Curosurf, welche zu vielen weiteren Studien führte, die jeweils verschiedene Aspekte der Surfactantbehandlung untersuchten (22): Einzel- versus Mehrfachdosen, hohe versus niedrige Dosierungsschemata, frühe versus späte Behandlung, Prophylaxe versus Notfallbehandlung, Verwendung von Surfactant bei kontinuierlicher nasaler Anwendung eines CPAP und Vergleichsversuche mit anderen Surfactantprodukten. (22)

**Table 2.** Summary of results from randomised trials of Curosurf

Ref.	Year	Study	Findings
23	1988	First RCT	Improved oxygenation, reduced PIE and PTX, improved survival compared to controls
24	1992	Single vs. multiple doses	Improved oxygenation, reduced PTX, improved survival with multiple doses
25	1993	Early vs. late treatment	Improved survival and reduced severe IVH with early treatment
26	1993	High vs. low dose	Improved oxygenation up to 36 h with high dose, but no long-term benefits
38, 39	1997, 2002	Prophylaxis vs. rescue	For babies <31 weeks less severe RDS, less CLD, less severe IVH, and improved survival with prophylaxis
30, 31	1994, 1999	Surfactant and CPAP	Combination allows earlier extubation and may improve survival in infants <30 weeks
32–37	1995–2005	Comparative trials	Curosurf is superior to ALEC – improved survival Curosurf acts more rapidly than Survanta and may improve survival (see table 3)

RCT = Randomised controlled trial; PIE = pulmonary interstitial emphysema; PTX = pneumothorax; IVH = intraventricular haemorrhage; RDS = respiratory distress syndrome; CLD = chronic lung disease; ALEC = artificial lung-expanding compound.

Abbildung 18: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zu Curosurf. (22)

#### 4.2.6. INSURE, LISA, MIST- Verfahren

In den letzten 30 Jahren hat sich neben den Surfactantpräparaten vor allem die Art der Verabreichung verändert. Von der endotrachealen Surfactant- Bolusverabreichung während der mechanischen Beatmung, über „Intubate-SURfactant-Extubate“ (INSURE), bis hin zu weniger invasiven Techniken wie die „less- invasive Surfactant application“ (LISA). (23)

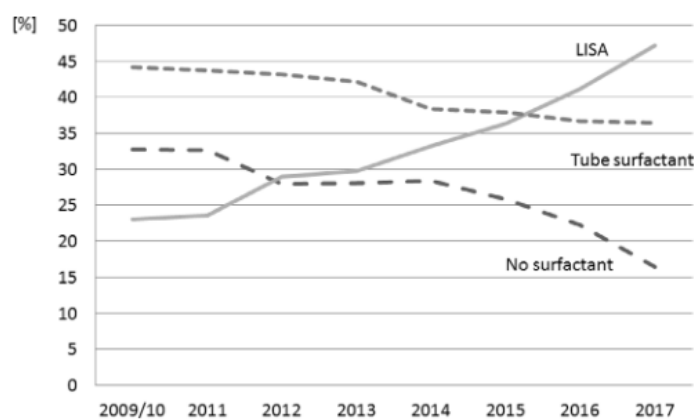
Der schwedische Mediziner Lars Victorin führte in den 1980er Jahren in Kuwait als Erster eine Behandlung von Säuglingen mittels kurzzeitiger Intubation und Surfactantverabreichung durch, da in dieser Zeit keine neonatalen Beatmungsgeräte verfügbar waren. Nach der endotrachealen Intubation wurde Surfactant intratracheal verabreicht, gefolgt von Beutelbeatmung. Die Extubation erfolgte nach einer variablen Zeitspanne (INSURE- Verfahren). Der dänische Neonatologe Henrik Verder führte 1992 als Erster die Verwendung eines dünnen Magenschlauchs ein, um Surfactant während spontaner Atmung zu verabreichen. Der Vorteil dieser Methode bestand darin, dass es zum einen ein weniger invasives Verfahren darstellte und im Gegensatz zu einem endotrachealen Tubus, der dünne Katheter nicht länger als nötig in der Luftröhre liegen gelassen wurde (LISA- Verfahren). (23)

Da man zu dieser Zeit glaubte, dass CPAP essenziell für die Verteilung des Surfactants war, wurde das INSURE- Verfahren insbesondere in Skandinavien eingeführt. Allerdings erforderte das INSURE- Verfahren eine Analgesie/ Sedierung und zumindest eine kurze Phase der positiven Druckbeatmung. Die LISA- Methode geriet ab 1992 in Vergessenheit, wurde erst 10 Jahre später von Angela Kribs in Köln wiederentdeckt und wird seit 2003 ebenso in Lübeck benutzt. Für einige Jahre wurde diese Methode ausschließlich in Deutschland angewandt, bis auch Länder wie Österreich, Australien, die Türkei, Spanien, der Iran und China begannen, Studien zu diesem Thema zu veröffentlichen. LISA wird mittlerweile als anerkannte Alternative zur herkömmlichen Methode der Surfactantverabreichung in verschiedenen nationalen Leitlinien für die Surfactantbehandlung betrachtet. In Deutschland erfolgt nun die Mehrheit der Surfactantbehandlungen mithilfe von LISA. (23)

Bei der LISA-Methode wird Surfactant durch einen dünnen Katheter direkt in die Trachea verabreicht. Das Verfahren beinhaltet keine mechanische Beatmung, fordert jedoch weiterhin die Laryngoskopie, was potenziell zu Schäden an den Weichgeweben und

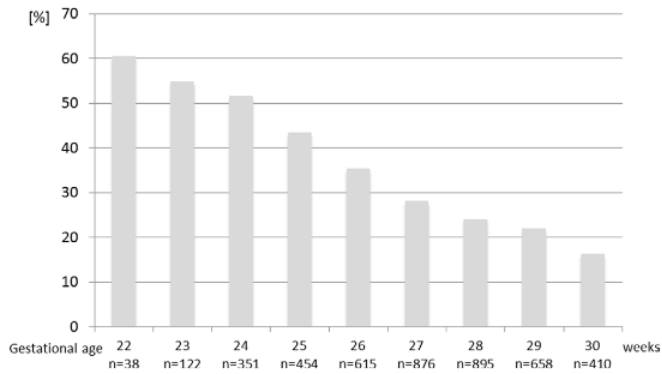
letztendlich zur Verwendung von Analgetika führen kann. Trevisanuto et al. testeten die Verwendung der Larynxmaske zur Verabreichung von Surfactant (MIST - minimal invasive Surfactanttherapie). Das Verfahren scheint effektiv und minimal invasiv zu sein, da keine Intubation oder Prämedikation erforderlich sind. Allerdings erfolgt die Surfactantverabreichung über die Larynxmaske, wodurch die endotracheale Verabreichung der vollen Medikamentendosis nicht garantiert ist. Zudem ist eine kurze Phase intermittierender, positiver Druckbeatmung (IPPV) erforderlich. (24)

Das „Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine“ stellte aus diesem Grund eine Hypothese, auf die beiden Methoden LISA und MIST zu kombinieren, um die jeweiligen Vorteile zu nutzen. Daher entwickelte man einen innovativen Ansatz, der die Verwendung einer speziellen Larynxmaske als Orientierung für einen dünnen Katheter vorsieht, um Surfactant direkt in die Trachea zu verabreichen. Dieses Verfahren wurde als CALMEST (Catheter And Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy) bezeichnet. (24)



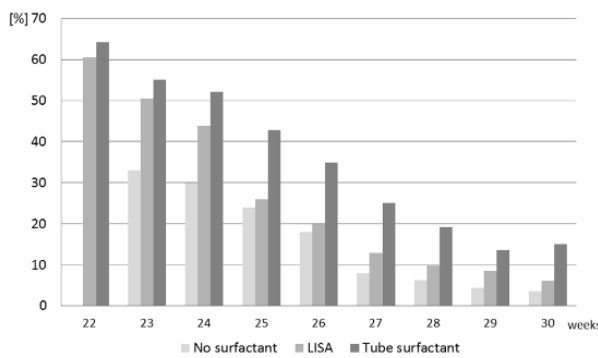
**Figure 1** Mode of surfactant administration in the German Neonatal Network. Inclusion limited to infants  $\leq 30$  weeks of gestation. LISA, n=4419; tube surfactant, n=5295; no surfactant, n=3514. LISA, less invasive surfactant administration.

Abbildung 19: LISA stellt seit 2015 das führende Verfahren zur Surfactant Applikation in Deutschland dar. (24)



**Figure 2** Mechanical ventilation within the first 72 hours of life in LISA-treated infants, n=4419. LISA, less invasive surfactant administration.

Abbildung 20: Die Effektivität von LISA hängt in den ersten 72h nach der Geburt stark vom Gestrationsalter ab. (24)



**Figure 3** Bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks stratified for gestational age and mode of surfactant treatment. LISA, less invasive surfactant administration.

Abbildung 21: Die Rate der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) sinkt deutlich durch die Applikation mittels LISA-Verfahren (24)

AD Abbildung 19, 20, 21: Die aus dem GNN (German neonatal network) abgeleiteten Daten spiegeln die klinische Praxis von über 50 deutschen Neugeborenen-Intensivstationen (NICUs) wider. Die beobachteten Effekte sind den Ergebnissen randomisierter Studien sehr ähnlich, wobei diese die Daten von randomisierten Studien aufgrund des Selektionsbias nicht ersetzen können. (24)

#### 4.2.7. Intrapartale Asphyxie

Die infantile Zerebralparese, ausgelöst durch eine intrapartalen Asphyxie, wurde bereits im Jahre 1861 von John William Little beschrieben und stellt bis heute eine schwerwiegende Komplikation dar. Zusammengefasst werden hierbei Symptome, die mit der frühkindlichen Schädigung des sich entwickelnden Gehirns zusammenhängen. Abhängig von der betroffenen Hirnregion können Verhaltensauffälligkeiten, Epilepsie und geistige Beeinträchtigungen auftreten. (25)

Trotz vieler Durchbrüche in der Medizin ist es nach wie vor unmöglich, alle Fälle der intrapartalen Asphyxie zu verhindern. Man erhoffte sich durch die Überwachung der fetalen Herzfrequenz, der Bestimmung des pH-Werts im fetalen Blut und der sorgfältigen fetalen Untersuchungen der GeburtshelferInnen das Auftreten einer Zerebralparese zu verhindern. Es zeigte sich jedoch, dass dies eine falsche Annahme war, da nur wenige (15%) der Fälle einer Zerebralparese auf intrapartalen Ergebnisse zurückzuführen waren. Es wurde festgestellt, dass eine intrapartale Asphyxie eher die Folge einer schlechten uteroplazentaren Durchblutung (z.B. bei hypertensiven Erkrankungen) oder eines plötzlichen hypoxämischen Ereignisses (z.B. Nabelschnurvorfall/ akute Plazentalösung) war. (2)

