



Der Einfluss des Gestationsalters auf die frühe Morbidität von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32 bis 36 vollendeten Wochen

eingereicht von

Anna Birgitta Scheuchenegger

Geburtsdatum: 27. Dezember 1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Neonatologie,

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

unter der Anleitung von

a.o. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch und

OÄ Dr.ⁱⁿ Evelyn Lechner

Graz, im März 2012

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 01.03.2012

Anna Birgitta Scheuchenegger

Danksagung

Viele Monate sind seit Beginn dieser Arbeit vergangen. Inzwischen steckt sehr viel Zeit, Arbeit, Geduld, Wissen aber auch Begeisterung darin. Die Entstehung meiner Diplomarbeit wäre ohne all die Menschen, die mich auf dem langen Weg bis hin zur Fertigstellung und Abgabe unterstützt, begleitet und beraten haben, nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei jenen Menschen bedanken, die mir in den letzten Monaten zur Seite gestanden sind und mir geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr.ⁱⁿ Evelyn Lechner (Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz), die mir dieses interessante Thema anvertraute. Frau Dr.ⁱⁿ Lechner hatte von Beginn an Vertrauen in mich und meine Arbeit und opferte selbst unzählige Stunden ihrer Freizeit um mir bei wissenschaftlichen Fragestellungen und Formulierungsproblemen zur Seite zu stehen und mir einen Einblick in professionelles wissenschaftliches Arbeiten zu ermöglichen. Im Laufe der Entstehung der Arbeit wurde sie sowohl zu einem fachlichen als auch zu einem persönlichen Vorbild für mich.

Ich möchte mich auch bei meinem zweiten Betreuer Prof. Dr. Bernhard Resch bedanken, der damit einverstanden war eine Arbeit zu betreuen, die an einem anderen Krankenhaus verfasst wurde. Er unterstützte mich während des Schreibens stets mit wertvollen inhaltlichen Anregungen und konstruktiver Kritik.

Dank gebührt auch Frau Primaria Dr.ⁱⁿ Gabriele Wiesinger-Eidenberger und Dr. Martin Weissensteiner (beide Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz) für ihre fachliche Unterstützung und ihre wissenschaftlichen Inputs.

Zudem möchte ich noch meinen Eltern danken, für die es selbstverständlich war, mir den Wunsch zu erfüllen, Medizin zu studieren. Sie unterstützen mich aber nicht nur finanziell, sondern auch indem sie immer Interesse und Verständnis für meine Tätigkeit zeigten.

Zum Schluss meinem Freund Philipp Zoidl besonderen Dank für die alltägliche Unterstützung und Hilfe während der gesamten Studienzeit, besonders aber in der Diplomarbeitsphase - er ist der, der immer an mich glaubt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Etwa 10% aller Geburten in Österreich sind Frühgeborene von 32+0 bis 36+6 Gestationswochen; bis dato besteht wenig Wissen über das Morbiditätsrisiko dieser Gruppe von Frühgeborenen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Morbidität während des Krankenhauserstufenthalts, die mit der jeweiligen Gestationswoche ($32^{0/7}$ bis $36^{6/7}$) einhergeht, sowie den Einfluss von mütterlichen und perinatalen Komplikationen darauf, zu untersuchen.

Methode: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden alle Frühgeborenen von 32+0 bis 36+6 GW ohne kongenitale Anomalien, die an der LFKK Linz zwischen 2007 und Juni 2010 geboren wurden, eingeschlossen (n=870). Alle aufgetretenen Morbiditäten (respiratorische und gastrointestinale Probleme, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie mit Phototherapie, weitere relevante Probleme, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Gesamtaufenthaltsdauer) während des Krankenhauserstufenthalts wurden untersucht. Eine logistische Regressionsanalyse wurde angewendet um den Zusammenhang zwischen Morbidität, mütterlichen und perinatalen Komplikationen und dem Gestationsalter festzustellen.

Ergebnisse: Der Anteil von Frühgeborenen mit mindestens einer morbiditen Kondition war mit steigender Gestationswoche abnehmend; 93% der Kinder von 32^{0-7} , 75% von 33^{0-7} , 55% von 34^{0-7} , 43% von 35^{0-7} und 24% von 36^{0-7} Gestationswochen. Am häufigsten traten eine therapiebedürftige Hyperbilirubinämie (29%) gefolgt von respiratorischen (14%) und gastrointestinalen (14%) Problemen auf. Unter 10 Prozent der Kinder hatten Hypoglykämien; zerebrale Komplikationen waren selten. Ein niedrigeres Gestationsalter war ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und einen längeren Aufenthalt im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation. Perinatale und mütterliche medizinische Komplikationen (Lungenreifungsinduktion, komplizierte Schwangerschaft, PPROM, Dystrophie, Mehrlingsgeburt, männliches Geschlecht) nahmen Einfluss auf das Risiko für einige Morbiditätsgruppen.

Conclusio: Frühgeborene von 32+0 bis 36+6 Gestationswochen haben ein hohes Risiko für neonatale Erkrankungen, wobei ein niedrigeres Gestationsalter bei Geburt das Morbiditätsrisiko unabhängig von anderen Faktoren erhöht.

Abstract

Objective: About 10% of all births in Austria are preterm infants who are born between 32+0 and 36+6 gestational weeks; yet there is a relative paucity of data regarding neonatal outcome in the moderately preterm cohort (32+0 to 36+6 gestational weeks). The objective of this study was to determine the association between neonatal morbidity and gestational age and also maternal and perinatal complications with an adverse impact on the neonatal outcome.

Methods: In this retrospective cohort study, all preterm infants (32+0 to 36+6 weeks) without congenital anomalies who were born in the LFKK Linz between 2007 and June 2010 were included (n=870). Data about all morbidities (respiratory and gastrointestinal problems, hypoglycemia, hyperbilirubinemia with phototherapy, length of stay in intensive care unit, other relevant problems) during their hospital stay were collected. Stepwise regression analysis was used to determine significant associations between morbidity, maternal and perinatal complications and the gestational age.

Results: Overall, the incidence of morbidities increased from 24% at 36 weeks to 43%, 55%, 75% and 93% at 35, 34, 33 and 32 weeks, respectively. The most frequent morbidities were hyperbilirubinemia requiring a treatment (29%) followed by respiratory (14%) and gastrointestinal (14%) problems. Less than 10% of the children had hypoglycemia; cerebral complications were rare. Lower gestational age was an independent risk factor for increased neonatal morbidity and longer hospital and NICU stays. Perinatal and maternal medical conditions (induction of lung maturity, complicated pregnancy, PPROM, SGA, multiple gestation, male gender) also had an effect on some of the morbidity groups.

Conclusion: Moderately preterm infants (32+0-36+6 gestational weeks) are at higher risks for neonatal morbidities, and the lower the gestational age at birth is the higher is the risk for neonatal morbidities.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen'	2
1.2 Frühgeburtlichkeit	3
1.2.1 Diagnosestellung	3
1.2.2 Pathogenese	3
1.2.3 Risikofaktoren.....	5
1.2.4 Prävention beziehungsweise Behandlung.....	8
1.3 Das Frühgeborene und seine Probleme¹⁴	9
1.3.1 Thermoregulation.....	10
1.3.2 Respiratorische Funktion.....	11
1.3.3 Kardiovaskuläre Funktion	11
1.3.4 Elektrolyte, Körperflüssigkeiten und renale Funktion	12
1.3.5 Ernährung	14
1.3.6 Endokrine und metabolische Funktion.....	14
1.3.7 Hämatologische Funktion.....	14
1.3.8 Immunologie und infektiöse Erkrankungen	15
1.3.9 Neurologische Funktion.....	15
1.3.10 Gastrointestinale Funktion	15
1.4 Entwicklung und Störungen der Organsysteme	16
1.4.1 Der Respirationstrakt	16
1.4.2 Das zentrale Nervensystem.....	23

1.4.3 Der Gastrointestinaltrakt.....	30
1.5 Mütterliche Schwangerschaftserkrankungen	39
1.5.1 Diabetes mellitus in der Schwangerschaft	39
1.5.2 Hypertonie in der Schwangerschaft ^{ft149}	40
1.6 Hypothesen	43
2 Material und Methoden	44
2.1 Studiendesign	44
2.2 Definition der Morbiditäten bzw. Morbiditätsgruppen	45
2.2.1 Definition respiratorischer Probleme	45
2.2.2 Definition gastrointestinaler Probleme	46
2.2.3 Hypoglykämie	46
2.2.4 Hyperbilirubinämie mit Phototherapie	46
2.2.5 Definition weiterer relevanter Probleme	47
2.2.6 Intensivstationsaufenthalt.....	48
2.3 Definition der mütterlichen und perinatalen Risikofaktoren	48
2.3.1 Schwangerschaftsvorsorge.....	48
2.3.2 Lungenreifungsinduktion.....	49
2.3.3 Hypertonie in der Schwangerschaft	49
2.3.4 PPRM	49
2.3.5 Komplizierte Schwangerschaft	50
2.3.6 Diabetes in der Schwangerschaft	50
2.3.7 Dystrophie	50
2.4 Statistische Auswertung	51
3 Ergebnisse	53
3.1 Deskriptive Analyse	53
3.1.1 Morbiditäten im Gesamtkollektiv.....	55
3.1.2 Perinatale Daten und Morbiditäten der einzelnen Gestationswochen.....	56
3.2 Exploratorische Analyse.....	62
4 Diskussion	65
4.1 Allgemein	65
4.2 Einfluss des Gestationsalters auf die Morbidität	67
4.2.1 Respiratorische Morbidität.....	68
4.2.2 Gastrointestinale Morbidität.....	70
4.2.3 Hypoglykämie	71

4.2.4 Hyperbilirubinämie.....	72
4.2.5 Weitere relevante Probleme.....	73
4.2.6 Intensivmedizinische Behandlung.....	74
4.2.7 Mortalität.....	75
4.3 Einfluss mütterlicher oder perinataler Risikofaktoren auf die Morbidität.....	75
4.4 Limitationen.....	79
4.5 Persönlicher Kommentar.....	80
4.6 Zusammenfassung.....	80
Literaturverzeichnis.....	83
Curriculum vitae.....	I

Glossar und Abkürzungen

ca.	circa
CPAP	continuous positive airway pressure
dl	Deziliter
GIT	Gastrointestinaltrakt
GMH-IVH	germinal matrix hemorrhage-intraventricular hemorrhage
GW	Gestationswoche(n)
et al.	et alii/aliae
h	Stunden
IGF	insulin growth factor
IUGR	intrauterine growth restriction
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
LBW	low birth weight
LFKK	Landes-Frauen- und Kinderklinik
mg	Milligramm
mmol	Millimol
ml	Milliliter
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensive care unit
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PPROM	preterm premature rupture of membranes
RDS	respiratorisches Distress- Syndrom
ROP	Retinopathy of Prematurity (Retinopathia praematurorum)
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
VLBW	very low birth weight
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
ZVK	zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Frühgeburt durch Infektion	4
Abbildung 2: schematische Darstellung der komplexen Abfolge akuter und chronischer Ereignisse, die zu einem RDS und durch dessen Behandlung zu sekundären Lungenerkrankungen führen	20
Abbildung 3: Typisches radiologisches Erscheinungsbild eines RDS mit positivem Bronchopneumogramm.....	22
Diagramm 1: Flussdiagramm zur Ermittlung der Studienpopulation	54
Diagramm 2: Anteil der Kinder mit mindestens einer Morbidität in den einzelnen Gestationswochen	57
Diagramm 3: Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	58
Diagramm 4: Intensivaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom Gestationsalter	58
Diagramm 5: Geburtsgewicht in den einzelnen Gestationswochen	59
Diagramm 6: Morbidität in den einzelnen Gestationswoche	61
Diagramm 7: Verteilung des mütterlichen Alters in den einzelnen Gestationswochen	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele sekundärer Störungen von Neugeborenen durch die Behandlung primärer Störungen	9
Tabelle 2: Reifung der Lunge	18
Tabelle 3: Klassifikation der peri-intraventrikulären Hämorrhagien	24
Tabelle 4: Blutzuckerwerte beim oralen Glukose Toleranztest	39
Tabelle 5: Vorgehen bei Hyperbilirubinämie Frühgeborener unter 1000g und Frühgeborener von 1000-2000g mit Hämolysen.....	47
Tabelle 6: Vorgehen bei Hyperbilirubinämie Frühgeborener von 1000-2000g ohne Hämolysen und Frühgeborener von 2000-2500g mit Hämolysen.....	47
Tabelle 7: Vorgehen bei Hyperbilirubinämie Frühgeborener >2000g	47
Tabelle 8: Perinatale Daten der Studienpopulation.....	55
Tabelle 9: Morbidität in der Gesamtstudienpopulation	56
Tabelle 10: Neonatale Morbidität in den einzelnen Gestationswochen	59
Tabelle 11: perinatale Daten in den einzelnen Gestationswochen	60
Tabelle 12: Zielparameter 1-6 und Kovariaten mit Signifikanz	63
Tabelle 13: Zielparameter 7-8 und Kovariaten mit Signifikanz	63

1 Einleitung

Frühgeburtslichkeit, definiert durch die WHO als Geburt vor der vollendeten 37. Gestationswoche¹, ist der häufigste unabhängige Risikofaktor für Morbidität und Mortalität im ersten Lebensjahr.² Der Anteil an Frühgeborenen hat über die letzten Jahrzehnte in entwickelten Ländern stark zugenommen. In den USA erreichte der Anteil an Frühgeburten 2005 12,7% aller Entbindungen.³

Das höchste Risiko für Morbidität haben Frühgeborene, welche vor der vollendeten 32. Gestationswoche geboren werden, weshalb diese Gruppe von Kindern bis vor kurzem im Fokus der epidemiologischen und ethologischen Studien lag.⁴

Für Frühgeborene der vollendeten 32. bis 36. Gestationswoche sind die Risiken deutlich geringer; diese Gruppe von Frühgeborenen stellt allerdings zahlenmäßig die größere Gruppe dar⁵. Sie betrug zwischen 1.1.2007 und 30.6.2010 8,7% aller Geburten an der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz. Trotz der hohen Anzahl von Frühgeburten in den genannten Gestationswochen, wurde ihr public health-Einfluss bisher weniger erforscht.⁶

Lange wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 34^{0/7} und 36^{6/7} Gestationswochen als „near term“ bezeichnet. Ihr Überleben und Outcome wurde ähnlich dem von Reifgeborenen beurteilt. „Near term“ drückte aus, dass diese Kinder physiologisch beinahe reif waren und somit auch eine ähnliche medizinische Behandlung erfahren konnten wie Reifgeborene.⁷ Ein Grund für diese Klassifikation könnte sein, dass in der Geburtshilfe 34 vollendete Gestationswochen als Meilenstein betrachtet werden, worüber hinaus aktive Interventionen zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft selten zur Anwendung kommen.⁸ 2005 entwickelte ein Workshop, gesponsert vom National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Definitionen um die geburtshilflich gebräuchliche Phrase „near term“ zu ersetzen:

„Moderately preterm birth“ (mäßig unreife Frühgeburt) inkludiert Kinder geboren zwischen 32^{0/7} und 36^{6/7} Gestationswochen, während „late preterm birth“ (späte Frühgeburt) zwischen 34^{0/7} und 36^{6/7} Gestationswochen definiert ist.⁹ Die Wahrscheinlichkeit der Risikounterschätzung bei diesen Frühgeborenen wurde somit verringert.¹⁰

Mäßig unreife Frühgeborene sind wie alle Frühgeborenen physiologisch, anatomisch und metabolisch unreif.⁷ Verglichen mit reifgeborenen Babys haben sie gehäuft Atemnotsyndrom, Hypothermie, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Apnoe, zerebrale Anfälle und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Außerdem sind verlängerte Krankenhausaufenthalte und eine gehäufte Rehospitalisation zu verzeichnen.^{9,11}

Ziel dieser Arbeit ist es, die Morbidität während des Krankenhauserstaufenthalts, die mit der jeweiligen Gestationswoche (32^{0/7} bis 36^{6/7}) einhergeht, zu untersuchen.

Als theoretische Grundlage wird in der Einleitung auf Allgemeines zur Morbidität von Frühgeborenen und diese beeinflussende Faktoren während Schwangerschaft und Geburt eingegangen.

1.1 Definitionen^{12,13}

- Gestationsalter: Schwangerschaftsdauer vom 1. Tag der letzten normalen Menstruationsblutung der Mutter bis zur Geburt des Kindes, normal ca. 280 Tage.
- Frühgeborenes: Gestationsalter <259 Tage bzw. >140 Tage (<37. bzw. >22. vollendete Schwangerschaftswoche).
- Hypotrophes Neugeborenes: Geburtsgewicht <10. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter des Kindes (SGA: small for gestational age).
- Hypertrophes Neugeborenes: Geburtsgewicht >90. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter des Kindes (LGA: large for gestational age).

1.2 Frühgeburtslichkeit

1.2.1 Diagnosestellung¹⁴

Wie bereits in den Definitionen erwähnt ist eine Frühgeburt definiert durch die Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Eine exakte Bestimmung der Gestationswochen ist nicht nur für die Diagnosestellung einer Frühgeburt wichtig, sondern beeinflusst auch Aspekte der Behandlung des Frühgeborenen.

Die Altersbestimmung wird durch den Beginn der letzten Menstruationsblutung der Mutter und durch Messung der fetalen Größe mittels Sonografie vor der 14. Schwangerschaftswoche ermittelt (Scheitelsteißlänge).

Nach der Entbindung wird eine Untersuchung des Neugeborenen durchgeführt, um die Altersbestimmung zu bestätigen oder um das Gestationsalter mittels physischer Reifezeichen zu bestimmen, wenn keine antepartalen Daten bekannt sind oder diese unzuverlässig sind.

1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Frühgeburtslichkeit ist noch nicht vollständig verstanden; es ist unklar ob sie eine idiopathische Aktivierung des normalen Geburtsprozesses oder ein Resultat eines pathologischen Mechanismus ist.

Klar ist, dass ein multifaktorielles Geschehen zur Frühgeburt führt, wobei es sich eher um einen pathologischen Prozess handelt. Gemeinsam sind allen pathophysiologischen Vorgängen, die zu einer zu frühen Geburt oder einer Termingeburt führen, drei wichtige biologische Ereignisse: (1) die Zervixreifung, (2) die Formation und Expression von myometrischen Oxytocin- Rezeptoren und (3) die myometriale Gap junction-Bildung. Basierend auf einigen Forschungsergebnissen wird vermutet, dass die Prostaglandine E_2 (PGE_2) und $F_{2\alpha}$ ($PG F_{2\alpha}$) wichtige, in diesen Prozess involvierte, Mediatoren sind.

Erhöhte Prostaglandinspiegel finden sich im Fruchtwasser, dem mütterlichen Plasma und im Urin während der Geburt. Es hat sich gezeigt, dass diese Prostaglandine die Zervixreifung und myometriale Gap junction-Bildung begünstigen. Weiters wurde die Beobachtung

gemacht, dass exogene Prostaglandine die Reifung der Zervix effektiv in jeder Phase der Schwangerschaft fördern und zu einer Geburtseinleitung führen. Prostaglandin Synthetase-Hemmer können wiederum zu einer Verzögerung der Geburt, also zur Vermeidung einer Frühgeburt oder eines Abortus, führen.

Weniger klar ist der Mechanismus, durch den diese Kaskade von Ereignissen, die während der Geburt kulminieren, ausgelöst wird. Es existieren einige Theorien Bezug nehmend auf Auslöser für den Beginn einer Geburt: (1) Verminderung bzw. Entzug von Progesteron, (2) Ausschüttung von Oxytocin und (3) verfrühte Aktivierung der Dezidua.¹⁵

Die meisten Fälle von spontaner Frühgeburtlichkeit scheinen ein Ergebnis okkulten Infektion des oberen Genitaltraktes mit gleichzeitiger Aktivierung der Dezidua zu sein.¹⁶ (Abbildung 1)

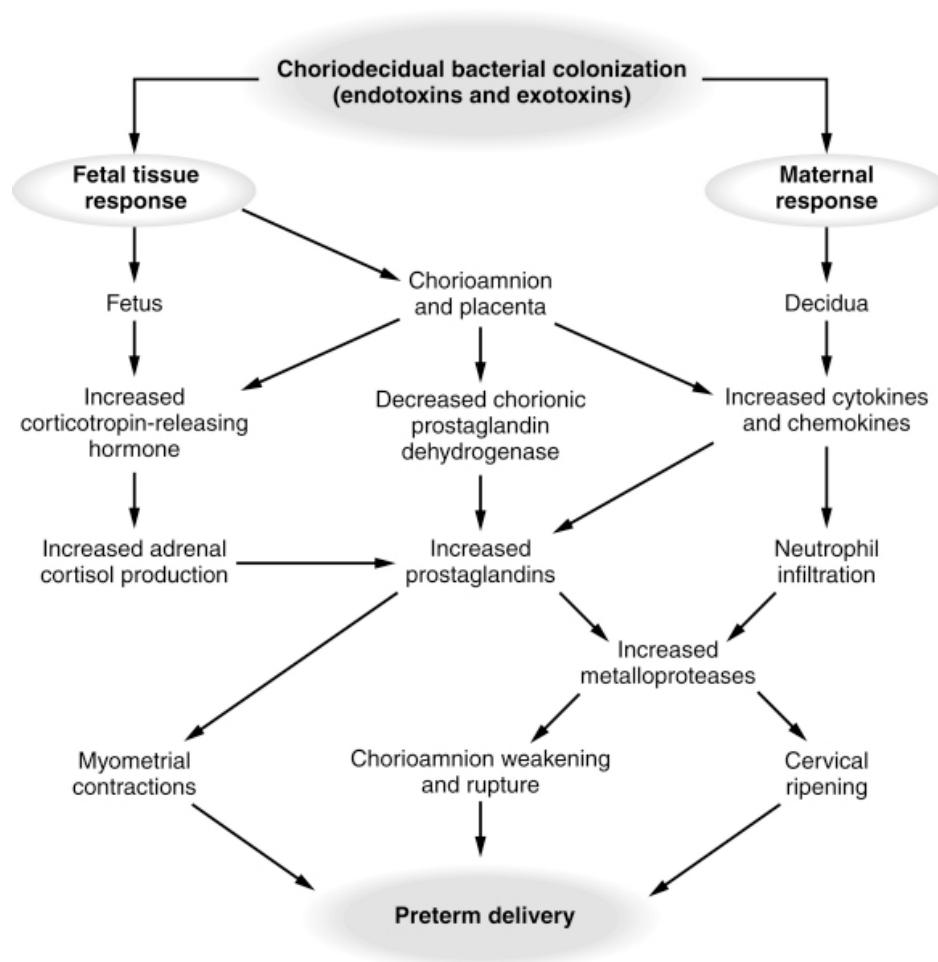


Abbildung 1: Pathogenese der Frühgeburt durch Infektion¹⁶

1.2.3 Risikofaktoren

Frühgeburten resultieren aus drei klinischen Konditionen: (1) medizinisch indizierte (iatrogene) Frühgeburt; (2) PPROM; (3) spontane (idiopathische) Frühgeburt.

Medizinisch indizierte Frühgeburten ohne PPROM oder spontane Frühgeburten ergeben einen Anteil von etwa 25% aller Frühgeburten mit Abweichungen zwischen 8,7% bis 35,2% in Abhängigkeit der Studie und der erforschten Population.^{17,18}

Die meisten Frühgeburten werden aufgrund vorzeitiger Wehen, PPROM oder Cervixinsuffizienz spontan entbunden.¹⁴

1.2.3.1 Demografie

Das mütterliche Alter gilt als Risikofaktor für Frühgeburten. Frauen, jünger als 17 und älter als 35 Jahre, haben ein höheres Risiko für eine Frühgeburt.

Auch eine kürzere Ausbildung und ein geringerer soziökonomischer Status gelten als Risikofaktoren für Frühgeburtslichkeit. Diese beiden Faktoren sind wahrscheinlich nicht unabhängig voneinander zu betrachten.¹⁵

Mehrere Verhaltensfaktoren während der Schwangerschaft erhöhen ebenfalls das Risiko: Der Ernährungsstatus, sowohl Unter- als auch Übergewicht, scheint einen negativen Einfluss auf die Dauer der Schwangerschaft zu haben.¹⁹ Rauchen beeinträchtigt vor allem das Wachstum des Feten; Frauen, die rauchen, haben jedoch auch ein deutlich erhöhtes Risiko einer Frühgeburt verglichen mit Nichtraucherinnen.²⁰ Ein anderer Verhaltensfaktor ist auch die Menge an körperlicher Aktivität und Stress während der Schwangerschaft. Körperliche Aktivität in stehender Position erhöht die uterine Erregbarkeit, welche vermutlich durch uterine Kompression von Beckengefäßen verursacht ist. Kontraktionen des Uterus lösen diese Kompressionen wiederum. Mütterlicher Stress scheint ebenso mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt einherzugehen. Klar zu sein scheint, dass Frauen, die für mehrere Stunden pro Tag hart körperlich arbeiten und unter Stress stehen, ein vermehrtes Risiko für eine verfrühte Entbindung haben.¹⁵

1.2.3.2 Geburtshilfliche Krankengeschichte¹⁵

Die geburtshilfliche Krankengeschichte der Mutter spielt eine wichtige Rolle im Auftreten von Frühgeburten. Eine vorausgegangene Frühgeburt ist einer der signifikantesten Risikofaktoren. Das Risiko einer erneuten Frühgeburt bei Frauen, die bereits eine Frühgeburt

in ihrer Vorgeschichte verzeichnen können, variiert von 17% bis 40% und scheint auch abhängig von der Anzahl der vorangegangene Frühgeburten zu sein.

Vorausgegangene Aborte im zweiten Schwangerschafts-Trimester erhöhen ebenfalls das Risiko für eine verfrühte Entbindung.

1.2.3.3 Uterine und zervikale Abnormitäten und Missbildungen

Kongenitale Anomalien der Müller-Gänge sind mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt assoziiert. Etwa 3% bis 16% aller Frühgeburten sind durch uterine Missbildungen verursacht. Heinonen et al.²¹ evaluierten 126 Patientinnen mit bekannten uterinen Anomalien während 256 Schwangerschaften. Die Inzidenz für eine Frühgeburt variierte hauptsächlich abhängig von der Art der uterinen Anomalie. Uterus unicornis, dydelphis und bicornis-Anomalien hatten Frühgeburtsraten zwischen 18% und 80%.

Uterine Leiomyome wurden ferner mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt assoziiert. Der Grund dafür ist die erhöhte Inzidenz für antepartale Blutungen und PPROM.

Ein anderer wichtiger Risikofaktor für eine Frühgeburt ist die Zervixinsuffizienz. Die klassische klinische Beschreibung der Zervixinsuffizienz beinhaltet eine schmerzlose zervikale Dehnung, die zwischen der 12. und 20. Schwangerschaftswoche auftritt und zu verfrühter Entbindung oder PPROM führt.¹⁵ Vorangegangene gynäkologische oder geburtshilfliche Interventionen können zu einer Zervixinsuffizienz führen. Konisationen beispielsweise, welche zu diagnostischen Zwecken und zur Behandlung zervikaler intraepithelialer Neoplasien durchgeführt werden, sind mit Zervixinsuffizienzen in nachfolgenden Schwangerschaften assoziiert.²²

1.2.3.4 Mehrlingsschwangerschaft

Eine Mehrlingsschwangerschaft bringt einen der höchsten Risikofaktoren für Frühgeburt mit sich. Etwa 50% aller Zwillings- und nahezu 100% aller Mehrlingsschwangerschaften höherer Ordnung enden vor 37 vollendeten Schwangerschaftswochen.¹⁵ Eine britische Studie zeigte, dass die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer mit der ansteigenden Anzahl der Feten sinkt. Während die Durchschnittsschwangerschaftsdauer einer Einlingsschwangerschaft bei 39 Wochen liegt, ist diese für Zwillinge mit 35, bei Drillingen mit 33 und bei Vierlingen mit 29 Wochen signifikant kürzer.²³

1.2.3.5 Blutungen

Vaginale Blutungen, verursacht durch Plazenta praevia oder vorzeitige Plazentalösung, sind mit einem nahezu gleich hohen Risiko für Frühgeburt wie Mehrlingsschwangerschaften assoziiert. In einer Studie von Heffner et al.²⁴ wurden Blutungen im ersten oder zweiten Trimester mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko assoziiert. Ekwo et al.²⁵ bemerkten eine Assoziation zwischen Blutungen im ersten Trimester, PPRM und Frühgeburt. Der Mechanismus, welcher für die Entstehung einer Frühgeburt nach einer stattgefundenen Blutung verantwortlich ist, scheint mit der Ablagerung von Thrombin und anschließender Produktion von Prostaglandinen und Plasminogen-Aktivatoren in Verbindung zu stehen, welche Enzyme stimulieren, die zu einer Zerstörung der extrazellulären Matrix führen.¹⁵

1.2.3.6 Infektion

Infektionen der Dezidua, der fetalen Membranen und des Fruchtwassers werden mit Frühgeburt assoziiert. Amnioninfektionen oder Chorionamnionitis verkomplizieren 1% bis 5% der Termingeburten und fast 25% der Frühgeburten.¹⁶

Es existieren mehrere Theorien die zugrundeliegende Pathogenese von Amnioinfektionen betreffend: (1) aufsteigende Infektion von Vagina und Zervix, (2) transplazentare Passage durch hämatogene Dissemination, (3) retrograde Keimbeseidlung vom Peritonealraum ausgehend und (4) iatrogen durch intrauterine Eingriffe wie Amniozentese.

