

Diplomarbeit

**Wie sich die Grenze der Lebensfähigkeit mit der Zeit
verändert: Eine Single Center Analyse über die Mortalität
und Morbidität von Extremely Low Gestational Age
Newborns (ELGANs) von 1990-2012**

eingereicht von

Patrick Kropp

Geb.Dat.: 09.04.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Resch Bernhard

Ass. Dr. Hofer Nora

Ort, Datum: Graz, 08.12.2013

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 08.12.2013

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des gesamten Studiums und bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung in jederlei Hinsicht das Studium erst ermöglicht haben.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Ass. Dr. Nora Hofer und Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die großartige und stets freundliche Betreuung während der Erstellung dieser Diplomarbeit, dafür, dass sie sich stets Zeit genommen haben und mir immer mit vollem Engagement und Motivation zur Seite standen.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, mit denen ich eine unvergessliche Studienzeit erleben durfte.

Am Ende möchte ich mich noch herzlich bei meiner Freundin bedanken, welche mir in den letzten Jahren immer zur Seite gestanden ist und mich immer tatkräftig unterstützt hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: In der Neonatologie gab es in den letzten Dekaden enorme Fortschritte, die dazu geführt haben, dass die Mortalität und Morbidität abgenommen hat. Insbesondere profitieren davon Reifgeborene mit Infektionen, Malformationen und vielen weiteren Krankheiten, jedoch auch Frühgeborene. Die Frühgeburtenrate hat in den letzten 30 Jahren nicht abgenommen, deshalb scheint es von besonderer Bedeutung zu sein, das Outcome dieser Patienten zu verbessern.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden alle Frühgeborenen unter Einschluss der Totgeburten mit einem Gestationsalter <28 Schwangerschaftswochen (SSW), welche an der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von 1990 bis 2012 geboren wurden, eingeschlossen. Es wurden alle Kinder mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 27+6 SSW eingeschlossen. Totgeburten wurden definiert als Kinder, welche ohne Lebenszeichen und mit einem Gewicht >500g zur Welt kamen.

Ergebnisse: In diesem Zeitraum wurden insgesamt 717 Kinder geboren, mit einem Anteil von 391 (54,53%) männlichen und 326 (45,47%) weiblichen Kindern. Davon verstarben 346 (48,25%) Kinder (151 Totgeburten und 195 primär lebend geborene Kinder). Über den Beobachtungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität ($p=0,019$), welche bei gleichbleibender Anzahl an Totgeburten allein auf eine Abnahme der Mortalität bei primär lebend geborenen Kindern ($p=0,01$) zurückzuführen ist. Zugleich zeigte sich auch eine Abnahme der IVH und PVL ($p<0,001$ und $p=0,003$), sowie eine tendenzielle Abnahme der BPD ($p=0,052$). Die Inzidenz der Sepsis blieb über den Untersuchungszeitraum unverändert.

Zusammenfassung: Über den Beobachtungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität welche allein auf ein verbessertes Outcome lebend geborener Kinder zurückzuführen ist. Gleichzeitig stieg bei diesen Kindern auch die Qualität des Überlebens mit einem Rückgang von IVH, PVL und BPD.

Abstract

Background: In the last decades there were enormous advances that led to a decrease in mortality and morbidity both in preterm and term neonates. The premature birth rate did not decrease over the last 30 years, so it seems to be of particular importance to improve the outcome of these patients. In this study we aimed to analyze the course of mortality and morbidity in extremely low gestational age neonates (ELGANs) at our neonatal intensive care unit over the last 23 years.

Methods: In this retrospective study we included all ELGANs (gestational age <28 weeks) who were born at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Graz between January 1990 and December 2012. We included stillbirths and babies born alive. Stillbirths were defined as having a birth weight > 500g without signs of life.

Results: During the study period a total of 717 ELGANs [391 (54.53%) males and 326 (45.47%) females] were included. Threehundred-fourty-six children died (48.26%), 151 of them were stillbirths and 195 were born alive. There was a significant decrease in mortality over the study period ($p=0,019$). As stillbirth rates did not change over time, the decrease was solely attributed to an improved outcome in babies born alive ($p=0.01$). At the same time there was a decrease of the major morbidities intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), and bronchopulmonary dysplasia (BPD), ($p<0,001$, $p=0,003$, and $p=0,052$, respectively). Sepsis rates did not change over time.

Summary: Mortality significantly decreased during the study period. This was solely attributable to an higher survival rate of babies who were born alive without higher incidence rates of major morbidities including IVH, PVL, and BPD.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG	1
1.1 PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE (PVL).....	2
1.2 INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE (IVH).....	5
1.3 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE (BPD).....	8
1.4 SEPSIS.....	12
1.5 NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS (NEC).....	17
1.6 RETINOPATHIA PRAEMATURORUM (ROP – RETINOPATHY OF PREMATURITY)	21
2 MATERIAL UND METHODEN.....	25
2.1 STUDIENDESIGN	25
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV/DATENERFASSUNG	25
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
3 ERGEBNISSE – RESULTATE	29
3.1 MORTALITÄT	31
3.2 MORBIDITÄT UND RISIKOFAKTOREN.....	38
3.2.1 Mütterliche Risikofaktoren	38
3.2.2 Morbidität.....	43
4 DISKUSSION.....	47
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV	47
4.2 MORTALITÄT	49
4.2.1 Mortalität 22+0 bis 24+6 SSW	50

4.2.2	<i>Mortalität 25+0 bis 26+6 SSW</i>	51
4.2.3	<i>Mortalität 27+0 bis 27+6 SSW</i>	52
4.3	MORBIDITÄT	54
4.3.1	<i>Mütterliche Risikofaktoren</i>	58
4.4	ZUSAMMENFASSEND	59
5	LITERATURVERZEICHNIS	60

Glossar und Abkürzungen

SSW	Schwangerschaftswochen
ELGANS	Extremely Low Gestational Age Newborns (Extrem unreife Frühgeborene)
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
RPM	Retinopathia praematurorum
BB	Blutbild
BGA	Blut-Gas-Analyse
BZ	Blutzucker
PMA	Postmenstruelles Alter
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
IGF 1	Insulin Like Growth Factor
MRT	Magnet Resonanz Tomografie
HWI	Harnwegsinfekt
IVF	In Vitro Fertilisierung
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
ELBW	Extremely Low Birth Weight
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NINS	Niereninsuffizienz

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: PERIVENTRIKULÄRE LEUKOMALAZIE. EIN KORONARER SCHNITT DURCH DAS GEHIRN, WELCHER DIE FOKALE UND DIFFUSE AUSBREITUNG ZEIGT (5).....	3
ABBILDUNG 2: EIN ÜBERBLICK ÜBER DIE MULTIFAKTORIELLE GENESE BEI BPD (21)	10
ABBILDUNG 3: ANZAHL DER LEBEND- UND TOTGEBURTEN VON EXTREM UNREIFEN FRÜHGEBORENEN VON 1990-2012	29
ABBILDUNG 4: ANTEIL DER TOTGEBURTEN UND VERSTORBENEN KINDERN IN BEZUG AUF ALLE KINDER	30
ABBILDUNG 5: MORTALITÄT ALLER KINDER IM ZEITLICHEN VERLAUF	31
ABBILDUNG 6: ANZAHL ALLER KINDER IM VERGLEICH ZU DEN VERSTORBENEN	32
ABBILDUNG 7: MORTALITÄT 22+0 BIS 24+6 SSW	32
ABBILDUNG 8: MORTALITÄT 25+0 BIS 26+6 SSW	33
ABBILDUNG 9: MORTALITÄT 27+0 BIS 27+6 SSW	34
ABBILDUNG 10: ANTEIL LEBEND GEBORENER KINDER AN DEN GEBURTEN PRO JAHR (BLAUE BALKEN) UND ANTEIL PRIMÄR LEBEND GEBORENER UND DANN VERSTORBENER KINDER (ROTE BALKEN).....	35
ABBILDUNG 11: MORTALITÄT 22+0 BIS 24+6 SSW	36
ABBILDUNG 12: MORTALITÄT 25+0 BIS 26+6 SSW	36
ABBILDUNG 13: MORTALITÄT 27+0 BIS 27+6.....	37
ABBILDUNG 14: MÜTTERLICHE RISIKOFAKTOREN IM ZEITLICHEN VERLAUF 1	39
ABBILDUNG 15: MÜTTERLICHE RISIKOFAKTOREN IM ZEITLICHEN VERLAUF 2.....	40
ABBILDUNG 16: MÜTTERLICHE RISIKOFAKTOREN IM ZEITLICHEN VERLAUF 3.....	41
ABBILDUNG 17: SMALL FOR GESTATIONAL AGE BABYS BEZOGEN AUF ALLE SCHWANGERSCHAFTEN ÜBER DEN BEOBACHTUNGSZEITRAUM	42
ABBILDUNG 18: IVH UND PVL IM VERLAUF DES UNTERSUCHUNGSZEITRAUMS BEZOGEN AUF ALLE ÜBERLEBENDEN.....	43

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EINTEILUNG VON FRÜHGEBORENEN NACH DEM GEBURTSGEWICHT (2).....	2
TABELLE 2: KLASSIFIKATION DER ZEREBRALEN BLUTUNG DES FRÜHGEBORENEN NACH PAPILLE (2).....	6
TABELLE 3: KLASSIFIKATION DER ZEREBRALEN BLUTUNG DES FRÜHGEBORENEN NACH VOLPE (2).....	7
TABELLE 4: DEFINITION DER BPD: DIAGNOSEKRITERIEN (18).....	9
TABELLE 5: KLINISCHE SYMPTOME UND BEFUNDE EINER SEPSIS (13, 14).....	14
TABELLE 6: MODIFIZIERTE BELL KLASSIFIKATION DER NEC (3).....	19
TABELLE 7: STADIENEINTEILUNG DER AKUTEN ROP GEMÄß INTERNATIONALER KLASSIFIKATION ICROP (31).....	22
TABELLE 8: KRANKHEITEN/ SYMPTOME BEZOGEN AUF ALLE LEBENDGEBORENEN KINDER I (N=566).....	45
TABELLE 9: KRANKHEITEN/ SYMPTOME BEZOGEN AUF ALLE LEBENDGEBORENEN KINDER II (N=566).....	46

1 Einleitung

Unter einer Frühgeburt versteht man ein Zur-Welt-Kommen des Neugeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 37 Schwangerschaftswochen (SSW) bzw. <259 Tagen, gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Periode. Frühgeburtlichkeit trägt maßgeblich zur perinatalen und neonatalen Sterblichkeit bei. Die Ursachen für Frühgeburtlichkeit sind bis heute nicht vollständig verstanden, aber man weiß, dass genetische Komponenten einen entscheidenden Beitrag dazu liefern. (1)

Weitere Ursachen für Frühgeburtlichkeit können sein:

- Mehrlingsschwangerschaften
- Fehlbildungen
- Iatrogen bedingte Frühgeburtlichkeit (vorzeitige Einleitung der Geburt aufgrund von Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall)
- Akute Plazentalösung
- Infektionen der uteroplazentaren Einheit, welche zur Auslösung vorzeitiger Wehen führen
- Vorzeitiger Blasensprung

In Österreich wurden im Jahr 2011 insgesamt 78.080 Kinder geboren, davon kamen 6.466 vor der vollendeten 37. SSW zur Welt, was einer Frühgeburtlichkeitsrate von 8,3% entspricht. Im Jahr 1984 betrug die Frühgeburtlichkeitsrate 8,5%. Daraus schließt sich, dass es im Verlauf der 28 Jahre keine signifikante Abnahme der Frühgeburten gegeben hat. (2)

Das Hauptproblem von sehr unreifen Frühgeborenen besteht in der Unreife von Organsystemen und der damit verbundenen Unreife der Organfunktionen, so dass es nach der Geburt zu einer Reihe von akuten und chronischen Folgeschäden kommen kann. Häufig betroffene Organe sind das Gehirn, die Augen, die Lungen und der Magen-Darm-Trakt. Aufgrund der Organunreife sind Einteilungen der

Frühgeburten von ehemaligen, eher groben Einteilungen, welche sich an dem Gewicht orientiert haben (siehe Tabelle 1), durch die Angabe des Gestationsalters abgelöst worden. Ein reifes Neugeborenes kommt mit einem Gestationsalter zwischen 259 und 293 Tagen (37+0 bis 41+6 SSW) auf die Welt. Ab dem 294sten Tag (42+0 SSW) spricht man von Übertragung. (3,4)

Tabelle 1: Einteilung von Frühgeborenen nach dem Geburtsgewicht (2)

Geburtsgewicht in Gramm	Bezeichnung
<2500	Niedriges Geburtsgewicht
<1500	Sehr niedriges Geburtsgewicht
<1000	Extrem niedriges Geburtsgewicht

In meiner Arbeit will ich den Verlauf von Mortalität und Morbidität [definiert als das Vorhandensein von einer von vier Krankheitsbildern: intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Sepsis und bronchopulmonale Dysplasie (BPD)] bei extrem unreifen Frühgeborenen (extremely low gestational age newborns=ELGANS), definiert als Frühgeborene <28 vollendeten Schwangerschaftswochen, während der letzten 23 Jahre an der Univ.-Klinik für Kinder-und Jugendheilkunde Graz darstellen. Im theoretischen Teil werden zuvor die häufigsten peripartalen Probleme und Komplikationen, die bei extrem unreifen Frühgeborenen auftreten können, erläutert.