Die oben genannten Situationen entsprechen in etwa einer teilweise anhaltenden Asphyxie oder einer völlig akuten Asphyxie. Wichtige Studien hierzu wurden von William Windle und später von Ronald Meyers sowie Albert Brann durchgeführt. Aufgrund der schlechten Prognose solcher langanhaltenden Asphyxien wurden um die 2000er Versuche zur mäßig systemischen Hypothermie durchgeführt, um die Gehirnstoffwechselaktivität zu senken. (2)

### 4.3. Die Entwicklung der Ernährung Frühgeborener

Seit der Antike war die wirkungsvollste Maßnahme zur Aufzucht FG oder untergewichtiger Neugeborener das Stillen durch Ammen. Die Frauen bekamen im Gegenzug gratis Kost und ein Heim neben der Frauenklinik, damit sie neben ihrem eigenen ein zweites Kind stillen konnten. (1)

Verschmutzte, kontaminierte und verunreinigte Kuhmilch war eine potente Ursache für die Säuglingssterblichkeit in den 1860er Jahren in Großbritannien, da diese auf ihrem Weg vom Melkstand zum Tisch einem hohen Kontaminationsrisiko unterlag. Aus diesem Grund empfahlen Ärzte das Stillen durch Ammen, was jedoch leider meist keiner praktikablen und einfachen Lösung entsprach. In den 1860er Jahren erschien erstmals eine künstliche Ernährung auf Basis einer modifizierten Kuhmilch und Henri Nestle eröffnete 1868 die erste Manufaktur für patentierte Kindernahrung. Daraufhin veröffentlichten viele Pädiater Handbücher zur empfohlenen Fütterung mit künstlicher Säuglingsnahrung. Dennoch wurde in vielen Haushalten niederen Standes reine Kuhmilch verwendet, was zu Gastroenteritiden und einer hohen Sterblichkeit führte. In Frankreich war dieser Zusammenhang zwischen Flaschenernährung und frühem Tod allgemein anerkannt, was Pierre Budin veranschaulichte, indem er während einer sommerlichen Durchfallerkrankung im Jahr 1898 die viel höhere Sterblichkeitsrate künstlich ernährter Säuglinge, im Vergleich zu derer gestillter Säuglinge, aufzeigte. (26)

Nach der Entdeckung der Zusammensetzung von Milch im Jahre 1890, wurden verschiedene Anteile von Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten genutzt, um künstliche Milch herzustellen, wobei erst 1920 eine zur Muttermilch ähnlichen Formulare gefunden wurde. (2)

Obwohl Stillen nach wie vor als optimale Ernährungsmethode anerkannt war, richtete die britische Regierung 1904 ein Säuglingsmilchdepot in Glasgow ein, welche von den umliegenden Bauernhöfen mit Milch versorgt wurde. Um eine gewisse Überwachung und Kontrolle der Verwendung von Depotmilch auszuüben und Missbrauch zu verhindern, musste jede/r Antragsteller/in ein ärztliches Attest vorlegen. Zudem legte die britische Bewegung der Säuglingsmilchdepots weniger Wert darauf, dies zu unterstützen, und konzentrierte sich mehr auf die Bereitstellung und den kommerziellen Nutzen der Milch. (27)

Figure 5: The Central Infant Milk Depot in Osborne Street, Glasgow.



Abbildung 22: Das zentrale Milchdepot, Oxford, 1904. (26)

Aufgrund des hohen Infektionsrisikos, welche der Muttermilchersatz mit sich brachte, wurde empfohlen diese auf 60 Grad zu erhitzen, statt auf die heutigen 100 Grad, da dadurch aus damaliger Sicht eine ausreichende Sterilisation erreicht werden würde. Im Falle, dass das Kind nicht gesund war, läge es aus damaliger Sicht an den Fetten in der Milch und es sollte dementsprechend Zucker oder Kekse hinzugefügt werden. (27)

### 4.3.1. Rotchs prozentuale Fütterungsmethode

Thomas Rotchs „prozentuale“ Ernährungsmethode, bei welcher die genauen Anteile von Milch, Sahne und Zucker täglich angepasst und gemischt wurden, um sie den individuellen Bedürfnissen des Säuglings anzupassen, ermöglichte es Kinderärzten in den frühen 1900er Jahren die künstliche Ernährung genaustens zu überwachen. Zusätzlich wurden ein bis zwei Tropfen Brandy zur Stimulation zyanotischer Kinder empfohlen. John Lovett Morse erweiterte die Neugeborenenversorgung mit der Erfindung der Wachstumskurven. (5)

Ein sieben Tage alter Säugling wurde laut dieser Methode folgendermaßen ernährt: Die Prozentualen Bestandteile für dieses Alter waren: 2,5 % Fett, 1 % Protein, 6 % Zucker. Um eine Mixtur ausreichend für 24 h zu erhalten, wurden eine Unze und 4 Dram Milch, eine Unze und 4 Dram Sahne, eine Unze und 2 Dram Zucker und eine halbe Unze

Limettenwasser zusammen gemischt und mit Wasser auf eine Gesamtmenge von 12 Unzen aufgefüllt. Die Mixtur wurde auf 75 Grad erhitzt und gleichmäßig auf 10 Flaschen verteilt, sodass jede Flasche eine Unze und ein Dram der Mischung enthält. Anschließend werden die Flaschen mit dem „Soxhlet Apparat“ sterilisiert. (28)

(1 Dram entsprechen 3,89 Gramm und 1 Unze entsprechen 28,35 Gramm)

TABLE FOR PREPARING MODIFIED MILK FOR A HEALTHY INFANT OF AVERAGE WEIGHT DURING THE SUCCESSIVE STAGES OF ITS LIFE FROM ONE DAY TO ONE YEAR.  
(The milk should be ordinary mixed milk and the cream contain 16 per cent. fat. Ordinary good cream obtained by skimming may be assumed to be of this strength.)

Age of Infant.	1st day.	2nd day.	3rd-14th day.	14th-28th day.	2nd month.	3rd month.	4th-6th month.	6th-8th month.	8th-12th month.
Percentage Composition of mixture.	Fat ...	0·0	2·0	2·5	3·0	3·5	4·0	4·0	4·0
	Proteid ...	0·0	0·5	1·0	1·0	1·5	1·5	2·0	2·5
	Sugar ...	5·0	5·0	6·0	6·0	6·0	6·5	7·0	7·0
	Lime water..	0·0	5·0	5·0	5·0	5·0	5·0	5·0	5·0
Milk ...	None	None	1 oz. 4 dr.	1 oz. 4 dr.	4 oz. 6 dr.	4 oz. 2 dr.	5 oz. 4 dr.	13 oz. 4 dr.	23 oz.
Cream (16 per cent. fat) ...	None	1 oz.	1 oz. 4 dr.	3 oz.	4 oz. 2 dr.	6 oz. 6 dr.	8 oz.	7 oz. 4 dr.	7 oz.
Milk sugar (by measure, not by weight)...	4 dr.	6 dr.	1 oz. 2 dr.	1 oz. 6 dr.	2 oz.	3 oz.	3 oz. 4 dr.	4 oz.	4 oz.
Lime water ...	None	3 dr.	4 dr.	6 dr.	1 oz.	1 oz. 4 dr.	2 oz.	2 oz. 4 dr.	3 oz.
Total quantity for 24 hours (made up by add. of water)	5 oz.	8 oz.	12 oz.	18 oz.	24 oz.	30 oz.	36 oz.	42 oz.	48 oz.
Quantity in each bottle (for one feeding) ...	4 dr.	6½ dr.	1 oz. 1 dr.	1 oz. 6 dr.	3 oz.	3 oz. 5 dr.	4 oz. 4 dr.	6 oz.	8 oz.
Total number of bottles ...	10	10	10	10	8	8	8	7	6
Intervals between feedings..	2½ hours	2½ hours	2½ hours	2½ hours	3 hours	3 hours	3 hours	3½ hours	4 hours

Abbildung 23: Rotch's prozentuale Fütterungsmethode in einer Tabelle als Orientierung im Jahre 1900. (28)

AD Abbildung 23: Die obere Zeile beinhaltet das Alter des Kindes, darunter die Prozentualen Bestandteile der Mixturen und darunter die variablen Mengen von Milch, Sahne, Zucker, Limettenwasser sowie Wasser in der Einheit des britischen Handelsgewicht Dram. (29)

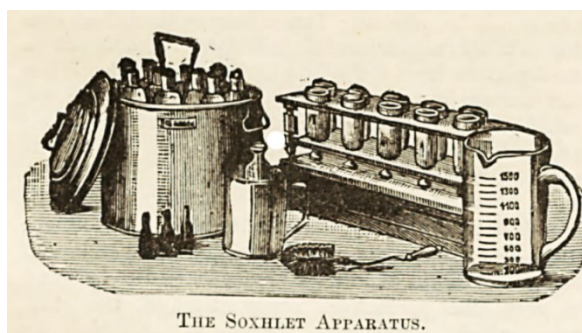


Abbildung 24: Der „Soxhlet Apparat“, ein Gerät zur Sterilisation des Muttermilchersatzes. (29)

Die 1920er Jahre waren nicht nur von Fortschritt, sondern ebenso von Misserfolgen geprägt. Neben den falschen Bedenken bezüglich Infektionen und dem kurzzeitigen

Rückgang der Inkubatoren, wurden die Säuglinge strengen Fütterungsplänen unterworfen. Die Pläne beinhalteten das Wecken für Mahlzeiten, das Eintauchen von Flaschensaugern in Borsäure, das strikte Timing der Mahlzeiten und das Geben von Wasser vor der Fütterung, um den Durst zu stillen und die Temperatur zu regulieren. Strikte Isolationsprogramme in NG- Stationen (Neugeborenen Stationen) reduzierten Infektionskrankheiten, führten jedoch zu Trennung von Mutter und Kind, woraus Bindungsprobleme und eine erniedrigte Stillfrequenz resultierte. (5)

In den 1930er Jahren nahmen Infektionen und Durchfallerkrankungen aufgrund besserer Hygiene und der Verwendung von Muttermilch ab. Zum ersten Mal übertraf die Sterblichkeit aufgrund von Frühgeburtlichkeit die durch Infektionen verursachten Sterblichkeit. (5)