Prostaglandine spielen bei den geburtsauslösenden Mechanismen in Zusammenhang mit Infektionen bei sowohl Termin- als auch Frühgeburt eine entscheidende Rolle. Die Prostaglandine E_2 (PGE_2) und $F_{2\alpha}$ ($PG F_{2\alpha}$) können bei Patientinnen mit verfrühter Entbindung und Amnioninfektionen in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden.

Verschiedene Organismen wurden mit Frühgeburt und PPRM in Verbindung gebracht. Eine asymptomatische Bakteriurie tritt in 2% bis 10% aller Schwangerschaften auf und bringt ein hohes Risiko einer verfrühten Entbindung mit sich.¹⁵

Infektionen mit Streptokokken der Gruppe B, Chlamydien, bakterielle Vaginosen, Neisseria gonorrhoeae und Treponema pallidum sind mit Frühgeburt assoziiert.^{26,27,28,29,30} In diesen Fällen ergibt sich die schwierige Frage, ob die Zusammenhänge kausal sind oder ob es sich dabei nur um Assoziationen handelt. Infektionen mit verschiedenen Keimen werden häufiger bei Frauen mit spontanen Frühgeburten entdeckt. Dieselben haben oft auch andere, häufig demografische, Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Diese Variablen erschweren die einwandfreie Feststellung der Kausalität.¹⁵

1.2.4 Prävention beziehungsweise Behandlung

Die Inzidenz von Frühgeburten zu senken ist ein schwieriges Ziel, weil Frühgeburtlichkeit viele verschiedene Ursachen hat. Vorzeitige Entbindungen, welche durch mütterliche oder fetale Ursachen indiziert sind, machen etwa 25% aller Frühgeburten aus. PPROM ist mit weiteren 25% bis 40% ursächlich verantwortlich.¹⁵ 15% bis 20% aller Patientinnen mit vorzeitigen Wehen oder vorzeitigem Blasensprung sind geeignete Kandidatinnen für eine präventive Behandlung.^{31,32} Aus diesem Grund ist es wichtig Risikofaktoren zu identifizieren und zu vermeiden.¹⁵

Programme mit der Absicht, die Frühgeborenenrate zu senken, konzentrieren sich auf zwei Ansätze: (1) die Aufklärung und Überwachung, um die Symptome einer drohenden Frühgeburt zu erkennen und (2) das Monitoring uteriner Aktivitäten.³³

Eines der Hauptprobleme in Bezug auf eine optimale therapeutische Intervention ist die Einschätzung, mit welcher Aggressivität behandelt werden soll. Das Gestationsalter spielt hier eine wichtige Rolle. Vor 32 vollendeten Schwangerschaftswochen scheint ein aggressives Vorgehen aufgrund der schwerwiegenden neonatalen Konsequenzen früher Frühgeburten angemessen. Nach der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche werden in diesem Zusammenhang die neonatale Morbidität und Mortalität mit denen reif geborener Kinder verglichen. Da viele therapeutische Interventionen ein potentiell Risiko für Mutter und Kind mit sich bringen, wird eine Behandlung bei den späteren Frühgeborenen kontroversiell betrachtet.¹⁵

Therapeutische Interventionen, die zur Vermeidung von Frühgeburten zur Anwendung kommen, haben folgende Absichten: (1) den Beginn vorzeitiger Wehentätigkeit zu vermeiden, (2) vorzeitige Wehentätigkeit, wenn diese bereits aufgetreten ist, unter Kontrolle zu bringen um die Entbindung hinauszuzögern und (3) den fetalen Status und die fetale Reife vor der Entbindung zu optimieren.³⁴

Antenatale Interventionen inkludieren fetales Monitoring, Tokolyse und Pharmatherapie, die zum Ziel haben, die neonatale Morbidität zu minimieren. Antibiotika werden nach PPROM verabreicht um eine Verlängerung der Schwangerschaft möglich zu machen, ohne das Infektionsrisiko für das Kind zu erhöhen. Es wurde bewiesen, dass eine antenatale Kortikosteroidtherapie das Überleben des Frühgeborenen erhöht und die Inzidenz eines

respiratorischen Distress-Syndroms, einer intraventrikulären Blutung, systemischer Infektionen in den ersten 48 Lebensstunden und einer NEC erniedrigt.^{14,35}

1.3 Das Frühgeborene und seine Probleme¹⁴

Grundsätzlich muss zwischen einem unreifen Neugeborenen und einem Frühgeborenen unterschieden werden. Der Reifegrad kann sowohl hinter als auch vor dem Gestationsalter liegen. Die Probleme der Unreife sind jedoch zumeist mit Frühgeburt assoziiert.

Der Übergang vom intra- ins extrauterine Leben ist aufgrund der funktionellen Unreife vieler Organsysteme für Frühgeborene schwieriger als für reifgeborene Kinder.

Schwangerschaften, die in einer Frühgeburt resultieren, profitieren von einer mütterlichen Überweisung in ein Zentrumsspital mit geburtshilflichen und pädiatrischen Hoch-Risiko Einrichtungen.

Nahezu jedes Organsystem ist in unterschiedlichem Ausmaß von der Unreife betroffen. Viele der Probleme von Frühgeborenen sind teilweise iatrogener Herkunft. (*Tabelle 1*) Annähernd alle Therapien, die auf einer NICU durchgeführt werden, haben Nebenwirkungen, welche zur Morbidität und Mortalität beitragen. Das deutlichste Beispiel ist die Rolle der Ventilations-induzierten Barotraumen, Volutraumen und der Sauerstoff-Toxizität in der Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen und bronchopulmonaler Dysplasie. Die Behandlung von Frühgeborenen fordert eine sorgfältige Abwägung der Vorteile und Risiken jeder therapeutischen Intervention.

Tabelle 1: Beispiele sekundärer Störungen von Neugeborenen durch die Behandlung primärer Störungen¹⁴

Primäre Störung	Intervention	Sekundäre Störung
RDS	Mechanische Ventilation	Bronchopulmonale Dysplasie Air-leak Syndrom
Bronchopulmonale Dysplasie	Kortikosteriodtherapie	Hyperglykämie Wachstumsbeeinträchtigung Hypertension Zerebrale Entwicklungsstörung
	Diuretikatherapie	Elektrolytstörungen Nephrokalzinose Osteopenie
PDA	Indomethacin	Renale Dysfunktion

Gastrointestinale Unreife	Parenterale Ernährung ZVK	Cholestase Sepsis
Multiple Organstörungen	Laboruntersuchungen	Anämie

1.3.1 Thermoregulation

In utero ist die Körpertemperatur des Feten mit 37,6°C bis 37,8°C höher als die der Mutter. Nach der Entbindung ist das nasse, nackte Kind einer Raumtemperatur von etwa 22°C bis 25°C ausgesetzt. Ein signifikanter Wärmeverlust kann in den ersten Minuten nach der Geburt auftreten, welcher zu einer ausgeprägten Verminderung der Körpertemperatur (von 3°C oder mehr) führen kann.

Neugeborene verhalten sich homoiotherm und versuchen ihre Körpertemperatur innerhalb eines engen Bereichs zu halten. Sie sind durch das subkutane Fett vor äußerlichen Kältebelastungen geschützt. Des Weiteren kommt es zur Vasokonstriktion peripherer Gefäße, um den Blutfluss zur Körperoberfläche zu verhindern. Die Neugeborenen nehmen eine Flexions-Körperhaltung ein um die Hautoberfläche klein zu halten und sie erhöhen die körpereigene Wärmeproduktion. Im Gegensatz zu Erwachsenen, die zittern, erhöhen Neugeborene ihre metabolische Rate um Wärme zu produzieren. Dieser Anstieg der Metabolismusrate wird hauptsächlich durch die Verstoffwechselung des braunen Fettes erreicht.

Frühgeborene sind bezüglich Kältebelastungen benachteiligt. Sie besitzen weniger isolierendes subkutanes Fett, haben eine eingeschränkte Fähigkeit der Vasokonstriktion peripherer Gefäße, können keine Flexionshaltung einnehmen und haben eine größere Körperoberfläche verglichen zum Körpergewicht, über die sie Wärme verlieren. Auch ihre Fähigkeit, die metabolische Rate zu erhöhen, ist merklich eingeschränkt, weil ihr Anteil an braunem Fett im Vergleich zu Reifgeborenen deutlich vermindert ist. Exzessiver Wärmeverlust nach der Geburt ist auf jeden Fall schädlich für Neu- und Frühgeborene. Anhaltende und maximale Wärmeproduktion kann zum Anstieg metabolischer Nebenprodukte führen, welche wiederum zu Sauerstoffschuld, metabolischer Azidose und Hypoglykämie führen. Die Vermeidung eines exzessiven Wärmeverlustes führt zu einem besseren Überleben Neugeborener.

1.3.2 Respiratorische Funktion

Eine Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion ist häufig das erheblichste Problem nach der Entbindung eines Frühgeborenen. Mütterliche Kortikosteroidgabe vor der Entbindung beschleunigt die Lungenreifung und vermindert die Inzidenz des respiratorischen Distress-Syndroms.

Exogene Surfactant-Therapie korrigiert Surfactant-Defizite, hat aber keinen Effekt auf andere Probleme der unreifen Lunge.

Der zentrale Atemantrieb von Frühgeborenen kann vermindert sein. Asphyxie, Sepsis, metabolische Störungen und intrakranielle Blutungen können dieses Problem noch verstärken.

Die Luftwege des Frühgeborenen sind außerdem weniger stabil, was zu obstruktiven Apnoen führen kann.

Je geringer das Gestationsalter bei der Geburt ist, desto weniger Masse der Atemmuskulatur ist vorhanden und desto größer ist die Compliance der Brustwand, was wiederum zu einer ineffektiven Ventilation führt.

1.3.3 Kardiovaskuläre Funktion

Im Gegensatz zu den Lungen, die in utero nicht in den Gasaustausch involviert sind, muss das fetale Herz während des größten Teils der Gestation arbeiten. Probleme des kardiovaskulären Systems sind bei Frühgeborenen deshalb selten durch funktionelle Unreife verursacht.

Kardiale Insuffizienz wird vielmehr durch einen PDA, sekundär durch myokardiale Dysfunktion aufgrund anderer akuter Probleme wie Sepsis oder Asphyxie oder durch kongenitale Herzfehler verursacht.

In utero ist der Ductus arteriosus unter der Einwirkung von Prostaglandinen offen. Der Ductus transportiert 55% bis 60% des kombinierten kardialen Outputs und erlaubt der Mehrheit des Auswurfs des rechten Ventrikels die pulmonale Zirkulation zu umgehen. Nach Geburt nimmt die Blut-Sauerstoff-Spannung zu und verursacht eine reaktive Vasokonstriktion des Ductus arteriosus. Zusätzlich resultiert ein postnataler Anstieg des

pulmonalen Blutflusses in einer höheren Rate des Prostaglandin-Abbaus, da die Lunge der wichtigste Ort des Prostaglandin-Katabolismus ist.

Das Schließen des Ductus arteriosus erfolgt bei Frühgeborenen verspätet; vermutlich aufgrund einer verspäteten Vasokonstriktion als Antwort auf die Erhöhung der Sauerstoff-Tension. Die Inzidenz eines PDA ist abhängig vom Gestationsalter und vom Geburtsgewicht. Eine große Studie¹⁴ zeigte einen symptomatischen PDA während des Krankenhausaufenthaltes in 21% aller Neugeborenen mit Geburtsgewichten zwischen 1000 und 1499g bzw. von 7% bei einem Gewicht von 1500 und 1750g. Sepsis erhöht vermutlich das Risiko auf einen PDA.

Nachdem der pulmonal-vaskuläre Widerstand sinkt, kann ein PDA in einem signifikanten Shunt von der Aorta in die Pulmonalarterie mit myokardialer Belastung, pulmonalem Hochdruck und systemischer Minderperfusion resultieren. Ein PDA kann außerdem den Verlauf eines RDS verschlechtern, die Inzidenz von bronchopulmonaler Dysplasie steigern und durch die systemische Minderperfusion das Risiko für eine NEC, zerebrale Ischämie und intraventrikuläre Blutung erhöhen. Des Weiteren können die renale Perfusion und die glomeruläre Filtrationsrate durch einen PDA vermindert sein.

Neugeborene mit einem PDA haben typischerweise ein holosystolisches Herzgeräusch, ein hyperaktives Präkordium und einen verminderten diastolischen Blutdruck. Wenn es zu einer Herzinsuffizienz kommt, können Tachykardie, Hepatomegalie, verminderte Urinausscheidung, Tachypnoe und eine Verschlechterung des RDS auftreten.

Ein pharmakologischer Verschluss mit Indomethacin oder Ibuprofen wird in den meisten Fällen versucht. Wenn der pharmakologische Verschluss nicht erfolgreich war oder die Durchführung kontraindiziert ist, kann ein PDA chirurgisch verschlossen werden.

Hypo- und Hypertension sind relativ häufige Probleme bei Frühgeborenen; diese hämodynamische Instabilität kann bei der Entwicklung einer IVH oder periventrikulären Leukomalzie mitwirken.

1.3.4 Elektrolyte, Körperflüssigkeiten und renale Funktion

Nach der Geburt verlieren Neugeborene Körpergewicht aufgrund eines Verlustes an Körperwasser, vor allem aus dem extrazellulären Kompartiment. Dieser physiologische Gewichtsverlust, der eine isotonische Minderung von Körperflüssigkeit repräsentiert, ist

assoziiert mit einer diuretischen Phase und ist Teil der normalen Adaptation an das extrauterine Leben. VLBW Kinder haben einen höheren Anteil an Körperwasser und ein größeres Verhältnis an extrazellulärem zu intrazellulärem Wasser. Aufgrund dieses Unterschiedes in der Körperzusammensetzung verlieren Neugeborene, je leichter sie sind, einen größeren Anteil ihres Körpergewichtes. Der durchschnittlich maximale postnatale Gewichtsverlust ist beispielsweise etwa 10% des Geburtsgewichtes für Kinder, die zwischen 1000 und 1500g wiegen im Gegensatz zu 5% bis 7% bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2500g. Die exzessive Verabreichung von Flüssigkeit, um dieser starken Gewichtsverminderung entgegen zu wirken, ist mit höheren Risiken für die Inzidenz von symptomatischen PDAs, NEC und bronchopulmonaler Dysplasie assoziiert. Flüssigkeitsverlust entsteht durch unmerkliche Ausscheidung über die Haut und den Respirationstrakt, die Ausscheidung durch die Niere und über den Stuhl. Elektrolyte gehen hauptsächlich durch Urin und Stuhl verloren.

Die Berechnung der Abdeckung des Flüssigkeitsbedarfs für Frühgeborene ist durch die extreme Variabilität des unmerklichen Flüssigkeitsverlustes verkompliziert. Der Flüssigkeitsverlust durch die Atmung macht etwa 33% der Perspiratio insensibilis aus, kann aber durch das Einatmen von befeuchteter Luft aus mechanischen Beatmungsgeräten oder Atemmasken auf fast Null gesenkt werden. Der transepidermale Flüssigkeitsverlust ist höher für kleinere, weniger reife Kinder aufgrund deren dünner, unreifer Haut, des kleinen Anteils an subkutanem Fett und ihrer großen Körperoberfläche im Vergleich zur Körpermasse.

Am Ende der ersten Lebenswoche wird die Haut weniger durchlässig und der transepidermale Flüssigkeitsverlust kann im Vergleich zu kurz nach Geburt um 50% vermindert werden. Die Perspiratio insensibilis wird weiters erhöht durch Phototherapie, künstliche Erwärmung im Inkubator, Hyperthermie und körperliche Aktivität.

Die Urinausscheidung kann ebenfalls während der ersten Tage nach einer Frühgeburt enorm variieren. Eine Unreife der renalen Funktion bei Frühgeborenen kann den Bedarf an Natrium und Kalium signifikant verändern.

Die Bereitstellung von Flüssigkeit sowie Elektrolyten muss für Frühgeborene individuell angepasst werden und verlangt eine sorgfältige Beobachtung.

Eine unreife Nierenfunktion beeinflusst zudem auch die Clearance von Medikamenten; Dosierungen und Dosierungsintervalle müssen daher an das Gestationsalter angepasst werden.

1.3.5 Ernährung

Der Energiebedarf der neonatalen Periode ist aufgeteilt in verschiedene Komponenten, die den basalen Metabolismus, thermische Effekte des Fütterns, Thermoregulation, fäkale Kalorienverluste, physikalische Aktivität und Wachstum beinhalten. Einige Kinder, vor allem jene mit bronchopulomaler Dysplasie, haben einen höheren Energiebedarf. Einen etwas niedrigeren Energiebedarf haben Kinder, welchen parenterale Ernährung verabreicht wird.

1.3.6 Endokrine und metabolische Funktion

Die Regulation der Blutglukosekonzentration kann für Frühgeborene ein Problem darstellen. Nach der Entbindung haben Neugeborene limitierte Glukosespeicher, verminderte Glukoneogenese und limitierte andere Quellen der Energiegewinnung. Häufige Probleme wie RDS, Sepsis, Asphyxie und Hypothermie erhöhen den metabolischen Bedarf und beschleunigen den Abbau der Energiereserven. Wenn eine anfängliche orale Ernährung nicht möglich ist, wird schon früh nach der Geburt mit der intravenösen Verabreichung von Glukose begonnen, um eine Hypoglykämie zu verhindern.

Hyperglykämien sind bei Frühgeborenen seltener zu beobachten, können aber durch Belastungssituationen, Kortikosteroidgabe oder erhöhte Kohlenhydratverabreichung entstehen.

1.3.7 Hämatologische Funktion

Die Entstehung einer Anämie ist unter Frühgeborenen ein häufiges Problem und tritt aus mehreren Gründen auf: häufige Blutabnahmen, eine kürzere Lebensdauer der Erythrozyten (etwa 35 bis 50 Tage im Vergleich zu 60 bis 70 Tagen bei Reifgeborenen), schnelles Wachstum und Anstieg des Blutvolumens und verminderte Erythropoietinausschüttung. In vielen Krankenhäusern gibt es spezielle Analyseverfahren um die Blutmenge bei Laboruntersuchungen möglichst gering zu halten. Exogene Erythropoietingabe stimuliert die Erythropoiese und vermindert den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten.

Andere hämatologische Probleme wie Thrombozytopenie und Neutropenie, aber auch Thrombosen, sind ebenfalls häufiger bei Frühgeborenen.

1.3.8 Immunologie und infektiöse Erkrankungen

Infektionen sind ein wichtiger Grund für Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen.

Koagulase-negative Staphylokokken und Pilze sind wichtige Pathogene für Kinder mit perkutanen ZVKs. Kongenital und postnatal erworbene virale Infektionen tragen auch zu Infekt bedingter Morbidität und Mortalität bei.

Frühgeborene haben in nahezu allen Aspekten der zellulären und humoralen Immunabwehr ein Defizit.

1.3.9 Neurologische Funktion

Frühgeborene haben ein höheres Risiko für verschiedene neurologische Probleme: IVH, periventrikuläre Leukomalazie, ROP, Hörverlust, Hydrozephalus und zerebrale Anfälle.

Sogar Frühgeborene mit unauffälliger zerebraler Bildgebung können neurologische Defizite entwickeln.

1.3.10 Gastrointestinale Funktion

Aufgrund der funktionellen Unreife des Gastrointestinaltraktes und anderer Erkrankungen ist die Ernährung von Frühgeborenen oft schwierig. Kinder, die enteral keine Ernährung tolerieren, erhalten diese parenteral, wodurch jedoch das Risiko einer Cholestase erhöht wird.

Gastroösophagealer Reflux tritt häufiger bei Frühgeborenen auf und kann zu Aspiration, vermindertem Wachstum und Ernährungsproblemen führen.

Fütterungsschwierigkeiten können bei Frühgeborenen auch deshalb entstehen, weil Neugeborene erst zwischen der 35. und 38. Gestationswoche beim Trinken koordiniert atmen können.

1.4 Entwicklung und Störungen der Organsysteme

1.4.1 Der Respirationstrakt

Die normale Lungenentwicklung folgt einer Serie von Ereignissen. Frühgeburt unterbricht die physiologische Lungenentwicklung in utero, was in signifikanten Änderungen der Lungenfunktion und Physiologie resultiert. Verschiedenste Studien machen übereinstimmend deutlich, dass Kinder, die zwischen der vollendeten 32. und 36. Gestationswoche geboren werden, unter beträchtlichen respiratorischen Morbiditäten, verglichen mit Reifgeborenen, leiden.³⁶

Zusätzlich zu unterschiedlichen neonatalen Komplikationen, bewertet von Engle et al.³⁷ und Makari und Groothuis³⁸, wurde eine hohe Inzidenz an RDS als das häufigste ungünstige Outcome bei Frühgeborenen verzeichnet.

Unterschiede in der respiratorischen Entwicklung zwischen reifgeborenen und frühgeborenen Kindern werden auch durch die erhöhte Anfälligkeit von Frühgeborenen von der vollendeten 32. bis zur 36. Gestationswoche für Infektionen durch Pathogene, wie das RSV, aufgezeigt.³⁹

Auch alle anderen respiratorischen Morbiditäten, einschließlich transienter Tachypnoe, Pneumonie und pulmonaler Hypertension, beeinträchtigen Frühgeborene der vollendeten 32. bis 36. GW mit einem höheren Anteil als reifgeborene Kinder.^{40,41,42,43,44}

1.4.1.1 Die strukturelle Lungenentwicklung

Die Lungenentwicklung ist in drei Perioden aufgeteilt: die embryonale, die fetale und die postnatale.^{45,46}

Die Lungenknospe erscheint beim etwa vier Wochen alten Embryo als eine entodermale Aussackung, die von der ventralen Wand des Vorderdarmes abgeht. Aus der Lungenknospe gehen zwei Hauptbronchien hervor. Im weiteren Verlauf teilen sich die Hauptbronchien wiederholt dichotom, sodass zehn tertiäre Bronchien in der rechten und in der linken Lunge entstehen.

Die fetale Lungenentwicklung wird in eine pseudoglanduläre, eine kanalikuläre, eine sakkuläre und eine alveoläre Phase eingeteilt.

Bis zum siebten Monat zweigt sich der Bronchialbaum in immer kleinere Kanälchen auf. Die Kapillardichte nimmt ebenfalls zu. Die Atmung wird jedoch erst ermöglicht, wenn ein Teil des kubischen Epithels in den Bronchioli respiratorii sich zu Alveolarepithelzellen differenziert hat. Diese Zellen sind eng mit Kapillaren und Lymphgefäßen assoziiert und bilden Endverzweigungen, die als primäre Alveolen bezeichnet werden.

Während der letzten beiden Fetalmonate bis einige Jahre nach der Geburt nimmt die Anzahl der Endverzweigungen ständig zu. Die Alveolarepithelzellen werden dünner, sodass die Kapillaren sich in die primären Alveolen vorbuchten. Neben den dünn ausgezogenen Alveolarepithelzellen (Typ I) differenzieren sich in den Alveolen Zellen (Typ II), die Surfactant produzieren. Der Gehalt an Surfactant nimmt besonders ab der 38. Schwangerschaftswoche stark zu.⁴⁷

Erst nach etwa 36 Gestationswochen bildet sich ein Großteil der Alveolen, was die Wichtigkeit der letzten Wochen fetaler Lungenentwicklung für eine erfolgreiche pulmonale Adaptation nach der Geburt erklärt. Frühgeborene werden jedoch vor oder während dieser wichtigen Phase der Alveolarisation geboren.⁴⁸ In einer Studie wurde gezeigt, dass mechanische Beatmung von frühgeborenen Lämmern und Pavianen sowohl die alveoläre als auch die vaskuläre Entwicklung stört.⁴⁹ Mechanische Beatmung einer frühgeborenen Lunge erzeugt einen „Arrest der Entwicklung“, der zu einer geringeren Anzahl an Alveolen und zu deren Vergrößerung führt.⁵⁰

Das totale Lungenvolumen verändert sich enorm im letzten Trimester der Schwangerschaft. Berechnungen durch Langston et al.⁵¹ zeigten, dass nach 30 GW das Lungenvolumen 34% des totalen Volumens bei reifer Geburt beträgt und nach 34 GW 47%. Die Lungenoberfläche erhöht sich von 1 auf 2m² von der 30. bis zur 32. GW und auf 3 bis 4m² bei Geburt nach 40 GW.

Während eines Großteils der Gestation sezernieren die fetalen Lungen via eines Chlor Sekretions-Mechanismus Flüssigkeit in die alveolären Gebiete.^{52, 53} Diese Menge an Flüssigkeit spielt eine kritische Rolle während der Lungenentwicklung, indem sie eine strukturelle Schablone darstellt. Sie schützt die sich entwickelnde Lunge vor einem Zusammenfall und fördert ihr Wachstum. Um nach der Geburt einen einwandfreien Gasaustausch zu gewährleisten, muss die Flüssigkeit rasch aus den Lufträumen entfernt werden.⁵⁴ Lange vor dem Beginn einer spontanen Entbindung beginnt der Fetus mit den „Vorbereitungen“ für die Geburt, indem er das hormonelle Milieu verändert und die

Sekretion der Lungenflüssigkeit vermindert. Nach der Geburt kann so die verbleibende Flüssigkeit rasch aus der Lunge entfernt werden. Bei Frühgeborenen findet die Resorption dieser Flüssigkeit aber verzögert statt, was zu einer transienten Tachypnoe führen kann.⁵⁵

Weil das Lungenwachstum einer abgeschlossenen Alveolarisation folgt, kann jedes Ereignis, das diese Entwicklung der Alveolen stört, einen langfristigen Einfluss auf die Lungenfunktion haben.⁵⁶

Tabelle 2: Reifung der Lunge^{48, 57}

Pseudoglanduläre Phase	5-16 Wochen	Die Aufzweigungen sind bis zu den terminalen Bronchiolen fortgeschritten. Es sind noch keine Bronchioli respirtatorii oder Alveolen vorhanden.
Kanalikuläre Phase	16-26 Wochen	Jeder terminale Bronchiolus teilt sich in zwei oder mehr respiratorische Bronchiolen, die sich ihrerseits in 3-6 Alveolargänge verzweigen.
Sakkuläre Phase	26-35 Wochen	An den terminalen Endigungen des Bronchialbaumes bilden sich Sacculi aus den Alveolargängen, die mit Typ I- und Typ II- Pneumozyten ausgekleidet sind.
Alveoläre Phase	36 Wochen-Geburt	Fertig ausgereifte Alveolen bilden sich. Diese Phase dauert in die Kindheit fort.

1.4.1.2 Das respiratorische Distress-Syndrom und seine Behandlung

RDS ist trotz enormer Fortschritte, die bezüglich des Verständnisses der Pathogenese erreicht wurden, ein dominantes klinisches Problem unter Frühgeborenen. Das verbesserte Outcome nach einem RDS ist primär auf die Einführung pharmakologischer Beschleunigung der Lungenreife durch Glukokortikoide und die Entwicklung der Surfactant-Therapie zurückzuführen.^{58,59}

RDS ist einer der häufigsten Gründe von Mortalität bei Frühgeborenen. Die Diagnose kann pathologisch oder durch einen biochemischen Nachweis von Surfactant-Mangel gestellt werden. Die meisten Diagnosestellungen erfolgen allerdings durch eine Kombination von klinischen und radiologischen Zeichen.⁶⁰

RDS tritt weltweit, mit einer leichten männlichen Dominanz, in allen Ländern etwa gleich häufig auf. Der größte Risikofaktor scheint niedriges Gestationsalter zu sein;⁶⁰ späte Frühgeburt (35 bis 36 GW) oder elektive Entbindung sind allerdings immer häufigere Risikofaktoren.⁵⁴ Andere Risikofaktoren sind mütterlicher Diabetes und perinatale Asphyxie.⁶⁰

Pharmakologische Beschleunigung der pulmonalen Reifung

Eine beschleunigte Lungenreifung entsteht durch physiologische Stresslevel von Glukokortikoiden mittels Rezeptor-vermittelter Induktion spezifischer regulierender Proteine, die auch mit der Surfactant-Synthese assoziiert sind. Steroide, die der Mutter 24 bis 48 Stunden vor der Entbindung verabreicht werden, vermindern sowohl die Inzidenz als auch den Schweregrad eines RDS. Die Verabreichung von Kortikosteroiden scheint vor 34 vollendeten GW am effektivsten zu sein, wenn diese mindestens 24 Stunden und nicht länger als sieben Tage vor der Geburt gegeben wurden.⁶⁰ Weil die Kortikosteroidtherapie allerdings weniger als 24 Stunden vor der Geburt immer noch mit signifikanter Verminderung der neonatalen Mortalität, von RDS und IVH assoziiert ist, sollten Steroide bei drohender Frühgeburt immer in Betracht gezogen werden.⁶¹

Der Nutzen einer kombinierten Gabe pränataler Steroide und postnatalem Surfactant für Frühgeborene wurde bewiesen. Die Kombination verbessert nicht nur die Lungenfunktion, sondern reduziert auch die Inzidenz von IVH und NEC.³⁵

Pathophysiologie⁶⁰

Die Lungen von Kindern, die einem RDS erliegen, haben ein charakteristisches gleichmäßig rötliches und luftleeres Aussehen, makroskopisch Lebergewebe sehr ähnlich. Mikroskopisch fallen, neben hyalinen Membranen, eine diffuse Atelektase und nur einige dilatierte Alveolen auf.