1.1 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

In den letzten Jahren ist die Überlebenschance von sehr kleinen Frühgeborenen angestiegen, nun gilt es aber auch die postnatalen Komplikationen zu verringern und damit die Lebensqualität der Kinder, wie auch der Angehörigen, zu verbessern. Ein Problem, welches für die Entstehung postnataler Hirnschädigungen verantwortlich ist, ist die Gefäßarchitektur des unreifen Gehirns, welche besonders in der periventrikulären Region vulnerabel gegen Hypoxie und

Ischämie ist, da es in der Entwicklung bereits sehr früh zu einem Einwachsen der Blutgefäße in das Zentralnervensystem kommt. Die Ursache liegt meist in einer Autoregulationsstörung des Gehirns, welche durch Hypoxie, Hyperoxie, Anämie, Polyzythämie, aber auch durch Änderungen des Kohlendioxidpartialdrucks zustande kommen kann. Als Konsequenz kann es durch eine Änderung des Blutdruckes zu einer Perfusionsstörung des Gehirns kommen. Deshalb ist es von besonderer Bedeutung eine stabile Kreislaufsituation anzustreben. (3)

Eine PVL kann man in zwei Grundkomponenten einteilen, zum einen in eine fokale Nekrose mit Verlust aller zellulären Elemente und zum anderen in eine mehr diffuse Läsion mit zellspezifischem Verlust, welche aus dem akuten Verlust von frühdifferenzierten Oligodendrozyten mit begleitender Astroglie und Mikroglie besteht. Sind die fokalen Nekrosen groß, können zystische Formationen folgen, welche mittels Ultraschall diagnostiziert werden können. Diese bezeichnet man dann als zystische PVL, wobei die nichtzystische Ausprägung mit mehr als 90% die häufigere ist. (5)

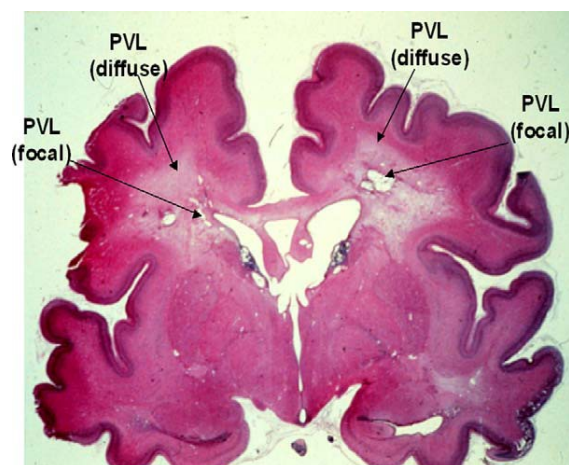


Abbildung 1: Periventrikuläre Leukomalazie. Ein koronarer Schnitt durch das Gehirn, welcher die fokale und diffuse Ausbreitung zeigt (5)

Die Pathogenese der PVL betrifft drei wichtige Faktoren: die unvollständige Entwicklung der vaskulären Versorgung der weißen Substanz, die unreifebedingte Beeinträchtigung in der Regulation der Hirndurchblutung, wobei es zu

Ischämien der weißen Hirnsubstanz kommt, und die Anfälligkeit der reifeabhängigen oligodendroglialen Vorläuferzellen, welche den wichtigsten Entstehungsursprung der PVL darstellt. Diese Vorläuferzellen sind während ihrer Entwicklung sehr anfällig für freie Radikale, nach Reifeabschluss ist dies nicht mehr der Fall. (6)

Die PVL ist die häufigste Ursache eines chronisch neurologischen Defizits des unreifen Neugeborenen. (7)

Die pathologischen Veränderungen, welche auftreten, lassen sich in 3 Stadien einteilen:

1. *Akutes Stadium*: Koagulationsnekrose, neuronale Schwellung, variables Auftreten von Blutungen
2. *Subakutes Stadium*: Zystenbildung, Umwandlung dieser Zysten in größere Läsionen
3. *Finales Stadium*: Auskleiden der Zysten durch Glyose (3)

Eine PVL wird am häufigsten durch eine Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Sie imponiert als hyperechogene Läsion der weißen Substanz und kann mit oder ohne zystische Veränderungen einhergehen. Sie kann direkt nach der Geburt oder auch intrauterin nachgewiesen werden, wobei intrauterin noch keine zystischen Veränderungen gesehen werden können. Diese entwickeln sich erst in den ersten Wochen nach der Geburt. Frühgeborene, welche auch nach Wochen keine zystischen Veränderungen zeigen, sondern nur eine Hyperechogenität der weißen Substanz, entwickeln in weniger als 5% eine Zerebralparese. Hingegen ist die Inzidenz der Zerebralparese bei Vorliegen von zystischen Veränderungen viel höher und diese wird oft von komplex partiellen Anfällen begleitet. (8).

Wenn sich Zysten entwickeln, so sind sie zu Beginn nur wenige Millimeter groß, können aber im Verlauf bis zu 2 bis 3 Zentimeter groß werden. In einem sehr fortgeschrittenen Stadium lässt sich dann eine Dilatation der Seitenventrikel wie auch eine Atrophie der Hemisphären nachweisen. Es können weitere neuronale Strukturen wie der Thalamus, die Basalganglien, der Kortex, der Hirnstamm und das Kleinhirn betroffen sein. Typische neurologische Folgen der PVL können

mentale und motorische Funktionen betreffen, wie aber auch Hör- und Sehstörungen. (3)

Auch ist es möglich eine PVL mittels MRT zu diagnostizieren, jedoch gilt für den Ultraschall wie auch für die MRT, dass eine Diagnose erst in einem späteren Stadium möglich ist. Es gibt nur sehr wenige Studien, in denen eine Diagnostik mittels Serum-Biomarken beschrieben ist, jedoch zeigen diese Studien, welche zumeist nach Autopsien durchgeführt worden sind, dass eine Früherkennung mittels Serummarkern möglich ist. Human beta amyloid precursor protein (β -APP), welches ein Marker für den frühen axonalen Schaden ist, wie auch Fraktin, bei welchem es sich um einen Apoptosemarker handelt, können zu einer Früherkennung beitragen. (9)

Die Inzidenz der mittels Ultraschall diagnostizierten PVL liegt bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g zwischen 5 und 15%. Das ist deutlich niedriger als die PVL-Rate, welche durch Autopsien festgestellt worden ist, welche je nach medizinischem Zentrum 25-75% betrug.

Die in der Literatur gezeigten Inzidenzen lassen also keine definitive Aussage zur Häufigkeit der PVL zu. Was aber mit Sicherheit zutrifft, ist, dass je niedriger das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PVL. (7)

Um einer PVL präventiv entgegenzuwirken, ist es sehr entscheidend die zerebrale Perfusion aufrechtzuerhalten. Das Erkennen einer beeinträchtigten Autoregulation durch die Verwendung von Nahinfrarotspektroskopie ist wahrscheinlich diesbezüglich von Vorteil. Auch bei intakter Autoregulation sollten Faktoren, die zu einer zerebralen Ischämie führen könnten, vermieden werden, wie z.B. schwere Hypotonie oder Hypokapnie. (6)

1.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Eine IVH lässt sich bei 20-25% der Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht feststellen und kann mit kurz- oder langfristigen Folgeerkrankungen

vergesellschaftet sein. In der Neugeborenen-Periode haben Kinder mit einer IVH sowohl ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus als auch für die Entstehung einer PVL. 75% der Kinder mit parenchymatöser Beteiligung zeigen im Follow up neurologische Störungen. (10)

Risikofaktoren für die Entwicklung einer IVH sind Frühgeburtlichkeit (vor allem vor der 28. SSW) wie auch ein niedriges Geburtsgewicht (<1000g). (11)

Die Pathogenese der IVH ist multifaktoriell und wird in erster Linie durch eine angeborene Fragilität des Gefäßsystems der germinalen Matrix verursacht sowie durch eine Störung des zerebralen Blutflusses und einer Gerinnungsstörung. Eine Reihe weiterer Risikofaktoren, einschließlich vaginaler Blutung, niedrigem Apgar Score, schwerem infant respiratory distress syndrome (IRDS), Pneumothorax, Hypoxie, Hypertonie, Krampfanfällen, persistierendem Ductus arteriosus, Thrombozytopenie und Infektionen sind für die Entwicklung einer IVH mitverantwortlich. Diese Risikofaktoren scheinen in erster Linie durch eine Störung des Blutflusses zu einer IVH beizutragen, eine Thrombozytopenie kann durch Versagen der Blutstillung zu einer IVH führen. (12)

Die Diagnostik erfolgt mittels Ultraschall, seltener mittels Computertomographie, welche Auskünfte über den Zeitpunkt wie auch das Ausmaß der Blutung geben können. Es empfiehlt sich zusätzlich die tägliche Messung des Kopfumfanges wie auch regelmäßige Laborkontrollen [BB, Gerinnung, Blutgasanalyse (BGA), Blutzucker (BZ), Elektrolyte] durchzuführen. Eine Lumbalpunktion kann im späteren Verlauf notwendig sein, um eventuell Blut im Liquor nachzuweisen bzw. als therapeutische Maßnahme bei einem Hydrocephalus. Zwei bewährte Einteilungen des Schweregrades der IVH sind in den folgenden Tabellen gezeigt:

Tabelle 2: Klassifikation der zerebralen Blutung des Frühgeborenen nach Papille (2)

Schweregrad	Pathologisch- anatomisches Korrelat
Grad 1	Subependymale Blutung
Grad 2	Subependymal und intraventrikulär ohne Ventrikeldilatation
Grad 3	Intraventrikulär mit Ventrikeldilatation
Grad 4	Intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation und intraparenchymatöse Blutung

Tabelle 3: Klassifikation der zerebralen Blutung des Frühgeborenen nach Volpe (2)

Schweregrad	Pathologisch- anatomisches Korrelat
Grad 1	Geminale Matrixblutung, <10% intraventrikuläre Blutung
Grad 2	Intraventrikuläre Blutung mit 10-50% Ventrikelbeteiligung
Grad 3	Intraventrikuläre Blutung mit >50% mit Erweiterung der Ventrikel
Separate Blutung	Periventrikuläre Echogenitätserhöhung und Parenchymläsionen

Symptome, welche auftreten können, sind abhängig von dem Ausmaß der Blutung. Die Kinder können bei kleinen Hämorrhagien (Grad 1 und 2) völlig asymptomatisch sein und können vor allem bei schweren Blutungen (Grad 3 und 4) sehr ausgeprägten Symptomen zeigen, wie z.B. Apnoen, Bradykardie, Paresen, Hirndrucksymptome, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe und Temperaturregulationsstörungen.

Da es kaum therapeutische Möglichkeiten gibt, gilt es eine Ausweitung der Blutung zu vermeiden und eine intensive Überwachung durchzuführen (Blutbildkontrollen, BGA, Blutdruck, BZ, Elektrolyte). Die Gabe von Antikonvulsiva ist bei zerebralen Krämpfen indiziert. Ein Azidoseausgleich wie auch eine Physiotherapie können als adjuvante Therapie durchgeführt werden. Sollte es zu einer Hirndrucksymptomatik bei einem posthämorrhagischen Hydrozephalus kommen, so kann es notwendig sein, eine Lumbalpunktion zur Druckentlastung durchzuführen. (13,14)

Bei einer ausgeprägten arteriellen Hypotension ist die Gabe von Katecholaminen indiziert. In wie weit damit ein langfristiger therapeutischer Effekt erzielt werden kann, ist bis jetzt noch nicht erwiesen. (15) Mit Sicherheit gelten als protektive Faktor gegen eine zerebrale Blutung ein steigendes Gestationsalter und die antenatale Gabe von Glukokortikoiden (Lungenreifungsinduktion). (16)

Die Prognose ist also abhängig vom Ausmaß der Blutung und reicht von nicht nachweisbaren Symptomen bis hin zu schweren neurologischen Schäden bei ausgeprägten Hämorrhagien oder sogar bis zum Tod.

Die häufigste Komplikation einer IVH ist der posthämorrhagische Hydrozephalus, welcher durch eine progressive Ventrikeldilatation aufgrund einer Störung des Liquorabflusses oder der Liquorresorption durch multiple kleine Blutgerinnsel entsteht. In weiterer Folge kommt es auch zu einer Schädigung der weißen

Substanz. Man spricht von einem Hydrozephalus, wenn die Ventrikel >4mm über der 97. Perzentile für das entsprechende Gestationsalter erweitert sind. Ein Hydrozephalus hat prinzipiell eine schlechte Prognose. 50-60% der Betroffenen benötigen im Verlauf einen Shunt für den Liquorabfluss, mehr als 60% erleiden ein neurologisches Defizit und circa 20% versterben. (17)

1.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Im Jahr 1967 beschrieben NORTHWAY et al. erstmals eine neue chronische Atemwegserkrankung des Frühgeborenen - die Bronchopulmonale Dysplasie. (18) Die klinische Symptomatik hat sich seit der Erstbeschreibung in den letzten 40 Jahren kaum geändert, jedoch die Ätiologie, Pathogenese und Morphologie dieser Erkrankung. Beschrieb Northway ein Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 32 SSW, sind heute hauptsächlich Frühgeborene <28 SSW betroffen.