### **4.3.2. Vit. K Prophylaxe**

Der Begriff „Hämorrhagische Erkrankung des NG“ wurde erstmal 1894 von Townsend verwendet, nachdem 50 Säuglinge in den ersten 2 Wochen postpartum Blutungen erlitten. Die Blutungen traten meist am zweiten oder dritten Lebenstag im Gastrointestinaltrakt auf. Da die Blutung selbstlimitierend war, unterschied Townsend die Erkrankung von einer erblichen Hämophilie. Vitamin K wurde erst im Jahre 1926 von H. Dam entdeckt als dieser zufällig Blutungen bei Hühnern bemerkte, welche zuvor mit einer fettfreien Diät gefüttert wurden. Daraufhin dokumentierten Brinkhous et al. niedrigere Prothrombinwerte bei FG als bei reifen NG, woraufhin andere zeigten, dass diese niedrigen Werte durch die Verabreichung von Vitamin K erhöht werden konnten. Hämorrhagische Erkrankungen aufgrund von Vitamin-K-Mangel konnten daraufhin von Blutungen aufgrund anderer Ursachen differenziert und die Wirksamkeit der Verabreichung von Vitamin K zur Vorbeugung von Vitamin-K-Mangel-Blutungen wurde nachgewiesen. (29)

Vitamin K (Phyllochinon) steuert die Bildung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X in der Leber. Zudem existieren weitere Vitamin K abhängige Gerinnungsfaktoren wie Protein C, S (Antikoagulanzen) und Protein Z. Das über die Ernährung aufgenommene Vitamin K wird im Magen- Darm- Trakt von Bakterien nach der

Neugeborenenperiode synthetisiert und aufgenommen. (30) Bei NG ist die Leber zum einen nicht in der Lage, Vitamin K in seine aktive Form zu überführen und zum anderen wird Vitamin K kaum über die Plazenta übertragen. Die Besiedelung des Darms mit Vit. K produzierenden Bakterien fehlt, was ohne Supplementation in einem Morbus haemorrhagicus neonatorum resultieren kann. (33)

W.W. Waddell entdeckte im Jahre 1937 den Zusammenhang zwischen einem Prothrombindefizit 48 bis 72h nach der Geburt und einer IVH. Zudem bemerkten sie eine jahreszeitenabhängige Variation des Prothrombindefizits im Winter bis maximal März. Zu dieser Zeit wurde die Vit. K Prophylaxe direkt nach der Geburt zur Routine. (31)

Im Jahre 1956 wurde „Synkavit“ als pharmakologisches Vitamin K verwendet, wobei festgestellt wurde, dass zu hohe Dosen zu einer Hämolyse und schließlich zu einem erhöhten Level an Bilirubin führen können. Die damals verwendete Dosis von 10mg führte häufig zu einem Kernikterus weshalb später 1- 2 mg empfohlen wurden. (31)

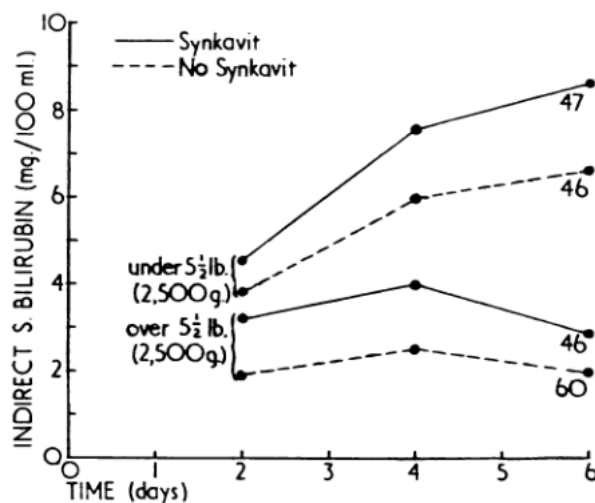


FIG. 1.—Bilirubin levels in 106 full-term and 93 premature babies with and without 'synkavit'.

Abbildung 25: Bilirubin Level in FG/NG mit und ohne Synkavit. (31)

Obwohl die Medizin zu dieser Zeit enorme Fortschritte erlebte, mussten dennoch viele Neugeborene unter den oft fehlerhaften Kenntnissen leiden. In den 50er und 60er Jahren war das erste Füttern eines kranken oder frühgeborenen Kindes, aus Sorge vor einer Aspirationspneumonie, erst zwei bis drei Tage nach der Geburt erlaubt. Dies resultierte in einer bis zu 20-prozentigen Gewichtsabnahme, einer stark katabolen Stoffwechsellage und

demzufolge einer Azidose bzw. einer Azotämie. Robert Usher führte 1966 intravenöses Dextrosewasser mit Natriumbicarbonat zur Pufferung der respiratorischen Azidose ein. Dieser Ansatz war folglich als Usher- Regime bekannt und reduzierte die Mortalität eines betroffenen Säuglings mit Geburtsgewichten von 900 bis 2.500g von 37% auf 17 %. (5)

### **4.3.3. Total parenterale Ernährung (TPN)**

Die total parenterale Ernährung beschreibt die intravenöse Verabreichung aller Nährstoffe, welche für Wachstum und Stoffwechsel notwendig sind. Parenterale Ernährung (PN) wird zentral oder peripher über Venen verabreicht, während enterale Ernährung (EN) oral oder über eine Magensonde zugeführt wird. PN ist üblicherweise bei Neugeborenen mit angeborenen Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts, Gastroschisis, Mekonium- und paralytischem Ileus, Kurzdarmsyndrom, nekrotisierender Enterokolitis (NEC), Atemnotsyndrom, extreme FG, Sepsis und Malabsorption indiziert. Das Ziel von TPN ist es, zunächst ausreichend Nährstoffe bereitzustellen und normale Wachstumsraten mit angemessener Zusammensetzung, ohne signifikante Zunahme der Morbidität, zu unterstützen. (32)

Die Magensondenernährung wurde laut Budin bereits im Jahre 1851 von Marchant of Charenton beschrieben, wobei man weiche, rote Gummikatheter nutzte, da Sonden aus Polyethylen erst in den 1950er eingesetzt wurden. Die Schwierigkeit bei FG liegt vor allem in der Unreife des Gastrointestinaltrakts und der verminderten Motilität sowie verzögertem Transit. Durch das tagelange Hungern der Kinder und der daraus folgenden Gewichtsabnahme, Hypoglykämie sowie Hyperbilirubinämie wurde das Thema Ernährung des Frühgeborenen in den USA präsenster. Diese Entwicklung resultierte in der Einführung intravenöser (i.v) Ernährung und in der Entwicklung von Mikroinfusionspumpen die eine geringe Flussgeschwindigkeit von ca. 0,1 ml/h ermöglichten. Dies erleichterte die genaue Verabreichung von intravenösen Flüssigkeiten an extrem frühgeborenen Säuglingen. Zu Beginn bestand die intravenöse Ernährung hauptsächlich aus Glukose.

Zahlreiche Forscher versuchten, Proteinhydrolysate in den frühgeborenen oder postoperativen Säugling zu infundieren. Schließlich gelang es Dudrick und Wilmore,

nachdem sie Versuche an Labortieren durchgeführt hatten, eine hochkalorische, intravenöse Zubereitung mit angemessenen Stickstoffkonzentrationen in große Venen zu infundieren. Zunächst wurde der Proteinbestandteil aus Kasein- und Fibrinhydrolysate bereitgestellt, was jedoch zu metabolischen Azidosen, Hyperammonämie und Azotämie führte. In weiterer Folge wurden neue Aminosäurepräparate entwickelt und durch die Zugabe von Vitaminen und Spurenelementen ergänzt. Nachdem auch die Schwierigkeit bei der Identifizierung einer geeigneten intravenösen Lipidzubereitung beseitigt wurde, konnte die i.v Ernährung bei FG eingesetzt werden. Anfangs mussten diese Zubereitungen in größere Venen und sogar die Nabelarterien infundiert werden, wobei schließlich auch die Verabreichung in periphere Venen zunahm. (2)

Im Jahre 1975 wurde die total parenterale Ernährung des NG zur Routine. Es profitierten vor allem NG in einem prolongierten katabolen Zustand, bei welchen die Wiederherstellung der normalen Darmfunktion erwartet wurde, sowie schwere Gastroenteritiden, die über lange Zeiträume bestehen blieben. Eine weitere Indikation der TPN sind NG mit umfangreichem Darmverlust, schwere Inflammation und Darmatonie. (Studie Altmann, Randolph, 1971) (33)

#### **4.3.4. Die Einführung von Wachstumskurven**

Im Jahr 1968 führte Lula O. Lubchenco das Konzept der kleinen (small for gestational age: SGA), großen (large for gestational age: LGA) und altersentsprechenden (appropriate for gestational age: AGA) Säuglinge ein, indem sie das intrauterine Wachstum mit dem Gestationsalter in Zusammenhang betrachtete. Dadurch konnten die Bewertung und Behandlung von Problemen spezifisch für SGA- oder LGA- Säuglingen verbessert werden und lieferte somit einen Standard für die postnatale Bewertung frühgeborener Säuglinge. Trotz des Fortschritts in diesem Jahrzehnt wurden weiterhin häufig Säuglinge mit einer Gestationsdauer von 28 Wochen oder weniger als nicht lebensfähig angesehen. (5)

Farquhar in Schottland sowie Gellis, Hsia und Cornblath in den Vereinigten Staaten beobachteten die Makrosomie bei Müttern mit einem Gestationsdiabetes und erkannten, dass dies zu vielseitigen Komplikationen führen kann. Bei schlechter Einstellung des

Blutzuckers kommt es demnach bei diesen Säuglingen häufiger zu Hypoglykämien, Atemnotsyndromen (RDS), Hyperbilirubinämien, Hypokalzämien und hypertrophe Kardiomyopathien. (13)

Grünwald erforschte im Jahre 1963 die Möglichkeit einer placentaren Insuffizienz als Ursache einer Wachstumsretardierung beim Kind (34) und Warkany et al. führten den Begriff der „intrauterinen Wachstumsretardierung“ (IUGR) ein. Auf Englisch „intrauterine growth retardation“, was jedoch zu Alarmierung und Besorgnis der Eltern führte und in „intrauterine growth restriction“ umbenannt wurde. Die Erkrankung weist eine Reihe von Problemen, wie Atemnot, Hypoglykämie, Hyperviskosität und lebenslange Folgen wie Hypertonie und Diabetes (Barker- Hypothese), auf. Die Fähigkeit einer Voraussage des Ausgangs IUGR- Feten ist aufgrund der multifaktoriellen Genese begrenzt. (13)