Die Entstehung eines RDS beginnt mit verminderter oder verspäteter Surfactant-Synthese. Die Surfactant-Synthese ist ein dynamischer Prozess, der von Faktoren wie pH, Temperatur und Perfusion abhängig ist und von Hypovolämie, Hypoxämie und Azidose negativ beeinflusst wird. Andere ungünstige Faktoren wie die Belastung durch hohe Sauerstoffkonzentration und die Effekte durch Baro- und Volutraumata durch Ventilation können die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen fördern und zur Zerstörung des alveolären Epithels führen, welche in reduzierter Surfactant-Synthese resultiert. Ein Defizit an Surfactant und die begleitende Abnahme der Lungen-Compliance führt zu einer alveolären Hypoventilation. Schwerwiegende Hypoxämie und systemische Hypoperfusion resultieren in vermindertem Sauerstofftransport ins Gewebe, weshalb es zu einer Laktatazidose durch anaeroben Metabolismus kommt.

Der natürliche Verlauf von RDS ist heutzutage jedoch fast ausnahmslos durch die Kombination von exogenem Surfactant und mechanischer Beatmung modifiziert.

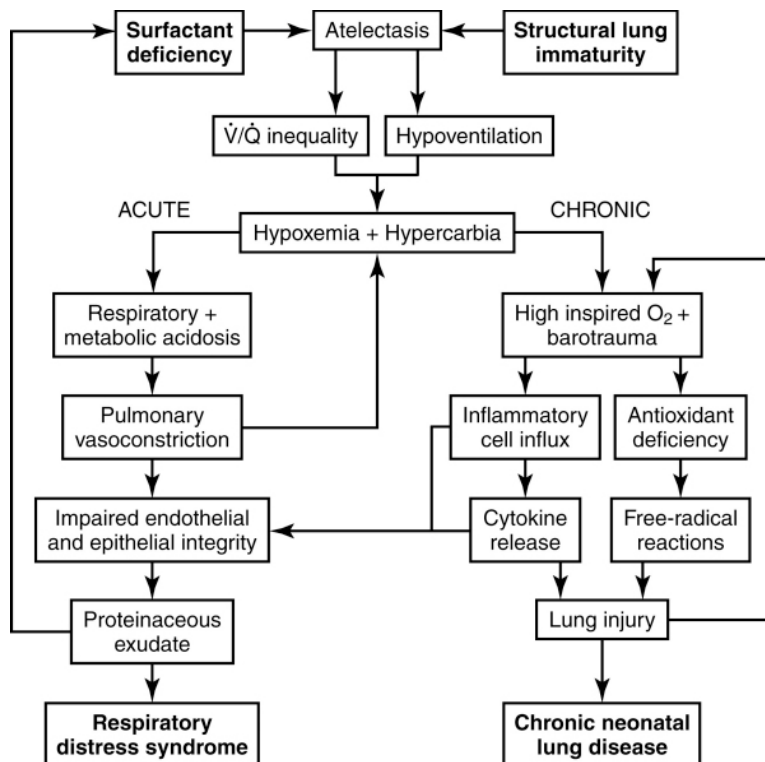


Abbildung 2: schematische Darstellung der komplexen Abfolge akuter und chronischer Ereignisse, die zu einem RDS und durch dessen Behandlung zu sekundären Lungenerkrankungen führen⁶⁰

Klinik⁶⁰

Kinder mit RDS erscheinen charakteristischerweise entweder sofort oder innerhalb weniger Stunden nach der Geburt mit einer Kombination aus Tachypnoe, Nasenflügeln, subkostalen und interkostalen Einziehungen, Zyanose und einem expiratorischen Stöhnen. Die Respirationsrate ist normalerweise gleichmäßig und über die normale Atemfrequenz von 30 bis 60 Atemzügen pro Minute erhöht. Diese PatientInnen zeigen eine Progression der Symptome und brauchen Sauerstoff.

Obwohl diese Symptome charakteristisch für ein RDS sind, können sie auch aus einer Vielzahl von nichtpulmonalen Gründen wie Hypothermie, Hypoglykämie, Azidose oder Anämie resultieren.

Zusätzliche klinische Symptome können Blässe, die aus einer Anämie oder der peripheren Vasokonstriktion resultiert, einschließen. Kardiovaskuläre Instabilität ist häufig, weshalb der Blutdruck in engen Intervallen kontrolliert werden muss, um zeitgerecht mit Flüssigkeitsgabe und Vasopressoren zu behandeln. Zyanose ist oft eine Konsequenz des rechts-links Shunts über das Foramen ovale oder den Duktus arteriosus bei RDS und wird typischerweise mit hoher Sauerstoffkonzentration bei der Beatmung verbessert.

Ein Charakteristikum des RDS ist der frühe Beginn von klinischen Symptomen der Erkrankung. Die meisten Kinder präsentieren sich mit Symptomen entweder bereits im Kreißsaal oder innerhalb sechs Stunden nach der Geburt. Der unkomplizierte klinische Verlauf ist charakterisiert durch eine Verschlechterung der Symptome mit einem Peak nach etwa zwei bis drei Tagen und einem Beginn der Besserung nach 72 Stunden. Surfactant-Therapie kann den Verlauf der Erkrankung verkürzen.

Radiologische Zeichen

Die typischen radiologischen Zeichen bestehen aus einem diffusen retikulogranulären Muster durch kollabierte Alveolen. Zusätzlich kann ein positives Bronchopneumogramm bis zur Lungenperipherie sichtbar werden. (*Abbildung 3*) Je schwerer der Verlauf, desto unschärfer erscheinen die Herz- und Zwerchfellkonturen. Im schwersten Fall ist nur mehr eine so genannte „weiße Lunge“ sichtbar; es kommt zur homogenen Verschattung des gesamten Thorax.⁶²

Das radiologische Erscheinungsbild des RDS ist in den meisten Fällen symmetrisch und homogen; es wurden aber auch asymmetrische Fälle beschrieben.⁶⁰



Abbildung 3: Typisches radiologisches Erscheinungsbild eines RDS mit positivem Bronchopneumogramm⁶⁰

Behandlung

Die Therapie beinhaltet die Anwendung von atemunterstützenden Maßnahmen (O₂, CPAP, mechanische Beatmung), Surfactantgabe, sowie allgemeine supportive Maßnahmen wie Thermoregulation, intravenöse Flüssigkeitsverabreichung und Ernährung. Die Überwachung von Frühgeborenen erfordert eine speziell ausgebildete Belegschaft, die erfahren mit Problemen von Neugeborenen ist.⁶⁰

Positive Druckbeatmung

Die Bereitstellung eines ständigen positiven Drucks während invasiver und nichtinvasiver Beatmung um eine andauernde Entfaltung von Luftwegen und Alveolen zu gewährleisten, ist der Hauptbestandteil der RDS-Behandlung. Die am meisten verbreiteten Ansätze der invasiven endotrachealen Beatmung sind zeitgesteuerte, druckbegrenzte, volumenkontrollierte Beatmungsmodi mit synchronisierten Atemhub-getriggerten mandatorischen Beatmungen. Alternativ dazu werden die hochfrequente Jet-Ventilation oder die hochfrequente oszillatorische Ventilation als primäre Beatmung oder als Reservemodi eingesetzt, wenn eine konventionelle Beatmung nicht möglich ist.⁶⁰ Viele Frühgeborene können erfolgreich mittels nasalem CPAP ohne endotracheale Intubation atemunterstützt werden.^{63,64}

Surfactant-Therapie

Eine Therapie mit Surfactant vermindert die Inzidenz von Air-leaks und verbessert die Oxygenierung beatmeter Frühgeborener. Auffallend ist auch ein signifikanter Rückgang der Mortalität durch ein RDS und der Gesamtmortalität beatmeter Kinder, vor allem, wenn eine Multidose-Surfactanttherapie zum Einsatz kommt. Frühzeitige selektive Verabreichung von Surfactant (innerhalb der ersten beiden Lebensstunden) bei Kindern mit RDS, bei denen eine mechanische Beatmung erforderlich ist, führt zu einem verminderten Risiko von Pneumothorax, pulmonalem interstitiellen Emphysem, neonataler Mortalität und chronischen Lungenerkrankungen verglichen mit einer verzögerten Behandlung eines RDS.⁶⁰ Im Kontrast zur eindrucksvollen Verbesserung der Mortalität scheint die Inzidenz von bronchopulomaler Dysplasie, IVH, Sepsis und symptomatischen PDAs durch Surfactant in den meisten Studien unverändert.⁶⁵

Allgemeine Maßnahmen⁶⁰

Bei Kindern mit RDS, die eine signifikant erhöhte Sauerstoffkonzentration oder Beatmung brauchen, sollten regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt werden. Außerdem sollte kontinuierlich nichtinvasiv die Sauerstoffsättigung gemessen werden um Verschlechterungen rasch zu identifizieren und die Morbidität durch Sauerstofftoxizität zu minimieren.

1.4.2 Das zentrale Nervensystem

1.4.2.1 Intrakranielle Blutungen

Obwohl Schäden der weißen Hirnsubstanz überwiegend als bestimmende Faktoren zerebraler Lähmung in der späteren Kindheit angesehen werden, sind Hämorrhagien der germinalen Matrix und intraventrikuläre Hämorrhagien (GMH-IVH) ein ernster Zustand bei Frühgeborenen, welcher mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Kraniale Sonografie und gegebenenfalls auch die Magnet Resonanz Tomographie sind unverzichtbar um präzise die Stelle und das Ausmaß der Blutung sowie das Vorliegen und den Grad einer Ventrikelerweiterung festzustellen.⁶⁶

Tabelle 3: Klassifikation der peri-intraventrikulären Hämorrhagien⁶⁶

Kleine Blutung	
Grad I	Isolierte Blutung der germinalen Matrix
Grad II	Intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation
Mittelschwere Blutung	
Grad III	Intraventrikuläre Blutung mit akuter Dilatation der Ventrikel
Schwere Blutung	
Grad IV	Intraventrikuläre Blutung mit parenchymaler Blutung

Inzidenz

GMH-IVHs treten hauptsächlich bei Frühgeborenen auf, wobei das Risiko mit steigendem Gestationsalter sinkt.⁶⁷ Die durchschnittliche Inzidenz intraparenchymaler Blutungen beträgt 5% bis 11%.^{68,69,70,71} Die im Vergleich zur in den 1990er Jahren niedrige Inzidenz von GMH-IVH ist hauptsächlich auf die Verabreichung antenataler Kortikosteroide und die postnatale Surfactant-Therapie zurückzuführen.^{35,72}

Etwa 50% bis 60% aller intrakraniellen Blutungen entstehen aus der subependymalen germinalen Matrix, der Rest aus dem Plexus choroideus. Blutungen, die vom Plexus ausgehen, sind typisch für späte Frühgeborene.⁷³

Blutungen können auch eine Konsequenz eines Geburtstraumas oder perinataler Asphyxie sein, weshalb diese auch bei reifen Neugeborenen auftreten können.⁶⁶

Neuropathologie

Subependymale germinale Matrix

Die germinale Matrix ist eine periventrikuläre Struktur, die zwischen dem Nukleus caudatus und dem Thalamus und im Level des Foramen Monroi liegt. Die Matrix ist von der 26. bis zur 34. GW relativ prominent. Nach 36 Gestationswochen ist nur mehr ein kleiner Rest dieser Schicht übrig.⁷⁴

Die germinale Matrix ist ein gelatinöses Gebiet, das ein dichtes Gefäßnetzwerk enthält und frei von supportivem Stroma ist.^{75,76,77} Die arterielle Versorgung dieses Gebiets erfolgt durch einen Ast der Arteria cerebri anterior, Äste der Arteria cerebri media und einen Ast der Arteria carotis interna.^{74,78} Die Gefäße, die durch die Matrix verlaufen erscheinen unreif und können nicht als Arteriolen, Venolen oder Kapillaren kategorisiert werden. Von der 26. bis

zur 34. GW bestehen die Wände dieser Gefäße aus einer einzigen Schicht Endothel ohne Muskel, Elastin oder Kollagen.⁷⁹

Hämorrhagie der subependymalen Matrix

Die Blutung einer periventrikulären-intraventrikulären Hämorrhagie hat ihren Ursprung normalerweise im Gefäßnetz der germinalen Matrix; bei Reifgeborenen und in etwa 10% der Frühgeborenen entsteht die Blutung im Plexus choroideus.^{75,80} Die Lokalisierung der Blutung innerhalb der germinalen Matrix ändert sich mit steigendem Gestationsalter.^{74,81}

Intraventrikuläre Hämorrhagie

IVH tritt auf, wenn eine Blutung in der germinalen Matrix durch das Ependym in die Seitenventrikel rupturiert. Das Blut verteilt sich im ganzen Ventrikelsystem über die zerebrale Konvexität und in die Fossa posterior und löst eine obliterative Arachnoiditis aus.⁶⁶ In weiterer Folge kommt es zu einer Zerstörung der arachnoidalen Villi, die dadurch den Liquor cerebrospinalis nicht mehr resorbieren können. Seltener kann es auch zu einer Verstopfung des Aquäduktes kommen.⁸²

Akute Dilatation der Ventrikel ist eine häufige Komplikation von IVH. Etwa 50% der Kinder, die eine IVH überleben, entwickeln eine solche. In den meisten Fällen löst sie sich spontan oder bleibt stabil. Posthämorrhagischer Hydrocephalus ist der Hauptfolgezustand von IVH.⁸³

Parenchymale Hämorrhagie

Die ausgedehntesten periventrikulären-intraventrikulären Hämorrhagien beinhalten Blutungen in die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz. Die Läsion ist meistens unilateral; sie kann von frontalen zu parieto-okzipitalen Regionen ausgedehnt sein.⁶⁶

Mehrere neuropathologische Studien zeigen, dass die wahrscheinlichste Ursache eine venöse Infarzierung ist.^{84,85} Eine Obstruktion des Blutflusses der Venen in der germinalen Matrix durch ein subependymales Hämatom zieht eine venöse Verstopfung nach sich. Diese führt zu einem Anstieg des intravaskulären Drucks und in weiterer Folge zu einer Ruptur der Venen, welche die weiße Hirnsubstanz versorgen.

Experimentelle Studien ergaben, dass auch intraventrikuläres Blut eine Rolle in der Pathogenese von parenchymalen Blutungen spielen könnte.⁸⁶

Pathogenese

Der genaue Ursprung zerebraler und intraventrikulärer Blutungen ist unklar. Frühe NeuropathologInnen betrachteten den Ursprung subependymaler Blutungen als rein venös. Diese Theorie wurde durch Arbeiten von Hambleton und Wigglesworth⁷⁵ und Pape und Wigglesworth⁸⁷ widerlegt, die über prominente kapilläre Blutungen berichteten. Mittlerweile ist man wieder zum Konzept zurückgekehrt, dass die meisten parenchymalen Blutungen auf venöse Infarzierung^{84,85} oder Schädigungen durch ischämische Insulte⁸⁸ zurückzuführen sind.

Pränatale Faktoren

Es konnte gezeigt werden, dass histologische Zeichen einer Amnioninfektion das Risiko von GMH-IVHs erhöhen können.⁸⁹

Mütterliche Präeklampsie ist mit einem erniedrigten Risiko für GMH-IVH assoziiert.⁹⁰ Der protektive Effekt scheint durch eine stressbedingte beschleunigte Reifung des Fetus in utero zustande zu kommen.

Intrapartale Faktoren

Ob der Geburtsmodus eine Rolle in der Entstehung zerebraler Blutungen spielt, ist unklar.⁹¹

Neonataler Transport von Kindern, welche nicht an spezialisierten Kliniken geboren werden, stellt einen Risikofaktor für GMH-IVH dar.⁶⁷ Eine Abnahme der Anzahl an Kindern, für die nach der Geburt ein Transport erforderlich ist, würde zu einem Rückgang zerebraler Blutungen bei Frühgeborenen führen.

Neonatale Faktoren⁶⁶

Respiratorische Probleme, vor allem RDS, wurden als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von GMH-IVH erkannt. Diese Assoziation ist nicht kausal zu erklären, sondern auf assoziierte Komplikationen während der mechanischen Beatmung (Pneumothorax, Hyperkapnie, Azidose) zurückzuführen. Aufgrund von Verbesserungen der Beatmungstechniken und eines vermehrten Einsatzes von CPAP sind Komplikationen durch die Beatmung seltener geworden. Hyperkapnie, ein potenter zerebraler Vasodilatator, wurde auch als alleiniger Risikofaktor für zerebrale Blutungen beobachtet.

Kardiovaskuläre Faktoren

Das unreife Gehirn muss aufgrund von Limitationen in der Autoregulation des zerebralen Blutflusses als vulnerabel gegenüber Fluktuationen des Blutdrucks betrachtet werden.⁹²

Es konnte festgestellt werden, dass eine Paralyse der Muskulatur den schwankenden Blutdruck stabilisieren kann und so zu einer Reduktion von GMH-IVH führt.⁹³ Bei beatmeten und relaxierten Kindern konnte eine signifikante Reduktion intraventrikulärer Blutungen beobachtet werden.⁹⁴

Hypotonie ist häufig bei Kindern mit einem schwerwiegendem RDS und kann zu hypoxischer Ischämie der germinalen Matrix führen.⁶⁶

Diagnosestellung

Die Diagnosestellung zerebraler Blutungen erfolgt mithilfe nichtinvasiver bildgebender Techniken. Kranialer Ultraschall nützt die vordere Fontanelle als akustisches Fenster und ist die meist genutzte Technik für den Nachweis einer periventrikulären-intraventrikulären Blutung.⁶⁶

Drei klinische Präsentationsweisen können bei nicht-relaxierten und nicht-sedierten beatmeten Kindern beim Auftreten einer intrakraniellen Blutung beobachtet werden.⁸⁸ Das erste ist eine *Verschlechterung* des kindlichen klinischen Zustandes, der mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf, einer plötzlich erforderlichen mechanischen Beatmung, einem Abfall des Blutdrucks und/oder einer Azidose einhergehen kann. Mehrfach kann auch ein Abfall des Hämatokrits ohne eine Änderung des kindlichen Zustandes beobachtet werden. Das *saltatorische Syndrom* ist häufiger, tritt allmählich fortschreitend auf und präsentiert sich mit einer Änderung der spontanen Bewegungen der Kinder. Die dritte und häufigste Präsentation einer zerebralen Blutung ist *asymptomatisch*; 25% bis 50% aller Kinder mit GMH-IVH haben keine klinischen Zeichen.

Eine bildgebende Untersuchung innerhalb der ersten Lebensstunden hilft festzustellen, ob eine Läsion antenatal oder postnatal aufgetreten ist. Beim Versuch Risikofaktoren zu determinieren, können fortlaufende Scans bis zur Diagnosestellung einer GMH-IVH hilfreich sein. Ein einzelner Scan am Ende der ersten Lebenswoche zeigt 90% aller Hämorrhagien und deren maximale Ausdehnung. Weitere sonographische Untersuchungen (bis zu drei Mal wöchentlich) sind bei Kindern mit bereits diagnostizierter Blutung erforderlich um das Auftreten einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation, welche in etwa 30% aller Fälle auftritt, und einer assoziierten periventrikulären Leukomalazie zu erkennen.^{95,96}

Posthämorrhagische Ventrikeldilatationen neigen dazu 10 bis 20 Tage nach dem Beginn der Blutung zu entstehen.

Ein optimales Timing der Ultraschalldiagnostik kann das Erkennen von klinisch nicht suspekten IVHs gewährleisten. Es wird empfohlen, bei allen Frühgeborenen <30 GW einen kranialen Ultraschall durchzuführen, da bei 23% dieser Gruppe signifikante Abnormitäten erfasst werden können. Bei diesen Frühgeborenen sollten Scans am 7. und 14. Lebenstag sowie nach 36 und 40 GW durchgeführt werden.^{66,97}

Management einer intrakranialen Blutung

Das klinische Management von Kindern mit periventrikulären-intraventrikulären Blutungen ist dem für alle kranken Frühgeborenen ident. Die zwei Hauptziele sind die Erhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes und der Ventilation.

Wenn konvulsive Aktivität vermutet wird, ist die Behandlung mit Antiepileptika indiziert.⁶⁶

Akute IVH benötigt keine Behandlung, weil das intraventrikuläre Blut auch ohne Intervention abgebaut wird.^{83,98}

Die Behandlung eines progressiven posthämorrhagischen Hydrozephalus beinhaltet fortlaufende Lumbalpunktionen, externe Liquordrainage, Anlage eines Reservoirs für wiederholte Punktionen und das Anbringen eines ventrikuloperitonealen Shunts.⁹⁹

1.4.2.2 Retinopathia praematurorum

ROP, eine Erkrankung, die durch die Entstehung vaskulärer Abnormitäten in der sich entwickelnden Retina charakterisiert ist, ist der Hauptgrund für visuelle Beeinträchtigung und Erblindung bei Frühgeborenen. ROP ist ein komplexer Zustand, an dem verschiedene Faktoren beteiligt sind, die zu einer mikrovaskulären Degeneration gefolgt von Neovaskularisation führen und dadurch zu Retinaablösung prädisponieren.¹⁰⁰

Pathogenese

Die nasale Retina wird nach etwa 36 GW vaskularisiert, die temporale Retina nach etwa 40 GW. Da die Retina von Frühgeborenen nicht vollständig vaskularisiert ist, ist die Inzidenz und der Schweregrad einer ROP direkt proportional zum Grad der Unreife.

Die Entstehung einer ROP verläuft in zwei Phasen:

Die erste Phase beginnt mit dem Ende des vaskulären Wachstums der Retina nach der Frühgeburt. Während dieser Zeit sind die Gefäße besonders vulnerabel für Beschädigungen und können durch Stressoren wie die Menge an Sauerstoffangebot, die Suppression der

Vasoproliferation bedingt durch eine Verminderung des VEGF und den Mangel an zytoprotektiven Faktoren (besonders IGF) obliteriert werden. Frühgeborene sind nach der Geburt im Vergleich zu in utero höheren Sauerstoffkonzentrationen ausgesetzt, was zu einer Downregulation der VEGF führt. Aus der Downregulation resultiert eine Vaso-Obliteration der sich entwickelnden Kapillaren der Retina.

Die relativ gefäßarme Retina, die durch einen zunehmenden metabolischen Bedarf zunehmend hypoxisch wird, triggert die vasoproliferative oder zweite Phase der ROP. In dieser Phase erfolgt eine Überproduktion von Hormonen und Wachstumsfaktoren um eine adäquate Perfusion der hypoxischen Retina zu gewährleisten.¹⁰⁰ Die Wachstumsfaktoren beeinflussen Proteine der extrazellulären Matrix, die Wachstum, Differenzierung und Migration der endothelialen Zellen induzieren.¹⁰¹ Die Formation der neuen Gefäße geschieht ohne Plan und führt zu einer Invasion des Glaskörpers, in dem es zu Blutungen kommen kann. Diese kritische Phase tritt meist etwa 33 bis 34 Wochen postkonzeptionell auf.¹⁰²

Postnatale Sauerstofftherapie erhöht das Risiko für eine ROP. Bei Frühgeborenen fehlt die Autoregulation des okularen Blutflusses, was in einem erhöhten Zufluss von potentiell toxischem Sauerstoff resultiert, wenn die Kinder eine Sauerstofftherapie erhalten.¹⁰³

Therapie

Ablative Therapien wie Kryotherapie und Laser-Photokoagulation sind die am häufigsten genutzten Methoden in der klinischen Behandlung der ROP. Diese Behandlungen zerstören Gewebe in der avaskulären Retina einschließlich der Gewebe, die VEGF generieren und zu aberrierender Neovaskularisation führen. Trotz dieser Therapien bleibt die beeinträchtigte visuelle Wahrnehmung Großteils unbeeinflusst und peripheres Sehvermögen geht verloren.¹⁰⁴

Eine vielversprechende Strategie, um ROP entgegenzuwirken, ist der Einsatz einer Anti-VEGF Therapie. Eine prospektive randomisierte doppelblinde Studie zum Einsatz von Bevacizumab, einem VEGF-spezifischen neutralisierenden Antikörper, wurde vor kurzem veröffentlicht und zeigte, dass ein erneutes Auftreten einer Neovaskularisation nach einer Laserbehandlung signifikant höher ist als bei Bevacizumab behandelten PatientInnen.¹⁰⁵

1.4.3 Der Gastrointestinaltrakt

1.4.3.1 Die Entwicklung des GIT

Die Formation dieses Multiorgansystems erfordert eine koordinierte Abfolge von Ereignissen. Sechs grundlegende Prozesse sind involviert: (1) die Formation des Darmkanals, (2) die Knospung von Strukturen wie Leber und Pankreas aus dem Kanal, (3) die Verlängerung und das Wachstum des Darmkanals und der damit verbundenen Strukturen, (4) die Drehung und Neuordnung der Organe innerhalb der Abdominalhöhle, (5) die Differenzierung und Organisation von Funktionen entlang der anterioposterioren und mukoserosalen Achsen, (6) die Einwanderung von zusätzlichen Zelltypen wie Neuronen und Lymphozyten.

Die morphologischen Hauptereignisse sind innerhalb der ersten beiden Monate nach Konzeption abgeschlossen. Alle diese Prozesse ereignen sich in utero; manche dauern bis nach der Geburt an.

Der Fetus ist für den Erhalt von Nährstoffen von der Plazenta abhängig. Im GIT ereignet sich eine progressive Reifung um einen erfolgreichen Übergang von der fetalen in die extrauterine Umgebung zu gewährleisten. Der GIT ist nach 36 GW für eine Adaptation an das extrauterine Leben geeignet. Danach ist eine suffiziente Aktivität von Enzymen vorhanden; der Transport von Nährstoffen ist effizient und es besteht die Fähigkeit auf Antigene zu reagieren. Die postnatale Reifung wird durch Komponenten der Muttermilch oder Säuglingsmilchnahrung gefördert. Der GIT eines Frühgeborenen ist hingegen unreif und hat noch nicht die komplette funktionale Kapazität erreicht, was ein Frühgeborenes vulnerabel für verzögerte Entwicklung, verzögertes Wachstum und das Auftreten einer NEC macht.

Schlucken von pharyngalem Inhalt ist für Feten nach etwa 15 Wochen intrauterinem Lebens möglich. Kurz vor der Geburt kann ein Kind jeden Tag etwa 750 ml Fruchtwasser trinken. Die richtige Koordination von Saugen und Schlucken ist jedoch bis zur 34. bis 36. Gestationswoche nicht vorhanden. Ein Frühgeborenes kann Milchnahrung schlucken, die in seinen Pharynx platziert wird; ein koordinierter Saug-Schluck-Mechanismus ist allerdings nicht vorhanden. Unreife Protektionsmechanismen für die Luftwege erhöhen das Risiko für eine Aspiration bei Frühgeborenen.¹⁰⁶

1.4.3.2 Nekrotisierende Enterokolitis

Epidemiologie, klinische und pathologische Faktoren

NEC ist der häufigste intestinale Notfall auf einer NICU und assoziiert mit 1% bis 7,5% aller NICU Aufnahmen.^{107,108,109} Eine chirurgische Intervention ist in 20% bis 40% aller Fälle erforderlich.¹¹⁰

Das Alter bei Beginn der NEC steht in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zum Geburtsgewicht und Gestationsalter. Bei Frühgeborenen, die vor der 30. GW geboren werden, wird die Diagnose NEC im Durchschnitt am 20. Lebenstag gestellt, während bei Reifgeborenen die Diagnosestellung meist schon am siebten Lebenstag erfolgt.¹¹¹

Zu den Symptomen einer NEC gehören Temperaturinstabilität, schlechte Perfusion, Lethargie, Apnoe, abdominale Blähung, biliöses Erbrechen und blutige Stühle. Schwere Fälle können sich mit Schock, intestinaler Perforation, Peritonitis und abdominellen Erythemen präsentieren. Labortests zeigen bei einer NEC Zeichen einer Sepsis mit Leukozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie, gestörtem Elektrolytgleichgewicht, Glukoseinstabilität, Azidose, Hypoxie und Hyperkapnie.