Man unterscheidet zwei Arten der BPD:

1. Die Klassische BPD: Bei dieser Art zeigt sich eine typische radiologische Veränderung der Lunge mit überblähten und atelektatischen Bereichen, bei welcher es zu fibrotischen Veränderungen der Alveolarstruktur kommt.
2. Die Neue BPD: Wird auch chronic lung disease genannt; hierbei kommt es zu einer Rarefizierung der Alveolen. Häufig tritt dies bei Kindern auf, welche erst in der zweiten Lebenswoche Sauerstoff benötigen. (3)

Zur Stellung der Diagnose wurde ein Alter von 28 Tagen bei einem Gestationsalter ≥ 30 SSW vorgeschlagen. Es wurde aber deutlich, dass eine Evaluierung zu diesem Zeitpunkt, besonders bei Kindern mit niedrigem Gestationsalter, nicht gut mit dem Langzeitoutcome korrelierte. In weiterer Folge zeigte sich, dass, unabhängig vom Gestationsalter bei Geburt, der Bedarf von Sauerstoff in der 36. SSW postnatal am besten mit dem Langzeitoutcome korreliert. (19)

Die aktuelle Definition der BPD wurde im Jahr 2000 vom NIH (National Institutes of Health) herausgegeben:

Tabelle 4: Definition der BPD: Diagnosekriterien (18)

Gestationsalter	<32 Wochen	≥32 Wochen
Diagnose BPD	FiO ₂ >21% für mehr als 28 Tage	
Zeitpunkt der Beurteilung	28. Lebenstag	
Schweregradeinteilung:		
Zeitpunkt der Beurteilung	36 Wo PMA oder Entlassung	>28 Tage aber <56 Tage postnatales Alter oder Entlassung
Leichte BPD	Raumluft im Alter von 36 Wochen PMA oder bei Entlassung	Raumluft am 56. Lebenstag oder bei Entlassung
Mittelschwere BPD	FiO ₂ <30% im Alter von 36 Wochen PMA oder bei Entlassung	FiO ₂ <30% 56. Lebenstag postnatales Alter oder bei Entlassung
Schwere BPD	FiO ₂ ≥30% und/oder Beatmung/NCPAP im Alter von 36 Wochen PMA oder bei Entlassung	FiO ₂ ≥30% und/oder Beatmung/NCPAP am 56. Lebenstag PMA oder bei Entlassung

Bereits Northway beschrieb die toxische Wirkung des Sauerstoffs auf die Lunge des Neugeborenen, welche zu einer BPD führen kann.

Neuere Studien zeigen, dass nicht nur der Druck, mit welchem der Sauerstoff zugeführt wird, zu Schäden führen kann, sondern dass auch die Tiefe der Inspiration (Atemzugvolumen) ausschlaggebend ist. (3)

Schon wenige Beatmungshübe mit großen Atemzugvolumina nach der Geburt können pulmonale Schäden verursachen und eine nachfolgende Behandlung mit Surfactant, welches die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt, weniger wirksam machen. Die unreifen Lungen von Frühgeborenen sind nicht nur eingeschränkt funktionsfähig, weil ihnen Surfactant fehlt, sondern auch, weil sie wenig Raum für die Ventilation haben, da sie noch mit Flüssigkeit gefüllt sind.

Die Verabreichung großer Atemzugvolumina führt zur Überblähung von einzelnen Regionen in der Lunge, die gewaltsam geöffnet werden. Der Großteil der Lunge bleibt unentfaltet bzw. mit Flüssigkeit gefüllt und trägt so nicht zum Gasaustausch bei. Die regionale Überdehnung schädigt das Epithel, wodurch mikrovaskuläre Verletzungen entstehen, durch die es dann zu einem Flüssigkeitseinfluss in die Lufträume kommt. Das auf diese Art entstandene Ödem macht einerseits das durch den Arzt applizierte synthetisch hergestellte Surfactant unwirksam und andererseits wird die Lunge dadurch bei einer weiteren konventionellen Beatmung noch anfälliger für Spätschäden. (20)

Die BPD gilt heutzutage als eine multifaktorielle Krankheit und nicht mehr als eine nur auf Baro- und Volumstraumata zurückzuführende Erkrankung. So haben die in Abbildung 2 gezeigten Faktoren einen maßgeblichen Einfluss auf die BPD, wobei niedriges Gestationsalter und die damit verbundene Unreife der Lunge wohl die größten Risikofaktoren sind. (21)

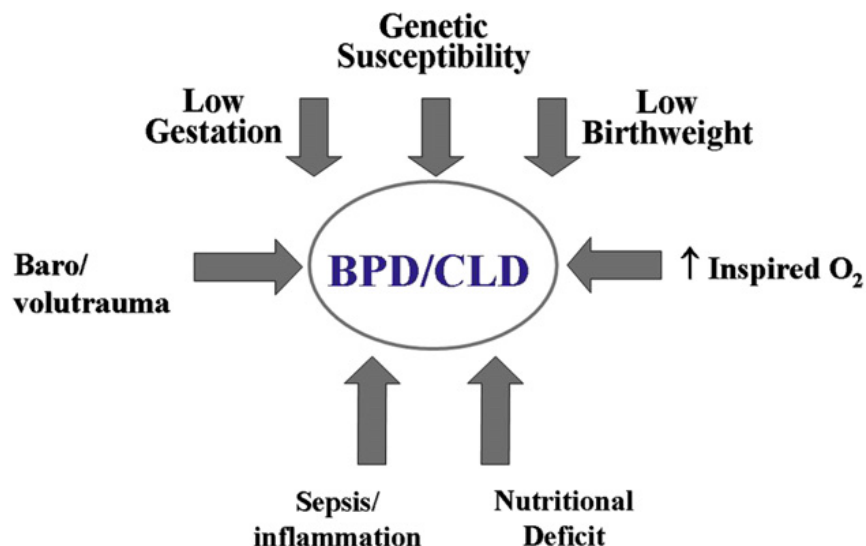


Abbildung 2: Ein Überblick über die multifaktorielle Genese bei BPD (21)

Die Gesamtzahl an BPD Fällen blieb in den letzten Jahren konstant, man konnte aber eine Verschiebung von alter zu neuer BPD nachweisen.

Langzeitprobleme manifestieren sich primär in der Lunge, aber auch neurologische Spätschäden sind mit der BPD vergesellschaftet.

- *Pulmonale Folgen:* Es zeigt sich generell eine höhere respiratorische Mortalität wie auch eine erhöhte Rehospitalisierungsrate im Rahmen von pulmonalen Infekten bis zum Schulalter. Auch bei asymptomatischen Kindern zeigen sich Einschränkungen in der Atemfunktionsdiagnostik.
- *Neurologische Folgen:* Kinder, welche an einer BPD erkrankten, zeigen im weiteren Lebensverlauf häufiger neurologische Probleme (entwicklungsneurologische Defizite, Zerebralparesen, Blindheit, Hörstörungen) als Kinder ohne eine BPD.

Um einer BPD präventiv vorzubeugen eignen sich alle Maßnahmen, welche grundsätzlich eine Frühgeburt verhindern können. (3)

Eine antenatale Steroidgabe senkt die Mortalität und induziert die Surfactantproduktion, jedoch steigt bei wiederholter Steroidgabe das Risiko für die Entwicklung einer neuen BPD. (22)

Durch adäquate Erstversorgungsmaßnahmen des Neugeborenen nach der Geburt kann das Risiko für das Auftreten einer BPD minimiert werden. Dazu zählt das Anstreben einer möglichst nicht invasiven Beatmung, sofern es der Zustand des Neugeborenen zulässt.

Surfactant sollte so früh wie möglich appliziert werden. Ist eine mechanische Beatmung notwendig (auch innerhalb der ersten Wochen) sollten kurze Inspirationszeiten (0,25-0,4 Sek.) und ein niedriges Tidalvolumen gewählt werden. Erhärtet sich der Verdacht auf eine sich entwickelnde BPD, sollte beim Neugeborenen auf eine ausreichend hohe Protein- und Kalorienzufuhr geachtet werden, auch die Gabe von Vitamin A (senkt das Sepsisrisiko) und Glukokortikoiden (senkt zwar die Inzidenz der BPD, aber das Risiko für eine Zerebralparese steigt) konnte eine Besserung zeigen. (3)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine weniger invasive Behandlung, welche auch die Vermeidung zu exzessiver Gabe von Sauerstoff beinhaltet, sowie

auch die Prävention von postnatalen Infektionen und eine optimale Ernährung die Inzidenz sowie auch die Schwere der BPD zu senken vermag. (23)

1.4 Sepsis

Die Definition einer Sepsis ist der positive Erregernachweis in einer Blutkultur bei Kindern mit entsprechender klinischer Symptomatik. Hiervon abzugrenzen ist die systemische Entzündungsreaktion (SIRS = systemic inflammatory response syndrome), welche lediglich die klinische Symptomatik einer Sepsis aufweist, jedoch kein Erreger nachgewiesen werden kann. Als Ursache für ein SIRS können beispielsweise Verbrennungen, Traumata und Infektionen (ohne Erregernachweis in der Blutkultur) in Frage kommen.

Im Rahmen einer Sepsis kann es zu einem septischen Schock kommen, bei welchem es im Rahmen der Störung der Mikrozirkulation zu einer Sauerstoff-Mangelversorgung sämtlicher Organe kommen kann. Das kann dann schließlich zum Multiorganversagen und letztendlich zum Tod führen. Von einer Bakteriämie spricht man, wenn der Nachweis von Bakterien im Blut erfolgt, unabhängig von der klinischen Symptomatik des Kindes. (13,14,24)

Die frühe Diagnosestellung einer Sepsis ist sehr wichtig, da sie eine ernsthafte Bedrohung für das Neugeborene darstellt. Bereits bei Verdacht auf Sepsis muss sofort mit einer Therapie begonnen werden. Leider sind die laborchemischen diagnostischen Tests nicht immer sehr aussagekräftig, die Sensitivität (Testergebnis ist positiv und es liegt eine Infektion vor) und Spezifität (Testergebnis ist negativ und es liegt keine Infektion vor) nicht immer hoch genug, um zuverlässige Ergebnisse zu liefern. Gerade aus diesem Grund ist das klinische Erscheinungsbild des Säuglings von entscheidender Bedeutung. Weist das Baby einen schlechten Allgemeinzustand auf und ist das Testergebnis negativ, sollte trotzdem sofort mit einer Therapie begonnen werden. Mittlerweile gibt es viele verschiedene diagnostische Test, welche auch häufig kombiniert werden, doch

weder Laborparameter noch klinische Zeichen können eine Infektion mit Sicherheit diagnostizieren oder ausschließen.

Man unterscheidet zwei Formen von Sepsis:

1. *Early onset Sepsis*: Entsteht fast immer durch aufsteigende Infektionen, die zu einem Amnioninfektionssyndrom führen, oder durch Kontakt mit Erregern während der Geburt, welche von der mütterlichen anovaginalen Flora stammen. Sie tritt innerhalb der ersten drei Tage auf, wobei in mehr als 80% der Fälle die Symptomatik bereits in den ersten drei Stunden nach der Geburt zu beobachten ist.
2. *Late onset Sepsis*: Diese Infektion tritt nach dem dritten Lebenstag auf. Ursache ist eine häufig iatrogen mitverursachte Translokation von Oberflächenkeimen in den Körper im Rahmen von invasiven diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen (Intubation mit invasiver Beatmung, Venenverweilkanülen, zentrale Venenkatheter, usw.). (3,14)

Während der Schwangerschaft ist der Fötus durch die Eihäute relativ gut vor der maternalen Flora geschützt. Jedoch gibt es viele Möglichkeiten wie infektiöse Erreger den Fötus erreichen können, zum Beispiel durch invasive Eingriffe an der Mutter:

- Amniocentese
- Cerclagen
- Chorionzottenbiopsie

Diese diagnostischen Verfahren, welche die Invasion von Haut- oder vaginalen Organismen ermöglichen und in dessen Folge es zu einer Amnionitis oder sekundären fetalen Infektion kommen kann, stellen eine große Bedrohung dar. Dieser Infektionsweg ist jedoch eher ungewöhnlich und selten. Viel häufiger kommt es erst nach dem Blasensprung durch Aszendieren der Keime der

vaginalen Flora zur Infektion. Je mehr Zeit zwischen Blasensprung und Geburt liegt, desto höher ist die Infektionsgefahr. Die Invasion über die infizierten Eihäute und die Inspiration von infiziertem Fruchtwasser können zu einer neonatalen Sepsis führen. (25)

Zu den häufigsten Erregern der early onset Sepsis zählen Streptokokken der Gruppe B und Escherichia coli, seltener auch Staphylococcus aureus, Listerien, Anaerobier und genitale Mycoplasmen.

Geburtshilfliche Komplikationen, welche mit einem erhöhten Auftreten einer Sepsis verbunden sein können, sind:

- Vorzeitige Wehen
- Vorzeitiger Blasensprung
- Wehenschwäche
- Zangengeburt
- Mütterliches Fieber

Jegliche postnatale invasive Eingriffe bringen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Late-Onset Sepsis mit sich:

- Zentraler Venen-Katheter
- Harn-Katheter
- Infusionen
- Beatmung etc. (25)

Tabelle 5: Klinische Symptome und Befunde einer Sepsis (13, 14)

Allgemeinzustand	Reduzierter Allgemeinzustand („Kind sieht nicht gut aus“), Trinkschwäche, Fieber
Herz, Kreislauf	Tachykardie >180/min, Hypotonie, Zentralisation, Rekapillarisierungszeit >3 Sek.
Lunge	Thorakale Einziehungen, Stöhnen, Dyspnoe, Tachypnoe, Ateminsuffizienz

Haut	Verlängerte Rekapillierungszeit, Rötung, Blässe, Zyanose, Petechien, Ikterus
Magen-Darm-Trakt	Erbrechen, Durchfall, Nahrungsverweigerung, geblähtes Abdomen, fehlende Darmgeräusche
Niere	Oligurie, Anurie
ZNS	Verwirrtheit, Irritabilität, Lethargie, Koma, Krampfanfall, Meningismus, gespannte Fontanelle
Spätsymptome	Ikterus, Lebervergrößerung

Organe, welche betroffen sein können, sind das Gehirn (Meningitis), die Knochen (Osteomyelitis), Haut und Weichteile (Pusteln, Abszesse), Urogenitaltrakt (Harnwegsinfekt), Lunge (Pneumonie). Die laborchemische Diagnostik erweist sich, wie schon anfangs erwähnt, als schwierig, folgende Parameter werden dazu verwendet:

Blutbild: Eine Erhöhung von Gesamtleukozyten und neutophilen Granulozyten ist nur eingeschränkt verwertbar, da sie bei Neugeborenen eine große Bandbreite haben.