#### **4.3.5. Entdeckung des Übertragungs- Syndroms**

Vor der Einführung der Klassifizierung nach Geburtsgewicht und Gestationsalter wurde erkannt, dass bei einigen SG eine Übertragung vorliegt, d.h. dass diese später als die 42. SSW geboren werden. Man erkennt dies vor allem an missgefärbten Fruchtwasser, Mekoniumfärbung des Nabels und der Fingernägel, übermäßigem Haarwuchs und tiefen Falten an den Füßen. (13)

Stewart Clifford lieferte eine ausführliche Diskussion über solche Säuglinge und beschrieb 1954 dieses spezifische Übertragungssyndrom, das heute als „Clifford- Syndrom“ bekannt ist. Clifford beschrieb das Syndrom mit Magerkeit; Verlust des Vernix, trockene, schälende, grün bis gelb verfärbte Haut; Asphyxie; Lungenpathologien (Mekonium- und Fruchtwasser- aspiration) und ebenso Pathologie des Zentralnervensystems (Hypertonie, Krampfanfälle und intrakranielle Blutungen). Er führte diese Störung auf eine Funktionsstörung der Plazenta zurück, die er als zunehmendes Versagen der Übertragung von Nährstoffen auf den Fetus bei Überschreitung des regulären Schwangerschaftsendes definierte. Er bemerkte zudem einen Zusammenhang mit dem Alter der Mutter, da es bei älteren (späte 20er) Erstgebärenden vermehrt auftrat. (35)

Heute tritt das Clifford- Syndrom seltener auf, da durch die verbesserte fetale Überwachung Plazenta- und fetale Wachstumsrestriktionen häufiger und frühzeitiger erkannt werden können und dementsprechend Maßnahmen, wie eine Geburtseinleitung oder Sectio, ergriffen werden können. (35)

#### **4.4. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)**

Die intraventrikuläre Blutung (IVH) ist die häufigste und schwerwiegendste neurologische Komplikation bei FG und tritt weltweit bei 20% bis 40% aller Säuglinge unter 1500g auf. Trotz besserer Überlebensrate liegt die Sterblichkeit bei 30% bis 60%. Außerdem tritt bei Überleben ein höheres Risiko für Zerebralparese, Hydrozephalus, Epilepsie und geistige Beeinträchtigung auf. (36)

Die Inzidenz der IVH stieg um mehr als das Dreifache zur Zeit der Einführung positiver Druckbeatmung Mitte der 1960er Jahre. Die erhöhte Inzidenz in den 1970er und 1980er Jahren spiegelt das respiratorische und hämodynamische Ungleichgewicht wider, welche die mechanische Beatmung mit sich brachte. Die anschließend verringerte Inzidenz von IVH ist womöglich auf eine Stabilisierung der Atemfunktion mit Verbesserungen bei Beatmungsgeräten sowie bei dem Beatmungsmanagement ab den 1970er Jahren und die Verwendung von Surfactant sowie antenatalen Steroiden ab den 1980er Jahren zurückzuführen. (37)

Die Einführung der Gabe pränataler Glukokortikoiden reduzierte neben der Rate an FG ebenso die Inzidenz einer IVH und wurde demnach als Prophylaxe bei FG < 34 SSW eingesetzt. Der vorteilhafte Effekt von pränatalen Glukokortikoiden wird auf die Stabilisierung der Mikrozirkulation der germinalen Matrix und die Reduktion von Störungen im zerebralen Blutfluss zurückgeführt. Des Weiteren unterdrücken diese die Angiogenese in der Mikrozirkulation des Keimzentrums und trimmen somit die entstehenden, fragilen Blutgefäße, die anfällig für Blutungen sind. Darüber hinaus reduziert es die Häufigkeit und Schwere des Atemnotsyndroms, was möglicherweise Schwankungen im zerebralen Blutfluss minimiert. Postnatales Betamethason (0,1 mg/kg) reduziert ebenfalls die zerebrale Fließgeschwindigkeit, indem es eine vasokonstriktorische Wirkung auf zerebrale Gefäße bei Frühgeborenen ausübt. (Stand 2016). (38)

In den 1980er Jahren verwendete man ohne konkreten Grund Phenobarbital und Magnesiumsulfat als Prophylaxe der IVH, was sich jedoch als wenig erfolgreich herausstellte.

Indomethacin, welches häufig zum Verschluss des Ductus arteriosus bei FG verwendet wird, wurde in verschiedenen Studien zur Prophylaxe einer IVH eingesetzt. Es handelt sich hierbei um einen nicht-selektiver Cyclooxygenase (COX)-Inhibitor, welcher sowohl die

COX1- als auch die COX2-Isoformen unterdrückt, wodurch die Prostaglandinsynthese reduziert wird. Es dämpft zerebrale vaskuläre hyperämische Reaktionen und reduziert Veränderungen in der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke nach einer zerebralen Ischämie. Des Weiteren fördert es die Reifung der Basalmembran, indem die Expression von Laminin und Kollagen V erhöht wird. Leider stellte sich heraus, dass die Indomethacinprophylaxe langfristig keine Auswirkung auf die Rate von zerebraler Lähmung, Taubheit und Blindheit aufweist. Eine Metaanalyse von 19 klinischen Studien zeigte ebenfalls keine Verbesserung des Langzeitergebnisses bei den mit Indomethacin behandelten Säuglingen. Aus diesen Gründen, wird Indomethacin bei persistierendem Ductus arteriosus, nicht aber zur IVH-Prophylaxe, eingesetzt. (Stand 2016) (37)

#### **4.4.1. Entwicklung der Klassifikation einer IVH**

Im Jahre 1978 entwickelte Lou Ann Papile eine Einteilung einer Intraventrikulären Hämorrhagie in Schweregrade. Es wurde bei 46 aufeinanderfolgenden, lebendgeborenen Säuglingen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.500 g eine Computertomographie (CT) des Gehirns durchgeführt. Bei 20 von den 29 Überlebenden gab es Anzeichen einer zerebralen intraventrikulären Blutung, wobei 9 eine IVH aufwiesen. Vier Grade von IVH wurden identifiziert. Die Läsionen der Grade I und II lösten sich spontan auf, jedoch war bei den Säuglingen im Alter von sechs Monaten eine Betonung der interhemisphärischen Fissur in der CT erkennbar. Bei Säuglingen mit Läsionen des Grades III und IV entwickelte sich ein Hydrozephalus. Sieben der überlebenden Säuglinge mit IVH hatten keine klinischen Anzeichen für eine Blutung. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Säuglingen mit und ohne IVH hinsichtlich Geburtsgewicht, Gestationsalter, Apgar-Scores (nach einer und fünf Minuten), Bedarf an Reanimation bei der Geburt oder an konsekutiver Atemhilfe. (39)

Es werden heute folgende Schweregrade unterschieden: Grad I Blutungen sind subependymale Blutungen, Grad II Blutungen sind Ventrikeleinbruchsblutungen ohne Ventrikelerweiterung. Grad III Blutungen hingegen werden als Ventrikeleinbruchsblutungen mit Ventrikelerweiterung und Grad IV Blutungen als Ventrikeleinbruchsblutungen mit Blutungen ins Hirnparenchym definiert. (40)

## 4.5. Post- hämorrhagische Ventrikelerweiterung (PHVD)

Mehr als die Hälfte der Frühgeborenen mit einer IVH entwickeln im Verlauf eine Post-hämorrhagische Ventrikelerweiterung (PHVD). PHVD beschreibt die progressive Ventrikeldilatation aufgrund einer IVH und umfasst ebenso andere Begriffe wie posthämorrhagischer Hydrozephalus (PHHC). Es ist mit einem hohen Risiko für nachfolgende, ungünstige motorische und kognitiv neurologische Entwicklungsverläufe verbunden. Im dritten Trimester durchläuft das Gehirn des Fetus eine rasche und komplexe Entwicklung, infolgedessen es zu einer kritischen Anfälligkeit der unreifen zerebralen weißen Substanz und insbesondere der aktiv differenzierenden Prä-Oligodendrozyten (Prä-OL), für Verletzungen kommt. Zudem zeigt sich eine Neigung der unreifen Mikroglia und Astrozyten zur proinflammatorischen Aktivierung. (41)

Nach der Einführung der Sonographie in die Neonatologie entdeckte A. Hill im Jahre 1984 einen potenziellen Mechanismus der Pathogenese des posthämorrhagischen Hydrozephalus bei Frühgeborenen. Verschiedenste Studien zeigten bereits, dass die Ursache des PHHC hauptsächlich auf eine obliterative Arachnoiditis in der hinteren Schädelgrube oder auf eine Verstopfung des Liquorflusses innerhalb des Ventrikelsystems zurückzuführen ist. Durch den verstärkten Einsatz der Sonographie in der Neonatologie konnte das Auftreten von Ventrikelerweiterungen innerhalb von Tagen nach intraventrikulärer Blutung (vor der erwarteten Zeit der Entwicklung einer Arachnoiditis) nachgewiesen werden. Hill zeigte anhand Echtzeit- Ultraschalluntersuchungen sieben Tage nach der intraventrikulären Blutung kleine, bewegliche Partikel innerhalb der dilatierten Ventrikel. Demnach gab es keine Behinderung des Liquorflusses innerhalb des Ventrikelsystems und die ventrikuläre Dilatation könnte sekundär zur Verstopfung der Arachnoidvilli durch die kleinen Partikel geführt haben. (42)

## 4.6. Einführung der Sonographie in die Neonatologie

Die Geschichte der Sonographie in der Geburtshilfe und Gynäkologie geht auf das klassische Lancet-Paper „The investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound“ von Ian Donald und seinem Team aus Glasgow aus dem Jahr 1958 zurück. Das Paper war vollständig den Ultraschallstudien in der klinischen Geburtshilfe und Gynäkologie gewidmet und enthielt erste Ultraschallbilder des Fetus sowie gynäkologischer Strukturen. Es waren die ersten Bilder, die mit einem Compound-Kontaktscanner aufgenommen wurden, was die erste praktische Scan-Maschine darstellte. (43)