Die meisten radiologischen Zeichen sind unspezifisch, vor allem in den Frühstadien der Erkrankung. Das häufigste aber gleichzeitig unspezifischste Zeichen ist eine Blähung des GIT. Die Präsenz einer dauerhaft dilatierten Darmschlinge weist häufig auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin. Pneumatosis intestinales (Gasansammlung in der Wand des GIT) wird als pathognomonisch betrachtet und tritt bei etwa drei Viertel der Neugeborenen mit NEC auf. Ein anderes pathognomonisches Zeichen, das in 10% bis 30% der Fälle auftritt und auf einen schweren Verlauf mit hoher Mortalität hindeutet, ist die Präsenz von Luft im portalen Venensystem. Aszites ist ein weiteres Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung und weist häufig auf eine Perforation der Darmwand hin. Pneumoperitoneum oder freie Luft im Peritonealraum sind das Resultat intestinaler Perforation und stellen eine Indikation für einen chirurgischen Eingriff dar. NEC kann alle Teile des GIT betreffen, am häufigsten das Colon ascendens und das terminale Ileum.^{106,112}

Pathogenese

NEC ist eine multifaktoriell ausgelöste Erkrankung. Drei Risikofaktoren konnten identifiziert werden: (1) intestinale Unreife, (2) Infektionen und (3) Ischämie.¹¹³

(1) Intestinale Unreife

Ein unreifer Gastrointestinaltrakt bei Frühgeborenen ist Trigger für die Entwicklung einer NEC. Verminderte intestinale Peristaltik könnte in verstärkter Belastung des intestinalen Epithels durch schädliche Substanzen resultieren. Unreife muköse Organoberflächen und unfertige tight-junctions tragen ebenfalls zur Pathogenese der Erkrankung bei.^{114, 115} Zusätzlich ist die immunologische Funktion des Gastrointestinaltrakts noch unreif bei Frühgeborenen um adäquat auf eine Kolonisation durch pathogene Bakterien zu reagieren.¹¹⁶

(2) Infektionen

Längere antibiotische Therapie ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für NEC. Diese Assoziation blieb auch nach multivariaten Analysen, welche unabhängige Faktoren wie Gestationsalter, Geburtsgewicht und Sepsis exkludierten, bestehen.¹¹⁷ Eine anhaltende antibiotische Therapie verzögert nicht nur die physiologische Kolonisation der Darmflora, sondern begünstigt auch die Kolonisation mit pathogenen Keimen.¹¹⁸

(3) Ischämie

Bei Frühgeborenen kommen ischämische Ereignisse wie Hypotonie, Hypothermie, Anämie und PDA häufig vor. Obwohl experimentelle und klinische Studien Ischämie als Haupttrigger für NEC ausschließen konnten^{107,119}, spielt sie eine sekundäre Rolle in der Pathogenese. Ischämie kann die endotheliale Zellfunktion und das Endothelin-1/Stickstoffmonoxid Gleichgewicht stören und so zu einer Vasokonstriktion führen, die wiederum zu einer Expansion der intestinalen ischämischen Läsionen führt.^{120,121}

(4) Zusätzliche Faktoren

Kleinere Studien haben eine Assoziation von spezifischen genetischen Polymorphismen mit der Entstehung von NEC ergeben. Es gibt außerdem Hinweise, dass NEC möglicherweise mit einer Anämie mit erforderlicher Transfusion von Erythrozytenkonzentraten assoziiert ist.^{122,123} Obwohl der exakte Mechanismus ungeklärt ist, gibt es Hinweise, dass eine schwere Anämie in insuffizienter Oxygenierung der mesenterialen Gefäße nach enteraler Ernährung resultiert. Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann den mesenterialen Gefäßtonus stören, indem es zu einem Ungleichgewicht zwischen Stickstoffmonoxid und Endothelin-1 kommt, das die Produktion proinflammatorischer Zytokine stimuliert, wie sie auch während eines Organversagens auftritt.¹²⁴

Behandlung

Frühe und aggressive Behandlung der NEC, die parenterale Flüssigkeitsverabreichung, Restriktion von enteraler Ernährung und Korrektur der Anämie und Thrombozytopenie beinhaltet, ist obligat. Eine antibiotische Therapie gegen die enterale Flora wird bei Verdacht oder Diagnose einer NEC begonnen. Respiratorische Unterstützung durch Intubation und Beatmung ist oft erforderlich. Abdominale Röntgenuntersuchungen werden regelmäßig durchgeführt um progressive intestinale Obstruktion oder Perforation festzustellen. Bei Fortschreiten der Erkrankung trotz maximaler Therapie wird eine chirurgische Intervention erforderlich. Ein sofortiger chirurgischer Eingriff ist indiziert bei Perforation mit freier abdomineller Luft.¹⁰⁶

1.4.3.3 Hyperbilirubinämie des Frühgeborenen

Hyperbilirubinämie ist der häufigste klinische Zustand bei Neugeborenen, der eine Behandlung erfordert¹²⁵ und der häufigste Grund für eine stationäre Wiederaufnahme während der ersten Lebenswoche.^{126,127,128,129}

Hyperbilirubinämie beim Menschen wird unabhängig vom Alter definiert als eine Erhöhung der Serumbilirubinkonzentration auf mehr als 1,3 oder 1,5 mg/dl, abhängig von den Standards, die für die Kalibrierung der Reaktion benutzt werden.¹³⁰

Late preterm-Gestation ist einer der häufigsten identifizierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Hyperbilirubinämie (Serumbilirubin von mind. 20 mg/dl)¹³¹ und eines Kernikterus.^{128,132} Das späte Frühgeborene ist unreif in seiner Kapazität unkonjugiertes Bilirubin zu verstoffwechseln. Das Risiko, eine Hyperbilirubinämie mit einem Serumwert von mehr als 20 mg/dl zu entwickeln, ist für Kinder, die in der 36. GW geboren werden, etwa auf das Achtfache erhöht verglichen mit Kindern, die in der 41. oder 42. GW geboren wurden.¹³¹

Pathobiologie

Bilirubin ist eines der Endprodukte des Häm-katabolismus. Die klinische Signifikanz bei Neugeborenen bezieht sich auf die Neigung zur Ablagerung in der Haut und in mukösen Membranen, die zu einem Ikterus führt. Bilirubin kann sich auch im Gehirn anreichern, wo es vorübergehende Dysfunktionen und permanente neuronale Schädigungen hervorrufen kann.

Häm ist der sauerstofftragende Anteil von Hämoglobin. Die Lyse von Erythrozyten setzt Häm frei, welches in Bilirubin konvertiert und ausgeschieden wird. Weil Bilirubin eine schwache Säure ist und weder wasserlöslich ist, noch ungelöst bei einem pH von 7,4 im Blut ausgeschieden werden kann, muss es mit Glucuronsäure konjugiert werden, bevor es über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden kann.¹³⁰

Drei Mechanismen führen bei Neugeborenen zur Entwicklung eines Ikterus:

(1) Die Hepatozyten sind aufgrund der verminderten Lebensdauer der Erythrozyten, des erhöhten Erythrozytenvolumens und einer erhöhten enterohepatischen Zirkulation von Bilirubin vermehrt mit Bilirubin gesättigt.

(2) Die Leber nimmt nur eine niedrige Menge an Bilirubin vom Plasma auf.

(3) Die Bilirubinkonjugation ist gestört.¹³³ Die Aktivität der Transferase, die das Bilirubin konjugiert, ist in der fetalen Periode extrem niedrig und erreicht erst sechs bis zwölf Wochen nach der Geburt die Aktivität eines Erwachsenen.¹³⁰

Frühgeborene präsentieren eine langsamere postnatale Reifung der hepatischen Bilirubin-Aufnahme und Bilirubinkonjugation verglichen mit Reifgeborenen. Die hepatische Unreife trägt zu einer höheren Prävalenz und einer längeren Dauer der Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen bei.^{134,135}

Einige klinische Risikofaktoren für Hyperbilirubinämie und Kernikterus bei late preterm-Neugeborenen wurden identifiziert. Davon ist die Ernährung mit Muttermilch von höchster Bedeutung. Frühgeborene, die mit Muttermilch ernährt werden, haben ausgeprägtere neonatale Hyperbilirubinämien und bedürfen enger postnataler Nachsorge und mütterlicher Stillberatung. Frühgeborene zeigen oft wenig effektives Saugen und Schlucken und können Probleme beim Stillen aufweisen.⁴¹ Inadäquates Stillen kann zusätzlich zur Dehydration die Entstehung einer Hyperbilirubinämie fördern, indem es die enterohepatische Zirkulation von Bilirubin und die daraus resultierende hepatische Bilirubin-Menge erhöht.^{136,137}

*Behandlung*¹³⁸

Die beiden etablierten Therapiemethoden der unkonjugierten Hyperbilirubinämie sind die Phototherapie und die Austauschtransfusion. Verschiedene medikamentöse Therapien wurden bereits eingesetzt, sind aber bis dato keine klinische Routine. Essentiell vor jeder Behandlung ist es, den Grund für einen bestehenden Ikterus abzuklären.

Unkonjugierte Hyperbilirubinämie, für die eine Behandlung indiziert aber keine Austauschtransfusion erforderlich ist, wird üblicherweise mit Phototherapie behandelt. Phototherapie entgiftet Bilirubin und erleichtert seine Exkretion aus dem Körper auf anderem Weg als durch Konjugation. Wenn Bilirubin mit einem Photon interagiert, erfolgen drei photochemische Reaktionen: (1) Photo-Oxidation, (2) Isomerisation der Konfiguration, (3) Isomerisation der Struktur. Während dieser Reaktionen wird Bilirubin in farblose polare Fragmente umgewandelt, die über den Urin ausgeschieden werden können. Der maximale Effekt wird während der ersten 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Behandlung erzielt. Einige Nebenwirkungen wie Diarrhoe, erhöhter Flüssigkeitsverlust über die Haut, Temperaturinstabilität und Erytheme können auftreten. Mangelndes Ansprechen auf Phototherapie kann ein Hinweis auf akute Hämolyse sein und erfordert eine Austauschtransfusion.

1.4.3.4 Parenterale Ernährung

Indikation¹³⁹

Der Fetus wird intrauterin parenteral über die Plazenta ernährt. Bei der Geburt wird diese Ernährung abgebrochen und der Großteil aller Babys schafft einen erfolgreichen Übergang zu einer enteralen Ernährung. Parenterale Ernährung ist bei Kindern indiziert, für die eine enterale Ernährung nicht oder inadäquat möglich oder zu riskant aufgrund von Malformationen, Erkrankungen oder Unreife ist. Parenterale Ernährung kommt bei Kindern mit verschiedenen Anomalien wie intestinalen Atresien oder NEC zum Einsatz.

Zusammensetzung der parenteralen Ernährung

(1) Flüssigkeiten

Die Reife des Kindes, der Typ des genutzten Inkubators und die verwendeten Methoden um Flüssigkeitsverluste zu vermeiden, bestimmen die parenteralen Flüssigkeitserfordernisse. Frühgeborene passen sich inadäquater oder exzessiver Flüssigkeitszufuhr schlecht an; ihre Nieren haben eine schlechtere Konzentrations- und Ausscheidungsfunktion, sie haben eine größere Körperoberfläche in Verhältnis zum Gewicht und ihr Flüssigkeitsverlust über die Haut, besonders während der ersten Lebenswoche, ist signifikant höher.¹³⁹ Vermehrter Flüssigkeitsverlust tritt auf, wenn das Kind gewärmt wird oder Phototherapie erhält.¹⁴⁰

Der Flüssigkeitsbedarf beginnt bei Frühgeborenen >32 GW am ersten Tag mit etwa 60 bis 80 ml/kg/Tag und erreicht nach zwei Wochen etwa 150 ml/kg/Tag. Der Hydrations-Status und die Verordnung für die Flüssigkeitszufuhr sollten während der ersten Lebenswoche mindestens alle zwölf Stunden geprüft werden, wobei Gewichtsverlust, Urinausscheidung, Serumharnstoff und Elektrolyte miteinbezogen werden müssen.¹³⁹

(2) Energie

Frühgeborenen haben aufgrund ihres geringen Körperfetts und ihrer limitierten Glykogenspeicher in der Leber sehr niedrige Energiereserven. Um diese begrenzten Reserven aufrecht zu erhalten ist eine Energieaufnahme notwendig, für die wiederum ein großer Energieaufwand erforderlich ist. Der Energieaufwand Frühgeborener entspricht etwa 50 bis 60 kcal/kg pro Tag, kann jedoch durch z.B. thermalen Stress substantiell erhöht sein.¹⁴¹ Körperliche Aktivität benötigt bei Frühgeborenen im Gegensatz dazu relativ wenig Energie.¹⁴² Für das Wachstum sind bei Frühgeborenen etwa 5 kcal/g erforderlich. Um eine der in utero äquivalente Gewichtszunahme von 14g/kg pro Tag zu erreichen, ist eine zusätzliche Energieaufnahme von etwa 70 kcal/kg pro Tag erforderlich.¹⁴³ Allerdings haben verschiedene Studien gezeigt, dass eine Gewichtszunahme, welcher der in utero entspricht, mit einer parenteralen Zufuhr von 80 kcal/kg pro Tag erreicht werden kann, wenn eine adäquate Menge an Stickstoff bereitgestellt wird.^{144,145} Der Energiebedarf von parenteral ernährten Kindern ist außerdem niedriger, weil keine Energie über den Stuhl verloren geht.¹⁴³

(3) Proteine

Das initiale Ziel, den Katabolismus zu limitieren und die endogenen Proteinspeicher zu erhalten, kann bei Frühgeborenen bereits durch eine intravenöse Bereitstellung von 1 bis 1,5 g Aminosäuren pro kg und Tag erreicht werden. Je niedriger das Gestationsalter der Frühgeborenen bei Geburt ist, desto mehr Aminosäuren sollten verabreicht werden (3,2 g/kg pro Tag bei Frühgeborenen von 32 GW bis 2,8 g/kg pro Tag bei Reifgeborenen).¹⁴⁶

Die ideale Komposition intravenöser Aminosäuren-Lösungen ist jedoch bis dato unklar. Das letztendliche Ziel ist es, Aminosäurenkonzentrationen im Plasma zu erreichen, die sowohl das Wachstum als auch die neurologische Entwicklung optimieren ohne toxisch zu sein. Verschiedene Aminosäuren (Cystein, Tyrosin, Arginin) sind bei Frühgeborenen als essentiell anzusehen, weil ihre Fähigkeit diese de novo zu synthetisieren noch nicht ausgereift ist.¹⁴³

(4) Kohlenhydrate

Der Fetus ist in seiner Glukoseversorgung ausschließlich von mütterlicher Glukose abhängig; eine eigene Glykogenolyse und Glukoneogenese sind kaum erforderlich. Nach Durchtrennung der Nabelschnur sind daher eine Reihe physiologischer Ereignisse erforderlich um die Glukose-Homöostase des Neugeborenen beizubehalten, welche bei Frühgeborenen jedoch verzögert ablaufen.

Da das neurale Gewebe in Neugeborenen einen höheren Anteil der Körpermasse ausmacht als in Erwachsenen, haben erstere höhere Raten an Glukoseoxidation. Die Rate an Glukoseproduktion bei Reifgeborenen beträgt etwa 3 bis 5 mg/kg pro Minute.¹⁴⁷

Eine frühzeitige Verabreichung parenteraler Glukose ist bei Frühgeborenen aufgrund ihres hohen basalen Glukoseverbrauchs und begleitender Faktoren wie Hypothermie und RDS oft entscheidend. Der Plasmaglukosespiegel sollte, besonders in den ersten Lebenstagen der Frühgeborenen, keinen niedrigeren Wert als 40mg/dl erreichen.

Wenn eine Hyperglykämie (Blutglukosespiegel >144 mg/dl) eintritt, muss der Zustand des Kindes sorgfältig beurteilt werden. Hyperglykämie, die in einem zuvor metabolisch stabilen Kind auftritt, kann ein erstes Zeichen für eine Infektion sein.¹³⁹ Plasmaglukosespiegel von weniger als 200 mg/dl erfordern im Allgemeinen keine Intervention. Sollte eine Behandlung einer Hyperglykämie erforderlich sein, kann eine niedriger konzentrierte Dextroselösung verabreicht werden, wobei Lösungen <2,5% vermieden werden sollen.¹⁴³

(5) Fette

Das Ziel der Fettzufuhr ist ein Defizit an essentiellen Fettsäuren zu vermeiden, die Bereitstellung der fettlöslichen Vitamine zu erleichtern und optimale Bedingungen für das Wachstum zu schaffen.¹³⁹

Bei Menschen können Leinöl- und Linolensäure nicht endogen synthetisiert werden und sind somit essentielle Fettsäuren. Defizite der essentiellen Fettsäuren können bei Frühgeborenen bereits nach 72 Stunden biochemisch nachgewiesen werden und durch eine minimale intravenöse Gabe von 0,5 bis 1g/kg pro Tag vermieden werden. Um den Energiebedarf des frühen postnatalen Lebens abzudecken, ist noch eine zusätzliche Verabreichung anderer intravenöser Lipide erforderlich.

Die Clearance des Plasmalipids kann bei kontinuierlicher Infusion der Lipide über 24 Stunden verbessert werden. Lipid-Infusionsraten von 0,25g/kg pro Stunde sind mit einer verminderten Oxygenation assoziiert. Die Verabreichung von 3 bis 4 g Lipide/kg pro Tag (in

Kombination mit Glukose) gewährleistet eine suffiziente Abdeckung der erforderlichen Kalorien und ist im Allgemeinen für Frühgeborene verträglich.¹⁴³

(6) Elektrolyte und Vitamine

Während der ersten Lebenswoche ist der Natriumbedarf aufgrund der niedrigen Diurese gering. Nach der initialen Diurese sind 2 bis 4 mmol/kg pro Tag im Allgemeinen ausreichend um das Natrium im Serum im Normalbereich zu halten. Der Chloridbedarf muss ebenfalls erst nach dem Beginn der postnatalen Diurese mit 2 bis 4 mmol/kg pro Tag abgedeckt werden. Eine Kaliumzufuhr ab der zweiten Lebenswoche von 2 bis 3 mmol/kg pro Tag ist adäquat um normale Kaliumkonzentrationen im Serum beizubehalten.¹⁴³

Risiken der parenteralen Ernährung

Die hauptsächlichen Komplikationen der parenteralen Ernährung sind Cholestase mit toxischer Hepatopathie und Komplikationen durch einen intravenösen Zugang. Anderen Problemen (Elektrolytschwankungen, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Hypokalziämie, Hyperkalziämie, Hypophosphatämie) kann vorgebeugt werden oder sie können durch Anpassung der Bestandteile der Infusionslösung korrigiert werden.

Hepatische Dysfunktionen, die sich primär als cholestatischer Ikterus manifestieren, sind schon lange als wichtige Komplikationen der parenteralen Ernährung bekannt. Die initiale Läsion ist sowohl intrazellulär als auch intrakanalikulär eine Cholestase, gefolgt von einer portalen Entzündung und einer Proliferation der Gallengänge nach mehreren Wochen der parenteralen Ernährung. Eine portale Fibrose und eine Zirrhose können sich ausbilden.

Die Ätiologie von mit parenteraler Ernährung assoziierten Lebererkrankungen ist unklar und höchstwahrscheinlich multifaktoriell bedingt.¹⁴³ Die am häufigsten identifizierten Risikofaktoren sind die Dauer der parenteralen Ernährung, der Grad der Unreife des Kindes und verzögerter enteraler Nahrungsaufbau.¹⁴⁸

Venöse Dauerkatheter zur Verabreichung der parenteralen Ernährung können ebenfalls eine Komplikationsquelle darstellen. Die Komplikationen, die mit venösen Kathetern assoziiert sind, sind meistens Resultat unvorschriftsmäßiger Applikation oder Platzierung, bakterieller oder fungaler Kolonisation des Katheters oder Venenirritation und Thrombose.¹⁴³

1.5 Mütterliche Schwangerschaftserkrankungen

1.5.1 Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Diabetische Schwangere können eingeteilt werden in Frauen, die bereits vor der Konzeption Diabetes hatten und in Frauen, bei denen sich während der Schwangerschaft Diabetes entwickelte. Erstere sind zu einem Großteil insulinabhängig; letztere haben Großteils einen so genannten Gestationsdiabetes, wobei sich eine Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft entwickelt, die nach der Entbindung wieder von selbst verschwindet.¹⁴⁹

Risikofaktoren für die Entstehung eines Gestationsdiabetes sind ein Alter über 25 Jahre; Adipositas definiert als einen erhöhten Body Mass Index von mehr als 27,3 kg/m²; eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus; eine dauerhafte Glukosurie; Komplikationen früherer Schwangerschaften durch Makrosomie, kongenitale Malformationen oder Totgeburt; Lebensstil; vorhergegangener Gestationsdiabetes; Hypertonie und Dyslipidämie.^{150,151}

Diagnostik

Viele Frauen mit Gestationsdiabetes sind asymptomatisch; allerdings sollten alle möglichen Symptome einer Hyperglykämie wie Müdigkeit, Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Polyphagie und verschwommenes Sehen genau geprüft werden.¹⁵¹

Ein Screening wird in Österreich laut Mutter-Kind-Pass zwischen der 25. und 28. Schwangerschaftswoche mittels eines oralen 75-g Glukosetoleranztests durchgeführt.¹⁵²

Tabelle 4: Blutzuckerwerte beim oralen Glukosetoleranztest¹⁵³

Messzeitpunkt	Normale Werte
Nüchternblutzucker	≤ 95 mg/dl
Nach 1 Stunde	≤ 180 mg/dl
Nach 2 Stunden	≤ 155 mg/dl

Komplikationen

Komplikationen eines Diabetes mellitus, der bereits vor der Schwangerschaft bestanden hat, beinhalten Hypertonie, Nephropathie, Retinopathie und Infektionen des

Urogenitaltrakts.^{151, 154, 155, 156, 157, 158} Mütterliche Komplikationen durch Diabetes in der Schwangerschaft beinhalten Hypoglykämie, Hyperglykämie, Hypertonie, diabetische Retinopathie, zephalopelvine Disproportion (Makrosomie) mit der Notwendigkeit eines Kaiserschnittes.^{154, 156}

Insbesondere im späten zweiten und frühen dritten Trimester besteht ein Risiko für fetalen Hyperinsulinismus, Makrosomie, Polyhydramnion, kardiale Septumhypertrophie, chronische Hypoxie, fetale Wachstumsretardierung, intrauterinen Fruchttod und erhöhte perinatale Mortalität.^{156, 159, 160, 161}

1.5.2 Hypertonie in der Schwangerschaft¹⁴⁹

Hypertonie verkompliziert zwischen 10% und 15% aller Schwangerschaften. Es gibt Blutdruckveränderungen sowohl während normaler als auch während abnormer Schwangerschaften.

Während einer Schwangerschaft gibt es bereits etwa drei Wochen postkonzeptionell physiologische Veränderungen im mütterlichen kardiovaskulären System. Die Herzfrequenz und der kardiale Output steigen an, während der totale periphere Widerstand sinkt. Der Anstieg des kardialen Outputs dauert bis zur 24. GW und erreicht etwa 145% des Ausgangswerts. Der mütterliche Blutdruck sinkt während der ersten beiden Trimester bis zur 23. GW. Von diesem Zeitpunkt an beginnt der systemische Gefäßwiderstand anzusteigen; gleichzeitig steigt auch der mütterliche Blutdruck.

Als Grenzwert, ab dem der Blutdruck als zu hoch eingestuft wird, wurde 140/90 mmHg festgelegt.

Frauen mit Hypertonie während der Schwangerschaft können in zwei Gruppen aufgeteilt werden: (1) jene, die bereits vor der Schwangerschaft Hypertonie hatten und (2) jene, bei denen erst während der Schwangerschaft eine Hypertonie auftritt.

Die Frauen, bei denen eine Hypertonie erst während der Schwangerschaft auftritt, können entweder an einer isolierten Hypertonie ohne assoziierte Symptome leiden (neu aufgetretene Hypertonie nach der 20. GW, die nach der Entbindung von selbst verschwindet) oder an einer Hypertonie kombiniert mit einer Proteinurie (> 300mg/24h). Letztere kombinierte Form wird Präeklampsie genannt.

Die klinische Bedeutung einer korrekten Unterscheidung zwischen den verschiedenen Hypertonien liegt darin, dass Präeklampsie mit fetalen (Wachstumsrestriktion, Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Fruchttod) und mütterlichen Risiken (zerebrovaskuläre, kardiale, hepatische und renale Komplikationen) assoziiert ist, während eine chronische oder eine isolierte Schwangerschaftshypertonie meist mildere Verläufe haben.

Chronische Hypertonie

Chronische Hypertonie ist definiert als ein Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg, der bereits vor der 20. GW aufgetreten ist. Ältere Frauen, Frauen, die bereits vor der aktuellen Schwangerschaft entbunden haben und Frauen, in deren Familienanamnese es Hypertonie gibt, tendieren zu essentieller Hypertonie. Der Großteil chronischer Hypertonie ist mild bis mäßig ($<160/110$ mmHg), weshalb mit einem guten Outcome gerechnet wird, solange sich keine Präeklampsie entwickelt. In den ersten beiden Trimestern kann die antihypertensive Therapie aufgrund des physiologischen Blutdruckabfalls bei manchen Frauen pausiert werden.

In jedem Fall einer bekannten Hypertonie sollten häufigere fetale Kontrollen stattfinden.¹⁴⁹ Die frühe Behandlung einer chronischen Hypertonie beugt jedoch nicht der Entwicklung einer Präeklampsie vor.¹⁶²

Präeklampsie

Präeklampsie ist eine multisystemische Störung, welche ausschließlich mit einer Schwangerschaft assoziiert ist.¹⁶³ Sie ist definiert als Syndrom, das ab 20 vollendeten GW entstehen kann und charakterisiert ist durch Hypertonie (mit einem diastolischen Wert von mindestens 90 mmHg bei zwei Messungen) und Proteinurie (>300 mg/24h). Die exakte Ursache der Präeklampsie ist unklar.

Es kann kaum etwas zur Vorbeugung einer Präeklampsie getan werden. Wenn sich eine Präeklampsie entwickelt hat, schreitet diese in variablen Verläufen bis zur Entbindung fort. Symptome wie Kopfschmerzen, visuelle Störungen, epigastrischer Schmerz, Erbrechen oder eine Proteinurie bei einer Frau mit erhöhtem Blutdruck machen eine stationäre Aufnahme in einem Krankenhaus erforderlich. Mütterliche Untersuchungen beinhalten Blutuntersuchungen um Nieren- oder Leberdysfunktionen, Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen auszuschließen. Die fetale Untersuchung sollte biometrische Daten

und eine Doppleruntersuchung der Nabelarterie beinhalten. Wenn der Fetus jünger als 34 GW ist, werden Steroide verabreicht, um die Lungenreifung zu induzieren.

Der Zusammenhang zwischen mütterlichem Blutdruck und fetaler Gefährdung ist nicht restlos geklärt; fest steht, dass eine Verlängerung der Schwangerschaft das Outcome des Kindes verbessert. Hypotonie muss vermieden werden, um einen ausreichenden placentaren Blutfluss zu gewährleisten.¹⁴⁹

HELLP Syndrom

Das HELLP Syndrom ist eine aggressive Form der Präeklampsie. Weinstein¹⁶⁴ nutzte 1982 erstmals den Begriff um Frauen zu beschreiben, deren Präeklampsie durch Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und Thrombozytopenie verkompliziert wurde. Die fetale Prognose bei HELLP Syndrom beinhaltet eine signifikante Morbidität.¹⁴⁹

Eklampsie

Bei der Eklampsie handelt es sich um eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Gestationsproteinurie und Krampfanfällen.¹⁶⁵ Die Pathophysiologie der Krampfanfälle ist unklar. Eine mögliche Ursache ist zerebraler Vasospasmus verursacht durch Ischämie, Störung der Blut-Hirn-Schranke und zerebrales Ödem.¹⁴⁹ Magnesiumsulfat ist die Therapie der Wahl bei Eklampsie.¹⁶⁶

1.6 Hypothesen

- (1) Frühgeborene zwischen 32+0 und 36+6 GW zeigen eine höhere Morbidität (respiratorische Probleme, gastrointestinale Probleme, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie mit Phototherapie, weitere relevante Probleme), je niedriger ihr Gestationsalter bei Geburt war.
- (2) Frühgeborene zwischen 32+0 und 36+6 GW haben einen längeren Krankenhauserstufenthalt bzw. einen längeren Intensivaufenthalt zu verzeichnen, je niedriger ihr Gestationsalter bei Geburt war.
- (3) Neben dem Gestationsalter bei Geburt gibt es weitere mütterliche bzw. perinatale Faktoren, welche einen Einfluss auf die Morbidität der Frühgeborenen haben (Assoziation mit mütterlichen Risikofaktoren bzw. perinatale Risikofaktoren).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie wurden die Daten des Krankenhauserstufenthalts aller Frühgeborenen, die von Jänner 2007 bis Juni 2010 zwischen 32+0 und 36+6 Gestationswochen in der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz, einem Zentrumsspital mit etwa 3300 Geburten pro Jahr, geboren wurden, untersucht. Die Kinder wurden im Krankenhausinformationssystem der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz mittels MPA (medical process assistant) identifiziert. Es wurde eine Datenbank mit mütterlichen, pränatalen, perinatalen und klinischen Daten erstellt. Dazu wurden Arztbriefe und Dekurse, Schwangerschaftsberichte, Geburtsberichte, Laborbefunde und Krankenakten analysiert. Die Krankenakten enthielten neben genauen Informationen zur Geburt, Vitalparametern des Kindes und verabreichten Medikamenten alle während des Krankenhausaufenthalts diagnostizierten Erkrankungen und benötigten medizinischen Interventionen. Unmittelbar nach der Fertigstellung der Datenbank für diese Studie wurde sie auf Fehler überprüft. Bei jedem Patienten/jeder Patientin wurden die klinischen Daten und weitere Teile der gesammelten Information auf ihre Richtigkeit hin kontrolliert.

Einschlusskriterium war die Geburt in der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz mit 32+0 bis 36+6 Gestationswochen zwischen 01. Januar 2007 und 30. Juni 2010.

Ausschlusskriterien waren unvollständige kindliche oder mütterliche Daten, genetische Erkrankungen und angeborene Erkrankungen oder Fehlbildungen des Kindes, die so schwerwiegend waren, dass sie per se die Morbidität beeinflussten.

2.2 Definition der Morbiditäten bzw. Morbiditätsgruppen

Alle Morbiditäten bzw. Morbiditätsgruppen wurden retrospektiv den Krankenakten wie oben beschrieben entnommen und wie folgt definiert:

2.2.1 Definition respiratorischer Probleme

Die Zuordnung der PatientInnen in die Gruppen: (1) keine respiratorischen Probleme, (2) leichte respiratorische Probleme oder (3) schwere respiratorische Probleme, erfolgte nach folgenden Kriterien, die den Fieberkurven und Arztbriefen entnommen wurden:

2.2.1.1 leichte respiratorische Probleme

Wurde ein Kind ≤ 1 Tag nichtinvasiv beatmet oder erhielt es Sauerstoff, wurde es der Gruppe „leichte respiratorische Probleme“ zugeordnet. Die nichtinvasive Beatmung bestand aus einer nasalen CPAP-Beatmung.