C-reaktives-Protein (CRP): Ist zwar ein sehr gut untersuchter Wert, aber auch bei anderen Krankheitsbildern (Asphyxie, Hirnblutungen, Mekoniumaspiration und Atemnotsyndrom) erhöht. CRP steigt erst 8-12 Stunden nach Auftreten der klinischen Symptome, was es als Frühparameter einschränkt.

Zytokine: Als sehr frühe Marker für eine Infektion eignen sich am besten Interleukin 6 und 8. Die diagnostische Genauigkeit sinkt allerdings wieder 24-48 Stunden nach Infektionsbeginn.

Prokalzitonin: Zeigt sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität und kann zur Entscheidung einer Beendigung einer antibiotischen Therapie beitragen.

Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR): Durch sie ist ein früherer Nachweis von Keimen im Vergleich zu konventioneller Mikrobiologie möglich. (3)

Die beste diagnostische Genauigkeit kann durch Kombination von mehreren laborchemischen Infektionsparametern erreicht werden. Dabei sollten die Testergebnisse aber immer in Zusammenschau mit dem klinischen Zustandsbild des Patienten interpretiert werden.

Zusammenfassend sollte bei Verdacht auf eine Infektion wie folgt vorgegangen werden.

1. Klinische Untersuchung
2. Bakteriologische Untersuchung
3. Laborchemische Diagnostik
4. Bei Verdacht auf Infektion Beginn mit Therapie

Sollte die Therapie innerhalb von den ersten 48 Stunden zu keiner Besserung führen, ist die Situation zu reevaluieren und die Therapie eventuell umzustellen. (3)

Die Standardtherapie bei einer early onset sepsis ist die kombinierte Gabe von Ampicillin und einem Cephalosporin, an der Grazer Neonatologie wird Cefuroxim verabreicht. Bei Verdacht auf Meningitis: Ampicillin+ Cefotaxim+ Aminoglykosid. Sollte die Therapie bereits am ersten Tag versagen, gibt man die Standardtherapie + Metronidazol.

Als Standardtherapie bei einer late onset Sepsis Infektion verwendet man Ceftrazidin+ Aminoglykosid oder Vancomycin. (14)

1.5 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Die NEC ist eine sehr gefürchtete Darmerkrankung, welche besonders häufig bei Frühgeborenen auftreten kann und im Weiteren auch schwer zu behandeln ist. Es handelt sich dabei um eine transmurale nekrotisierende Entzündung der Darmwand, welche den gesamten Intestinaltrakt in kontinuierlicher Ausbreitung, oder aber auch nur einzelne Darmabschnitte betreffen kann. Histologisch zeigen sich ein intestinaler Mukosaschaden wie auch submuköse Gasansammlungen, intramurale Gangrän und Pseudomembranbildungen.

Die Ursachen für eine NEC sind noch nicht vollständig verstanden. Allerdings belegen epidemiologische Beobachtungen das Vorliegen einer multifaktoriellen Ursache mit einer Kombination aus genetischer Prädisposition, der Unreife des Darms und einem Ungleichgewicht des mikrovaskulären Tonus. Weitere begünstigende Risikofaktoren sind:

- Perfusionsstörung der Darmwand infolge von Hypovolämie
- Persistierender Ductus arteriosus botalli
- Arterielle Hypotonie
- Herzklappenfehler
- Polyglobulie
- Hypoglykämie
- Hypoxie

Auch die Besiedelung mit unspezifischen Keimen sowie eine verminderte lokale Abwehr tragen zur Entstehung einer NEC bei. (3,13,26)

Besonders häufig tritt die NEC innerhalb der ersten 3 Monate postpartal auf. Prädisponiert sind extrem unreife Frühgeborene <28 SSW mit einem Geburtsgewicht von < 1000g. Weniger häufig kommt sie bei reifen Neugeborenen vor, sodass man circa von einem Verhältnis von 1:9 spricht. Die Inzidenz bei Neugeborenen, welche intensivmedizinisch betreut werden, beträgt 1-5%, bei Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (500-1500g) 7-14% und die Mortalität liegt zwischen 20 und 50%. (27)

Die NEC präsentiert sich sowohl mit typischen Magen-Darm Symptomen wie auch durch systemische Zeichen. Das postnatale Alter, in welchem eine NEC auftritt, ist umgekehrt proportional zum Gestationsalter bei der Geburt. Bei reifen Neugeborenen tritt eine NEC oft bereits in den ersten Tagen nach der Geburt auf. Das heißt, je reifer das Neugeborene ist, desto früher tritt die NEC typischerweise auf.

Zeichen, welche auf eine NEC hinweisen sind:

- Nahrungsverweigerung
- Verzögerte Magenentleerung
- Abdominelle Druckschmerzhaftigkeit und/oder Blähung
- Hämatochezie
- Lethargie
- Apnoe, Atemnot oder auch reduzierte Belüftung der Lungen

Da Frühzeichen für diese Krankheit unspezifisch sind, wird häufig vorerst die Verdachtsdiagnose einer Sepsis gestellt. Babys könnten entweder einen gutartigen Verlauf mit allen gastrointestinalen Symptomen haben oder einen fulminanten Verlauf mit plötzlichem Beginn, Durchblutungsstörungen, respiratorischer und metabolischer Azidose, disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC), blutigem Stuhl und Multiorganversagen.

In seltenen Fällen kommt es zu einer Darmperforation und in deren Folge zu einer Peritonitis. Eine Einteilung der Schweregrade erfolgt in drei Stadien nach BELL.
(28)

Tabelle 6: Modifizierte Bell Klassifikation der NEC (3)

Stadium		Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
I a	Verdachtsdiagnose NEC	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, Erbrechen, okkulte rektale Blutungen, geringgradige abdominelle Distension	Normal oder geringe Dilatation, Subileus
I b	Verdachtsdiagnose NEC	Wie oben	Blutige Stühle	Wie oben
II a	Definitive NEC, wenig krank	Wie oben	Zusätzlich: fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Schmerzen	Zusätzlich: Pneumatoxis intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen
II b	Mäßig krank	Zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	Zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch	Zusätzlich: portalvenöses Gas, evtl. Aszites
III a	Fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm intakt	Zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	Zusätzlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distension und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	Zusätzlich: definitiv Aszites
III b	Fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm perforiert	Wie oben	Wie oben	Zusätzlich: Pneumoperitoneum

Zur Diagnostik steht die Analyse von Laborparametern zur Verfügung, in welcher eine Linksverschiebung und ein Anstieg von Interleukin 6 als erste Veränderungen auftreten. Erst später zeigen sich eine Leukopenie oder Leukozytose sowie ein Anstieg von CRP. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Thrombozytopenie. Eine metabolische Azidose wie auch eine Erhöhung des Laktats weisen auf eine Zentralisation oder aber auch auf eine Darmperforation hin.

Viel wichtiger als die Labordiagnostik ist aber eine Bildgebung mittels Röntgen. Verdickte Darmwand, verminderter Luftgehalt und aufgeblähte Darmschlingen sind verdächtig auf eine NEC, beweisend hingegen sind die perlschnurartig angeordneten Luftbläschen in der Darmwand (Pneumosis intestinalis) und das Vorkommen von Luft im Pfortadersystem. Sollte es bereits zu einer Darmperforation gekommen sein, so kann man freie abdominelle Luft im Röntgen sehen. Die Sensitivität des Röntgens in der Diagnostik der NEC liegt allerdings nur bei 40 bis 50%, d.h. dass trotz fortgeschrittener NEC radiologische Zeichen fehlen können. Zusätzlich zum Röntgen eignet sich auch die Ultraschalluntersuchung zur Diagnostik, besonders um evtl. Gasblasen in der Darmwand und im Pfortadersystem nachzuweisen. (3)

Grundsätzlich gibt es zwei therapeutische Ansätze, zum einen den konservativen und zum anderen den chirurgischen. Mit konservativen Therapiemaßnahmen wird bereits bei Verdacht auf eine NEC begonnen. Zu den konservativen Therapiemaßnahmen zählen das Absetzen der Nahrung, Ersatz der Ernährungssonde durch eine dickere Magenablaufsonde, Beginn mit einer auch gramnegativ wirksamen antibiotischen Therapie (nach Abnahme einer Blutkultur) sowie bei Zeichen der Zentralisation Volumengabe. Kommt es zusätzlich zu Sauerstoffbedarf oder zu Apnoen, dann sollte eine Atemunterstützung begonnen werden. Ein chirurgischer Eingriff ist bei 33-50% der NEC Patienten notwendig. Dabei gibt es mehrere operative Vorgehensweisen, wie z.B. die Peritonealdrainage ohne Resektion ohne Stomaanlage, Laparotomie mit Stomaanlage proximal des betroffenen Darmabschnitts ohne Resektion, Laparotomie mit Resektion betroffener Darmabschnitte und primärer Anastomose, Laparotomie mit Resektion betroffener Darmabschnitte und Stomaanlage.

Eine absolute Operationsindikation ist die Darmperforation, relative Operationsindikation ist z.B. eine fehlende Besserung auf eine konservative Therapie. Die Letalität der NEC beträgt zwischen 20-40%, deshalb lautet das primäre Ziel, das Leben des Neugeborenen zu sichern. Gleichzeitig versucht man ein gutes Langzeitoutcome zu erreichen. Dennoch kommt es bei den Überlebenden häufig zu einem Kurzdarmsyndrom, aber auch zu Zerebralparesen, Sehstörungen und kognitiven Einbußen. (3)

Da die Frühgeburtlichkeit wohl den größten Risikofaktor für die Entstehung einer NEC darstellt, sollte diese, wenn möglich, verhindert werden. Pränatale Gabe von Steroiden, IgA, Aginin, Erythropoetin und orale Antibiotika führen zu einer Reduktion der Inzidenz einer NEC, wie auch die Fütterung mit humaner Milch. Bei Spendermilch weiß man allerdings noch nicht ob ein gleich guter protektiver Effekt, wie bei der Muttermilch, erzielt werden kann.

Seit bekannt ist, dass die intestinale Kolonisation mit bestimmten Species viele Darmerkrankungen positiv beeinflussen kann, werden Probiotika als eine vielversprechende Therapie auch bei der NEC untersucht. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, welche die Verdauung unterstützen. Zum Einsatz kommende Mikroorganismen sind Laktobazillen, Bifidobakterien und Saccharomyceten. Diese probiotischen Nahrungsergänzungsmittel können die Häufigkeit und Schwere der NEC reduzieren. (28)

1.6 Retinopathia praematurorum (ROP – retinopathy of prematurity)

Die ROP gilt als die führende Ursache von Blindheit bei Kindern in den Industriestaaten und spielt auch eine immer wichtigere Ursache für den Sehverlust in der Dritten Welt. In den 1940er und den frühen 1950er Jahren führte die unkontrollierte Gabe von Sauerstoff bei den Neugeborenen zu der ersten ROP-Epidemie in den USA. (29)

Die ROP ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung die meist bei Frühgeborenen auftritt und mit einer fibrovaskulären Proliferation der Retina einhergeht. Die

Häufigkeit und Schwere der Krankheit sind indirekt proportional zum Geburtsgewicht und dem Gestationsalter. Das heißt, je unreifer das Neugeborene, desto häufiger und schwerwiegender tritt die Erkrankung auf. Deshalb stellen eine Geburt vor der 36. SSW und ein Geburtsgewicht von <2000g sowie eine postpartale Sauerstofftherapie die wichtigsten Risikofaktoren dar. (3,13)

16% der Kinder, welche vor der 28. SSW geboren wurden, und 8% der Kinder mit einem Geburtsgewicht <1250g entwickeln eine ROP.(30)

Die Diagnose ROP wird mittels Funduskopie gestellt. 1984 wurde die Internationale Klassifikation der Retinopathia praematurorum erstellt:

Tabelle 7: Stadieneinteilung der akuten ROP gemäß Internationaler Klassifikation ICROP (31)

Stadium	Kennzeichen
Stadium 1	Demarkationslinie
Stadium 2	Prominente Leiste
Stadium 3	Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferation
Stadium 4	Partielle Amotio retinae <ul style="list-style-type: none"> a. Ohne Makulabeteiligung b. Mit Makulabeteiligung
Stadium 5	Totale Amotio retinae
Plus disease	Gefäß Erweiterung und Tortuositas am hinteren Funduspol in mindestens 2 Quadranten
Zusätzliche Befunde	Rubeosis iridis (vermehrt sichtbare Gefäße der Iris), Glaskörpertrübungen, retinale und/oder vitreale Blutungen, mäßige medikamentöse Pupillenerweiterung

Die toxische Wirkung des Sauerstoffs auf die noch unreifen Netzhautgefäße des Frühgeborenen löst die ROP aus, am wichtigsten ist dabei der Sauerstoffpartialdruck in den Arterien, welcher zu einer Vasokonstriktion der Retinaarterien sowie zu Blutungen und Ödemen führt. Durch den verminderten Sauerstoffpartialdruck kommt es zur Bildung neuer Blutgefäße, welche in den Glaskörper einwachsen, was in weiterer Folge zu einer Netzhautabhebung führen kann. (13)

Um den genauen Pathomechanismus zu verstehen muss man sich das Konzept der Vaskulogenese etwas näher ansehen.