Jedoch ebneten ebenso im 19. und 20. Jahrhundert WissenschaftlerInnen den Weg für das moderne Ultraschallgerät. Thomas Young beschrieb 1801 die "Phasenverschiebung" im Zusammenhang mit Lichtwellen. Dieses Konzept wird in Ultraschall-Phased-Array-Systemen verwendet, um Interferenzmuster zu kontrollieren und findet darüber hinaus Anwendung in der Erzeugung von 3D-Bildern. Christian Doppler beschrieb im Jahre 1842 den Effekt, welchen wir heute den "Dopplereffekt" nennen, im Zusammenhang mit der Bewegung von Sternen, was heute als Grundlage für Blutflussstudien in Beckengefäßen und beim Fetus verwendet wird. Pierre Curie beschrieb im Jahre 1880 den piezoelektrischen Effekt, bei dem mechanische Verzerrungen von Keramikkrystallen eine elektrische Ladung erzeugen würden. Die Umkehrung dieses Effekts wird in allen Wandlern verwendet, um Ultraschallwellen zu erzeugen. Paul Langevin baute im Jahre 1915 das erste Hydrophon, das Ultraschallwellen zur Lokalisierung der Position und Entfernung von U-Booten verwendete. Die Entwicklung von Radar durch Watson-Watt und sein Team unter Verwendung von elektromagnetischen Wellen im Jahr 1943 wurde später für den Ultraschall adaptiert, um zweidimensionale Bilder zu erzeugen. Donald entwickelte mit Hilfe eines örtlichen Ingenieurunternehmens die weltweit erste Kontakt-Compound-2D-Ultraschall-Scan-Maschine namens Disonograph. Er und sein Team veröffentlichten im Jahre 1958 ihr wegweisendes Pionierpapier im Lancet. Die Ultraschallbilder waren grob und zweistufig (d.h. vollständig ohne Graustufen) und statisch, wobei das Bild langsam auf einem Kathodenstrahlröhrenmonitor erstellt wurde, indem der Wandler langsam über den Bauch bewegt wurde. Heute ist es undenkbar Geburtshilfe bzw. Neonatologie ohne Ultraschall zu praktizieren. (43)

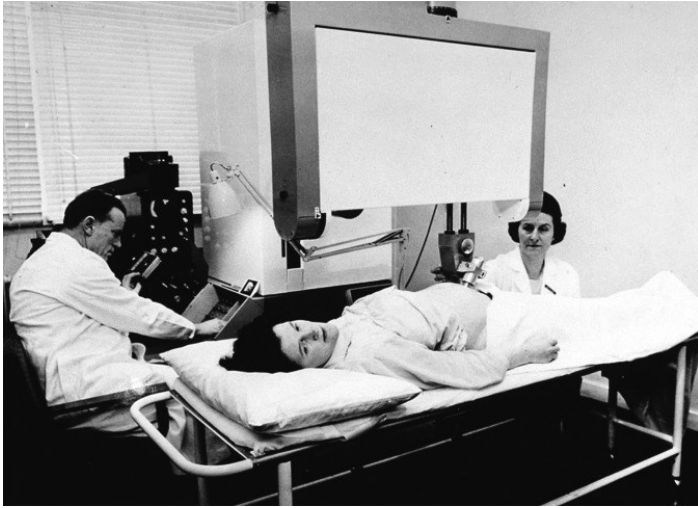


Abbildung 26: Ian Donald mit dem Mark 3 Dasonograph, 1960. (43)

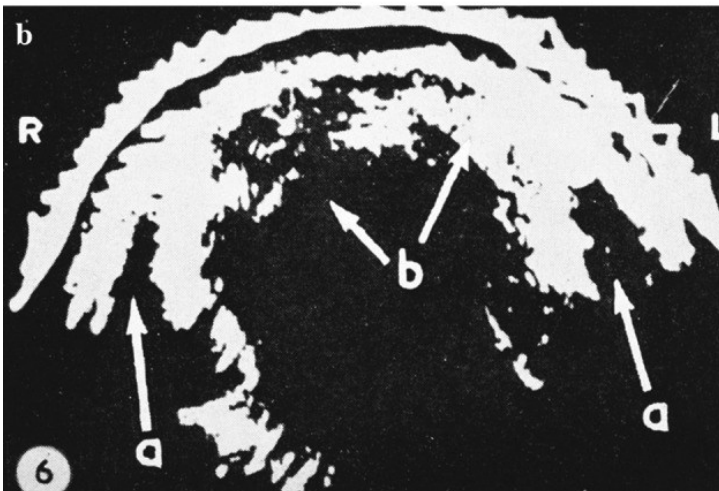
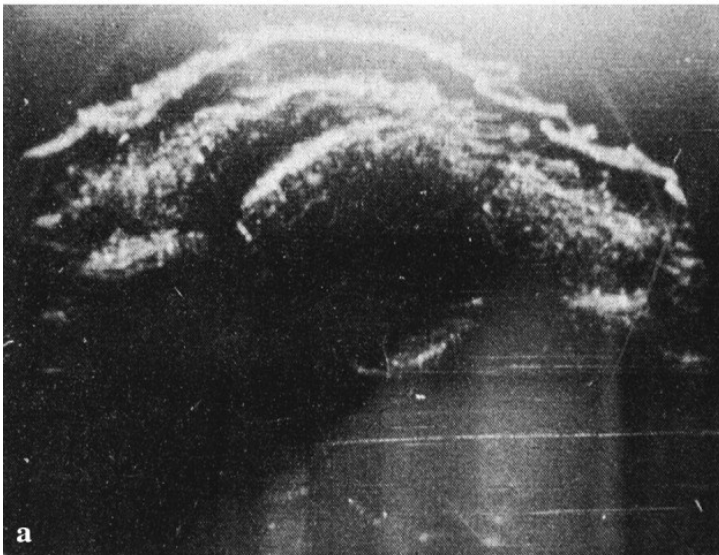


Abbildung 27: Bild a) Erstes Ultraschallbild eines fetalen Herzes, Bild b) Maligne Aszites eines Ovarialkarzinoms. (43)

#### **4.6.1. Das Spektrum der zystisch periventrikulären Leukomalazie (PVL) in der Sonographie**

Bei der zystisch periventrikulären Leukomalazie (PVL) handelt es sich um eine ischämisch bedingte Schädigung des periventrikulären Marklagers. Die Diagnose wird mittels der Schädelsonographie gestellt. Die PVL betrifft vor allem Frühgeborene und führt häufig zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Motorik (im Sinne einer Zerebralparese) und der Sinnesorgane. Folgen sind beispielsweise eine spastische Diplegie, gelegentlich eine Hemiplegie oder eine Tetraplegie, sowie psychomotorische Entwicklungsrückstände und Sehstörungen. Wie häufig periventrikuläre Zysten bereits intrauterin entstehen, wird kontrovers beurteilt. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass die PVL bei Frühgeborenen häufiger eine postnatale Ursache hat. Die Lungenreifeinduktion wirkt sich positiv auf die Entstehung einer PVL aus, möglicherweise durch die Effekte der Kortikosteroide auf die periventrikuläre Durchblutung. Eine perinatale Asphyxie begünstigt zudem eine PVL, sodass ebenso ein Zusammenhang mit einem niedrigen Apgar- Score und einem niedrigen Nabelschnurarterien-pH- Wert besteht. Kinder mit PVL hatten zudem signifikant häufiger intrakranielle Blutungen bzw. arterielle Hypotonie. (44) (45)

In einer Studie aus dem Jahre 1992 von Dubowitz, de Vries und Eken wurde das Spektrum einer PVL unter Verwendung der Sonographie beschrieben. Vorübergehende Verdichtungen im Hirnparenchym, die sich nicht zu zystischen Läsionen entwickeln, können eine milde Form der Leukomalazie darstellen, wenn sie mindestens eine Woche lang bestehen bleiben. Eine unilaterale Parenchymdichte kann auf eine Blutung in einen ischämischen Bereich, jedoch ebenso auf eine venöse Infarktion zurückzuführen sein. Zystische Leukomalazie kann mit geeigneter Ausrüstung und Durchführung sequenzieller Scans sicher diagnostiziert werden. Das Paper stellt den Unterschied zwischen Zysten in der periventrikulären weißen Substanz und Zysten in der tiefen weißen Substanz dar, da letzteres ein erhöhtes Risiko für eine zerebrale Sehbeeinträchtigung mit sich bringt. Eine sorgfältige augenärztliche Untersuchung dieser Säuglinge ermöglicht es, Kinder mit zerebraler Sehbeeinträchtigung während der ersten Lebensmonate zu identifizieren. Den Einsatz spezieller Programme zur Förderung der visuellen Entwicklung und ebenso die frühzeitige Förderung möglicher weiterer Einschränkungen der PVL werden dadurch ermöglicht. (46)

## 4.7. Erythroblastosis fetalis und Entdeckung des RhoGAM

Morbus haemolyticus fetalis/ neonatorum wird durch die Zerstörung neonataler Erythrozyten durch mütterliche Immunglobulin G (IgG)- Antikörper verursacht. Die Bildung mütterlicher Antikörper als Reaktion auf fetales Antigen wird als Isoimmunisierung bezeichnet. Diese mütterlichen AK (Antikörper) bilden sich, wenn das Rhesus positive Blut des Kindes in den Rhesus negativen Blutkreislauf der Mutter übertritt. Meist bei zweiter Schwangerschaft können diese IgG- Antikörper die Plazenta überqueren und eine Hämolyse beim Kind auslösen, was zu einer erhöhten Freisetzung von Bilirubin und einer Anämie führt. (47)

Die erste Austauschtransfusion an einem Kind mit Ikterus gravidarium wurde im Jahre 1925 von Hart erfolgreich durchgeführt. Das Kind war, das achte in Folge, wobei von allen lebend geborenen Säuglingen, welche zuvor behandelt wurden, sechs in den ersten Tagen an einem Neugeborenenikterus verstarben. Am vierten Tag trat ebenfalls ein Ikterus bei diesem Kind auf, weswegen man versuchte, „genug Toxine aus dem kindlichen Kreislauf zu entfernen, um eine weitere Verschlechterung der Krankheit zu verhindern“. Laut Hart wurde diese Methode von dem verstorbenen Bruce Robertson entwickelt und perfektioniert, während J. L. McDonald das eigentliche Verfahren durchführte. Es wurden 300 ml Blut aus dem longitudinalen Sinus entnommen und zusammen mit 335 ml Spenderblut über die Vena saphena sowie 60ml 5%ige Glukoselösung injiziert. Nach vier Tagen war der Ikterus vollständig verschwunden und der allgemeine Zustand des SG verbesserte sich. Obwohl der Ikterus erneut nach 3 Wochen auftrat, verbesserte sich dieser spontan nach einigen Tagen. Trotz des spektakulären Erfolgs gibt es keine Hinweise darauf, dass das Verfahren erneut von anderen Forschern oder Hart selbst angewendet wurde. (48)