2.2.1.2 schwere respiratorische Probleme

Erhielt ein Kind ≥ 1 Tag nichtinvasive Beatmung oder invasive Beatmung oder war die Diagnose „Pneumonie“ im Entlassungsbefund angeführt, wurde das Kind der Gruppe „schwere respiratorische Probleme“ zugeteilt. Die nichtinvasive Beatmung bestand aus einer nasalen CPAP-Beatmung. Invasive Beatmung erhielten Kinder mit einer klinischen respiratorischen Insuffizienz, einem $\text{FiO}_2 > 40\%$ (Sauerstoffkonzentration) bei nasaler CPAP-Beatmung; einem $\text{pCO}_2 > 65$ mmHg (Kohlendioxidpartialdruck) oder einer respiratorischen Azidose mit einem pH-Wert von $< 7,25$. Zusätzlich zur mechanischen Beatmung wurde Kindern, die nach Intubation noch Zusatzsauerstoff ($> 21\%$) benötigten, Surfactant verabreicht.

Eine Pneumonie wurde anhand klinischer Hinweise (Zeichen der Atemnot) sowie mithilfe eines Thorax Röntgens und einer Laboruntersuchung (positive Entzündungszeichen) diagnostiziert.

2.2.2 Definition gastrointestinaler Probleme

War bei einem Kind NEC oder enterale Anpassungsstörung unter den Entlassungsdiagnosen im Entlassungsbrief angeführt oder erhielt es während des Krankenhausaufenthaltes eine parenterale Ernährung, wurde es der Gruppe „gastrointestinale Probleme“ zugeteilt.

Die Diagnosestellung einer NEC erfolgte klinisch und radiologisch nach den Kriterien von Bell et al.¹⁶⁷. Die Diagnose „enterale Anpassungsstörung“ wurde gestellt, wenn der enterale Nahrungsaufbau verzögert ablief und nach der ersten Lebenswoche der enterale Nahrungsaufbau nicht abgeschlossen war mit der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Indikationen einer parenteralen Ernährung waren keine oder eine inadäquate orale Zufuhr der erforderlichen Nahrungsmenge.

2.2.3 Hypoglykämie

Bei allen Frühgeborenen wurde der Blutglukosewert nach einer, drei, sechs, zwölf und 24 Stunden gemessen. Zwischen diesen Zeitpunkten und darüber hinaus wurden bei pathologischen Werten oder bei klinischer Auffälligkeit zusätzliche Kontrollen durchgeführt. Wenn ein Blutglukosespiegel unter einem Wert von 40 mg/dl lag, wurde unverzüglich gefüttert; lag bei der Kontrolle nach Fütterung der BZ Wert wieder < 40 mg/dl, wurde die Diagnose „Hypoglykämie“ gestellt und als Therapie eine Glukoseinfusion (10%) verabreicht. Zwischen 40 und 45 mg/dl erfolgten Kontrollen. Die Diagnose wurde danach mittels ICD-10 Code in den Entlassungsdiagnosen vermerkt.

2.2.4 Hyperbilirubinämie mit Phototherapie

Eine Phototherapie wurde bei jenen Kindern begonnen, deren Bilirubinwert einen genau definierten Wert erreicht oder überstiegen hatte. Die Diagnose „Hyperbilirubinämie mit Phototherapie“ war danach unter den Entlassungsdiagnosen im Arztbrief vermerkt.

Tabelle 5: Vorgehen bei Hyperbilirubinämie Frühgeborener unter 1000g und Frühgeborener von 1000-2000g mit Hämolyse¹⁶⁸

Alter (Stunden)	Phototherapie ab
< 24	6 mg%
25-48	7 mg%
49-72	9 mg%
> 72	11 mg%

Tabelle 6: Vorgehen bei Hyperbilirubinämie Frühgeborener von 1000-2000g ohne Hämolyse und Frühgeborener von 2000-2500g mit Hämolyse¹⁶⁸

Alter (Stunden)	Phototherapie ab
< 24	6 mg%
25-48	9 mg%
49-71	11 mg%
> 72	12 mg%

Tabelle 7: Vorgehen bei Hyperbilirubinämie Frühgeborener >2000g¹⁶⁸

Alter (Stunden)	Phototherapie ab
< 24	9 mg%
25-48	10 mg%
49-71	12 mg%
> 72	15 mg%

2.2.5 Definition weiterer relevanter Probleme

Waren in den Entlassungsdiagnosen Infektionen vom Früh- oder Spättyp, zerebrale Geschehen (Hirnblutungen, Sinusvenenthrombose, Mediainfarkt, Hypophysenblutung) oder ein PDA, der medikamentös verschlossen werden musste, vermerkt, wurden diese Kinder der Gruppe „weitere relevante Probleme“ zugeteilt.

PatientInnen wurden mit der Diagnose „Infekt“ bei pathologischen Laborwerten (IL-6, CRP) oder bei infektypischer Klinik mit oder ohne nachgewiesenen Erregern in einer Blutkultur codiert. Als Infekt vom Frühtyp wurden Infekte bezeichnet, bei denen sich Infektzeichen

innerhalb der ersten 72 Stunden zeigten. Danach wurde jeder Infekt im Rahmen des Krankenhauserstaufenthaltes als Infekt vom Spättyp bezeichnet.

Zerebrale Geschehen wurden mithilfe einer ZNS- Sonografie, welche bei allen Kindern der Studienpopulation durchgeführt wurde, diagnostiziert. Ein PDA wurde medikamentös verschlossen, wenn er hämodynamisch wirksam war und/oder eine klinische Symptomatik vorlag.

2.2.6 Intensivstationsaufenthalt

Die Aufnahmekriterien für die NICU waren abhängig vom Zustand des Kindes und unabhängig von der GW. Alle Kinder, die sowohl nichtinvasive als auch invasive respiratorische Unterstützung benötigten, wurden auf die NICU aufgenommen.

2.3 Definition der mütterlichen und perinatalen Risikofaktoren

Alle Daten mütterliche und perinatale Risikofaktoren betreffend wurden retrospektiv den Krankenakten und Geburtsberichten wie oben beschrieben entnommen und wie folgt definiert:

2.3.1 Schwangerschaftsvorsorge

Mütter, die einen österreichischen Mutter-Kind-Pass besaßen und die darin vorgesehenen Vorsorgeuntersuchungen durchführen ließen, hatten die in Österreich übliche Schwangerschaftsvorsorge abgeschlossen.

Nach Feststellen einer Schwangerschaft erhält in Österreich jede Schwangere einen Mutter-Kind-Pass. Auch nicht versicherte Frauen haben einen Anspruch auf Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen. Voraussetzung dafür ist ein Wohnsitz in Österreich.

Im Rahmen des Mutter-Kind-Passes durchgeführte Untersuchungen sind:

- (1) Fünf gynäkologische Untersuchungen:

bis Ende der 16. SSW einschließlich einer Laboruntersuchung; in der 17.-20. SSW einschließlich einer internen Untersuchung; in der 25.-28. SSW einschließlich einer Laboruntersuchung, in der 30.-34. SSW; in der 35.-38. SSW.

(2) drei Ultraschall-Untersuchungen:

in der 8.-12. SSW; in der 18.-22. SSW; in der 30.-34. SSW.¹⁶⁹

2.3.2 Lungenreifungsinduktion

Frauen mit drohender Frühgeburt bis 33+6 GW wurde zur Induktion der Lungenreifung in zweimaliger Gabe mit einem Abstand von 24 Stunden das Glukokortikoid Betamethason (jeweils 12mg intramuskulär) verabreicht. Die zweite Gabe erfolgte im idealen Fall mindestens 24 Stunden vor der Geburt.

2.3.3 Hypertonie in der Schwangerschaft

Frauen, die während der Schwangerschaft antihypertensive Medikamente (auch, wenn die Therapie bereits davor begonnen worden war) einnahmen, sich wegen erhöhter Blutdruckwerte in der Schwangerschaft in ambulanter Betreuung befanden oder an Präeklampsie oder einem HELLP Syndrom litten, wurden der Gruppe „Hypertonie in der Schwangerschaft“ zugeteilt.

Der Blutdruck wurde ab einem Wert von 140/90 mmHg als erhöht bewertet. Die Diagnose Präeklampsie wurde bei schwangeren Frauen mit erhöhten Blutdruckwerten und Proteinurie (>300mg/24 h) gestellt. Eine Präeklampsie in Kombination mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und Thrombozytopenie wurde als HELLP- Syndrom bezeichnet.

2.3.4 PPROM

Der frühe vorzeitige Blasensprung (preterm premature rupture of membranes) bezeichnet den Abgang von Fruchtwasser vor der vollendeten 37. GW.¹⁷⁰

2.3.5 Komplizierte Schwangerschaft

Als komplizierte Schwangerschaft wurden all jene Schwangerschaften gewertet, in denen Oligohydramnion, eine vorzeitige Plazentalösung oder Plazenta praevia festgestellt wurden oder relevante Erkrankungen der Mutter, die bereits vor der Schwangerschaft bestanden und unabhängig davon diagnostiziert worden waren, (chronische Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz, Hydronephrose, HIV-Infektion) bekannt waren.

War das größte vertikale Fruchtwasser- Depot sonographisch $<3\text{cm}$, wurde ein Oligohydramnion beschrieben. Die Diagnose vorzeitige Plazentalösung wurde sowohl klinisch (vaginale Blutung; plötzlicher Abfall der fetalen Herztöne in der Kardiotokografie) als auch sonographisch gestellt.

2.3.6 Diabetes in der Schwangerschaft

Die Diagnose Diabetes in der Schwangerschaft wurde bei allen Frauen gestellt, die bereits vor der Konzeption an Diabetes erkrankt waren (Typ I/II) und bei Frauen, bei denen sich während der Schwangerschaft diät- oder insulinpflichtiger Diabetes entwickelte (Typ IV).

2.3.7 Dystrophie

Die Diagnose Dystrophie wurde retrospektiv bei Kindern gestellt, deren Geburtsgewicht bezogen auf ihr Geburtsalter unter der 10. Perzentile lag.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Software R und SPSS18 (SPSS Inc., Chicago, USA) und Microsoft Office Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt. Alle Datensätze waren vollständig, es war daher kein Ersetzen von fehlenden Werten erforderlich.

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv aufgearbeitet unter Anwendung von Mittelwert und Median als Lagemaße und Standardabweichung und Interquartilbereichen als Streumaße und anschließend in Tabellen und Diagrammen dargestellt.

Die exploratorische Analyse erfolgte mittels schrittweiser Regressionsanalysen (logistische Regression und multiple Regression) mit jedem Zielparameter als abhängiger Variable und jeweils den Kovariaten ergänzt mit den Geburtswochen als unabhängigen Variablen. Als statistisch signifikant wurde ein p- Wert $<0,05$ angenommen.

Folgende Zielparameter (Morbiditäten bzw. Morbiditätsgruppen) wurden analysiert:

- Leichte respiratorische Probleme [ja/nein]
- Schwere respiratorische Probleme [ja/nein]
- Gastrointestinale Probleme [ja/nein]
- Hypoglykämie [ja/nein]
- Hyperbilirubinämie mit Phototherapie [ja/nein]
- Weitere relevante Probleme [ja/nein]
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes [Tage]
- Dauer des Intensivstationsaufenthaltes [Tage].

Die vollendete Gestationswoche wurde als Kovariate analysiert. Da die Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Morbiditätsparametern und Geburtswochen durch das Vorhandensein von weiteren Einflussfaktoren (Kovariaten) erschwert sein könnte, wurden weitere unabhängige Variablen, von denen anzunehmen ist, dass sie die Morbitität unabhängig von der Gestationswoche beeinflussen könnten, als Kovariaten untersucht.

Folgende Kovariaten wurden analysiert:

- Alter der Mutter [Jahre]

- Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt [ja/nein]
- Hypertonie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom in der Schwangerschaft [ja/nein]
- Diabetes in der Schwangerschaft [ja/nein]
- Mehrlingsschwangerschaft [ja/nein]
- PPROM [ja/nein]
- Sonstige Komplikationen in der Schwangerschaft / bei Geburt [ja/nein]
- Lungenreifungsinduktion durchgeführt [ja/nein]
- Dystrophie bei Geburt [ja/nein]
- Geschlecht

3 Ergebnisse

Zwischen 01.01.2007 und 30.06.2010 wurden in der Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz 945 Kinder zwischen 32+0 und 36+6 GW geboren, insgesamt 8,7% aller Geburten und 61% aller Frühgeburten der LFKK Linz während dieser Zeit.

74 Kinder wurden aufgrund von genetischen und angeborenen Erkrankungen, die so schwerwiegend waren, dass sie per se die Morbidität beeinflussten, ausgeschlossen; ein Kind wurde aufgrund fehlender mütterlicher Daten ausgeschlossen. (*Diagramm 1*)

Zur Studienpopulation zählten 870 Frühgeborene, wobei 81 (9%) zwischen 32+0 und 32+6, 95 (11%) zwischen 33+0 und 33+6, 174 (20%) zwischen 34+0 und 34+6, 206 (24%) zwischen 35+0 und 35+6 und 314 (36%) zwischen 36+0 und 36+6 GW geboren worden waren. Während des Krankenhauserstufenthaltes ist kein Kind der Studienpopulation verstorben. 408 Frühgeborene waren weiblich, 462 Frühgeborene männlich. Weitere perinatale Daten sind in *Tabelle 8* aufgelistet.

3.1 Deskriptive Analyse

Eine Schwangerschaftsvorsorge laut österreichischem Mutter-Kind-Pass wurde bei 861 Frauen durchgeführt; bei 9 Frauen (1%) war kein Mutter-Kind-Pass vorhanden (bei einer Frau in der 35., bei zwei in der 36. und bei sechs Frauen in der 37. SSW).

Eine Lungenreifungsinduktion mit Betamethason wurde bei 319 Frauen (37%) durchgeführt.

Das Alter der Mütter lag zwischen 16 und 46,8 Jahren; der Median betrug 30 Jahre.

Ursachen für die Frühgeburten waren vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Wehentätigkeit bzw. Kombinationen davon (61%); Plansektio (12%) [bei Geminischwangerschaft, Beckenendlage des Kindes, Placenta praevia, Erkrankungen der Mutter (Hydronephrose, Pyelonephritis, HIV, Mamma-Karzinom, Morbus Bechterew, Antiphospholipid-Syndrom, Endometriose, Multiple Sklerose, Epilepsie, Augenerkrankung, amyotrophe Lateralsklerose), intrauteriner Fruchttod eines Zwillings, Makrosomie bei mütterlichem Gestationsdiabetes, Hydrops fetalis eines Zwillings, Plazentamosaik Trisomie 16, Rhesusimmunisierung eines Zwillings, Gastroschisis eines Zwillings, Uterus myomatosus,

Uterus duplex, Chorionangiom und retroplazentares Hämatom]; Präeklampsie (6%); pathologische Kardiotokografie bzw. Doppler-Untersuchung (6%); vaginale Blutung (3%); HELLP-Syndrom (2%); vorzeitige Plazentalösung (1%); Cervixinsuffizienz (1%); Plazentainsuffizienz (7 Frauen); Wunschsektio (6 Frauen); Schwangerschaftscholestase (4 Frauen); mütterlicher Infekt (3 Frauen); Fruchtblasenprolaps; drohende Uterusruptur (jeweils 2 Frauen); Eklampsie; fetale Anämie; Uterusnarbenschmerz und Anhydramnion (jeweils eine Frau).

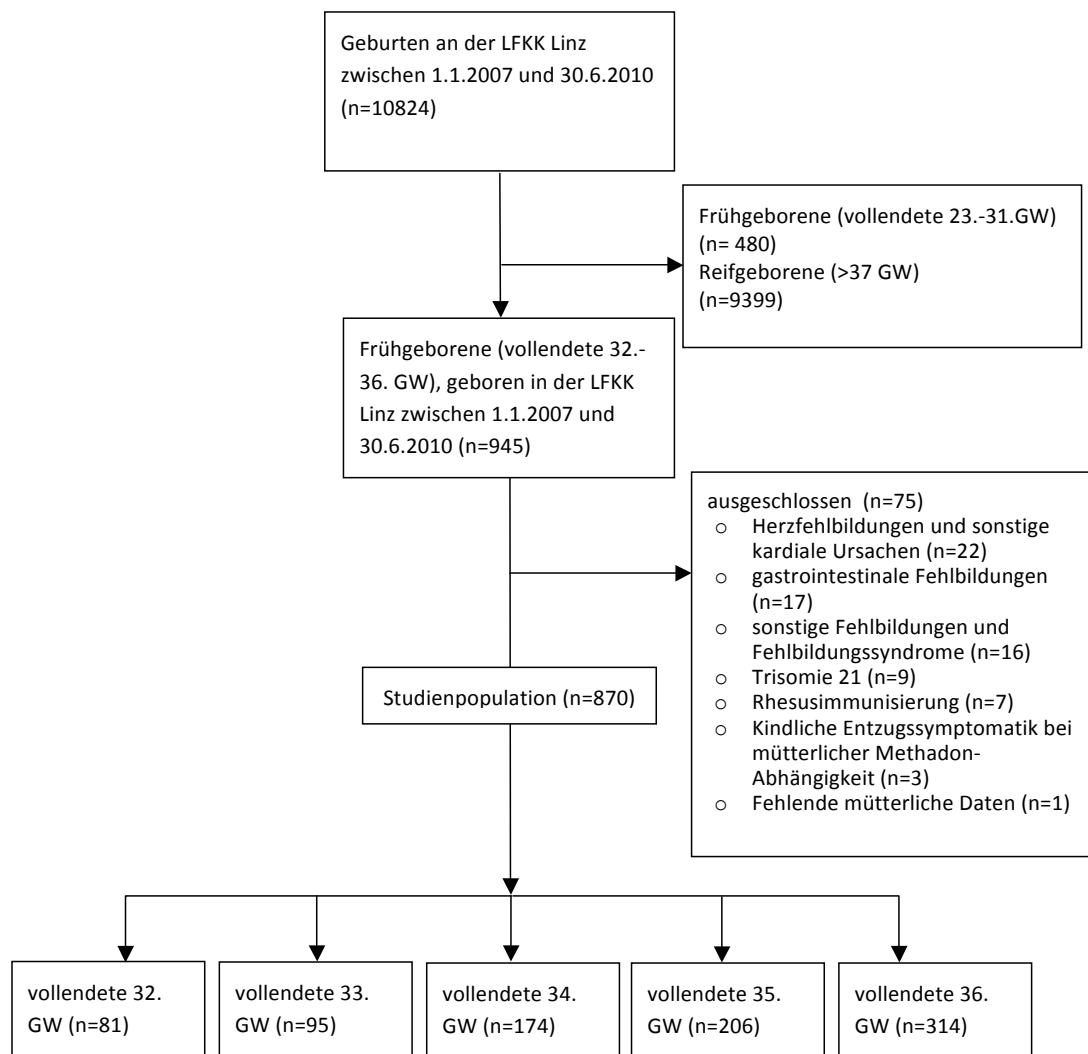


Diagramm 1: Flussdiagramm zur Ermittlung der Studienpopulation

Abkürzungen: LFKK, Landes-Frauen- und Kinderklinik.

Tabelle 8: Perinatale Daten der Studienpopulation

Gesamte Studienpopulation	870
Geburtsgewicht in Gramm	2360 (2058,5-2730)
Vollendetes Gestationsalter in Wochen	
Gestationsalter: 32 Wochen	81 (9)
Gestationsalter: 33 Wochen	95 (11)
Gestationsalter: 34 Wochen	174 (20)
Gestationsalter: 35 Wochen	206 (24)
Gestationsalter: 36 Wochen	314 (36)
Geschlecht (männlich:weiblich)	462:408 (53:47)
Einlinge:Gemini:Trigemi	566:298:6 (65:34:1)
Positive maternale Risikofaktoren insgesamt	643
PPROM	382 (44)
Hypertonie	117 (13)
Komplizierte Schwangerschaft	78 (9)
Diabetes	66 (8)
Geburtsmodus	
spontan-vaginal	321 (37)
operativ-vaginal	31 (3)
Sectio caesarea	518 (60)
Apgar 1	9 (8-9)
Apgar 5	10 (9-10)
Apgar 10	10 (9-10)
Schwere Asphyxie	3 (0,3)
Dystrophie	167 (19)

Die Daten sind angegeben als Median (1.Quartile-3.Quartile) oder als Anzahl (%).

3.1.1 Morbiditäten im Gesamtkollektiv

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug zwischen 2 und 70 Tagen. Der Median lag bei 5 Tagen. 201 Kinder (23%) hatten einen Aufenthalt zwischen einem und 26 Tagen auf der Intensivstation zu verzeichnen (Median=4). Daten zu den Erkrankungen der Studienpopulation sind in *Tabelle 9* ersichtlich.

Tabelle 9: Morbidität in der Gesamtstudienpopulation

Gesamte Studienpopulation	870
Hypoglykämie	80 (9)
Gastrointestinale Probleme	119 (14)
NEC*	1
Leichte respiratorische Probleme	36 (4)
Schwere respiratorische Probleme	88 (10)
IRDS	37 (4)
Surfactantgabe	13 (1)
Hyperbilirubinämie mit Phototherapie	252 (29)
Weitere Probleme	45 (5)
IVH	12 (1)
Sinusvenenthrombose	1 (0)
Mediainfarkt	1 (0)
Hypophysenblutung	1 (0)
ROP**	8 (1)

Die Daten sind angegeben als Anzahl (%).

*Kind der vollendeten 32. GW.

**Eine augenärztliche Untersuchung wurde bei 258 Kindern der Studienpopulation während des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt. Bei acht dieser 258 Kinder wurde eine ROP diagnostiziert.

Abkürzungen: IRDS, infant respiratory distress syndrome.

3.1.2 Perinatale Daten und Morbiditäten der einzelnen Gestationswochen

Insgesamt waren bei 93% der Kinder von 32⁰⁻⁶ GW, 75% aller Kinder von 33⁰⁻⁶ GW, 55% der Kinder von 34⁰⁻⁶ GW, 43% der Kinder von 35⁰⁻⁶ GW und 24% der Kinder von 36⁰⁻⁶ GW mindestens eine Morbidität bzw. Morbiditätsgruppe zu verzeichnen (respiratorische bzw. gastrointestinale Probleme; Hypoglykämie; Hyperbilirubinämie mit Phototherapie; weitere relevante Probleme; Intensivstationssaufenthalt [ja]). (*Diagramm 2*)

Während in der Gesamtmorbidität mit steigender GW eine Abnahme erkennbar war, traten Hypoglykämien am häufigsten bei Kindern mit einem Geburtsalter von 33⁰⁻⁶ GW auf. Auch bei Kindern von 34⁰⁻⁶ GW waren Hypoglykämien häufiger als in denen von 32⁰⁻⁶ GW, jedoch nicht so häufig wie bei den zuerst genannten Kindern.

Hyperbilirubinämie mit Phototherapie war der am häufigsten positive Zielparameter in allen GW. Weitere Probleme traten zwar bei Kindern mit einem Geburtsalter von 32⁰⁻⁶ GW am häufigsten (15%) und bei Kindern von 33⁰⁻⁶ GW am zweithäufigsten auf (10%), bei Kindern von 35⁰⁻⁶ GW jedoch häufiger (6%) als bei Kindern von 34⁰⁻⁶ GW (4%); bei Kindern von 36⁰⁻⁶ GW traten weitere relevante Probleme am seltensten auf (1%).

Die Gesamtaufenthaltsdauer bzw. der Aufenthalt auf der NICU in Tagen war mit steigender GW ebenfalls abnehmend, wie in den *Diagrammen 3 und 4* ersichtlich wird.

Das Geburtsgewicht war mit steigender GW ansteigend (*Diagramm 5*).

Schwerwiegende neonatale Morbidität (IVH, NEC, ROP, Sinusvenenthrombose, Mediainfarkt, Hypophysenblutung) war in der Gesamtstudienpopulation selten (<1,5%).

Alle übrigen Daten zur Morbidität in den einzelnen Gestationswochen sind in den *Tabellen 10 und 11* ersichtlich.

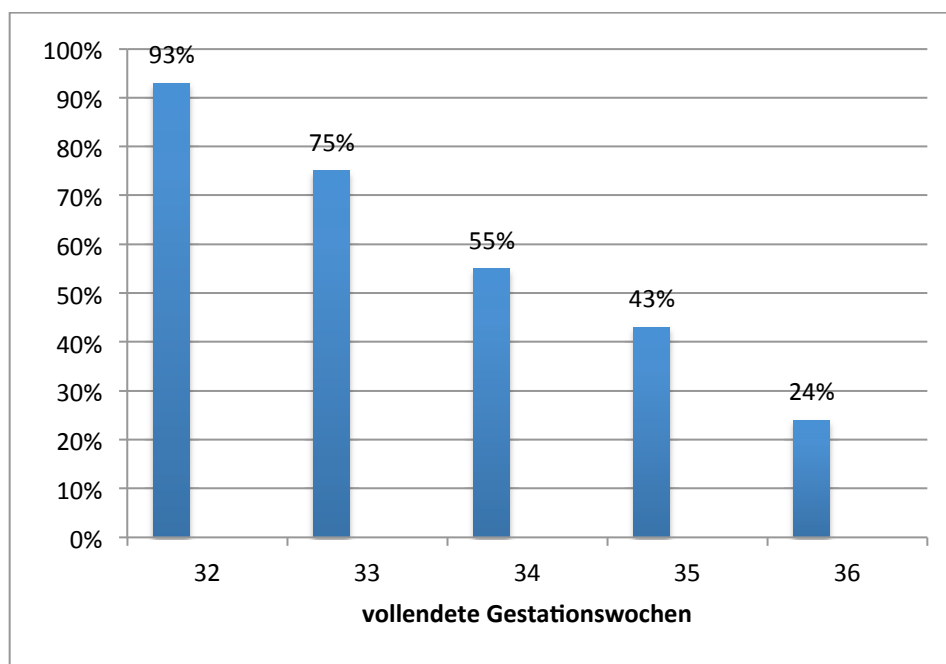


Diagramm 2: Anteil der Kinder mit mindestens einer Morbidität in den einzelnen Gestationswochen

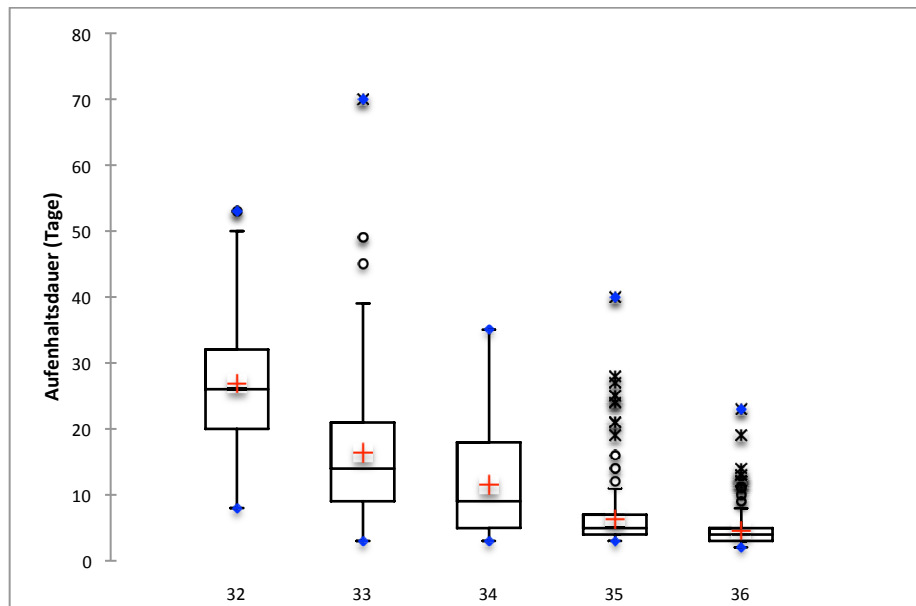


Diagramm 3: Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit vom Gestationsalter

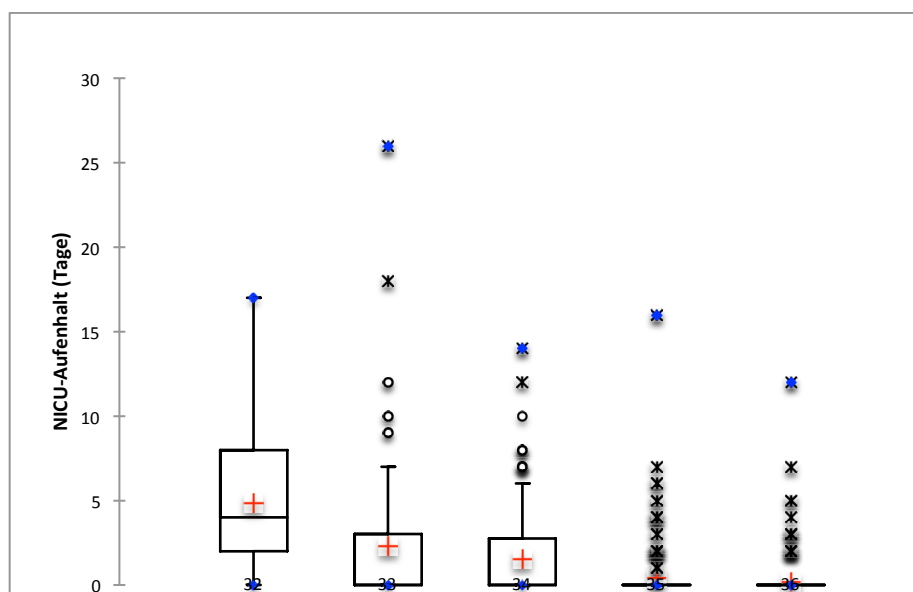


Diagramm 4: Intensivaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom Gestationsalter
Abkürzungen: NICU, neonatal intensive care unit.