In der 14. Embryonalwoche kommt es zur Ausbildung des Gefäßsystems aus zunächst pluripotenten, spindelförmigen, mesenchymalen Vorläuferzellen, welche vom Mittelpunkt der Papille nach außen zur Ora serrata wandern und später dem Verlauf der retinalen Gefäße entsprechen. Aus diesen Vorläuferzellen entstehen im weiteren Verlauf Endothelzellen, welche zunächst ein primitives Netzwerk bilden.

Zwischen der 15. und 20. Embryonalwoche läuft neben der Vaskulogenese auch die Angiogenese ab. Nach der 20. Woche ist die Vaskulogenese abgeschlossen, jedoch nicht die Angiogenese. Aufgrund der relativen Hypoxie in der Retina kommt es zur Ausscheidung von vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) und platelet-derived-growth-factor (PDGF). Dies stimuliert die Endothelzellangiogenese. Ist die Angiogenese abgeschlossen, sind also die Gefäße reif, besteht keine Anfälligkeit für Sauerstoffmangel mehr. Bei reifen Neugeborenen ist die Retina normalerweise vollständig entwickelt und vaskularisiert.

Durch die Frühgeburtlichkeit kommt es zu einer Unterbrechung der Gefäßneubildung, da der Embryo keine maternalen Faktoren über die Plazenta mehr bekommt, welche die Angiogenese fördern und zum anderen, da er toxischen Faktoren, wie z.B. dem Sauerstoff, welcher nach der Geburt in einer viel höheren Konzentration als im Uterus vorherrscht, ausgesetzt ist. Diese Hyperoxie kann durch Bluttransfusionen oder Sauerstoffgabe verstärkt werden.

Da die Gefäße zu diesem Zeitpunkt noch vulnerabel gegenüber dem Sauerstoff sind, kommt es zunächst zu einer Vasokonstriktion der retinalen Gefäße und in weiterer Folge zur Unterdrückung des VEGFs.

Die Retina wird durch die mangelnde Durchblutung zunehmend hypoxisch. Durch diese Komplikation kommt es zu einem Anstieg des Hypoxie-induzierten Faktors-1 (HIF-1). Dadurch werden Faktoren (VEGF und andere proangiogene Faktoren) freigesetzt, welche die Angiogenese positiv beeinflussen.

Ein hypoxieunabhängiger Faktor, der Insulin-like-growth-factor 1(IGF1), welcher dem VEGF wahrscheinlich übergeordnet ist, ist ein weiterer wichtiger Faktor der Angiogenese. Sollte der IGF1 Spiegel zu niedrig sein, führt dies zu einer Gefäßdegeneration bzw. zu einem Gefäßverlust, trotz vorhandenem VEGF. (31)

Die klinische Symptomatik äußert sich durch einen verminderten Visus und Leukokorie. Ophthalmoskopisch kann man die retinale Neovaskularisation und eine eventuelle Netzhautablösung feststellen. Die RPM wird ophthalmoskopisch in 5 Stadien eingeteilt (s. Tabelle 7).

Als therapeutische Maßnahmen kommen die Lasertherapie, chirurgische Intervention und in Zukunft evtl. die medikamentöse Behandlung zum Einsatz.

Die Lasertherapie führt zur Koagulation und muss für die gesamte avaskuläre Retina durchgeführt werden. Sie ist der früher eingesetzten Kryotherapie überlegen, dennoch besteht das Risiko einer Kataraktentstehung. Eine chirurgische Intervention erfolgt im Stadium vier und fünf, wobei im Stadium fünf meist kein gutes Outcome mehr erzielt werden kann. Im Stadium vier hat sich die Vitrektomie nach vorhergehender Laserkoagulation sehr bewährt. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Gabe des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab gegen VEGF, wobei dieser noch nicht ausreichend untersucht ist und heute noch nicht standardmäßig als Therapie eingesetzt wird. (30)

Bislang wurde noch in keiner Studie eine systemische Nebenwirkungen nach einer einmaligen intravitrealen Injektion von Bevacizumab beschrieben. Langzeitkomplikationen sind nach derzeitigem Stand daher eher unwahrscheinlich. (31)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen meiner Diplomarbeit führte ich eine retrospektive Datenanalyse an der neonatologischen Abteilung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durch, welche den zeitlichen Verlauf von Mortalität und Morbidität bei extrem unreifen Frühgeborenen (<28 SSW) in den Jahren von 1990 bis 2012 zeigen soll.

2.2 Patientenkollektiv/Datenerfassung

Das Patientenkollektiv umfasst alle Frühgeborenen, welche mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 27+6 SSW an der Universitätsklinik Graz im Zeitraum von 1.1.1990 bis zum 31.12.2012 geboren wurden. Es wurden alle männlichen und weiblichen Neugeborenen gleichermaßen eingeschlossen. Es wurden lebend geborene Kinder und Totgeburten eingeschlossen. Die Daten zu den Totgeburten stammen aus dem Totgeburtenregister der geburtshilflichen Abteilung der Medizinischen Universität Graz. Die Daten zu den Lebendgeborenen wurden aus dem Register der neonatologischen Abteilung entnommen, dabei jeder einzelne Patient auf Vollständigkeit der Daten kontrolliert bzw. wurden zusätzliche, noch nicht eingetragene Parameter/Patienten ergänzt. Dazu wurde das Krankenhausinformationssystem *MEDOCS* verwendet. Um auf die Patientenakten zugreifen zu können, welche nicht in *MEDOCS* zu finden waren, wurde auf das zuvor bestehende System *KIS* (Krankenhausinformationssystem) zurückgegriffen. Die gewonnenen Daten wurden in eine Microsoft EXCEL Tabelle eingetragen. Dort wurden die vorab codierten Diagnosen decodiert und – soweit möglich und inhaltlich sinnvoll – zu Krankheitskategorien zusammengefasst.

Folgende Parameter wurden untersucht:

-Mortalität

-Mütterliche Faktoren:

-Zwillingschwangerschaft

-Infektiös mütterliche Risikofaktoren

-Chorioamnionitis

-Vorzeitiger Blasensprung

-Harnwegsinfekt

-In vitro Fertilisierung

-Cervixinsuffizienz

-Alkohol/Nikotin/Drogenabusus

-Status post conisation

-Probleme in der Vorschwangerschaft (Abort, Frühgeburt...)

-Uterusmissbildungen

-Blutungen

-Oligo- und Polyhydramnion

-Diabetes mellitus

-EPH-Gestose

-Morbidity - Primäre Outcome-Parameter:

-IVH

-PVL

-Sepsis

-BPD

-Morbidity - Sekundäre Outcome-Parameter:

-IVH nach Gradeinteilung (Grad 1, Grad 2, Grad 3-4)

-PVL nach Gradeinteilung (Grad 1, Grad 2-4)

-Pneumothorax

-Niereninsuffizienz

-Retinopathia praematurorum

-Nekrotisierende Enterokolitis

-Hirnblutung nicht IVH

- Krampfanfall
- Meningitis
- Invasive Pilzinfektionen
- Pneumonie
- Kreislaufhypotonie
- Volvolus
- Hyperbilirubinämie
- Niereninsuffizienz chronisch
- IRDS 3-4
- Feto- fetale Transfusion
- Lungenhypoplasie
- Trisomie 21
- Hypo- und Hyperglykämie
- Ureaplasmen
- Mycoplasmen
- Leukopenie
- Neutropenie
- Thrombozytopenie

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics Version 20 (SPSS inc., 2011, Chicago, USA) und Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, 2007, Redmond, USA) durchgeführt.

Die Kinder wurden anhand der Register der Gebärklinik und der neonatologischen Abteilung eingeteilt in Totgeburten und lebend geborene Kinder. Unter Totgeburt versteht man per Definitionem Kinder mit einem Geburtsgewicht über 500 Gramm, die ohne Herzaktion, ohne Pulsation der Nabelschnur und ohne Atemaktion zur Welt kommen, ganz unabhängig von dem Gestationsalter. Bei diesen Kindern wurde keine Versorgung durch einen Neonatologen durchgeführt. Primär lebend geborene Kinder wurden weiters eingeteilt in überlebend und verstorben. Es

wurde die Mortalität im gesamten Patientenkollektiv berechnet, zusätzlich die Mortalität im Patientenkollektiv der primär lebend Geborenen.

Daten zu mütterlichen Faktoren waren nur für die primär lebend geborenen Kinder verfügbar. Die Morbidität wurde allein unter den überlebenden Kindern untersucht. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher verglichen. Der Zusammenhang zwischen Mortalität/ Morbidität und Zeit wurde mit dem Spearman'schen Rangkoeffizienten berechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ (5%) festgelegt. Das Signifikanzniveau kann gleichgesetzt werden mit der Irrtumswahrscheinlichkeit, d.h., dass ein Testergebnis mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit einer 5%igen Wahrscheinlichkeit nicht mit dem Ergebnis übereinstimmt.

3 Ergebnisse – Resultate

Im Untersuchungszeitraum von 1990 bis 2012 gab es an der medizinischen Universität Graz insgesamt 717 Geburten von Kindern mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 27+6 SSW, davon waren 391 (54,5%) männlich und 326 (45,5%) weiblich. Die Anzahl an Patienten bezogen auf das Gestationsalter:

1. 20+0 bis 24+6 SSW: 234 (32,6%)
2. 25+0 bis 26+6 SSW: 276 (38,5%)
3. 27+0 bis 27+6 SSW: 207 (28,9%)

Das mediane Geburtsgewicht lag bei 745 g (290-2500), das mediane Geburtsalter bei 26 SSW. Von den 717 Kindern waren 151 (21,0%) Tot- und 566 (78,9%) Lebendgeburten, es verstarben 346 Kinder (48,2%).

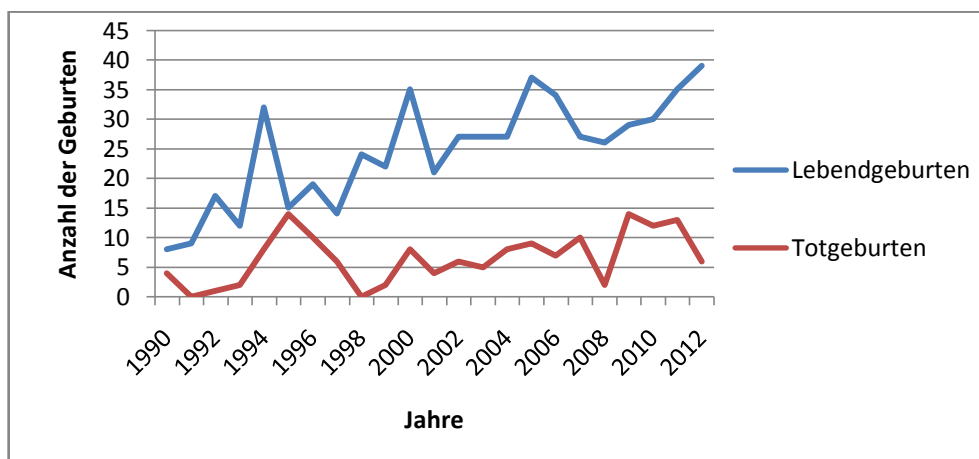


Abbildung 3: Anzahl der Lebend- und Totgeburten von extrem unreifen Frühgeborenen von 1990-2012

Von allen Lebendgeburten waren 318 (56,2%) männlich und 248 (43,8%) weiblich. Bei den Totgeburten gab es mehr weibliche, mit 78 (51,7%) und 73 (48,3%) männlichen Kindern. Über den Beobachtungszeitraum gab es keine signifikante Abnahme der Totgeburten ($p=0,711$).

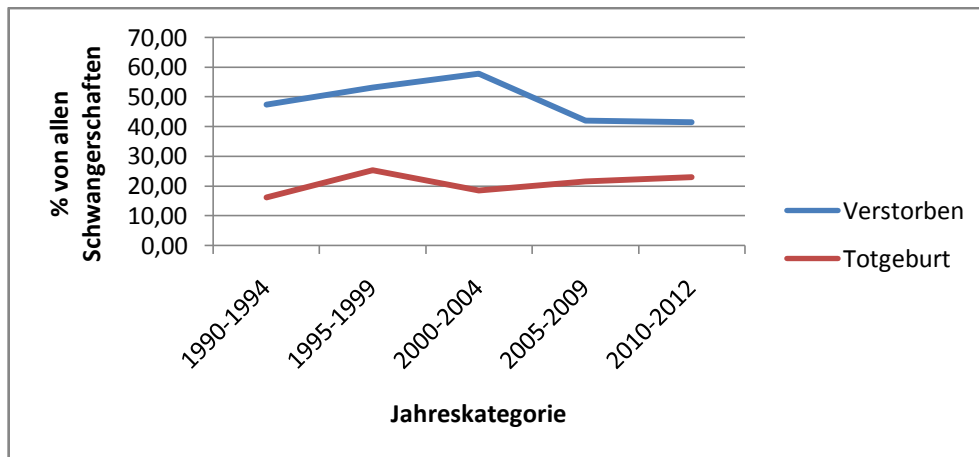


Abbildung 4: Anteil der Totgeburten und verstorbenen Kindern in Bezug auf alle Kinder

3.1 Mortalität

In den folgenden Abbildungen wird der Verlauf der Mortalität über den Untersuchungszeitraum gezeigt. Zunächst einmal eine Abbildung (Abb.5), welche den Verlauf von allen verstorbenen Kindern zeigt, ohne eine Unterteilung bezüglich des Gestationsalters getroffen zu haben. In Abb.6 sieht man die Anzahl aller Kinder, ebenso ohne Berücksichtigung des Gestationsalters und den Anteil derer, die verstorben sind. Diese Abbildungen beinhalten sowohl Totgeburten als auch Kinder, welche im weiteren Verlauf verstorben sind.