Im Jahre 1900 entdeckte Karl Landsteiner die A, B, 0 Blutgruppen, wofür er mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Im Jahre 1941 entdeckte er mit seinen Kollegen Alexander Wiener und Philip Levine die Rhesus- Blutgruppe und die Isoimmunisierung mittels Antigentransfer über die Plazenta zum Fetus. (49)

Die beiden Kollegen detektierten einen agglutinierenden Faktor im menschlichen Blut unter Verwendung eines Serums von zuvor mit dem Blut von Rhesusaffen immunisierten

Kaninchen und nannten diesen Rhesus (Rh)- Faktor. Levine et al. erkannte daraufhin, dass die Rhesushämolyse eng mit den Rh- AK der Frauen während der Schwangerschaft zusammenhing und beobachtete zwei Jahre später, dass sich Rh- Antikörper bei Müttern, die keine A- und B- Isoagglutinine hatten, eher entwickelten als bei Müttern, die diese besaßen. Dass die ABO-Unverträglichkeit einen erheblichen Schutz vor Rh-Sensibilisierung bietet, wurde von Stern et al. im Jahre 1956 in Experimenten eindeutig nachgewiesen. (50)

Anfang der 1950er Jahre wurde bei Kindern mit einer hämolytischen Krankheit frühzeitig die Geburt eingeleitet und anschließend durch eine einfache Transfusion mit Rhesus-negativem Blut oder durch eine Austauschtransfusion behandelt. Im Jahre 1963 führte A. W. Liley aus Neuseeland die erste intrauterine Transfusion durch. Hierbei wurde Spenderblut in die Bauchhöhle eingeführt und dadurch fast vollständig in den Kreislauf aufgenommen. (51)

Ein Versuch zur Beschreibung der Rhesus- Prophylaxe bei Müttern wurde erstmalig 1960 von Finn skizziert. Er schlug vor, dass "es möglich sein könnte, jedes fetale rote Blutkörperchen, welches sich nach der Entbindung im mütterlichen Kreislauf befände, mithilfe eines geeigneten Antikörpers zu zerstören. Wenn erfolgreich, würde dies die Entwicklung einer Erythroblastose verhindern und somit den natürlichen Schutz nachahmen, der durch ABO-Unverträglichkeit geboten wird." (50)

Der erste Bericht über die Prävention der Rh-Sensibilisierung im Zusammenhang mit Schwangerschaft wurde von Clarke und Sheppard (1965) in einem Brief an „The Lancet“ veröffentlicht. Alle 27 Rh- negativen Mütter, die postpartal mit Anti-D-Immunglobulin (IgG) behandelt wurden, zeigten sowohl 3 als auch 6 Monate nach der Entbindung keine Anzeichen einer Rh-Sensibilisierung, während 9 von 29 unbehandelten Rh-negativen Müttern, Rh-Antikörper im Serum aufwiesen. In Bezug auf den Brief von Clarke und Sheppard (1965) berichteten auch Freda et al. (1965) in einem Brief an „The Lancet“ über vorläufige Ergebnisse ihrer klinischen Studie. (50)

Bereits Anfang der 1970er Jahre wurden sowohl neue Fälle von Rhesus-Sensibilisierung bei schwangeren Frauen als auch Säuglinge mit hämolytischer Krankheit, zu einer Seltenheit. (51)

Ein weiterer wichtiger Meilenstein wurde erreicht, als eine Färbetechnik verfügbar wurde, die es ermöglichte, fetale und nichtfetale Erythrozyten in Blutausstrichen leicht zu

unterscheiden. Diese wurde von Kleihauer et al. im Jahre 1957 entwickelt, wodurch Finn im Jahre 1961 die Menge fetaler Erythrozyten im Blutkreislauf von 256 Rhesus-negativen Müttern nach der Entbindung bestimmen konnte. (50)

In den späten 1950er Jahren erlangte die Phototherapie bei Ikterus neonatorum zunehmend an Bedeutung. Im „Rochford General Hospital“ in Essex, England, bemerkte Sister J. Ward bemerkte im Jahre 1956 eine Abnahme des Ikterus bei Sonnenlicht. Ebenso stellten Biochemiker in Krankenhauslaboren niedrige Bilirubinwerte bei denjenigen fest, welche sich vorher in der Sonne aufhielten. (50)

## 5. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit beschäftigte ich mich ausführlich mit den bedeutendsten Errungenschaften und Meilensteine auf dem Weg zur modernen Neonatologie. Die Geschichte hat immer wieder gezeigt, dass jede neue Erkenntnis in der Medizin ebenso eine Reihe zahlreicher Fehlschläge mit sich zieht. Erfindungen, von denen sich Forscher eine weltbewegende Veränderung erhofften, stellten sich als unwirksam oder schädlich heraus. Ich versuchte neben den Meilensteinen, die bis heute die Grundlage der modernen Neonatologie bilden, ebenso die Vielzahl an Fehlschläge zu beschreiben.

Die historischen Daten wurden nach Themen chronologisch sortiert, um einen möglichst vollständigen Überblick über jedes Ereignis offenzulegen. Ich beginne mit den bedeutendsten Themen, welche die Grundlage aller nachfolgenden Errungenschaften bildeten.

Das erste Kapitel startet mit der Veränderung der Mortalität über die Jahrhunderte, da dies wesentlich die Entwicklung des medizinischen Fortschritts offenlegt. Die Themen Wärmeerhalt sowie Beatmung des Neugeborenen führten zur Entwicklung des Inkubators und ebneten damit den Weg zu dem heute nicht wegdenkbaren modernen Geräten. Sauerstoff war lange Zeit sowohl Fluch als auch Segen, da die Dosierung nicht abgeschätzt werden konnte und viele Kinder erblindeten. Durch die Überdruckbeatmung konnte ein PEEP erzielt werden und somit gegen Krankheiten wie IRDS, die bis heute ein weitreichendes Problem darstellen, vorgegangen werden. In unserer heutigen Welt ist die CPAP- Beatmung kaum mehr wegzudenken. Die Entdeckung der Kortikosteroide sowie des Surfactants sind ebenso Beispiele, wie bis heute von den damaligen Errungenschaften profitiert werden kann. Die Ernährung Neu- und Frühgeborener und der damit einhergehenden Erfindung der Formular Nahrung sowie der total parenteralen Ernährung, bilden bis heute eine wichtige Grundlage in der Versorgung Säuglinge.

Anschließend nach Beschreibung der drei ausschlaggebendsten Themengebieten, widme ich mich drei Publikationen, die nach den 1950er Jahren das Feld der Neonatologie langfristig geprägt haben. Hierbei handelt es sich um die Klassifikation der Hirnblutungen (IVH) „ Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm.; Papile LA, 1978“, der Einführung der Sonographie in die Neonatologie „ A potential mechanism of pathogenesis for early

posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn; Hill A; 1984“ und der Klassifikation der PVL „, The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound; de Vries LS, 1992“.

Meine Diplomarbeit beschäftigt sich mit lang in Vergessenheit geratenen medizinischen Problemstellungen, die in unserer heutigen Zeit undenkbar erscheinen und augenscheinlich keine Rolle mehr spielen. Allerdings sind es genau diese schwierigen Zeiten, die den Fortschritt ermöglichen und uns die medizinische Versorgung, wie sie heute als Normalität angesehen wird, erst möglich gemacht haben. Ich konnte bisher keine vergleichbar umfangreiche Publikation über die Geschichte der Neonatologie finden und hoffe hiermit die schwer zugänglichen damaligen Themen aufgearbeitet zu haben.

Da viele Quellen, wie Erfahrungsberichte und alte medizinische Zeitschriften, mit Schreibmaschinen verfasst und nicht digitalisiert wurden, musste ich intensiv mit den vorhandenen Quellen arbeiten und sich widersprechende Details anhand meiner vorliegenden Quellen erarbeiten. Falls sich einige Jahreszahlen und Namen unterscheiden, möchte ich hiermit erneut betonen, dass es sich um eine medizinische Arbeit handelt, in welcher sich vornehmlich mit den Meilensteinen der Neonatologie und den medizinischen Errungenschaften aus jener Zeit befasst wurden.

Die Zeitspanne, Mitte des 19. Jahrhundert bis Ende des 20. Jahrhunderts, wurde dahingehend gewählt, da es vor dieser Zeitspanne zum einen keine medizinische Neugeborenenversorgung im engeren Sinne gegeben hat und zum anderen, da sich das Feld der modernen Neonatologie ab den 1970er Jahren erst entwickelt hat. Die offizielle Weiterbildung zum Fachbereich Neonatologie war erst um das Jahr 1975 möglich (American Board of Obstetrics and Gynecology) und die Ausbildung spezialisierter Krankenpfleger-/ innen seit 1983. (4)

## **6. Schlussfolgerung**

Die medizinische Versorgung Frühgeborener hatte, Mitte des 19. Jahrhunderts, maßgeblich seinen Ursprung mit der Erfindung des Inkubators. Das erste Mal in der Geschichte konnten Frühgeborene behandelt werden und rückten dadurch in den Vordergrund der Medizin. Von da an setzte eine Entwicklung ein, die bis heute andauert und den modernen Fortschritt ermöglicht.

Der Beginn der modernen Neonatologie hatte allerdings wesentlich später sein Durchbruch und fand Mitte des 20. Jahrhunderts seine eigene Nische. Erst im Jahre 1975 war die offizielle Weiterbildung des Fachbereich Neonatologie möglich, wodurch die letzten 50 Jahre von enormen Fortschritten geprägt waren.