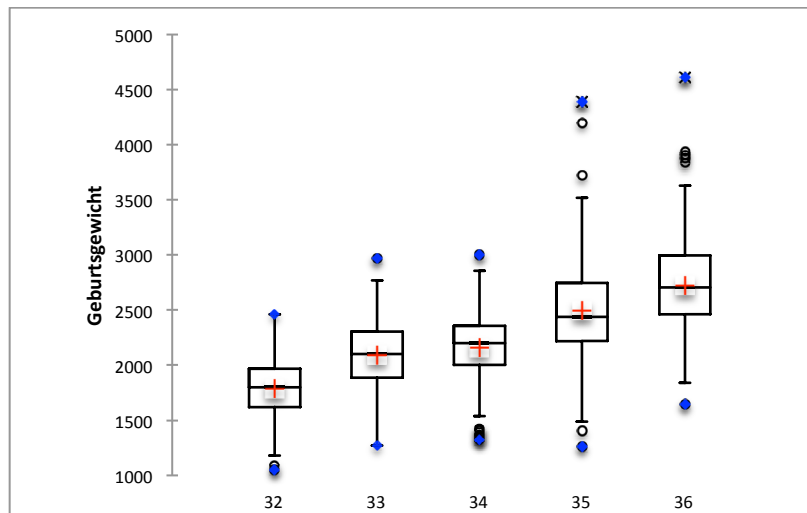


Diagramm 5: Geburtsgewicht in den einzelnen Gestationswochen

Tabelle 10: Neonatale Morbidität in den einzelnen Gestationswochen

Morbidität	Gestationswochen (vollendet)				
	32	33	34	35	36
	n=81	n=95	n=174	n=206	n=314
Dystrophie	8 (10)	12 (13)	36 (21)	43 (21)	68 (22)
Hypoglykämie	10 (12)	19 (20)	28 (16)	13 (6)	10 (3)
Gastrointestinale Probleme	52 (64)	29 (31)	25 (15)	9 (4)	4 (1)
Leichte resp. Probleme	11 (14)	9 (10)	7 (4)	7 (3)	2 (1)
Schwere resp. Probleme	28 (35)	16 (17)	27 (16)	10 (5)	7 (2)
IRDS	15 (19)	6 (7)	12 (7)	4 (2)	0
Hyperbilirubinämie mit Phototherapie	43 (53)	42 (44)	48 (28)	64 (31)	55 (18)
Weitere Probleme	12 (15)	9 (10)	7 (4)	12 (6)	5 (2)
IVH	3 (4)	2 (2)	2 (1)	4 (2)	1 (0,3)
ROP	2 (3)	1 (1)	5 (3)	0*	0*
Lungenreifungsinduktion	64 (79)	81 (85)	91 (52)	46 (22)	37 (12)
Surfactantgabe	4 (5)	2 (2)	6 (3)	1 (0,4)	0
Mech. Beatmung	4 (5)	5 (5)	9 (5)	3 (1,5)	1
Nasaler CPAP	38 (47)	24 (25)	33 (19)	15 (7)	8 (2)
Antibiotische Therapie	52 (64)	36 (38)	31 (18)	21 (10)	12 (4)

Aufenthaltsdauer (Tage)	26 (20-32)	14 (9-21)	9 (5-18)	5 (4-7)	4 (3-5)
ICU-Aufenthalts (ja)	66 (81)	40 (42)	57 (33)	22 (11)	16 (5)
ICU-Aufenthalt (Tage)	4 (2-8)	0 (0-3)	0 (0-2,75)	0 (0-0)	0 (0-0)

Die Daten sind angegeben als Median (1.Quartile-3.Quartile) oder als Anzahl (%); * nicht untersucht in dieser Altersgruppe.

Abkürzungen: resp., respiratorisch; mech., mechanisch; CPAP, continuous positive airway pressure; ICU, intensive care unit.

Tabelle 11: perinatale Daten in den einzelnen Gestationswochen

	Gestationswochen (vollendet)				
	32.GW	33.GW	34.GW	35.GW	36.GW
	n=81	n=95	n=174	n=206	n=314
Hypertonie in der SS	14 (17)	15 (16)	24 (14)	33 (16)	31 (10)
PPROM	40 (49)	45 (47)	55 (32)	96 (47)	146 (46)
Diabetes	4 (5)	9 (9)	11 (6)	15 (7)	27 (9)
Komplizierte SS	10 (12)	12 (13)	24 (14)	9 (4)	23 (7)
Asphyxie	1 (1)	1 (1)	1 (0,5)	0	0
Geburtsgewicht	1788	2100	2200	2435	2715
Apgar 1	8 (7-8)	8 (7-9)	9 (8-9)	9 (8-9)	9 (9-9)
Apgar 5	9 (8-9)	9 (8,5-10)	9 (9-10)	10 (9-10)	10 (9,25-10)
Apgar 10	9 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (10-10)	10 (10-10)
Einlinge:Gemini:	41:37:3	61:34:0	95:76:3	135:71:0	234:80:0
Trigemini	(51:46:3)	(64:36:0)	(55:44:1)	(66:34:0)	(75:25:0)
Geburtsmodus					
Spontan-vaginal	20 (25)	37 (39)	43 (25)	76 (37)	145 (46)
Operativ-vaginal	1 (1)	5 (5)	4 (2)	7 (3)	14 (4)
Sectio caesarea	60 (74)	53 (56)	127 (73)	123 (60)	155 (50)

Die Daten sind angegeben als Median (1.Quartile-3.Quartile) oder als Anzahl (%).

Abkürzungen: SS, Schwangerschaft.

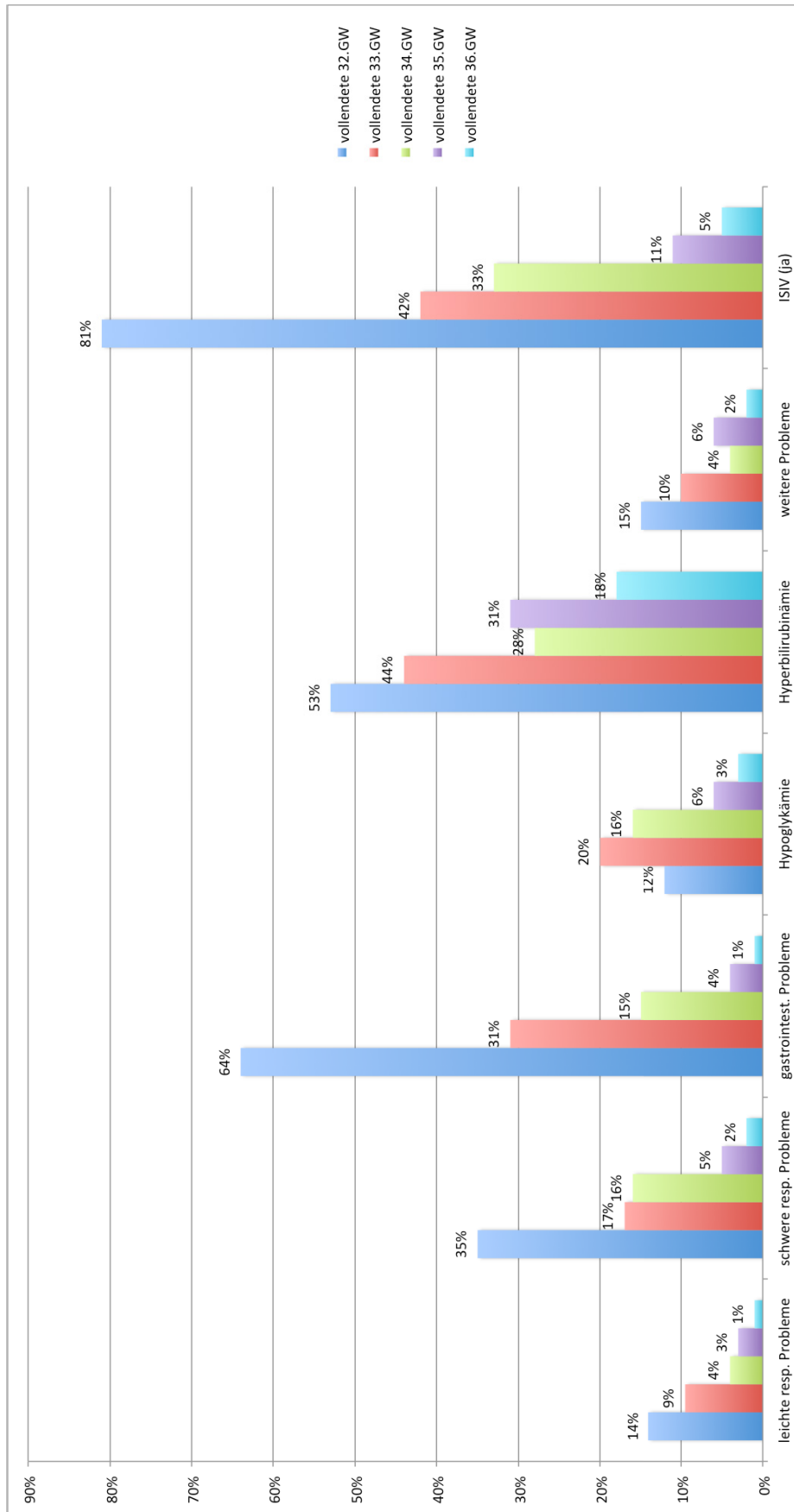


Diagramm 6: Morbidität in den einzelnen Gestationswochen
 Abkürzungen: resp., respiratorisch; gastrointest.,
 gastrointestinale; ISIV, intensiv.

3.2 Exploratorische Analyse

Die Analyse der Daten mit der schrittweisen logistischen Regression nach Wald ergab für jede der acht Morbiditäten bzw. Morbiditätsgruppen einen signifikanten Zusammenhang mit der vollendeten Gestationswoche ($p < 0,05$). Je niedriger die vollendete Gestationswoche war, desto höher war die Anzahl an PatientInnen mit entsprechender Morbidität.

Alle Kovariaten, deren Analyse einen signifikanten Einfluss auf den jeweiligen Zielparameter ergab, sind in den *Tabellen 12 und 13* dargestellt.

Zusammenfassend wurden unabhängig von der Gestationswoche folgende Assoziationen mütterlicher oder perinataler Risikofaktoren mit Morbidität identifiziert:

Kinder mit durchgeführter Lungenreifungsinduktion hatten häufiger leichte respiratorische Probleme.

Nach PPRM traten weniger häufig, nach einer komplizierten Schwangerschaft und bei dystropen Kindern jedoch häufiger gastrointestinale Probleme auf.

Bei dystropen Kindern konnte häufiger eine Hypoglykämie festgestellt werden.

Nach einer komplizierten Schwangerschaft und einer Mehrlingsschwangerschaft war bei Frühgeborenen weniger häufig eine Phototherapie wegen Hyperbilirubinämie erforderlich; nach PPRM und bei Kindern männlichen Geschlechts häufiger. 25% der Kinder weiblichen Geschlechts und 33% der Kinder männlichen Geschlechts benötigten eine Phototherapie.

Mehrlinge hatten seltener weitere relevante Probleme, jedoch, wie auch dystrophe Kinder, einen längeren Krankenhausaufenthalt zu verzeichnen.

Längere Intensivstationsaufenthalte waren nach einer komplizierten Schwangerschaft, Hypertonie während der Schwangerschaft und nicht durchgeführter Lungenreifungsinduktion erforderlich.

Das mütterliche Alter war bei allen GW etwa gleich verteilt (*Diagramm 7*) und hatte keinen Einfluss auf die Morbidität. Gestationsdiabetes hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf die Morbidität; beeinflusste tendenziell jedoch den Zielparameter Hypoglykämie ($p = 0,052$; Regressionskoeffizient = 0,75).

Tabelle 12: Zielparameter 1-6 und Kovariaten mit Signifikanz

Kovariaten	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall	p- Wert
Leichte respiratorische Probleme			
Vollendete Gestationswochen	-0,84	0,318 – 0,588	<0,001
Lungenreifungsinduktion	-0,82	0,198 – 0,986	0,046
Schwere respiratorische Probleme			
Vollendete Gestationswochen	-0,87	0,335 – 0,519	<0,001
Gastrointestinale Probleme			
Vollendete Gestationswochen	-1,49	0,172 – 0,295	<0,001
PPROM	-0,74	0,275 – 0,827	0,008
Dystrophie	1,58	2,564 – 9,251	<0,001
Komplizierte Schwangerschaft	0,9	1,228 – 4,932	0,011
Hypoglykämie			
Vollendete Gestationswochen	-0,55	0,476 – 0,724	<0,001
Dystrophie	0,74	1,160 – 3,770	0,014
Hyperbilirubinämie mit Phototherapie			
Vollendete Gestationswochen	-0,47	0,542 – 0,724	<0,001
Mehrlingsgeburt	-0,84	0,299 – 0,618	<0,001
PPROM	0,65	1,371 – 2,65	<0,001
Komplizierte Schwangerschaft	-0,72	0,263 – 0,9	0,022
Geschlecht	0,41	1,098 – 2,074	0,011
Weitere relevante Probleme			
Vollendete Gestationswochen	-0,61	0,415 – 0,718	0,005
Mehrlingsgeburt	-0,84	0,208 – 0,891	<0,001

Tabelle 13: Zielparameter 7-8 und Kovariaten mit Signifikanz

Kovariaten	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Aufenthaltsdauer			
Vollendete Gestationswochen	-5,01	-5,417 – -4,62	<0,001
Mehrlingsgeburt	1,19	0,232 – 2,143	0,015
Dystrophie	5,2	4,044 – 6,35	<0,001
Intensivaufenthaltsdauer			
Vollendete Gestationswochen	-1,07	-1,223 – -0,922	<0,001

Hypertonie in der Schwangerschaft	0,53	0,03 – 1,037	0,038
Lungenreifungsinduktion	-0,44	-0,846 – -0,034	0,034
Komplizierte Schwangerschaft	0,77	0,18 – 1,35	<0,001
Dystrophie	0,66	0,222 – 1,093	0,03

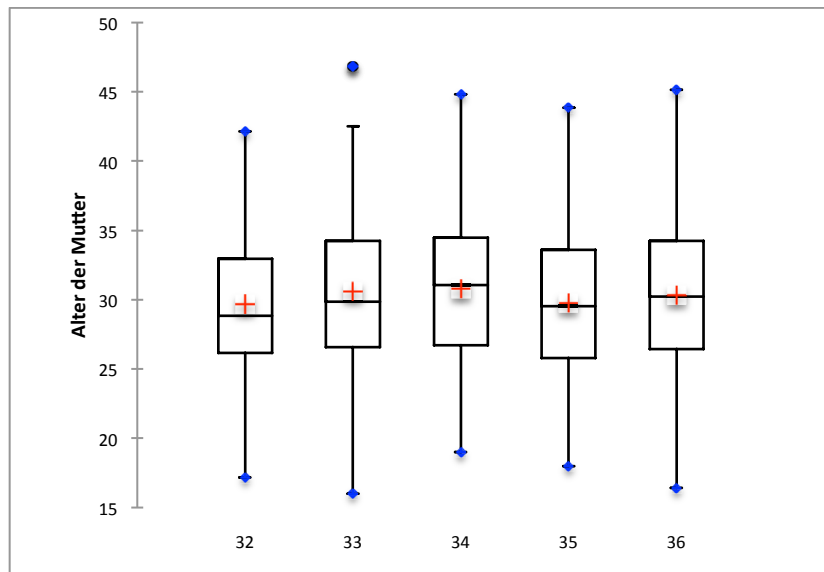


Diagramm 7: Verteilung des mütterlichen Alters in den einzelnen Gestationswochen

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Die aktuelle Arbeit hatte zum Ziel die Morbidität in den einzelnen Gestationswochen der Studienpopulation ($32^{0/7}$ - $36^{6/7}$) darzustellen und den Einfluss des Gestationsalters darauf abzuschätzen.

Die Hauptegebnisse der Arbeit waren, dass ein niedrigeres Gestationsalter einen unabhängigen Risikofaktor sowohl für erhöhte neonatale Morbidität, als auch längeren Krankenhauserstufenthalt und längeren Aufenthalt auf der Intensivstation darstellt. Weiters konnten mütterliche und perinatale Risikofaktoren mit Einfluss auf die Morbidität gefunden werden: Es ergaben sich Assoziationen nach durchgeführter Lungenreifungsinduktion, PPRM, komplizierter Schwangerschaft, Dystrophie, Mehrlingsschwangerschaft, Hypertonie während der Schwangerschaft und bei männlichem Geschlecht mit einer oder mehreren, allerdings nie mit allen untersuchten Morbiditätsgruppen. Es konnten somit alle Hypothesen der Arbeit bestätigt werden.

In der Literatur sind Daten bezüglich Morbidität von Frühgeborenen bezogen auf einzelne Gestationswochen ($32^{0/7}$ - $36^{6/7}$) limitiert. Bisherige Studien verglichen häufig das neonatale Outcome später Frühgeborener mit Reifgeborenen.^{11,41,43,171,172} Die Unterschiede zwischen Frühgeborenen einzelner Gestationswochen in Hinsicht auf die Morbidität und Mortalität lassen jedoch darauf schließen, dass späte Frühgeborene nicht als homogene Gruppe betrachtet werden sollten¹⁷³, weshalb sich unsere Arbeit darauf konzentrierte, die Unterschiede zwischen den einzelnen Wochen darzustellen.

Khashu et al.⁴³, die späte Frühgeborene mit Reifgeborenen verglichen, führen den fehlenden Vergleich der einzelnen Wochen sogar unter ihren Limitationen an und schreiben, es wäre informativer gewesen, die GW untereinander zu vergleichen.

Zu unserer Arbeit gibt es auch aufgrund der Studienpopulation, für die moderately preterm infants (mäßig unreife Frühgeborene; $32+0$ bis $36+6$ GW), gewählt wurden, kaum vergleichbare Publikationen, da bisherige Studien^{37,174,175,176,177,178} meist die Morbidität so

genannter late-preterm infants (späte Frühgeborene; 34+0 bis 36+6 GW) beurteilten, mit der Begründung, dass ein Geburtsalter von 34+0 als Meilenstein in der pränatalen Entwicklung angesehen wird und darüber hinaus geburtshilfliche Interventionen zur Verzögerung der Geburt nur noch selten zu Anwendung kommen.⁸

Eine dänische Studie etwa beschrieb zwischen 1995 und 2004 einen Anstieg mäßig unreifer Frühgeborener von 21,8%.¹⁷⁹ Trotzdem Frühgeborene ab 32+0 GW den Großteil aller Frühgeborenen darstellen¹⁸⁰, konzentrierte sich die Mehrzahl bisheriger Studien auf Frühgeborene unter 32+0 GW.¹⁷¹

Die Ergebnisse einer Studie von Bastek et al.¹⁸¹ widersprechen der gängigen Ansicht, die Vollendung der 34. GW als Meilenstein der Entwicklung anzusehen. Die AutorInnen beschrieben das Risiko für ein ungünstiges neonatales Outcome für Kinder, welche mit einem Gestationsalter zwischen 34+0 und 34+6 GW geboren wurden, ähnlich hoch jenem von Kindern, die mit einem Gestationsalter zwischen 32+0 und 33+6 GW geboren wurden.

Kamath et al.¹⁷⁷ weisen jedoch darauf hin, dass Studien, die Frühgeborene <34 GW inkludieren, möglicherweise Morbiditätsraten der Studienpopulation überschätzen, da Kinder, die <34 GW geboren werden, bereits routinemäßig unabhängig von ihrem Zustand auf eine NICU aufgenommen werden. Eine Überschätzung der Morbiditätsrate kann allerdings nur dann entstehen, wenn Frühgeborene als homogene Gruppe mit Reifgeborenen verglichen werden, was in unserer Arbeit, wie bereits beschrieben, nicht geschehen ist.

Beim Vergleich unterschiedlicher Populationen und Länder muss beachtet werden, dass regionale Variationen häufig sind. Es konnten große Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit einzelner Behandlungen und Eingriffe zwischen Krankenhäusern, die sich alle in den USA befanden, in der Studie von Escobar¹²⁹ festgestellt werden. Vermutlich gibt es auch Variationen innerhalb Österreichs.

Auch der Anstieg an Frühgeborenen ist in unterschiedlichen Ländern nicht immer vergleichbar. So sind in den USA¹⁸² und in der Schweiz¹⁸³ die späten Frühgeborenen die am meisten wachsende Gruppe an Frühgeborenen, während in Dänemark die extremen Frühgeborenen (<27 GW) die am meisten wachsende Gruppe darstellen.¹⁷⁹ In Österreich lag die Frühgeborenenrate in den letzten 10 Jahren etwa gleichbleibend bei 10% aller Geburten,

davon waren mäßig unreife Frühgeborene die größte Gruppe mit einem Anteil von über 80%.¹⁸⁴

Im Allgemeinen hat die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit innerhalb der letzten 20 Jahre zugenommen.³⁷ Verschiedene Ursachen dürften als Grund anzuführen sein: Zunahme der Reproduktionsmedizin, des mütterlichen Alters bei Schwangerschaftseintritt, der Mehrlingsschwangerschaften, der Schwangerschaften mit Risiko und der Kaiserschnitttrate.¹⁷⁶

4.2 Einfluss des Gestationsalters auf die Morbidität

In der aktuellen Arbeit hatten Kinder einer niedrigeren Gestationswoche häufiger Morbiditäten zu verzeichnen als Kinder einer darüber liegenden Gestationswoche (*Diagramm 2*).

Auf ein ähnliches Ergebnis kamen Bastek et al.¹⁸¹, die in ihrer Studie eine Reduktion eines ungünstigen Outcomes um 23% mit jeder höheren Gestationswoche zwischen 32 und 39 GW beschrieben. Melamed et al.¹⁷⁴ stellten einen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Gestationsalter und neonataler Morbidität mit einem Tiefststand an Morbidität bei 39 GW fest. Shapiro-Mendoza et al.¹⁷⁵ beschrieben einen Anstieg des Risikos für neonatale Morbiditäten um das Zweifache mit jeder früheren Gestationswoche, begonnen bei 38+6 bis 34+0 GW. In der Gesamtstudienpopulation (34+0 bis 36+6) dieser Studie hatten 22% der Kinder Morbiditäten während ihres Krankenhauseraufenthalts zu verzeichnen. Die Morbidität in den einzelnen Wochen war bei Shapiro-Mendoza et al.¹⁷⁵ geringer (52%, 26% und 12% der Kinder von 34⁰⁻⁷, 35⁰⁻⁷ und 36⁰⁻⁷ GW) als in unserer Studienpopulation. Dies ist dadurch zu erklären, dass Shapiro-Mendoza et al.¹⁷⁵ Morbidität anders definierten: Dass ein Kind klassifiziert wurde, eine Morbidität zu haben, musste eines von drei Krankheitskriterien erfüllt sein. Auch bei McIntire et al.⁴⁰, wo Kinder mit respiratorischen Problemen, IVH, NEC, Sepsis und Hyperbilirubinämie und Kinder, die während der ersten 28 Lebenstage verstarben, als krank gewertet wurden, waren die Anteile von kranken Kindern deutlich geringer (34%, 24% und 17% der Kinder von 34⁰⁻⁷, 35⁰⁻⁷ und 36⁰⁻⁷ GW). Eine mögliche Erklärung für die höhere Morbidität in unserer Arbeit könnte das Miteinbeziehen der

parenteralen Ernährung in eine Morbiditätsgruppe sein, die, besonders bis 34+6 GW, häufig erforderlich war.

Auf eine deutlich höhere Gesamtmorbidität verglichen mit unseren Ergebnissen kamen Pulver et al.¹⁸⁵, deren Definitionen für Morbidität gut mit unseren vergleichbar waren; lediglich die Fütterung über eine nasale Sonde und Hypothermie wurden bei Pulver noch zusätzlich als Krankheitsfaktoren gewertet. 83% der Kinder von 34⁰⁻⁷ GW, 75% der Kinder von 35⁰⁻⁷ GW und 48% der Kinder von 36⁰⁻⁷ GW hatten mindestens eine medizinische Intervention oder Kondition zu verzeichnen.

Wang et al.⁴¹ beschrieben gleiche mediane Apgar-Werte nach einer und fünf Minuten zwischen späten Frühgeborenen und Reifgeborenen (Apgar1: 8; Apgar5: 9). In unserer Studie waren die Apgar-Werte zwischen den einzelnen GW sehr ähnlich: Der Median des Apgar 1-Wertes lag bei 8 (32+0 bis 33+6 GW) oder 9 (34+0 bis 36+6 GW) und des Apgar 5-Wertes bei 9 (32+0 bis 34+6 GW) oder 10 (35+0 bis 36+6 GW). Bei beiden Studien gab es keine PatientInnen mit einem Apgar 5-Wert < 3. Bei unserer Studie lag der niedrigste Apgar 5-Wert trotz einer jüngeren Studienpopulation bei 4. Im Gegensatz dazu hatten in der Studie von McIntire et al.⁴⁰ 1,2% der späten Frühgeborenen Apgar 5-Werte unter 3.

Die Medianwerte der Aufenthaltsdauer für Kinder unserer Arbeit, die nach 34, 35 oder 36 GW geboren wurden, lagen bei 9, 5 und 4 Tagen und waren vergleichbar mit den Ergebnissen von Vachharajani et al.¹⁸⁶, in deren Studie die mediane Aufenthaltsdauer bei 11, 6 und 4 Tagen lag.

Einige schwerwiegende Morbiditäten wie IVH Grad III bis IV, NEC oder ROP waren in unserer Studienkohorte sehr selten (<1,5%); ebenso wie in anderen Studien^{40,186,187}.

4.2.1 Respiratorische Morbidität

Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 32+0 und 36+6 wurde für lange Zeit ein geringes Risiko für respiratorische Probleme zugeschrieben; das Risiko ist jedoch ähnlicher dem Frühgeborener <32 GW als dem Reifgeborener, postulierten Colin et al.³⁶ Sogar Frühgeborene ohne klinische Lungenerkrankungen mit einem Gestationsalter von 30⁰⁻⁷ bis 34⁰⁻⁷ GW haben eine veränderte Lungenfunktion während ihrer gesamten Kindheit.^{188,189}

Eine andere Konsequenz veränderter Lungenfunktion Frühgeborener ist deren vermehrte Vulnerabilität gegenüber RSV Infektionen. RSV Hospitalisationen von „gesunden“

Frühgeborenen (32+0 bis 35+6 GW) sind mit einem signifikanten Anstieg der Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert.¹⁹⁰

Im Gegensatz zu Frühgeborenen <32 GW nahm die Rate von RDS bei Frühgeborenen von 33 bis 36 GW in bestimmten Regionen in den USA und in Kanada im Zeitraum 1990 bis 2002 nicht ab.¹⁹¹ Josephs fordert eine konsequente Lungenreifungsinduktion für Schwangerschaften von 33 bis 34 GW und diskutiert weiter in seiner Arbeit die Frage der Erweiterung der Lungenreifungsinduktion auf 35 bis 36 GW aufgrund der auch in diesen GW festzustellenden erhöhten respiratorischen Morbidität.^{176,191}

Unsere Studie ergab einen Anteil respiratorischer Morbidität (leicht oder schwer) von 14% der Gesamtstudienpopulation; wobei 49% dieses Anteils in der 32⁰⁻⁷, 27% in der 33⁰⁻⁷, 20% in der 34⁰⁻⁷, 8% in der 35⁰⁻⁷ und 3% in der 36⁰⁻⁷ GW vorkamen.

Hibbard et al.¹⁹² beschrieben ein 40-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines RDS bei Kindern mit einem Geburtstalter von 34 GW, das mit steigendem Gestationsalter bis 38 GW signifikant sank.

Bei 2,3% aller Kinder unserer Studie zwischen 34+0 bis 36+6 GW wurde ein RDS diagnostiziert; dieser Anteil ist etwas geringer verglichen mit der Studie von Hibbard¹⁹² (5,2%). Die Altersverteilung unserer PatientInnen zeigte eine deutliche Gewichtung zugunsten der 32⁰⁻⁷ GW (19%); der Anteil war bereits bei 33⁰⁻⁷ GW deutlich geringer (7%); während bei Hibbard¹⁹² der Anteil von Kindern mit RDS zwischen 34+0 und 36+6 höher war.

Die Ergebnisse bezüglich RDS in der Studie von Altman et al.¹⁹³, deren Studienpopulation jedoch aus Frühgeborenen zwischen 32+0 bis 34+6 bestand, stimmen mit unseren überein.

Auch die Anteile der Kinder, die eine mechanische oder eine nasale CPAP Beatmung erhielten, sowie der Anteil der Kinder, denen Surfactant verabreicht wurde, sind gut mit der Studie von Altman¹⁹³ vergleichbar.