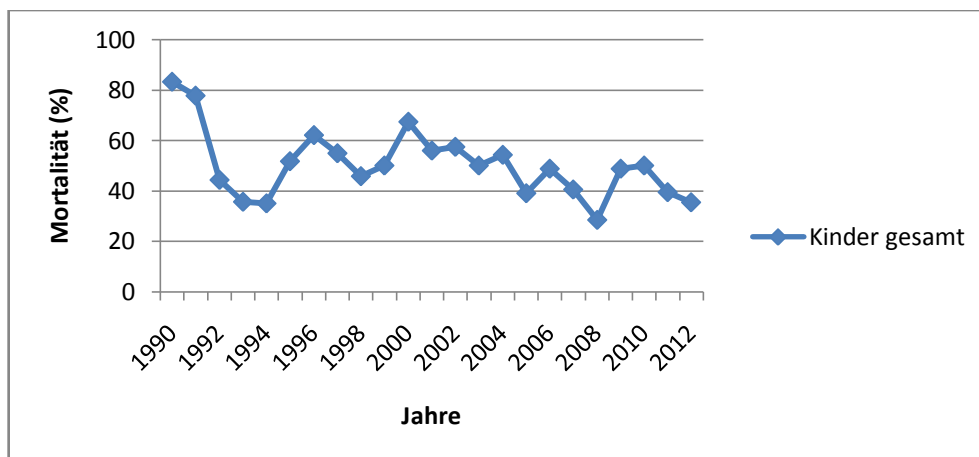


Abbildung 5: Mortalität aller Kinder im zeitlichen Verlauf

Von 717 Kindern verstarben im Untersuchungszeitraum von 23 Jahren 346 Kinder, davon waren 191 (55,2%) männlich und 155 (44,8%) weiblich. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der Mortalität über den Untersuchungszeitraum ($p=0,019$). Eine Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Versterben der Kinder bzw. auch den Totgeburten konnte nicht festgestellt werden ($p=0,763$ bzw. $0,095$).

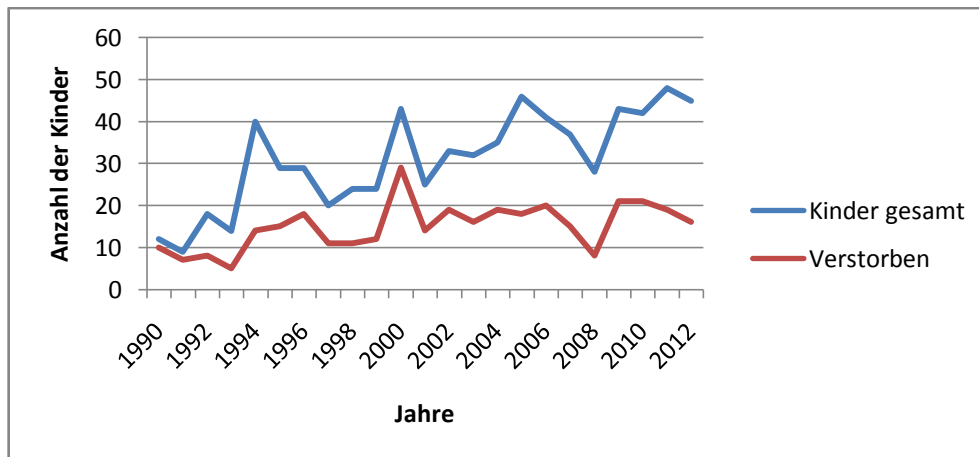


Abbildung 6: Anzahl aller Kinder im Vergleich zu den verstorbenen

Die Anzahl an Kindern, welche verstorben sind, in Relation zu allen Kindern, lag über die 23 Jahre zwischen minimal 28,6% im Jahre 2008 und maximal 83,3% im Jahre 1990.

Im Anschluss wird der Verlauf der Mortalität, bezogen auf das Gestationsalter gezeigt. Auch hier wurden alle verstorbenen Kinder in die Analyse einbezogen (sowohl Totgeborene als auch Lebendgeborene, welche im Lebensverlauf verstorben sind).

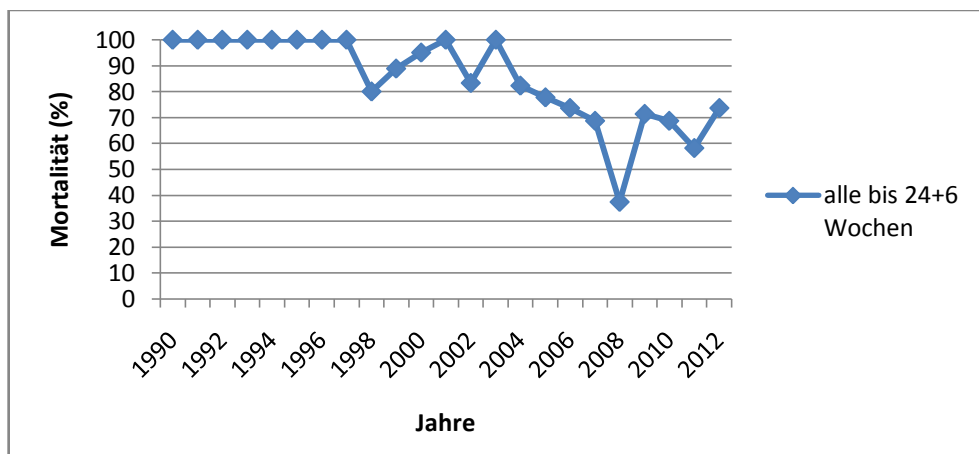


Abbildung 7: Mortalität 22+0 bis 24+6 SSW

Mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 24+6 SSW wurden in den 23 Jahren 234 Kinder geboren, davon verstarben 187 (79,9%). Von den Kindern, welche nicht überlebten, waren 101 (54,0%) männlich und 86 (46,0%) weiblich. In dieser Gruppe nahm die Mortalität signifikant über den Beobachtungszeitraum ab ($p < 0,001$). Es gab keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Mortalität in dieser Altersgruppe ($p = 0,191$).

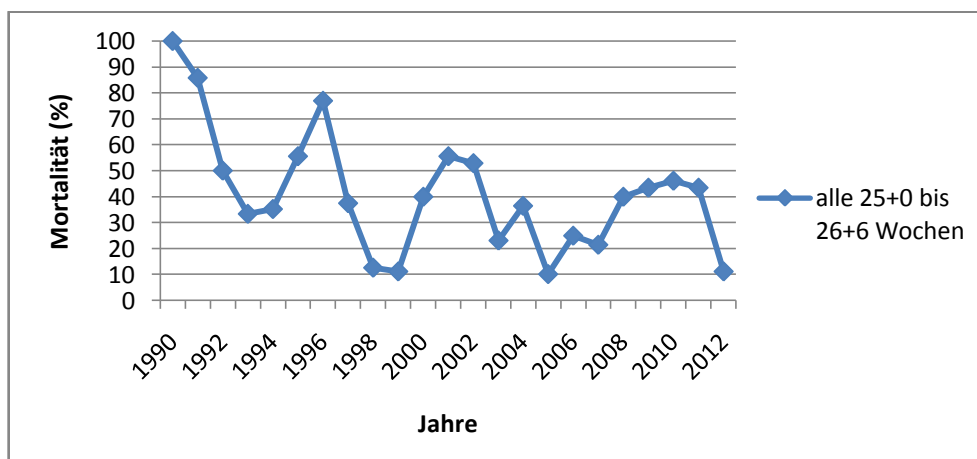


Abbildung 8: Mortalität 25+0 bis 26+6 SSW

Mit einem Gestationsalter von 25+0 bis 26+6 SSW wurden in den 23 Jahren 276 Kinder geboren, davon verstarben 107 (38,8%). Von den Kindern, welche nicht überlebten, waren 62 (57,9%) männlich und 45 (42,0%) weiblich. In dieser Gruppe nahm die Mortalität signifikant über den Beobachtungszeitraum ab ($p = 0,02$). Auch kam es zu einer signifikanten Zunahme des Geburtsgewichtes ($p = 0,017$) in dieser Altersgruppe. Eine Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Mortalität konnte in dieser Altersgruppe nicht festgestellt werden ($p = 0,706$), jedoch war der Anteil der Totgeburten beim weiblichen Geschlecht signifikant höher ($p = 0,037$).

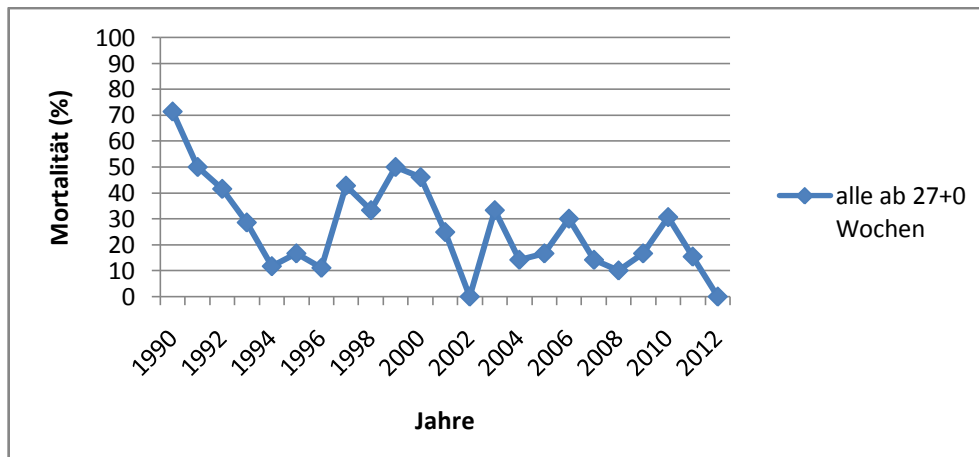


Abbildung 9: Mortalität 27+0 bis 27+6 SSW

Mit einem Gestationsalter von 27+0 bis 27+6 SSW wurden in den 23 Jahren 207 Kinder geboren, davon verstarben 52 (25,1%). Von den Kindern, welche nicht überlebten, waren 28 (53,9%) männlich und 24 (46,2%) weiblich. In dieser Gruppe nahm die Mortalität signifikant über den Beobachtungszeitraum ab ($p=0,019$). Auch kam es zu einer Zunahme des Geburtsgewichts ($p=0,06$). Eine Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Mortalität konnte in dieser Altersgruppe nicht festgestellt werden ($p=0,633$).

Somit nahm die Mortalität mit zunehmendem Gestationsalter ab. Mit einem GA von 22+0 bis 24+6 SSW verstarben 79,9%, wohingegen mit einem GA von 27+0 bis 27+6 SSW die Mortalität auf 25,1% zurückging. Insgesamt war die Mortalität bei den männlichen Studienteilnehmern immer etwas höher als bei den weiblichen (55,3:44,7%), der Unterschied war aber nicht signifikant.

Die folgenden Diagramme zeigen den Verlauf der Mortalität mit der Unterscheidung zwischen Totgeburten und Lebendgeborenen und dann verstorbenen Kindern.

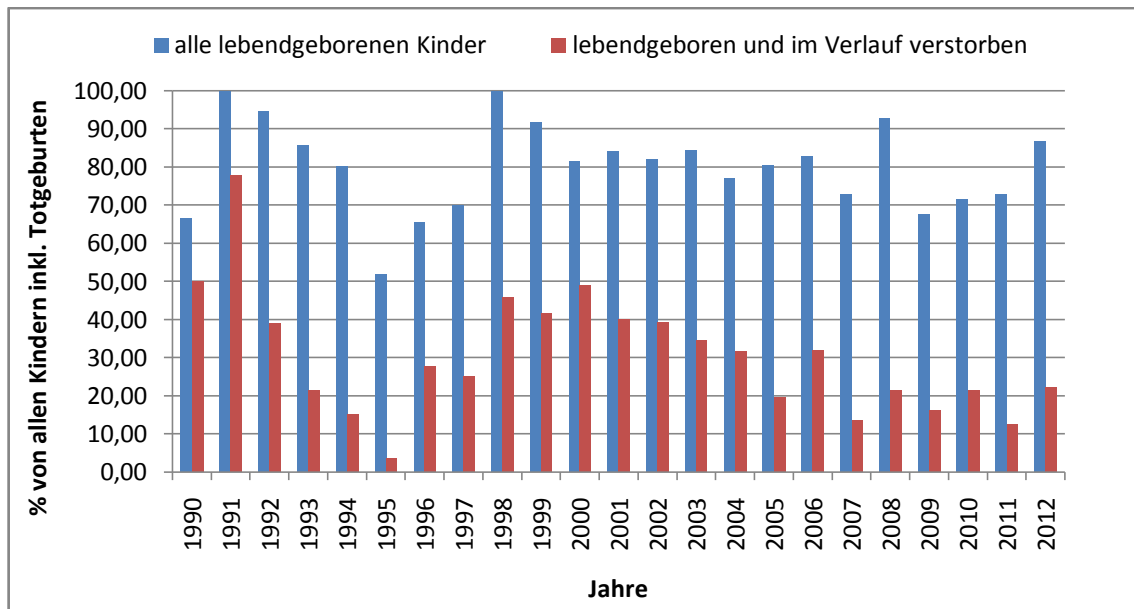


Abbildung 10: Anteil lebend geborener Kinder an den Geburten pro Jahr (blaue Balken) und Anteil primär lebend geborener und dann verstorbener Kinder (rote Balken)

Von insgesamt 717 Kindern wurden 566 lebend geboren, von den Lebendgeborenen starben im weiteren Verlauf 195 (34,5%) Kinder mit einem Anteil von 118 (60,5%) männlichen und 77 (39,5%) weiblichen Kindern. Die Anzahl an Lebendgeborenen, welche im weiteren Verlauf verstorben sind, nahm über den Untersuchungszeitraum signifikant ab ($p=0,01$).