## 7. Zeittafeln

(13)

### 1. Wärmeerhalt

1850	Von Ruehl	Erster bekannter Inkubator im Imperial Founding Hospital St. Petersburg, 40 Inkubatoren in Moskau in Verwendung -> Wärmewanne
1857	Denucé	Erste publizierte Beschreibung eines Inkubators
1878	Tarnier	Paris, erster Inkubator, zusammen mit Martin -> Tarnier- Martin- Conveuse
1880	Tranier	Einführung der "Couveuse" (Tarnier-Martin geschlossener Inkubator, Thermisphon) im Pariser Maternité (Martin baute den Inkubator)
1890	Lion	Thermoregulierter Inkubator aus Holz basierend auf einem Inkubator für Eier
1892	Lion	Thermoregulierter Inkubator aus Metall
1896	Couney	„Incubator doctor“, ein Student Budin's, zog in die USA-> erste spezialisierte Versorgung für Neugeborene
1893	Henry Budin	Pavillon of weaklings, Paris Maternité (erste neonatal care unit: NCU)
1890- 1940		Incubator sideshows auf der ganzen Welt
1911	Hess	"Hess incubator" -> elektrisch geheizt, Zirkulation von Warmwasser, Sauerstoff
1922	Julius Hess Evelyn C. Lundeen	Erste Frühchenstation den USA im Sarah Morris Hospital in Chicago , Leiterin dieser Station
1922	Hess	Publikation des "Premature and Congenitally Diseased Infants", , als erstes Lehrbuch über Frühgeborene
1922	Hess	Erster Transportinkubator
1934	Hess	Erster Gebrauch des Hess Inkubators mit Sauerstoff zum Vorbeugen RDS
1935		Erster Transportwagen für Neugeborene, Chicago-> Inkubator mit Heizplatten ähnlichen Spulen
Late 1940er		Inkubator mit durchsichtigem Plastikgehäuse
1950er	Silverman	Konzept zum Erhalt der Körpertemperatur, Kontrolle der Umgebungstemperatur, Temperatur abhängig von der Größe/Gewicht und Postnatales Alter der Kinder

## 2. Beatmung/Herz-Kreislauf

1780	Chaussier	Erster Gebrauch von Sauerstoff an Neugeborenen
1797		Erste Beschreibung einer Transposition der großen Arterien
1821	La Jumeau	Erste öffentliche Demonstration der Auskultation einer fetalen Herzrate
1834	Blundell	Erste Beschreibung einer endotrachealen Intubation eines Neugeborenen
1847		Erster Gebrauch einer Anästhesie in der Geburtshilfe
1861	Little	Zerebralparese (CP) wurde beschrieben und mit Geburtstraumen und Asphyxie in Verbindung gebracht
1888	Fallot	Erste Beschreibung der Fallot- Tetralogie (TOF)
1891	E. Bonnaire	Erster dokumentierter Gebrauch von Sauerstoff an zyanotischen Neugeborenen
1897	Eisenmenger	Erste Beschreibung der Eisenmenger- Reaktion
1934	Hess	„Hess oxygen box“
1936	Maud Abbott	Publikation des "Atlas of Congenital Heart Disease"
1938	Gross and Hubbard	Erfolgreiche Ligatur eines Ductus arteriosus (PDA), Boston
1941	Clifford	Erste klinische Entdeckung der Retrolentalen Fibroplasie (RLF)-> später bekannt als Retinopathy of prematurity (ROP)
1942	Terry	Erste publizierte Beschreibung der ROP
1943	Alfred Blalock & Helen Taussig	Erste "blue baby"- Operation einer Fallot- Tetralogie (Blalock-Taussig)
1944	Miller and Olney	Angiokardiographie für Kinder mit kongenitalen Herzfehlern
1945	Craaford and Nylin	Erfolgreiche chirurgische Reparatur einer Aortenisthmusstenose
1947	Taussig	Publikation des "Congenital Malformations of the Heart"
1950	Bloxsom	Bloxsom Air Lock -> positive Überdruckbeatmung
1951	Kate Campbell	ROP wurde das erste Mal mit dem Gebrauch von O2 in Verbindung gesetzt
1953	Donald	Beschreibung des natürlichen Verlaufs des Atemnotsyndroms (RDS)
1953		Mukolytika (Alevaire) gegen das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (RDS)
1953	Love & Tillery	Traktion des Sternums gegen das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (RDS)
1953	Emerson	Erfindung der Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV)
1953		Erfindung des AMBU-Beutels

1972	Kirby	Intermittierende mandatorische Beatmung (IMV) bei Atemnotsyndrom (RDS) – Baby Bird-Beatmungsgerät
1972	Liggins	Kontrollierte Studie: vorgeburtliche Glukokortikoide zur Prävention des Atemnotsyndroms (RDS)
1972		Bourns BP-200 druckbegrenztes, zeitgesteuertes Beatmungsgerät für Säuglinge
1973		Transkutane PO2-Überwachung bei Neugeborenen
1974	George Gregory et al	Berichtete, dass die Intubation und das Absaugen unterhalb der Stimmbänder von mit Mekonium befleckten Säuglingen die Symptome einer Ateminsuffizienz aufgrund des Mekoniumaspirationssyndroms reduziert
1975	Bartlett	Erster Einsatz der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Säuglingen
1980	T. Fujiwara et al	Erster Bericht über die intratracheale Verabreichung von Rindersurfactant bei zehn Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom, die eine dramatische Verbesserung zeigte
1980		Beschreibung der Hochfrequenzbeatmung
1981-1989	Multiple authors	Es wurden randomisierte klinische Studien an Säuglingen mit Atemnotsyndrom mit synthetischen und tierischen Tensidpräparaten gestartet, die schließlich die Überlegenheit der Letzteren bewiesen
1983-1985		Schädelultraschall von Neugeborenen gehört mittlerweile zur klinischen Routinepraxis
1984	International Committee for ROP Classification	Elf Wissenschaftler aus 23 Ländern haben ein bahnbrechendes Dokument zur Klassifizierung der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) entwickelt, das gleichzeitig weltweit in fast einem Dutzend Fachzeitschriften veröffentlicht wurde
1984		Strahlventilatoren
1985		Kontrollierte Studie: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei Kindern mit Atemstillstand
1987		Pulsoxymetrie bei Neugeborenen
1988	Cryotherapy for ROP Cooperative Group and the National Eye Institute	Erster Bericht über eine erfolgreiche Behandlung fortgeschrittener ROP-Stadien mittels Kryotherapie
1990	Harrison, UCSF	Erfolgreiche fetale Resektion einer angeborenen zystischen adenomatösen Fehlbildung der Lunge (CCAM).
1990		Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV) auf dem Markt
1990	U. S. Food and Drug Administration	FDA-Zulassung für Surfactant-Therapie bei Atemnotsyndrom (RDS)

1991	McNamara	Kontrollierte Studie: Laser vs. Kryotherapie für Frühgeborenenretinopathie (ROP)
1992	American Academy of Pediatrics	Die AAP empfiehlt die Rückenlage zum Schlafen für Säuglinge, was zu einer 30-40%igen Reduzierung der Häufigkeit des plötzlichen Kindstods (SIDS) führen kann
1997	Multiple authors	Kontrollierte Studie: Inhalation von Stickstoffmonoxid zur Behandlung der pulmonalen Hypertension bei Neugeborenen
1999	U. S. Food and Drug Administration	FDA-Zulassung von inhalativem Stickstoffmonoxid für reifegeborene und nahezu reifegeborene (>34 Wochen Gestationsalter) Neugeborene mit hypoxischer Ateminsuffizienz und pulmonaler Hypertonie
2009		Eine milde therapeutische Hypothermie bei perinataler Asphyxie wird als Standardbehandlung empfohlen
2010	Nelson	Berichte über die fetale Exposition gegenüber MgSO4 zeigen eine Reduzierung der Zerebralparese-Raten. Später bestätigt eine von der NIH gesponserte kontrollierte Studie diese Ergebnisse
2017	American College of Obstetrics and Gynecology	Empfehlungen zur Verwendung von antenatalen Steroiden bei Frauen mit drohender Frühgeburt

### 3. Ernährung

1851	Marchant	Erster Bericht über Magensonde-Fütterungen für Säuglinge.
1882	Biedert	Das Aufheizen von Milch für 2 Stunden bei 100 Grad Celsius zur künstlichen Ernährung
1884	Tamier	Fütterung über Magensonden
1894		Erste Milchdepots
1900s	Rotch	„Percentage“ Fütterungsmethode
1900s	John Lovett Morse	Gebrauch von Wachstumskurven
1908	Chicago Board of Health	Chicago schreibt die Pasteurisierung von Milch vor, und andere Städte in den USA folgten diesem Beispiel
1912	Ramstedt	Erstmalige erfolgreiche Behandlung der Pylorusstenose durch eine Pyloromyotomie
1913	Richter	Transthorakale Ligatur der tracheoösophagealen Fistel
1936	H. Dam	Entdeckung des Koagulationsvitamins (Vitamin K)
1937	W. W. Waddell	Behandlung von Gerinnungsstörungen bei Neugeborenen mit Vitamin K
1944	Haight & Towsley	Erfolgreiche Reparatur einer Ösophagusatresie.
1949	Smith	Tagelanges Hungern lassen der Frühgeborenen
1950	WHO	Die WHO bestätigt erneut, dass Frühgeburtlichkeit als Geburtsgewicht von weniger als 2500 Gramm definiert ist, fügt jedoch hinzu, dass eine Gestationsalter von weniger als 37 Wochen verwendet werden kann, wenn das Geburtsgewicht nicht verfügbar ist.
1963	Lula O. Lubchenco	Standardtabellen für Gewichte, Längen und Kopfumfänge nach Gestationsalter basierend auf Daten aus Denver. Einführung der Konzepte von angemessenem, großem und kleinem Gestationsalter, die jetzt als grundlegende diagnostische und prognostische Kategorien betrachtet werden (AGA, LGA und SGA)
1966	Usher et al	Körperliche Merkmale zur Bestimmung des Gestationsalters
1968	Amiel-Tison	Neurologische Bewertung des Gestationsalters
1968	Wilmore & Dudrick	Erster veröffentlichter Bericht zur totalen intravenösen Ernährung von Neugeborenen (TPN)
1969	Lucey	Kontrollierte Studie: Phototherapiebehandlung von Hyperbilirubinämie