Hibbard et al.¹⁹² berichteten über deutlich mehr Frühgeborene mit Surfactantbedarf (7,4% der 34⁰⁻⁷ GW) im Gegensatz zu 3% in unserer Studie; noch höhere Raten an Surfactant-Therapie wurden von Escobar et al.⁶ und Vachharajani et al.¹⁸⁶ mit 25% bzw. 17% aller Kinder berichtet. Deren Studienpopulation war allerdings deutlich jünger (30+0 bis 34+6). Der Anteil an radiografisch verifizierten RDS lag bei Hibbard¹⁹² zwischen 55% und 65% und erklärt somit den höheren Surfactantbedarf. Der im Gegensatz zu unseren Daten höhere Anteil an Kindern, die mechanisch beatmet wurden, (6,6%, 4,5%, 3% vs. 5%, 1,5%, 0,3% der 34⁰⁻⁷, 35⁰⁻⁷, 36⁰⁻⁷ GW) steht vermutlich ebenfalls damit in Zusammenhang. Auch der Anteil an Kindern,

die mit nasalem CPAP beatmet wurden, war bei Hibbard¹⁹² deutlich höher (18%, 10%, 4% vs. 8,5%, 5%, 3% in der 34⁰⁻⁷, 35⁰⁻⁷ und 36⁰⁻⁷ GW). Da bei 38% der in die Studie von Hibbard¹⁹² eingeschlossenen Frühgeborenen keine Information darüber vorlag, ob eine pränatale Steroidgabe erfolgt war, konnten die Daten, inwieweit eine durchgeführte Lungenreifungsinduktion die respiratorische Morbidität beeinflusste, nicht mit unserer Studie verglichen werden.

Aus dem Vergleich unserer Daten mit Publikationen aus Schweden bzw. den USA ergibt sich die Vermutung, dass das akute Management von neonatalen respiratorischen Störungen in unserer Gestationsgruppe dem schwedischen Vorgehen ähnlicher ist als dem in den USA.¹⁹⁴ Nasaler CPAP wurde an unserer Abteilung großzügig als primäre Atemunterstützung eingesetzt, nicht nur für RDS, sondern auch zur Stabilisierung und Verminderung der Atemarbeit bei anderen pulmonalen Erkrankungen oder neonataler respiratorischer Anpassungsstörung sowohl bei Früh- also auch bei Reifgeborenen.

Die Ergebnisse bezüglich der Anteile an mechanisch beatmeten Kindern von McIntire et al.⁴⁰, deren Studie in den USA durchgeführt wurde, stimmen dagegen mit unseren gut überein (3,3%; 1,7%; 0,8% der 34⁰⁻⁷, 35⁰⁻⁷, 36⁰⁻⁷ GW). In der Studie von McIntire⁴⁰ sind jedoch nur Intubationen dokumentiert, wenn diese innerhalb der ersten 24 Lebensstunden durchgeführt wurden.

4.2.2 Gastrointestinale Morbidität

Da unsere Definition von gastrointestinalen Problemen die parenterale Ernährung inkludierte, war es schwierig Vergleichsstudien zu finden. Parenterale Ernährung wurde kaum in Studien über mäßig unreife Frühgeborene untersucht.

Eine Studie von McCormick et al.¹⁹⁵ schloss nur späte Frühgeborene ein, die auf die NICU aufgenommen wurden. Sie fanden auffällige Unterschiede in der Ernährung. Etwa 17% der Kinder erhielt parenterale Ernährung; diese Zahl entspricht etwa unseren Ergebnissen (14%). Die Anteile der Kinder mit parenteraler Ernährung bei McCormick¹⁹⁵ reichten allerdings von 5% bis 66%.

Es ist fraglich, ob eine erforderliche parenterale Ernährung immer ein Zeichen eines gastrointestinalen Problems darstellt. Parenterale Ernährung ist beispielsweise auch eine wichtige Therapie für mäßig unreife Frühgeborene mit respiratorischen Problemen, wenn

aufgrund der respiratorischen Situation eine suffiziente orale Nahrungsaufnahme nicht gewährleistet ist. Grundsätzlich birgt die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung ein erhöhtes Morbiditätsrisiko, weshalb Kinder mit einem funktionierenden Gastrointestinaltrakt so früh wie möglich enteral ernährt werden sollten.¹⁹⁶

Die Häufigkeit einer NEC war gut vergleichbar mit anderen Studien.^{40,193} NEC war in unserer Studie mit 0,1% (ein Kind) sehr selten; ebenso selten wurde eine NEC bei Altman et al.¹⁹³, trotz einer jüngeren Studienpopulation mit 0,6% und bei McIntire et al.⁴⁰ mit 0,1% beschrieben. Bei Escobar et al.⁶, deren Studienpopulation die selben Gestationswochen beinhaltete wie Altman¹⁹³ (30+0 bis 34+6 GW), hatten 1,9% der Kinder eine NEC zu verzeichnen. Vachharajanis¹⁸⁶ Studienpopulation (n=697) war von der Anzahl der eingeschlossenen Kinder mit unserer Studie vergleichbar; es hatte aber kein Kind eine NEC zu verzeichnen. Bei Vachharajani¹⁸⁶ wurden allerdings nur Kinder mit NEC erfasst, bei denen eine chirurgische Intervention erforderlich war.

4.2.3 Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie trat bei 9% unserer Studienpopulation auf; ein geringerer Anteil als in der Studie von Altman et al.¹⁹³, in der 16% eine Hypoglykämie zu verzeichnen hatten; die Studienpopulation war aber, wie oben bereits erwähnt, nicht exakt vergleichbar. In den vergleichbaren Wochen stimmten die Anteile der Frühgeborenen mit Hypoglykämie gut überein. Hypoglykämien waren sowohl in unserer Studie als auch in jener von Altman¹⁹³ die Morbidität, die in ihrer Häufigkeit nicht konstant zwischen niedrigstem und höchsten Gestationsalter sank. Altman et al.¹⁹³ hatten mit 17% einen höheren Anteil an Hypoglykämien in der 33. und 34. GW beobachtet; wogegen in unserer Arbeit der Anteil an Hypoglykämien bei Kindern von 33⁰⁻⁷ GW am höchsten (20%) war.

In unserer Studienpopulation wurde routinemäßig bei allen Frühgeborenen der Blutglukosespiegel innerhalb der ersten und dritten Lebensstunde bestimmt. Zwei Möglichkeiten können zudem nicht ausgeschlossen werden:

- (1) dass das Hypoglykämie-Screening bei unreiferen Kindern zeitlich früher durchgeführt wurde.

- (2) dass die unreiferen Frühgeborenen häufiger unverzüglich Glukoseinfusionen unabhängig vom Blutzuckerwert erhielten.

Sowohl der Zeitpunkt der Durchführung des Screenings, als auch die Tatsache, dass bei den jüngeren Kindern Glukoseinfusionen verabreicht wurden könnte dieses unerwartete Ergebnis von häufigeren Hypoglykämien bei älteren Frühgeborenen beeinflusst haben. Gestationsdiabetes als Einflussfaktor wurde untersucht und konnte ausgeschlossen werden, da die Präsenz von Gestationsdiabetes nur tendenziell den Zielparamter Hypoglykämie beeinflusste ($p=0,052$).

In der Studie von Melamed et al.¹⁷⁴ mit einer älteren Studienpopulation (34+0 bis 36+6) lag der Anteil an Kindern mit Hypoglykämien darunter und war mit steigender Gestationswoche abnehmend (11% bei 34⁰⁻⁷ GW, 6% bei 35⁰⁻⁷ und 6% bei 36⁰⁻⁷ GW).

4.2.4 Hyperbilirubinämie

Eine Phototherapie bei Hyperbilirubinämie ist die häufigste durchgeführte Behandlung bei Neugeborenen und die häufigste Ursache für die Wiederaufnahme in die Klinik nach der Entlassung innerhalb der ersten Lebenswoche.¹⁷⁶ Das Risiko für eine Erhöhung der Bilirubinkonzentration >20 mg/dl ist für späte Frühgeborene im Vergleich zu reifen Neugeborenen (0,7%) um den Faktor 8 erhöht (5,2%).¹⁷⁸ Neben dem enterohepatischen Kreislauf und der Wiederaufnahme des Bilirubins sind ein verzögerter Nahrungsaufbau, Flüssigkeitsverlust, niedrigere Albuminbindungskapazität und niedrigere gastrointestinale Motilität dafür verantwortlich, dass der Bilirubinpeak später im Vergleich zu Reifgeborenen, nämlich um den 5. bis 7. Lebenstag stattfindet und der Ikterus länger anhält, wenn ein Teil der Kinder bereits nachhause entlassen worden ist.^{178,197}

In unserer Studie war bei 29% der Studienpopulation eine Phototherapie wegen Hyperbilirubinämie erforderlich. Vergleichbar damit ist der Anteil von Kindern mit Phototherapie bei Sarici et al.¹⁹⁸ (23,5%), deren Studienpopulation jedoch älter war (34+0 bis 36+6 GW). Die AutorInnen beschrieben einen 0,6-fachen Rückgang des Risikos für eine Hyperbilirubinämie bei späten Frühgeborenen mit jeder steigenden Gestationswoche und erklären späte Frühgeborene zu einer Hochrisikogruppe, weil bei einem von vier Kindern eine Phototherapie wegen Hyperbilirubinämie erforderlich war.

Die Anteile von Kindern mit erforderlicher Phototherapie in den einzelnen GW bei Melamed et al.¹⁷⁴ (28% in der 34⁰⁻⁷ GW, 23% in der 35⁰⁻⁷ GW, 13% in der 36⁰⁻⁷ GW) sind mit unserer Arbeit vergleichbar (28% in der 34⁰⁻⁷ GW, 31% in der 35⁰⁻⁷ GW, 18% in der 36⁰⁻⁷ GW). Auffällig in unserer Studie war der höhere Anteil an Kindern mit Phototherapie mit 35⁰⁻⁷ GW im Vergleich zu 34⁰⁻⁷ GW.

Höhere Anteile von Kindern mit Hyperbilirubinämie hatten Altman et al.¹⁹³ mit 66% der Kinder von 32⁰⁻⁷ GW im Vergleich zu 53% in unserer Studie, 60% der Kinder von 33⁰⁻⁷ GW im Vergleich zu 44% und 48% der Kinder von 34⁰⁻⁷ GW im Vergleich zu 28%. Altman et al.¹⁹³ inkludierten, wie in der aktuellen Arbeit, Hyperbilirubinämie ebenfalls nur, wenn eine Phototherapie erforderlich war. Nach welchen Kriterien eine Phototherapie verordnet wurde, geht allerdings aus deren Studie nicht hervor. Die Vermutung liegt deshalb nahe, dass die doch sehr deutlichen Unterschiede in der Häufigkeit der Diagnose Hyperbilirubinämie durch unterschiedliche Indikationskriterien für eine Phototherapie erklärt werden können.

McIntire et al.⁴⁰ kamen im Gegensatz zu Altman¹⁹³ auf deutlich niedrigere Anteile von Kindern mit Hyperbilirubinämie (6,1% der 34⁰⁻⁷ GW; 3,5% der 35⁰⁻⁷ GW; 2% der 36⁰⁻⁷ GW). In der Studie wurde erwähnt, dass Phototherapien basierend auf klinischen Kriterien durchgeführt wurden; wie diese klinischen Kriterien definiert waren, wurde jedoch nicht beschrieben. Eine Erklärung für die seltene Durchführung von Phototherapien bei McIntire et al.⁴⁰ könnte die klinische Unterschätzung des Schweregrades der Hyperbilirubinämie sein.

4.2.5 Weitere relevante Probleme

Weitere relevante Probleme, wie IVH oder andere zerebrale Geschehen, traten sowohl in unserer Studie als auch in anderen sehr selten auf. Der Anteil von Kindern mit IVH (1%) ist vergleichbar mit den Raten anderer Studienberichte (Altman et al.¹⁹³, 2,1%; McIntire et al.⁴⁰, 0,5%; Escobar et al.¹²⁹, 0,6% und Gladstone et al.¹⁸⁷, 1%).

Ebenfalls 1% der Kinder hatten eine ROP zu verzeichnen. In der Studie von Altman¹⁹³ wurde über einen Anteil von 0,4% und bei Escobar¹²⁹ sowie bei Gladstone¹⁸⁷ von 0% berichtet.

Der 5%ige Anteil von Kindern mit weiteren relevanten Problemen kommt in unserer Studie hauptsächlich durch bakterielle Infektionen vom Früh- bzw. Spättyp zustande. Verglichen mit Termingeborenen und extrem unreifen Frühgeborenen, liegt die immunologische Reife von

mäßig unreifen und späten Frühgeborenen irgendwo dazwischen.¹⁹⁹ Laut Medoff-Cooper et al.²⁰⁰ haben etwa 37% der späten Frühgeborenen Symptome, die dazu führen, eine Sepsis-Evaluation durchzuführen, wogegen Reifgeborene nur etwa in 13% der Fälle solche Symptome aufweisen. In unserer Studie wurde bei 26% der Kinder eine Sepsis-Evaluation (Blutkultur-Untersuchung) durchgeführt. In einer Studie von Melamed et al.¹⁷⁴ hatten 1,2% der Kinder infektiöse Komplikationen, wobei nur Kinder mit einer mittels Blutkultur nachgewiesenen Sepsis, Meningitis und Pneumonie dieser Morbiditätsgruppe zugeordnet wurden; wir inkludierten alle Kinder mit erhöhten Entzündungsparametern (laboratory confirmed bacterial infection) bzw. klinischen Infektzeichen (clinically suspected bacterial infection).

Acht Prozent der Studienpopulation erhielten eine antibiotische Therapie; ein deutlich höherer Anteil verglichen mit Kamath et al.¹⁷⁷ (2,6%), deren Studienpopulation jedoch eine andere war (34+0 bis 36+6 GW). Die Untersuchungen von Altman¹⁹³ ergaben deutlich höhere Infektionsraten (etwa 13% der Kinder von 32+0 bis 34+6 GW).

Die Diagnose PDA war mit 0,5% gut vergleichbar mit den Angaben von Altman (0,9%).¹⁹³

4.2.6 Intensivmedizinische Behandlung

Späte Frühgeborene repräsentieren in den USA jedes Jahr etwa 33% aller NICU-Aufnahmen.¹⁷⁸ An der LFKK Linz stellte die Studienpopulation etwa 16% aller NICU-Aufnahmen dar.

Angus et al.²⁰¹ beschrieben einen 50%igen Bedarf an intensivmedizinischer Behandlung für Frühgeborene von 34⁰⁻⁷ GW. Diese Zahl entspricht in unserer Studienpopulation eher den Intensivaufnahmen der Kinder von 33⁰⁻⁷ GW (42%). Deutlich weniger unserer Kinder von 34 GW wurden auf die NICU aufgenommen (33%). Die Anzahl an NICU-Aufnahmen in beiden höheren GW (11 % der 35⁰⁻⁷ und 5 % der 36⁰⁻⁷ GW) stimmt wiederum mit den Ergebnissen von Angus²⁰¹ in etwa überein (15 % der 35⁰⁻⁷ und 8 % der 36⁰⁻⁷ GW). In einer Studie von Bailey et al.²⁰² waren die Aufnahmeraten auf die NICU mit 50% der Frühgeborenen von 34 GW, 30% der Frühgeborenen von 35 GW und 20% der Frühgeborenen von 36 GW bedeutend höher als in der Studienpopulation unserer Arbeit. Auch Escobar et al.¹²⁹ beschrieben deutlich höhere NICU-Aufnahmeraten zwischen 34+0 und 36+6 GW (88%, 54%, 25%). Eine Erklärung dafür könnten unterschiedliche Aufnahmekriterien sein. Alle Kinder <34

GW wurden in den Kliniken der zitierten Studien auf die NICU aufgenommen; im Gegensatz dazu werden an der LFKK Linz routinemäßig nur Kinder <32 GW primär auf der Intensivstation aufgenommen. Bei älteren Frühgeborenen entscheidet der klinische Zustand nach der Geburt unabhängig vom Gestationsalter über deren Aufnahme auf die NICU.

4.2.7 Mortalität

Die Mortalitätsrate für Frühgeborene zwischen 32+0 und 36+6 GW stieg in den USA zwischen 2001 und 2002 von 8,9 pro 100 000 Lebendgeborenen auf 9,2 an.²⁰³

In unserer Studienpopulation war kein Kind während des Krankenhauserstaufenthaltes verstorben. Da es sich im Vergleich zu anderen Studien um eine relativ kleine Kohorte handelte, ist eine Mortalitätsaussage nicht möglich.

Die Studie von Altman et al.¹⁹³ zeigte eine Mortalität während des Krankenhauserstaufenthalts von 1,1% (Studienpopulation n=6674). Tomashek et al.¹¹ beschrieben eine drei Mal höhere Mortalität für späte Frühgeborene vor dem ersten Geburtstag und eine sechs Mal höhere Mortalität in der ersten Lebenswoche im Vergleich zu Reifgeborenen. In der Studie von Tomashek¹¹ waren jedoch Kinder mit Malformationen nicht ausgeschlossen worden; 57% aller Todesfälle unter späten Frühgeborenen waren durch congenitale Malformationen verursacht worden, die in vielen Fällen Grund für die Frühgeburt waren.

4.3 Einfluss mütterlicher oder perinataler Risikofaktoren auf die Morbidität

Die Morbidität von Frühgeborenen wird nicht nur von deren Gestationsalter beeinflusst, sondern auch von mütterlichen und perinatalen Risikofaktoren.

Nach Laughon et al.¹⁸ variiert die Inzidenz neonataler Morbiditäten je nach „Wegbereiter“ der Frühgeburt (spontane Frühgeburt, PPRM, mütterliche oder fetale Indikationen). Die Unterschiede neonatalen Outcomes, je nach Ursache für die Frühgeburt, würden darauf hindeuten, dass die zugrunde liegende Pathologie für den Grund einer Frühgeburt ein wichtiger determinierender Faktor in der neonatalen Morbidität sei.

Tomashek et al.¹¹ beschrieben für späte Frühgeborene ein 10-fach erhöhtes Risiko für Mortalität in der frühen neonatalen Periode gegenüber Reifgeborenen als Resultat mütterlicher Schwangerschaftskomplikationen (vorzeitige Zervixöffnung, PPROM, Mehrlingsschwangerschaft). Melamed et al.¹⁷⁴ zählten Sectio caesarea, männliches Geschlecht und Parität als unabhängige Risikofaktoren für ein ungünstiges neonatales Outcome auf. Es wird in deren Studie auch darauf hingewiesen, dass der Großteil neonataler Morbidität später Frühgeborener mehr auf Schwangerschaftskomplikationen als auf die Frühgeburtlichkeit selbst zurückzuführen sei, weshalb nur „low-risk“ Schwangerschaften mit spontanem Geburtsbeginn in die Studie eingeschlossen wurden.

Bereits in einigen bisherigen Studien ergab sich eine Assoziation zwischen dem männlichen Geschlecht und einem erhöhten Risiko für neonatale Morbidität; es wurden erhöhte Risiken für respiratorische Morbidität²⁰⁴, Hyperbilirubinämie¹³³ und Aufnahme auf die NICU²⁰⁵ für das männliche Geschlecht festgestellt. Der Grund für diese Assoziationen ist unklar; allerdings könnten das höhere Geburtsgewicht und unterschiedliche Hormonprofile mögliche Erklärungen sein.²⁰⁶ Wir fanden lediglich, dass das männliche Geschlecht ein höheres Risiko einer Hyperbilirubinämie mit Phototherapiebedarf besaß. Mindestens eine Morbidität hatten 48% aller männlichen im Vergleich zu 44% aller weiblichen Frühgeborenen zu verzeichnen. Bei Shapiro-Mendoza et al.²⁰⁷ war ebenfalls ein leichter Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellbar; insgesamt war die Morbidität allerdings deutlich geringer (6,3% bei männlichen und 5,8% bei weiblichen Frühgeborenen). Die Einschlusskriterien unterschieden sich von denen unserer Arbeit allerdings ganz wesentlich: Frühgeborene zwischen 34+0 und 36+6 GW wurden eingeschlossen, wenn deren Krankenhausaufenthalt kürzer als 4 Nächte war, ihr Geburtsgewicht mehr als 2000 g betrug und sie keine signifikanten Gesundheitsprobleme hatten oder medizinischer Behandlungen bedurften. Trotz der unterschiedlichen Studienpopulation und dem Einschluss von ausschließlich „healthy“ Frühgeborenen sind die großen Differenzen in der Morbidität dennoch erstaunlich.

Shapiro-Mendoza et al.²⁰⁷ fanden Geburtskomplikationen, Stillen, Primipara und die ethnische Herkunft der Mutter als signifikante Prädiktoren für neonatale Morbidität und in einer anderen Studie¹⁷⁵ mütterliche Schwangerschaftskomplikationen wie Hypertonie, Diabetes, antepartale Blutungen, mütterliche Lungen-, Nieren- und Herzerkrankungen und Infektion als verstärkende Faktoren des Risikos für das Auftreten neonataler Morbiditäten.

Dennoch war das jüngere Gestationsalter der stärkste Risikofaktor für Morbidität. Eine Kombination zwischen niedrigerem Gestationsalter bei Geburt und mütterlichen Schwangerschaftskomplikationen (antepartalen Blutungen und Hypertonie in der Schwangerschaft) ergab in der Studie von Shapiro-Mendoza¹⁷⁵ das höchste Risiko für neonatale Morbidität. Die AutorInnen erklärten dieses Zusammentreffen mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt bei Frauen mit chronischen Erkrankungen. Medikamente, die von chronisch erkrankten Schwangeren eingenommen wurden, beeinflussten vermutlich noch zusätzlich das Outcome dieser Kinder.

Nach einer komplizierten Schwangerschaft, die Oligohydramnion, pränatale Blutungen (Plazenta praevia, vorzeitige Plazentalösung) und relevante Erkrankungen der Mutter beinhaltete, konnten wir gehäuft gastrointestinale Probleme beobachten, wie das auch die diesbezügliche Literatur bestätigt.¹⁷⁵ Ferner waren bei Kindern nach einer komplizierten Schwangerschaft weniger häufig Phototherapien erforderlich. Dieser Zusammenhang erscheint uns ein zufälliger zu sein; es gibt bis dato keine solchen Beschreibungen in der Literatur.

In unserer Studie hatten Kinder nach PPROM weniger häufig gastrointestinale Probleme zu verzeichnen. Auch diese Assoziation scheint eher zufällig zu sein. Auch für die Beobachtung, dass PPROM signifikant mit einer Phototherapie bedürftigen Hyperbilirubinämie assoziiert war, haben wir keine gute Erklärung. Eventuell spielen die mit PPROM assoziierten Infektionen²⁰⁸ mit einer dadurch verstärkten Hämolyse beim Frühgeborenen eine Rolle.

Eine pränatale Verabreichung von Steroiden ist mit geringeren respiratorischen Komplikationen unter späten Frühgeborenen assoziiert.²⁰⁹ In unserer Studie hatten 37% der Kinder eine Lungenreifungsinduktion verabreicht bekommen. Es war kein Einfluss auf die respiratorischen Probleme feststellbar. Kinder ohne Lungenreifungsinduktion hatten allerdings längere Intensivaufenthalte zu verzeichnen. Bei Altman et al.¹⁹³ wurde bei 38% der Kinder eine Lungenreifungsinduktion durchgeführt; jedoch untersuchten sie nicht den Einfluss auf das Auftreten von respiratorischen Problemen.

In den USA waren 61% der frühgeborenen Mehrlinge und 73% der frühgeborenen Einlinge späte Frühgeborene. Der prozentuelle Unterschied reflektiert die höhere Wahrscheinlichkeit für eine Geburt <34 GW bei Mehrlingsschwangerschaften.²¹⁰ Mehrlingsschwangerschaften sind mit verschiedenen, von der Frühgeburtlichkeit unabhängigen, fetalen und mütterlichen

Komplikationen, wie fetofetales Transfusionssyndrom, IUGR und Präeklampsie, assoziiert.^{211,212}

McIntire et al.⁴⁰ schlossen Mehrlinge aus ihrer Studie aus, da sich die vom Gestationsalter abhängige Mortalität und Morbidität bei Zwillingen signifikant von Einlingen unterscheiden würde. Dimitriou et al.¹⁹⁷ beschrieben ebenfalls Mehrlingsgeburt als unabhängigen Risikofaktor für neonatale Morbiditäten. Bei Dimitriou¹⁹⁷ hatten Mehrlinge ein 3,7-fach erhöhtes Risiko für neonatale Morbiditäten.

In unserer Studie hatte eine Mehrlingsgeburt einen signifikanten Einfluss auf die Aufenthaltsdauer, die bei Mehrlingen länger war als bei Einlingen und Mehrlinge hatten häufiger „weitere relevante Probleme“. Hyperbilirubinämie mit Bedarf einer Phototherapie, wurde bei Mehrlingen weniger häufig beobachtet, wofür wir keine schlüssige Erklärung geben können.

Melamed et al.¹⁷⁴ fanden, dass ab einem Gestationsalter von mehr als 34 GW das Geburtsgewicht im Gegensatz zum Gestationsalter kaum mit dem neonatalen Outcome korreliert. Raju et al.⁹ wiesen in einer Zusammenfassung eines Workshops, mit dem Ziel die Behandlung und das Outcome später Frühgeborener zu verbessern, darauf hin, dass nicht nur das Geburtsgewicht, sondern auch das Gestationsalter ausschlaggebend für das Morbiditätsrisiko eines Frühgeborenen sein soll. Auch die Studie von Escobar et al.⁶ spricht dafür, dass das Geburtsgewicht einen geringen bis keinen Einfluss auf das Outcome mäßig unreifer Frühgeborener hat. Ein Geburtsgewicht >2000g schützte Frühgeborene nicht vor dem Risiko für eine Rehospitalisation während der ersten drei Monate nach Krankenhauserstentlassung. Kinder, die wegen des Gewichts als „große Frühgeborene“ eingeschätzt wurden, litten in der Studie von Escobar⁶ dennoch unter erheblichen Morbiditäten.

In unserer Studie hatten dystrophe Kinder häufiger gastrointestinale Probleme, häufiger Hypoglykämien und längere Krankenhausaufenthalte zu verzeichnen. Eine Studie von Dimitriou et al.¹⁹⁷ bestätigte die signifikanten Auswirkungen von Dystrophie auf die neonatale Morbidität. Dystrophe Kinder hatten ein 2,7-fach erhöhtes unabhängiges Risiko für Morbidität während ihres Krankenhauserstaufenthalts verglichen mit eutrophen Kindern.

4.4 Limitationen

Diese retrospektive Studie hat einen niedrigeren Evidence Based Medicine Level als prospektive Analysen. Die Sammlung und Auswertung der Daten wurde jedoch mit großer Sorgfalt durchgeführt: Nach Fertigstellung der Datenbank wurden die Informationen zu jedem einzelnen Kind auf ihre Richtigkeit hin überprüft, trotzdem können einzelne Fehler in der Dokumentation, Sammlung und Auswertung nie vollständig ausgeschlossen werden. Für eine sehr gute klinische Dokumentation spricht allerdings, dass von 100% der eingeschlossenen Kinder alle erforderlichen Daten verfügbar waren.

Weiters limitierend sind, wie in allen Studien, die auf vitalen Statistiken und administrativen Daten beruhen, mögliche Missklassifikationen. Medizinisches Personal hat möglicherweise teilweise mütterliche und neonatale medizinische Konditionen widersprüchlich oder ungenau in den Krankenakten festgehalten, mit deutlichen Auswirkungen auf die ICD-10 Codierung.¹⁷⁵ Möglich ist auch, dass die Codierung der Klinik von Vergütungsrichtlinien beeinflusst wurde. Das könnte zu einer Überschätzung von einzelnen Morbiditäten geführt haben.²¹³ Weil diagnostische Klassifikationen und Codierung von Diagnosen zwischen unterschiedlichen BehandlerInnen variieren und sich von Zeit zu Zeit ändern, könnte auch dadurch eine Fehlklassifikation resultieren.

Unsere Studie fokussierte auf neonatale Morbiditäten im Rahmen des Erstaufenthaltes und es wäre eine Nachfolgestudie, die sich mit dem Langzeit-Outcome dieser Kinder beschäftigt, sicher von Interesse. Bei Escobar et al.⁶ lag die Rehospitalisationsrate der Studienpopulation (30+0 bis 34+6 GW) während der ersten drei Monate nach Entlassung vom Krankenhauserstaufenthalt bei mehr als 11%. Hinsichtlich ihrer schulischen Kompetenzen erreichten Frühgeborene (32+0 bis 36+6 GW) im Vergleich zu Reifgeborenen signifikant niedrigere Testwerte im Lesen und Rechnen und wiesen eine signifikant höhere Rate an Frühfördermaßnahmen bis in das erste Schuljahr auf.²¹⁴ Ferner wurden in der Studie von Chyi²¹⁴ deutliche Entwicklungsunterschiede zwischen den einzelnen Wochen festgestellt.

4.5 Persönlicher Kommentar

Dies ist die erste Studie in Österreich, die Kurzzeitmorbidity von Frühgeborenen dieser Altersklasse untersucht und somit Aufschluss über die Morbidity und in der Folge über den medizinischen Aufwand und den Ressourcenbedarf bei der Behandlung dieser Altersgruppen gibt.

Obwohl mäßig unreife Frühgeborene nach der Geburt oft als „gesund“ angesehen werden können und ihre Apgar-Scores mit denen Reifgeborener vergleichbar sind, muss erkannt werden, dass es sich dennoch um eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für neonatale Morbiditäten handelt, wobei sich das Risiko mit jeder steigenden Gestationswoche vermindert. Unsere Arbeit beschäftigte sich nicht mit der „long-term“ Morbidity und Mortalität; andere Studien weisen allerdings darauf hin, dass beide erhöht sind.^{41,173} GeburtshelferInnen und NeonatologInnen sollten sich auch dieser erhöhten Risiken sowie der Assoziationen verschiedener mütterlicher und perinataler Risikofaktoren mit erhöhtem neonatalen Morbiditätsrisiko bewusst sein.