Die folgenden Diagramme zeigen den Verlauf der Mortalität mit der Unterscheidung zwischen Totgeburten und lebend geboren und dann verstorbenen Kindern in den einzelnen Gestationsaltersgruppen. Um eine bessere Übersicht zu gewähren, wurden die Patienten in fünf Jahreskategorien eingeteilt.

- Jahreskategorie 0: 1990- 1994
- Jahreskategorie 1: 1995- 1999
- Jahreskategorie 2: 2000- 2004
- Jahreskategorie 3: 2005- 2009
- Jahreskategorie 4: 2010- 2012

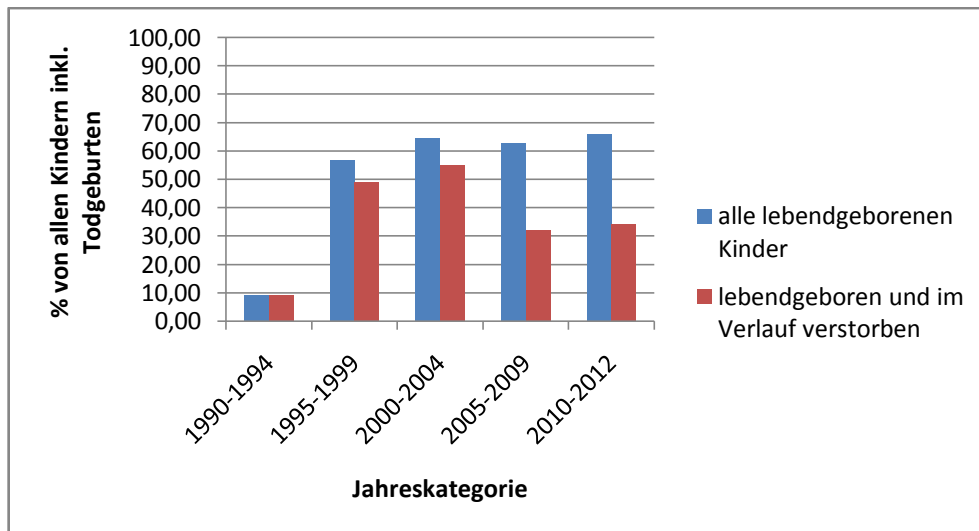


Abbildung 11: Mortalität 22+0 bis 24+6 SSW

Mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 24+6 SSW wurden in den 23 Jahren 234 Kinder geboren, davon 93 (39,7%) Totgeburten und 141 (60,3%) Lebendgeburten. Von den Lebendgeburten verstarben im Verlauf 55 (58,5%) männliche und 39 (41,5%) weibliche Kinder. Somit lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Altersgruppe bei 33,3%. Die Anzahl an Lebendgeborenen, welche im weiteren Verlauf verstorben sind, nahm über den Untersuchungszeitraum signifikant ab ($p < 0,01$).

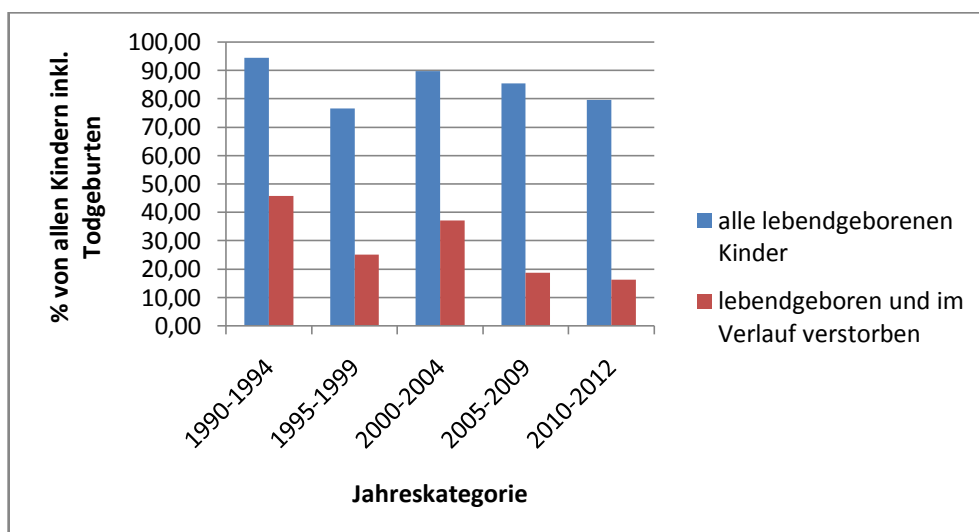


Abbildung 12: Mortalität 25+0 bis 26+6 SSW

Mit einem Gestationsalter von 25+0 bis 26+6 SSW wurden in den 23 Jahren 276 Kinder geboren, davon 41 (14,9%) Totgeburten und 235 (85,1%) Lebendgeburten. Von den Lebendgeburten verstarben im Verlauf 44 (66,7%) männliche und 22 (33,3%) weibliche Kinder. Somit lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Altersgruppe bei 71,9%. Die Anzahl an Lebendgeborenen, welche im weiteren Verlauf verstorben sind, nahm über den Untersuchungszeitraum signifikant ab ($p=0,01$).

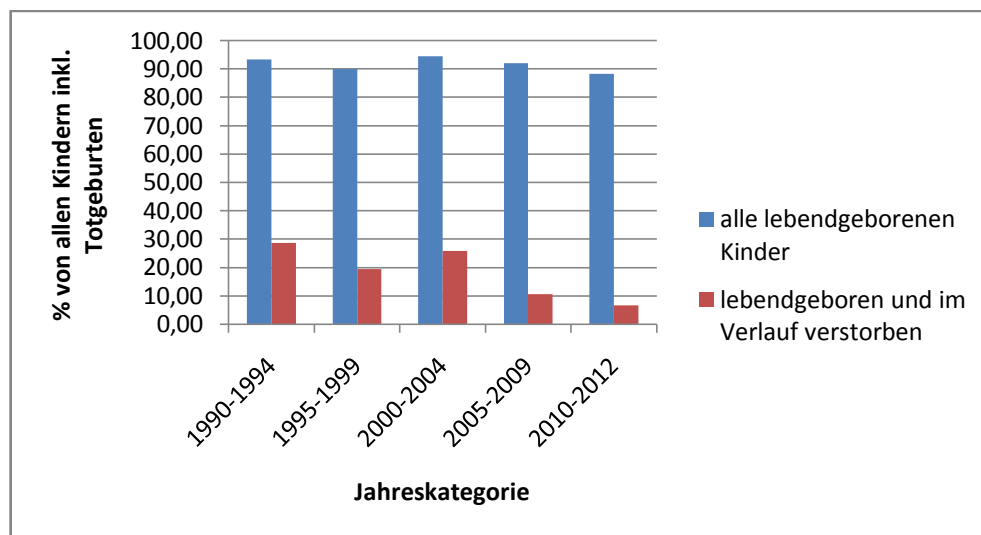


Abbildung 13: Mortalität 27+0 bis 27+6

Mit einem Gestationsalter von 27+0 bis 27+6 SSW wurden in den 23 Jahren 207 Kinder geboren, davon 17 (8,2%) Totgeburten und 190 (91,8%) Lebendgeburten. Von den Lebendgeburten verstarben im Verlauf 19 (54,3%) männliche und 16 (45,7%) weibliche Kinder. Somit lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Altersgruppe bei 81,6%. Die Anzahl an Lebendgeborenen, welche im weiteren Verlauf verstorben sind, nahm über den Untersuchungszeitraum signifikant ab ($p=0,03$).

Während die Überlebenswahrscheinlichkeit mit steigendem Gestationsalter zunahm, nahm die Anzahl an Totgeburten mit steigendem Reifegrad ab. Betrug

sie mit einem GA von 22+0 bis 24+6 SSW noch 39,7%, so lag sie bei einem GA von 27+0 bis 27+6 SSW bei 8,2%.

3.2 Morbidität und Risikofaktoren

Im folgenden Kapitel wird der Verlauf mütterlicher Risikofaktoren und neonataler Morbidität über den Untersuchungszeitraum dargestellt. Morbidität wurde definiert als das Vorhandensein von mindestens einer von vier Krankheiten: intraventrikuläre Hämorrhagie, periventrikuläre Leukomalazie, Sepsis und bronchopulmonale Dysplasie.

3.2.1 Mütterliche Risikofaktoren

In den folgenden Tabellen wird auf die mütterlichen Risikofaktoren eingegangen und auch dargestellt wie sich diese in den letzten 23 Jahren verändert haben. Die Risikofaktoren beziehen sich nur auf Schwangerschaften bei Lebendgeborenen (n=566), da diese Daten bei den Totgeburten nicht vollständig erfasst werden konnten.

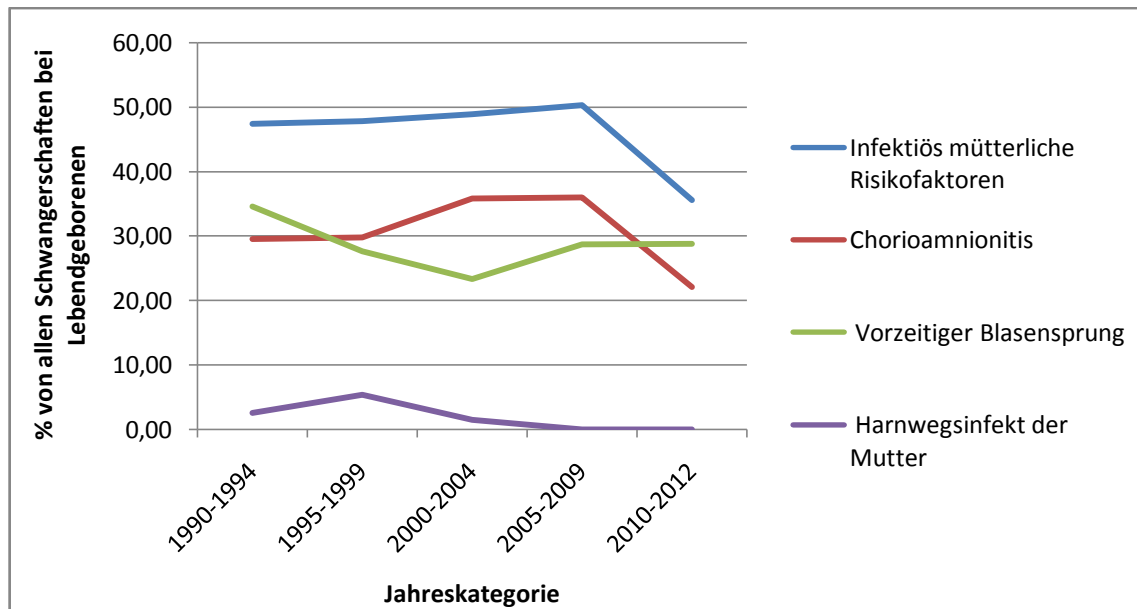


Abbildung 14: Mütterliche Risikofaktoren im zeitlichen Verlauf 1

Als infektiös mütterliche Risikofaktoren wurden Chorioamnionitis, vorzeitiger Blasensprung und mütterlicher Harnwegsinfekt (HWI) zusammengefasst. Von allen 566 Geburten wurde bei 263 (46,5%) mindestens einer dieser Risikofaktoren beobachtet. Von diesen 263 Geburten kam es wiederum über den Beobachtungszeitraum zu einer weiteren Abnahme dieser Risikofaktoren ($p=0,092$).

Eine Chorioamnionitis wurde bei 178 (31,5%) aller Schwangeren nachgewiesen. Von den 178 betraf es 101 (56,7%) männliche und 77 (43,3%) weibliche Kinder, es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Chorioamnionitis festgestellt werden ($p=0,927$), auch gab es keine signifikante Abnahme bzgl. der Inzidenz ($p=0,329$).

Über den Beobachtungszeitraum gab es in Summe 159 (28,1%) Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung, davon waren 87 (54,7%) männlich und 72 (45,3%) weiblich. Es kam zu keiner relevanten Abnahme bzgl. dieses Risikofaktors ($p=0,523$).

Neun (1,6%) der Schwangeren hatten einen HWI, über den Untersuchungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme ($p=0,004$).