1973	Jones, Smith, & Ulleland	Klinische Beschreibung des fetalen Alkoholsyndroms
1975		Totale parenterale Ernährung (TPN) für Säuglinge wird zur Routine
1976	Anderson, Nicholson, & Heird	Kontrollierte Studie: Totale parenterale Ernährung bei Frühgeborenen
1983-1984	Multiple Authors	Intravenöses Vitamin E (E-Ferol) verursacht Aszites, Leber- und Nierenversagen, Thrombozytopenie und Tod bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht
1985		Die Verwendung von prophylaktischem Penicillin reduziert die Mortalität von Säuglingen mit Sichelzellanämie und liefert die Begründung für die Neugeborenen-Screening auf Hämoglobinopathien
1991	Ballard	Neuer Ballard-Score (NBS) für das Gestationsalter, erweitert für extrem frühgeborene Säuglinge unter 26 Wochen Gestationsalter
1996	Harrison, UCSF	Erfolgreiche fetoskopische temporäre Trachealokklusion für kongenitale Zwerchfellhernie (CDH)
2006	National Institute of Child Health and Human Development	Der Begriff "späte Frühgeburt" (late preterm) findet Eingang in den medizinischen Wortschatz und ersetzt das ungenaue "beinahe Term" (near term)
2010	Nelson	Berichte über fetale Exposition gegenüber MgSO <sub>4</sub> reduzieren die Rate von Zerebralparese. Später bestätigt eine von der NIH gesponserte kontrollierte Studie die Ergebnisse
2011- 2017	Multiple authors	Longitudinale Kohortenstudien berichten über die Erwachsenenenergebnisse von Personen, die vorzeitig geboren wurden

#### 4. Kernikterus, RhoGam

1875	Johannes Orth	Erste pathoanatomische Beschreibung von Kernikterus. Erwähnung der Färbung der Basalganglien
1894	C. W. Townsend	Beschreibung der "Hämorrhagischen Krankheit" des Neugeborenen"
1908	Carrel	Erste Transfusion für die Blutungskrankheit des Neugeborenen
1919	Sidbury	Transfusion über die Nabelvene bei der Blutungskrankheit des Neugeborenen
1925	Hart	Erste Austauschtransfusion für Erythroblastose fetalis
1941	Karl Landsteiner and Philip Levine	Entdeckung des Rhesusfaktors
1942	Louis K. Diamond	Es wurde ein Zusammenhang zwischen Rh-Isoimmunisierung und Erythroblastose fetalis festgestellt
1956	Silverman	Kontrollierte Studie: Sulfonamide erhöhen das Risiko für Kernikterus
1956	Dobbs, Cremer, Ward	Zufällig beobachtete Wirkung von Sonnenlicht auf den indirekten Bilirubinspiegel
1958	Cremer	Erste Beschreibung des Lichteffekts auf Bilirubinspiegel im Lancet
1959	Multiple authors	Erster Bericht über die Katheterisierung der Nabelarterie zur Blutgasentnahme
1962	Saling	Blutentnahme aus der fetalen Kopfhaut zur Bestimmung des pH-Werts
1963		Einführung von Rhogam
1963	Liley	Erster Bericht über eine intrauterine fetale Transfusion
1966	Victor Freda	Verhinderung der maternalen Rh-Sensibilisierung (und Erythroblastose fetalis) durch Anti-Rh-Antikörper (RhoGam)
1969	Lucey	Kontrollierte Studie: Phototherapiebehandlung von Hyperbilirubinämie

## 8. Literaturverzeichnis

1. Bucher HU. Geschichte Der Neonatologie: Eine Erfolgsgeschichte Mit Vielen Irrwegen. 2018 [zitiert 11. Juli 2023]; Verfügbar unter: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/165221>
2. Philip AGS. The Evolution of Neonatology. *Pediatr Res*. Oktober 2005;58(4):799–815.
3. Kurjak A, Herausgeber. Textbook of perinatal medicine: a comprehensive guide to modern clinical perinatology. London ; New York: Parthenon Pub. Group; 1998. 3–17 S.
4. History - Neonatology on the Web [Internet]. 2022 [zitiert 25. September 2023]. Verfügbar unter: <https://neonatology.net/history/>
5. Lussky RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. A History of Neonatal Medicine—Past Accomplishments, Lessons Learned, and Future Challenges. Part 1—The First Century. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 1. April 2005;10(2):76–89.
6. Goldenberg RL, McClure EM. Maternal, fetal and neonatal mortality: lessons learned from historical changes in high income countries and their potential application to low-income countries. *matern health, neonatol and perinatol*. Dezember 2015;1(1):3.
7. Fanaroff AA, Martin RJ, Herausgeber. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002. 2 S.
8. Dunn PM. Stéphane Tarnier (1828-1897), the architect of perinatology in France. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. März 2002;86(2):F137-139.
9. Dunn PM. Professor Pierre Budin (1846-1907) of Paris, and modern perinatal care. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1. November 1995;73(3):F193–5.
10. Davis L, Mohay H, Edwards H. Mothers' involvement in caring for their premature infants: an historical overview. *Journal of Advanced Nursing*. 2003;42(6):578–86.
11. Dunn PM. Julius Hess, MD, (1876-1955) and the premature infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1. September 2001;85(2):141F – 144.
12. O'Donnell CPF. Pinching, electrocution, ravens' beaks, and positive pressure ventilation: a brief history of neonatal resuscitation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1. September 2006;91(5):F369–73.
13. Neonatology Timeline - Neonatology on the Web [Internet]. 2022 [zitiert 19. September 2023]. Verfügbar unter: <https://neonatology.net/history/neonatology-timeline/>
14. Kendig JW, Maples PG, Maisels MJ. The Bloxsum Air Lock: A Historical Perspective. *Pediatrics*. 1. Dezember 2001;108(6):e116.
15. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. Januar 2017;81(1–2):240–8.

16. Mai CL, Yaster M, Firth P. The development of continuous positive airway pressure: an interview with Dr. George Gregory. *Paediatr Anaesth*. Januar 2013;23(1):3–8.
17. Kribs A, Wieg C, Roth B. Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) – Erkenntnisstand 2016. *Neonatalogie Scan*. 18. August 2016;05(03):197–217.
18. Stavropoulou D, Hentschel R. Sinnvolle Steroidprophylaxe bei drohender Frühgeburt – State of the art. *Z Geburtshilfe Neonatol*. Dezember 2017;221(06):265–71.
19. Norwitz ER, Greenberg JA. Beyond Antenatal Corticosteroids: What Did Mont Liggins Teach Us? *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(3):79–80.
20. Liggins GC, Howie RN. A CONTROLLED TRIAL OF ANTEPARTUM GLUCOCORTICOID TREATMENT FOR PREVENTION OF THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS. *Pediatrics*. 1. Oktober 1972;50(4):515–25.
21. Wauer RR. *Surfactanttherapie: Grundlagen, Diagnostik, Therapie ; 44 Tabellen*. Georg Thieme Verlag; 2004. 268 S.
22. Halliday HL. History of Surfactant from 1980. *Neonatology*. 2005;87(4):317–22.
23. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. November 2019;104(6):F655–9.
24. Vannozzi I, Ciantelli M, Moscuza F, Scaramuzza RT, Panizza D, Sigali E, u. a. Catheter and Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2. Oktober 2017;30(19):2375–7.
25. Cerebralparese [Internet]. USZ. [zitiert 15. November 2023]. Verfügbar unter: <https://www.usz.ch/krankheit/cerebralparese/>
26. Weaver L. Feeding babies in the battle to combat infant mortality a century ago. *Scott Med J*. August 2009;54(3):42–7.
27. The Artificial Feeding of Infants. *Hospital (Lond 1886)*. 18. August 1900;28(725):335.
28. Pritchard E. The Artificial Feeding of Infants.—A Rational Method. *Hospital (Lond 1886)*. 24. März 1900;27(704):411–2.
29. Lane PA, Hathaway WmE. Vitamin K in infancy. *The Journal of Pediatrics*. 1. März 1985;106(3):351–9.
30. MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [zitiert 21. Februar 2024]. Vitamin-K-Mangel - Ernährungsbedingte Störungen. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/ern%C3%A4hrungsbedingte-st%C3%B6rungen/vitaminmangel-abh%C3%A4ngigkeit-und-intoxikation/vitamin-k-mangel>
31. Meyer TC, Angus J. The Effect of Large Doses of Synkavit in the Newborn. *Arch Dis Child*. Juni 1956;31(157):212–5.

32. Brine E, Ernst JA. Total parenteral nutrition for premature infants<sup>1, 2, 3</sup> 21 3. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 1. September 2004;4(3):133–55.
33. Altman RP, Randolph JG. Application and hazards of total parenteral nutrition in infants. *Ann Surg*. Juli 1971;174(1):85–90.
34. Gruenwald P. Intrauterine Growth. In: Stave U, Herausgeber. *Perinatal Physiology* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1978 [zitiert 27. Februar 2024]. S. 1–18. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2316-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2316-7_1)
35. Hay WW. Postmaturity–with placental dysfunction:: Clinical syndrome with pathological findings. *The Journal of Pediatrics*. 1. Februar 2004;144(2):176.
36. Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review. *World Neurosurgery*. 1. September 2021;153:21–5.
37. Hefti MM, Trachtenberg FL, Haynes RL, Hassett C, Volpe JJ, Kinney HC. A Century of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Autopsied Premature Infants: A Historical Account. *Pediatr Dev Pathol*. 1. März 2016;19(2):108–14.
38. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol*. März 2014;41(1):47–67.
39. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. April 1978;92(4):529–34.
40. Deeg KH, Staudt F. Blutungen des Frühgeborenen.
41. El-Dib M, Limbrick DD, Inder T, Whitelaw A, Kulkarni AV, Warf B, u. a. Management of Post-hemorrhagic Ventricular Dilatation in the Preterm Infant. *J Pediatr*. November 2020;226:16-27.e3.
42. A H, Gd S, Jj V. A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn. *Pediatrics* [Internet]. Januar 1984 [zitiert 11. März 2024];73(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6691038/>
43. Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(3):213–29.
44. Bauder FH, Siebenthal K von, Bucher HU. Sonographisch nachgewiesene zystische periventriculäre Leukomalazie (PVL): Inzidenz und assoziierte Faktoren in der Schweiz 1995 - 1997. *Z Geburtshilfe Neonatol*. April 2000;204(02):68–73.
45. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr*. September 2000;159(9):663–70.
46. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 31. Juli 1992;49(1):1–6.

47. Nassar GN, Wehbe C. Erythroblastosis Fetalis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 4. März 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>
48. Wiener AS, Wexler IB, Grundfast TH. Therapy of Erythroblastosis Fetalis with Exchange Transfusion. *Bull N Y Acad Med.* April 1947;23(4):207–20.
49. Dima V, Calomfirescu-Avramescu A, Stănescu A, Simionescu AA. History of the Rhesus factor and of neonatal jaundice. *Romanian Journal of Medical Practice.* 15. August 2021;16:7–10.
50. Wegmann A, Ghick R. The history of rhesus prophylaxis with anti-D. *Eur J Pediatr.* 1. Oktober 1996;155(10):835–8.
51. Gairdner D. The rhesus story. *Br Med J.* 22. September 1979;2(6192):709–11.