Mäßig unreife Frühgeborene sollen niemals mit Reifgeborenen verglichen werden, selbst wenn ihr Gestationsalter sich der vollendeten 37. GW nähert. Petrini et al.²¹⁵ diskutierten sogar darüber, ob nicht angedacht werden sollte, die Definition von Frühgeburt bis kleiner 38+6 GW auszudehnen. Ebenso wichtig erscheint es auch Frühgeborene nicht als homogene Gruppe zu betrachten. Jede Woche, die ein Frühgeborenes später geboren wird, verringert sein Morbiditätsrisiko.

4.6 Zusammenfassung

In dieser erstmals in Österreich durchgeführten Studie zur Kurzzeitmorbidity von Frühgeborenen zwischen 32+0 und 36+6 Gestationswochen konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmorbidity mit steigendem Gestationsalter stetig abnahm, dies aber nicht für alle vordefinierten Morbiditäten bzw. Morbiditätsgruppen der Fall war (Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, und weitere relevante Probleme). Am häufigsten traten eine therapiebedürftige Hyperbilirubinämie (29%) gefolgt von respiratorischen (14%) und

gastrointestinalen (14%) Problemen auf. Unter 10 Prozent der Kinder hatten Hypoglykämien und zerebrale Komplikationen waren selten.

Ein Einfluss von mütterlichen und perinatalen Risikofaktoren auf die frühe Morbidität der Frühgeborenen fand sich bei Hypertonie in der Schwangerschaft, komplizierter Schwangerschaft, Mehrlingsschwangerschaft, Lungenreifungsinduktion, PPROM, Dystrophie und männlichem Geschlecht.

Literaturverzeichnis

- ¹Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
- ²Kelly MM. The basics of prematurity. J Pediatr Health Care. 2006 Jul-Aug;20(4):238-44
- ³Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. Clin Perinatol 2008; 35:325-41
- ⁴Shapiro-Mendoza CK. Infants Born Late Preterm: Epidemiology, Trends, and Morbidity Risk. NeoReviews 2009; 10; 287-94
- ⁵Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. JAMA. 2000 Aug 16;284(7):843-9.
- ⁶Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, Eichenwald EC, Richardson DK. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Jul;91(4):F238-44. Epub 2006 Apr 12.
- ⁷Engle WA. Infants Born Late Preterm: Definition, Physiologic and Metabolic Immaturity and Outcomes. NeoReviews 2009; 10; 280-86
- ⁸Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gillstrap LC III, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.855-80.
- ⁹Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):1207-14.
- ¹⁰Raju TN. The problem of late-preterm (near-term) births: a workshop summary. Pediatr Res. 2006 Dec;60(6):775-6. Epub 2006 Oct 25.
- ¹¹Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. J Pediatr. 2007 Nov;151(5):450-6, 456.e1.
- ¹²Speer CP. Grundlagen der Neonatologie in Lentze MJ, Schaub J, Schultze FJ, Spranger J. Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 435
- ¹³Gao W, Paterson J, Carter S, Percival T. Risk factors for preterm and small-for-gestational-age babies: a cohort from the Pacific Islands Families Study. J Paediatr Child Health. 2006;42(12):785-92.

-
- ¹⁴ Peterec SM, Warshaw JB. The Premature Newborn. In: McMillan JA, Feigin RD, De Angelis C, Jones MD. Oski's pediatrics: principles & practice. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2006. p.220-29.
- ¹⁵ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 303-333.
- ¹⁶ Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med. 2000 May 18;342(20):1500-7.
- ¹⁷ Moutquin JM, Milot Roy V, Irion O. Preterm prevention: effectiveness of current strategies. J Soc Obstet Gynecol Can 1996;18:571-88.
- ¹⁸ Laughon SK, Reddy UM, Sun L, Zhang J. Precursors for Late Preterm Birth in Singleton Gestations. Obstet Gynecol. 2010 Nov;116(5):1047-55.
- ¹⁹ Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. Am J Obstet Gynecol. 1990 Jan;162(1):213-8.
- ²⁰ Voigt M, Jorch G, Briesse V, Kwoell G, Borchardt U, Straube S. The combined effect of maternal body mass index and smoking status on perinatal outcomes - an analysis of the german perinatal survey. Z Geburtshilfe Neonatol. 2011 Feb;215(1):23-8.
- ²¹ Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. Acta Obstet Gynaecol Scand 61:157, 1982.
- ²² Jones JM, Sweetnam P, Hibbard BM. The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: A case-control study. Br J Obstet Gynaecol 86:913, 1979.
- ²³ Caspi E, Ronen J, Schreyer P, Goldberg MD. The outcome of pregnancy after gonadotropin therapy. Br J Obstet Gynaecol 83:967, 1976.
- ²⁴ Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST. Clinical environmental predictors of preterm labor. Obstet Gynaecol 81:750, 1993.
- ²⁵ Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. Obstet Gynaecol 80:166, 1992.
- ²⁶ Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2000 Sep;183(3):662-8.
- ²⁷ Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Engl J Med. 1995 Dec 28;333(26):1732-6.

-
- ²⁸ Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000 Feb 24;342(8):534-40.
- ²⁹ Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis*. 1997 Jul;24(6):353-60.
- ³⁰ Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):689-708.
- ³¹ Hewitt BG, Newnham JP. A review of the obstetric and medical complications leading to the delivery of infants of very low birth weight. *Med J Aust* 149:234, 1988.
- ³² Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynaecol* 177:343, 1991.
- ³³ Committee to Study the Prevention of Low Birthweight, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine: Preventing Low Birthweight. Washington DC, National Academy Press, 1985.
- ³⁴ Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 339:313, 1998.
- ³⁵ Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
- ³⁶ Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks' of Gestational Age. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):115-28
- ³⁷ Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. „Late-preterm“ infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007; 120(6):1390-1401.
- ³⁸ Makari D, Groothuis J. Health risks of the late-preterm infant. *Neonatal Today*. 2009; 4(1):1-8.
- ³⁹ Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000; 137(6): 865-870.
- ⁴⁰ McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynaecol*. 2008; 111(1):35-41
- ⁴¹ Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004; 114(2): 372-376.
- ⁴² Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol*. 2005 Apr;25(4):251-7.

-
- ⁴³ Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H. Perinatal Outcomes Associated With Preterm Birth at 33 to 36 Weeks' Gestation: A Population Based Cohort Study. *Pediatrics*. 2009; 123(1): 109-113.
- ⁴⁴ Dani C, Corsini I, Piergentili L, Bertini G, Pratesi S, Rubaltelli FF. Neonatal morbidity in late preterm and term infants in the nursery of a tertiary hospital. *Acta Paediatr*. 2009 Nov;98(11):1841-3.
- ⁴⁵ Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald JA. *Lung Growth and Development*. New York: Marcel Dekker; 1997. p.1.
- ⁴⁶ Burri PH. Development and growth of the human lung. In: Fishman AP, et al. *Handbook of Physiology: The Respiratory System*. Bethesda, MD, American Physiologic Society; 1985. p.1.
- ⁴⁷ Sadler TW. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 10th ed. Stuttgart: Thieme; 2003. p.238-46.
- ⁴⁸ Bancalari E. The Lung. In: RA Polin, WW Fox. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p.1033-37.
- ⁴⁹ Colason JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1333, 1999.
- ⁵⁰ Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, Bohnsack JF, Davis PL, Cho SC, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 159:945, 1999.
- ⁵¹ Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129(4): 607-613.
- ⁵² Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30(1): 34-43.
- ⁵³ Bland RD. Lung epithelial ion transport and fluid movement during the perinatal period. *Am J Physiol* 1990; 259(2 Pt 1): L30-7.
- ⁵⁴ Jain L. Respiratory Morbidity in Late-Preterm Infants: Prevention is Better Than Cure! *Am J Perinatol*. 2008 Feb;25(2):75-8.
- ⁵⁵ Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999; 26(3): 585-99.
- ⁵⁶ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p.1075-92.
- ⁵⁷ Sadler TW. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 10th ed. Stuttgart: Thieme; 2003. p.244.
- ⁵⁸ Engle WA; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):419-32.

-
- ⁵⁹ Lee K, Khoshnood B, Wall SN, Chang Y, Hsieh HL, Singh JK. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatr.* 1999 Apr;134(4):434-40.
- ⁶⁰ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p.1106-16.
- ⁶¹ Office of Medical Applications of Research : *National Institutes -of Health*. Report of the consensus development conference on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 1994:95-3784. February 28, 1994 to March 2, 1994 NIH Pub No.
- ⁶² Staatz G, Honnef D, Piroth W, Radkow T. Pareto-Reihe Radiologie: Kinderradiologie. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2006. p.6.
- ⁶³ Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):700-8.
- ⁶⁴ Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003063.
- ⁶⁵ Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med.* 1993 Mar 25;328(12):861-8.
- ⁶⁶ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p.936-52.
- ⁶⁷ Thorp JA, Jones PG, Clark RH, Knox E, Peabody JL. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Oct;185(4):859-62.
- ⁶⁸ Batton DG, Holtrop P, DeWitte D, Pryce C, Roberts C. Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1994 Oct;125(4):623-5.
- ⁶⁹ de Vries LS, Roelants-van Rijn AM, Rademaker KJ, Van Haastert IC, Beek FJ, Groenendaal F. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Eur J Paediatr Neurol.* 2001;5(4):139-49.
- ⁷⁰ De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr.* 2004 Jun;144(6):815-20.
- ⁷¹ Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001 Jan;107(1):E1.
- ⁷² Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 Mar;86(2):F86-90.

-
- ⁷³ Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F. Diseases of the Fetus and the Newborn: Pathology, imaging and management. 2nd ed. London: Chapman & Hall; 1995. p.430.
- ⁷⁴ Larroche JC. Developmental Pathology of the Neonate. New York: Excerpta Media; 1977.
- ⁷⁵ Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Arch Dis Child 51:651, 1976.
- ⁷⁶ Heibel M, Heber R, Bechinger D, Kornhuber HH. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. Neuroradiology 35:85, 1993.
- ⁷⁷ Pape KE, Wigglesworth JS. Hemorrhage, Ischemia, and the Perinatal Brain. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1979.
- ⁷⁸ Ghazi-Birry MS, Brown WR, Moody DM, Challa VR, Block SM, Reboussin DM. Human germinal matrix: Venous origin of hemorrhage and vascular characteristics. AJNR Am J Neuroradiol 18:219, 1997.
- ⁷⁹ Wigglesworth JS, et al. An integrated model for hemorrhagic and ischemic lesions in the newborn brain. Early Hum Dev 2:179, 1978.
- ⁸⁰ Armstrong D, Goddard J, Schwartz M. Another look at the pathology of intraventricular hemorrhage. In: Lucey J. Syllabus: Ross Symposium on Perinatal Intracranial Hemorrhage. Columbus: Ross Laboratories; 1980.
- ⁸¹ Takashima S, Tanaka K. Microangiography and vascular permeability of the subependymal germinal matrix in the premature infant. Can J Neurol Sci 5:45, 1978.
- ⁸² Rennie JM, Robertson NR. Textbook of Neonatology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p.1258.
- ⁸³ Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular haemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT. AJR Am J Roentgenol 132:631, 1979.
- ⁸⁴ Gould SJ, Howard S, Hope PL, Reynolds EO. Periventricular intraparenchymal cerebral hemorrhage in preterm infants: The role of venous infarction. J Pathol 151:197; 1987.
- ⁸⁵ Takashima S, Mito T, Ando Y. Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. Brain Dev 8;25, 1986.
- ⁸⁶ Stutchfield PR, Cooke RW. Electrolytes and glucose in cerebrospinal fluid of premature infants with intraventricular hemorrhage: Role of potassium in cerebral infarction. Arch Dis Child 64:470, 1989.
- ⁸⁷ Wigglesworth JS, Pape KE. An integrated model for haemorrhagic and ischaemic lesions in the newborn brain. Early Hum Dev. 1978 Jul;2(2):179-99.
- ⁸⁸ Volpe JJ. Neonatal Neurology. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2008.

-
- ⁸⁹ Tauscher MK, Berg D, Brockmann M, Seidenspinner S, Speer CP, Groneck P. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol Neonate*. 2003;83(3):166-70.
- ⁹⁰ DiSalvo D. The correlation between placental pathology and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res*. 1998 Jan;43(1):15-9.
- ⁹¹ Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Mar;277(3):207-12. Epub 2007 Aug 11.
- ⁹² Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr*. 1979 Jan;94(1):118-21.
- ⁹³ Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1985 May 23;312(21):1353-7.
- ⁹⁴ Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002773.
- ⁹⁵ Levene MI, Starte DR. A longitudinal study of post-haemorrhagic ventricular dilatation in the newborn. *Arch Dis Child*. 1981 Dec;56(12):905-10.
- ⁹⁶ Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Jul;87(1):F37-41.
- ⁹⁷ Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;58(12):1726-38.
- ⁹⁸ Papile LA. Neonatal intracranial hemorrhage: Periventricular, intraventricular hemorrhage. In: Pomerance JJ, Richardson CJ (eds). *Neonatology for the Clinician*. Norwalk: Appleton & Lange; 1993. p.425.
- ⁹⁹ Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD000216. DOI: 10.1002/14651858.CD000216.
- ¹⁰⁰ Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding Retinopathy of Prematurity: Update on Pathogenesis. *Neonatology*. 2011; 100(4):343-53.

-
- ¹⁰¹ Pollan C. Retinopathy of prematurity: an eye toward better outcomes. *Neonatal Netw* 2009; 28:93-101.
- ¹⁰² Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98:1628-40.
- ¹⁰³ Milligan DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet*. 1980; 1:896-8.
- ¹⁰⁴ Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007; 10:133-40.
- ¹⁰⁵ Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011; 364:603-15.
- ¹⁰⁶ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p.1375-442.
- ¹⁰⁷ Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 1994; 21:205–218.
- ¹⁰⁸ Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier, 2005; pp. 1123–1133.
- ¹⁰⁹ Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003; 23:278-85.
- ¹¹⁰ Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Neonatology* 2003; 8:449–459.
- ¹¹¹ Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynaecol* 179:1632, 1998.
- ¹¹² Hackbarth S. Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)-Eine Analyse einer Erkrankungsserie in der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover. *Medizinische Hochschule Hannover*; 2004. p.9.
- ¹¹³ Lee JH. An update on necrotizing enterocolitis: pathogenesis and preventive strategies. *Korean J Pediatr* 2011;54(9):368-372.
- ¹¹⁴ Allen A, Bell A, Mantle M, Pearson JP. The structure and physiology of gastrointestinal mucus. *Adv Exp Med Biol* 1982;144:115-33.
- ¹¹⁵ Muresan Z, Paul DL, Goodenough DA. Occludin 1B, a variant of the tight junction protein occludin. *Mol Biol Cell* 2000;11:627-34.
- ¹¹⁶ Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008;63:117-23.

-
- ¹¹⁷ Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011;159:392-7.
- ¹¹⁸ Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, et al. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 2009;3:944-54.
- ¹¹⁹ Caplan MS, Hedlund E, Adler L, Hsueh W. Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol* 1994;14:1017-28.
- ¹²⁰ Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:152-8.
- ¹²¹ Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:83-91.
- ¹²² El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31:183-7.
- ¹²³ Singh R, Visintainer PF, Frantz ID 3rd, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31:176-82.
- ¹²⁴ Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol* 2002;29:23-39.
- ¹²⁵ Watchko JF. Indirect hyperbilirubinemia in the neonate. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds). *Neonatal jaundice. Monographs in clinical pediatrics*. Amsterdam: Harwood Academic; 2000. p. 51-66.
- ¹²⁶ Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101:995-8.
- ¹²⁷ Brown AK, Damus K, Kim MH, et al. Factors relating to readmission of term and near term neonates in the first two weeks of life. Early Discharge Survey Group of Health Professional Advisory Board of the Greater New York Chapter of the March of Dimes. *J Perinat Med* 1999; 27:263-75.
- ¹²⁸ Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24:650-62.
- ¹²⁹ Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, et al. Rehospitalization after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005;90:125-31.
- ¹³⁰ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p.1443-96.

-
- ¹³¹ Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104:1198-203.
- ¹³² Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:89-97.
- ¹³³ Watchko JF. Hyperbilirubinemia and Bilirubin Toxicity in the Late Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2006; 33:839-52.
- ¹³⁴ Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, et al. Neonatal bilirubin production- conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F123-7.
- ¹³⁵ Kawade N, Onish S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J* 1981; 196:257-60.
- ¹³⁶ Takimoto M, Matsuda I. Beta-glucuronidase activity in the stool of newborn infant. *Biol Neonate* 1972; 18:66-70.
- ¹³⁷ Gourly GR. Perinatal bilirubin metabolism. In: Gluckman PD, Heymann MA, editors. *Perinatal and pediatric pathophysiology. A clinical perspective*. Boston: Hodder and Stoughton; 1993. p.437-9.
- ¹³⁸ Ives NK. Gastroenterology: Neonatal jaundice. In: Rennie JM (ed), Robertson NR. *Robertson's Textbook of Neonatology*. 4th ed. Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p.661-74.
- ¹³⁹ Cairns P. Parenteral nutrition. In: Rennie JM (ed), Robertson NR. *Robertson's Textbook of Neonatology*. 4th ed. Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p.325-30.
- ¹⁴⁰ Bell EF, Neidich GA, Cashore WJ, Oh W. Combined effect of radiant warmer and phototherapy on insensible water loss in low-birth-weight infants. *Journal of Pediatrics* 1979; 94:810-13.
- ¹⁴¹ Leitch CA, Denne SC. Energy expenditure in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol*. 2000 Mar;27(1):181-95, vii-viii.
- ¹⁴² Thureen PJ, Phillips RE, Baron KA, DeMarie MP, Hay WW Jr. Direct measurement of the energy expenditure of physical activity in preterm infants. *J Appl Physiol*. 1998 Jul;85(1):223-30.
- ¹⁴³ Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. St Louis: Elsevier Health Sciences; 2010. p.644-51.
- ¹⁴⁴ Chessex P, Zebiche H, Pineault M, Lepage D, Dallaire L. Effect of amino acid composition of parenteral solutions on nitrogen retention and metabolic response in very-low-birth weight infants. *J Pediatr*. 1985 Jan;106(1):111-7.
- ¹⁴⁵ Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr*. 1981 Jul;99(1):115-20.

-
- ¹⁴⁶ Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Dec;45 Suppl 3:S170-4.
- ¹⁴⁷ Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol.* 1986 Jul;251(1 Pt 1):E71-7.
- ¹⁴⁸ Steinbach M, Clark RH, Kelleher AS, Flores C, White R, Chace DH, Spitzer AR; Pediatrix Amino-Acid Study Group. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant. *J Perinatol.* 2008 Feb;28(2):129-35.
- ¹⁴⁹ Steer P, Lupton M, Oteng-Ntim E. Maternal illness in pregnancy. In: Rennie JM (ed), Robertson NR. *Robertson's Textbook of Neonatology.* 4th ed. Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p.184-6.
- ¹⁵⁰ King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 21:B9, 1998.
- ¹⁵¹ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183, 1997.
- ¹⁵² Bundesministerium für Gesundheit [Internet]. Wien: Bundesministerium für Gesundheit. [zitiert 2011 Nov 20]; available from: http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Eltern_und_Kind/Mutter_Kind_Pass#funf/
- ¹⁵³ Herold G. *Innere Medizin 2009: eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Köln: Selbstverlag; 2009. p.888.
- ¹⁵⁴ Abrams RS, Coustan DR. Gestational diabetes update. *Clinical Diabetes* 8:19, 1990.
- ¹⁵⁵ Coustan DR. *Diabetes in Pregnancy in Neonatal and Perinatal Medicine.* St. Louis: Mosby; 1996.
- ¹⁵⁶ Pasui D, McFarland KF. Management of diabetes in pregnancy. *American Family Physician* 55:2731, 1997.
- ¹⁵⁷ Pedersen J, Pedersen LM, Andersen B. Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Diabetes* 23:302, 1974.
- ¹⁵⁸ Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1:252, 1978.
- ¹⁵⁹ Catalano PM, Landon MB, Gabbe SG. *Diabetes Mellitus in Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- ¹⁶⁰ Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21:B79, 1998.
- ¹⁶¹ Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care.* 1998 Aug;21 Suppl 2:B33-42.
- ¹⁶² Redmann CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976; 2:753-6.

-
- ¹⁶³ Williams DJ, de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia. *Intensive Care Medicine* 1997; 23:620-9.
- ¹⁶⁴ Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1982; 142:159-67.
- ¹⁶⁵ Distler W, Riehn A. *Notfälle in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p.78.
- ¹⁶⁶ Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD001449, 2002.
- ¹⁶⁷ Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. 1978; *Ann Surg*, 187: 1-7.
- ¹⁶⁸ Maisels MJ, Watchko JF. Neonatal jaundice [Internet]. Harwood Academic; 2000. Available from: <http://books.google.at/books?id=rkWAAOUIEQoC>.
- ¹⁶⁹ Bundesministerium für Gesundheit [Internet]. Wien: Bundesministerium für Gesundheit. [zitiert 2011 Dec 24]; available from: http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Eltern_und_Kind/Mutter_Kind_Pass
- ¹⁷⁰ Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p.498.
- ¹⁷¹ Santos IS, Matijasevich A, Silveira MF, Sclowitz IK, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008 Jul;22(4):350-9.
- ¹⁷² Kalyoncu O, Aygün C, Cetinoğlu E, Küçüködük S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Jul;23(7):607-12.
- ¹⁷³ Young PC, Glasgow TS, Guest-Warnick G, Stoddard G. Mortality of Late-Preterm (Near-Term) Newborns in Utah. *Pediatrics* 2007;119:e659-e665.
- ¹⁷⁴ Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, Yogev Y. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):253-60.
- ¹⁷⁵ Shapiro- Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk. *Pediatrics* 2008;121:e223-e232
- ¹⁷⁶ Nelle M, Gerull R. Iatrogenic preterm births and late preterm births of 340/7 to 366/7 - risks and chances. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2011 Aug;215(4):152-7.
- ¹⁷⁷ Kamath BD, Marcotte MP, DeFranco EA. Neonatal morbidity after documented fetal lung maturity in late preterm and early term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):518.e1-8.

-
- ¹⁷⁸ Mally PV, Bailey S, Hendricks-Munoz KD. Clinical issues in the Management of Late Preterm Infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010 Oct;40(9):218-33.
- ¹⁷⁹ Langhoof-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, et al. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population-based study. *BJM* 2006; 332:937-9.
- ¹⁸⁰ Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman. Births: final data for 2008. *MJ.Natl Vital Stat Rep*. 2010 Dec 8;59(1):1, 3-71.
- ¹⁸¹ Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct;199(4):367.e1-8.
- ¹⁸² Raju TN. Epidemiology of Late- Preterm (Near-Term) Births. *Clin Perinatol*. 2006 Dec;33(4):751-63.
- ¹⁸³ Bundesamt für Statistik. Frühgeburten, Mehrlingsschwangerschaften und Wachstumsretardierung. Neuenburg 2010; Available from: www.bfs.admin.ch.
- ¹⁸⁴ Statistik Austria [Internet]. Wien: Bundesanstalt Statistik Österreich. [zitiert 2012 Jan 17]; available from: http://sdb.statistik.at/superwebguest/login.do?guest=guest&db=degeborene_ext.
- ¹⁸⁵ Pulver LS, Denney JM, Silver RM, Young PC. Morbidity and Discharge Timing of Late Preterm Newborns. *Clin Pediatr* 2010 Nov;49(11):1061-7.
- ¹⁸⁶ Vachharajani AV Dawson JG. Short- Term Outcomes of Late Preterms: An Institutional Experience. *Clin Pediatr* 2009 May;48(4):383-8.
- ¹⁸⁷ Gladstone IM, Katz VL. The morbidity of the 34- to 35-week gestation: should we reexamine the paradigm? *Am J Perinatol*. 2004 Jan;21(1):9-13.
- ¹⁸⁸ Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1269-73.
- ¹⁸⁹ Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):442-7.
- ¹⁹⁰ Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143(5 suppl):S150-6.
- ¹⁹¹ Joseph KS, Nette F, Scott H et al. Prenatal corticosteroid prophylaxis for women delivering at late preterm gestation. *Pediatrics* 2009; 124:e835-43.
- ¹⁹² Consortium of safe labour. Hibbard JU, Wikins I, Sun L et al. Respiratory morbidity in late preterm birth. *JAMA* 2010; 304(4):419-25.
- ¹⁹³ Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):239-44.e1.

-
- ¹⁹⁴ Vanpee M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, Zupanic JA, Pursley D, Jonsson B. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr* 2007; 96:10-6. Diskussion 8-9.
- ¹⁹⁵ McCormick MC, Escobar GJ, Zheng Z, Richardson DK. Place of birth and variations in management of late preterm (near-term) infants. *Semin Perinatol* 2006; 30(1):44-7.
- ¹⁹⁶ Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006 Dec;33(4):831-7.
- ¹⁹⁷ Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Vervenioti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, Mantagos S. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2010 Sep;86(9):587-91.
- ¹⁹⁸ Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004; 113(4):775-80.
- ¹⁹⁹ Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol* 2006; 30:69-72.
- ²⁰⁰ Medoff-Cooper B, Bakewell-Sachs S, Buus-Frank ME, Santa-Donato A. The AWHONN Near-Term Infant Initiative: a conceptual framework for optimizing health for near-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34:666-71.
- ²⁰¹ Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Griffin MF, Clark RH. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United States: projections from California and New York. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:1154-60.
- ²⁰² Bailey S, Hendricks-Munoz K, Mally P. Incidence of respiratory distress syndrome (RDS) among term and late preterm (LPT) neonates. *EPAS* 2009;502.
- ²⁰³ MacDorman MF, Martin JA, Matthews MS, Hoyert DL, Ventura SJ. Explaining the 2001-02 infant mortality increase: Data from the linked birth /infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;53:1-14.
- ²⁰⁴ Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;30:28-33.
- ²⁰⁵ Yee W, Amin H, Wood S. Elective cesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, and neonatal respiratory distress. *Obstet Gynecol* 2008;111:823-8.
- ²⁰⁶ Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 2007;4:19-30.
- ²⁰⁷ Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy," late preterm newborns. *Semin Perinatol*. 2006 Apr;30(2):54-60.
- ²⁰⁸ Mercer B, Arheart K. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346:1271-79.

-
- ²⁰⁹ Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 2008; 25:79-83.
- ²¹⁰ Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in the gestational age distribution among US singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol* 2006; 30:8-15.
- ²¹¹ Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57(7):1-104.
- ²¹² Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton M. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol* 2006; 30:103-12.
- ²¹³ Public Health Service and Health Care Financing Administration. *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*. Washington, DC: Public Health Service; 1997.
- ²¹⁴ Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153:25-31.
- ²¹⁵ Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr*. 2009 Feb;154(2):169-76.

Curriculum

Vitae

Angaben zur Person

Name	Anna Birgitta Scheuchenegger
Adresse	Sackstraße 27, 8010 Graz
Telefon	+43 681 204 96 6469
E-Mail	anna.scheuchenegger@gmail.com
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum	27. Dezember 1986

Schul- und Berufsbildung

Daten	seit Oktober 2006
Name und Art der Bildungseinrichtung	Diplomstudium Humanmedizin O202 an der Medizinischen Universität Graz
Bezeichnung der erworbenen Qualifikation	1. Studienabschnitt im Juli 2007 abgeschlossen 2. Studienabschnitt im Juli 2011 abgeschlossen

Daten	Oktober 2005 – Juni 2006
Name und Art der Bildungseinrichtung	Diplomstudium Kunstgeschichte an der Karl Franzens Universität Graz

Daten	September 2001 – Juni 2005
Name und Art der Bildungseinrichtung	Adalbert Stifter ORG der Diözese Linz Schwerpunkt „Bildnerische Erziehung“
Bezeichnung der erworbenen Qualifikation	Matura im Juni 2005 mit „ausgezeichnetem Erfolg“

Daten	September 1997 – Juli 2001
Name und Art der Bildungseinrichtung	Gymnasium Petrinum der Diözese Linz
Daten	September 1993 – Juli 1997
Name und Art der Bildungseinrichtung	Volksschule Wartberg ob der Aist
Bisherige Berufserfahrungen	
Daten	Juli 2008 – August 2009
Funktion	studentische Tutorin im Lernzentrum der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz
DienstgeberIn	HochschülerInnenschaft an der Medizinischen Universität Graz
Daten	zwischen Juli 2001 und Juli 2006
Funktion	insgesamt 16 Wochen Ferialarbeit als Stationsgehilfin
DienstgeberIn	Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
Famulaturen	
Daten	Juli – August 2010
	5 Wochen
	Abteilung für Neonatologie, Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz
Daten	September 2009
	2 Wochen
	Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz

Daten	Juli 2009 2 Wochen Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe LKH Freistadt
Daten	Februar 2009 2 Wochen Abteilung für Innere Medizin LKH Freistadt
Daten	August 2008 3 Wochen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
Daten	Februar 2008 2 Wochen Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

Extracurriculare Aktivitäten

Engagement bei der ÖH Tätigkeiten:

Mitglied des Akademischen Senats
An der Medizinischen Universität Graz
Oktober 2009 –

Mandatarin der Universitätsvertretung
HochschülerInnenschaft an der Medizinischen Universität
Graz
Juli 2009 -

Hauptmitglied der Studienkommission Humanmedizin

Auslandsaufenthalte

Der Medizinischen Universität Graz

Oktober 2009 -

Daten 8.1.-17.2.2012

Klinikum Coburg, Deutschland
(Anästhesie - Praktisches Jahr)

Daten Klinikum Coburg, Deutschland

(Innere Medizin – Praktisches Jahr)

Daten Februar 2010 – Juli 2010

Erasmus Auslandssemester an der University of Maastricht,
Niederlande

Sprachen

Deutsch als Muttersprache

Englisch auf Maturaniveau

Französisch auf Maturaniveau

Niederländisch in Wort und Schrift