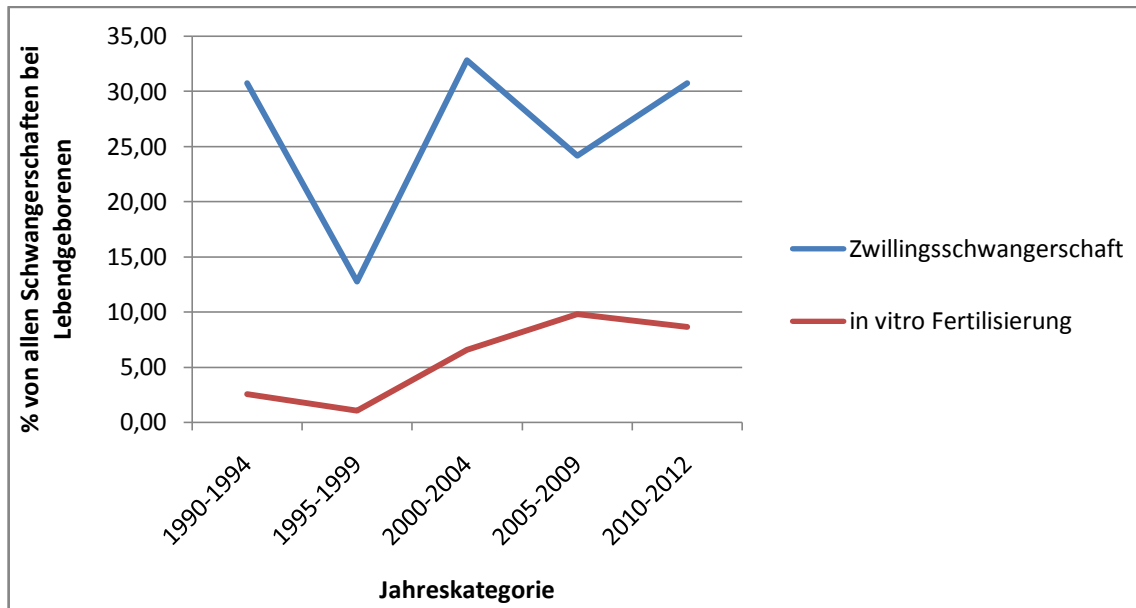


Abbildung 15: Mütterliche Risikofaktoren im zeitlichen Verlauf 2

In den 23 Jahren kam es zu einer signifikanten Zunahme bei den in vitro Fertilisierungen (IVF) ($p=0,013$), insgesamt wurden 36 aufgezeichnet, mit einem Anteil von 16 (44,4%) männlichen und 20 (55,6%) weiblichen Neugeborenen.

Auch Zwillingsschwangerschaften waren in der Häufigkeit tendenziell zunehmend, dieser Trend war aber nicht statistisch signifikant ($p=0,326$) (siehe Abb.15). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Zwillingsschwangerschaft ($p=0,021$). Während von 248 weiblichen Kindern 78 (31,5%) Zwillinge waren, waren es von 318 männlichen Kindern 72 (22,6%).

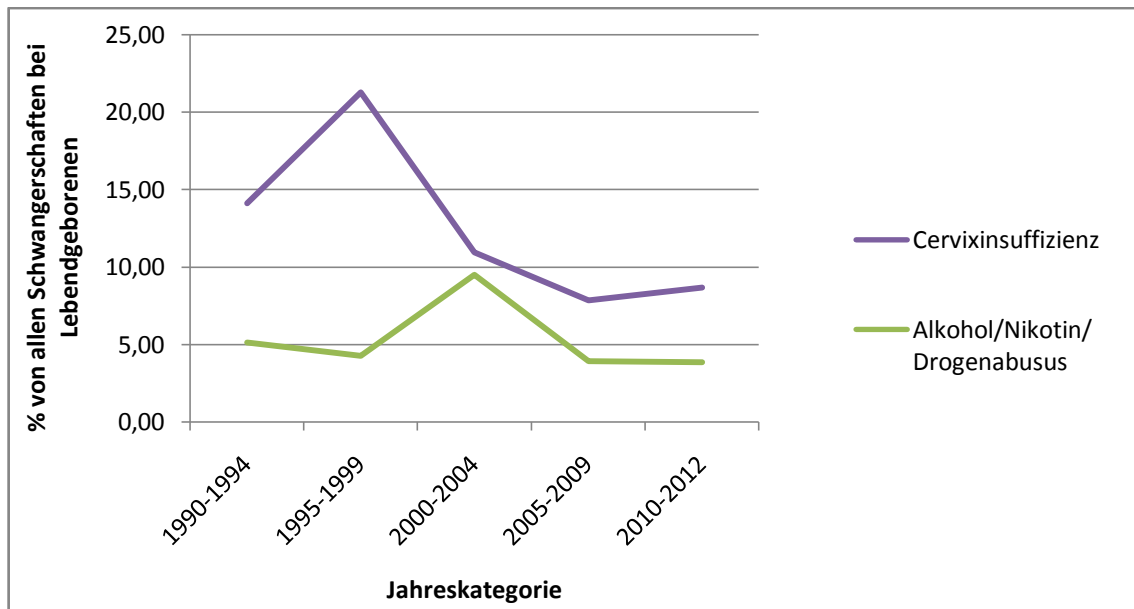


Abbildung 16: Mütterliche Risikofaktoren im zeitlichen Verlauf 3

Bei der Cervixinsuffizienz kam es zu einer signifikanten Abnahme über die 23 Jahre ($p=0,016$), in Summe gab es 67 (11,8%) Fälle, davon waren 44 (65,7%) männlich und 23 (34,3%) weiblich.

Lediglich 31 (5,5%) gaben an, dass sie während der Schwangerschaft Alkohol, Nikotin oder Drogen konsumiert haben. Im Verlauf gab es diesbezüglich auch keinen signifikanten Rückgang ($p=0,349$). Es zeigte sich aber, wenn einer der genannten Risikofaktoren vorlag, die Wahrscheinlichkeit höher war ein Mädchen zu gebären ($p=0,024$).

In der folgenden Abbildung (Abb.17) wird der Verlauf von Small for Gestational Age Babys dargestellt. Small-for-Gestational-Age (SGA) Babys beschreibt Neugeborene, welche, bezogen auf ihr Reifealter, untergewichtig oder zu klein sind. Sie liegen unterhalb der 10 Perzentile bezogen auf die Normalbevölkerung.

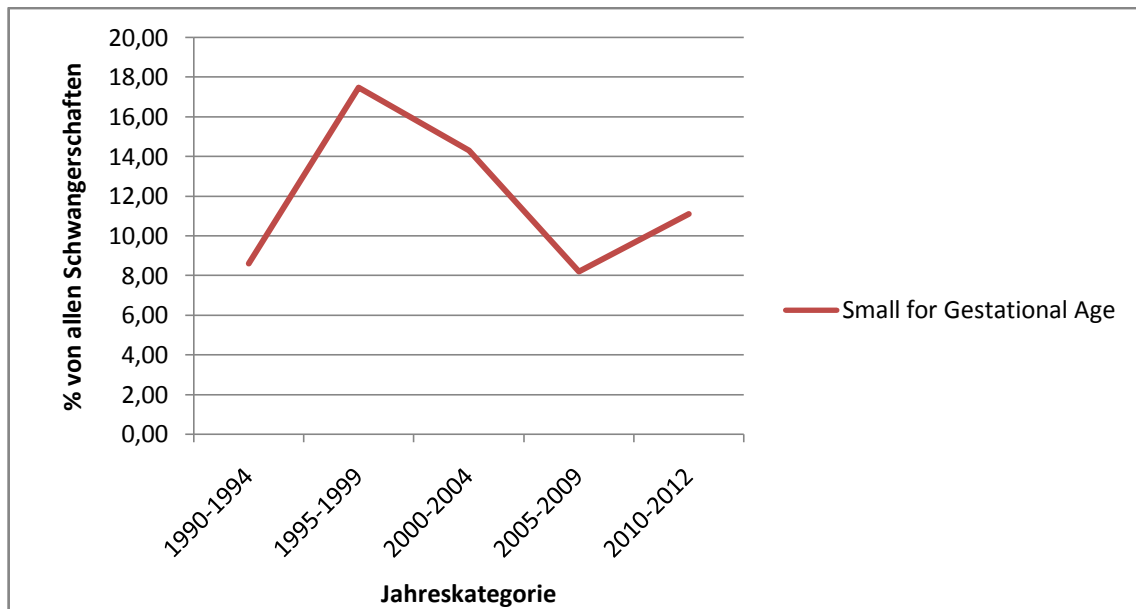


Abbildung 17: Small for Gestational Age Babys bezogen auf alle Schwangerschaften über den Beobachtungszeitraum

Von allen Schwangerschaften (717) konnte bei 85 (11,9%) der Neugeborenen die Diagnose SGA gestellt werden. Davon waren 36 (5,0%) männliche und 49 (6,8%) weibliche Kinder. Über den Untersuchungszeitraum kam es zu keiner deutlichen Abnahme ($p=0,172$), jedoch gab es eine signifikante Korrelation zu dem weiblichen Geschlecht ($p=0,02$). Von den 326 weiblichen Kindern wurden 49 (6,8%) mit der Diagnose SGA geboren, wohingegen von 391 männlichen Kindern nur 36 (5,0%) diese Diagnose gestellt bekommen haben.

Weitere mütterliche Risikofaktoren, welche nicht grafisch dargestellt sind, waren:

- Status post Conisation mit einer sinkenden Inzidenz über den Beobachtungszeitraum ($p=0,002$)
- Probleme in der Vorschwangerschaft (Abort, Frühgeburt etc.) mit einer signifikant sinkenden Inzidenz ($p<0,001$)
- Uterusmissbildungen und Blutungen in der Schwangerschaft mit nicht signifikant sinkender Inzidenz ($p=0,075$ und $0,455$)

- Oligo- und Polyhydramnion mit tendenziell steigender Inzidenz ($p=0,290$ und $0,150$)
- Diabetes mellitus und EPH-Gestose, ebenfalls mit tendenziell steigender Inzidenz ($p=0,370$ und $0,440$)

3.2.2 Morbidität

3.2.2.1 Primäre Outcome-Parameter – IVH, PVL, Sepsis und BPD

Es wird zunächst auf die primären Outcome-Parameter eingegangen (IVH, PVL, Sepsis, BPD). Die Morbiditäten beziehen sich nur auf die überlebenden Kinder ($n=371$).

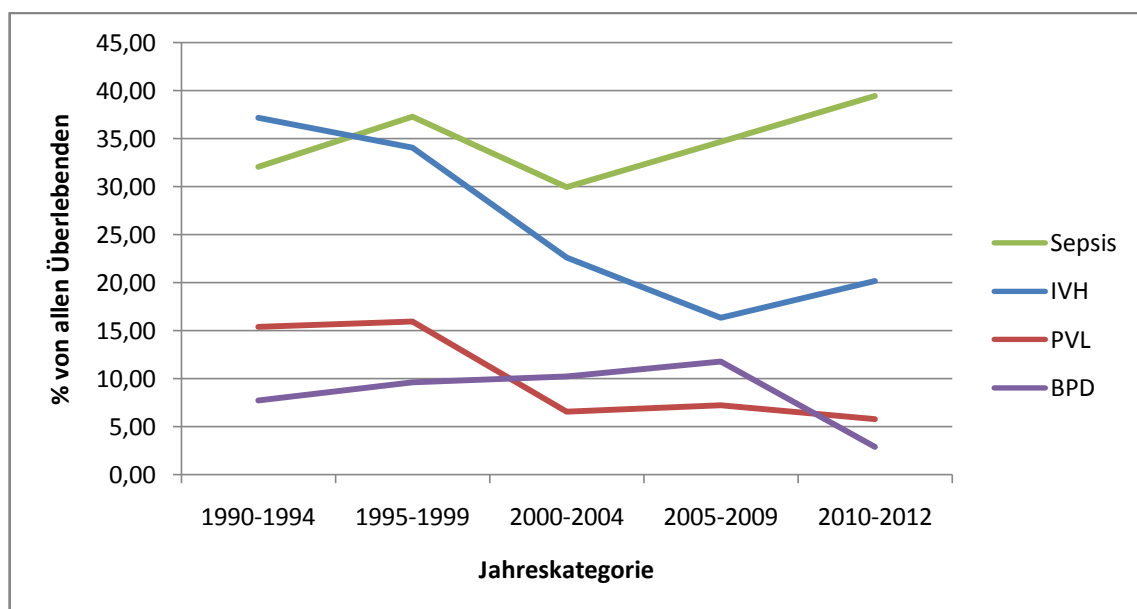


Abbildung 18: IVH und PVL im Verlauf des Untersuchungszeitraums bezogen auf alle Überlebenden

Von den insgesamt 371 überlebenden Kindern entwickelten 195 (52,6%) eine Sepsis. Davon waren 106 (54,4%) männlich und 89 (45,6%) weiblich. Es gab

weder eine Korrelation zum Geschlecht noch eine Veränderung der Inzidenz über den Untersuchungszeitraum ($p=0,226$). Seit dem Jahre 2010 liegt die Inzidenz der Sepsis bei 39,4%.

Jedoch gab es sowohl bei der IVH ($<0,001$), als auch bei der PVL ($p=0,003$) eine signifikante Abnahme im Verlauf der 23 Jahre. Die IVH trat mit einer Häufigkeit von 138 (37,2%) auf, davon waren 73 (52,9%) männlich und 65 (47,1%) weiblich. Bei der PVL, welche bei 53 (14,3%) der Kinder auftrat, waren 33 (62,3%) männlich und 20 (37,7%) weiblich, aktuell (seit 2010) liegt die Inzidenz der IVH bei 20,2% und die der PVL bei 5,8%. Weder bei der PVL noch bei der IVH konnte eine Korrelation mit dem Geschlecht nachgewiesen werden.

Bei der BPD, welche bei 50 (13,5%) Kindern mit einer Geschlechterverteilung von 25 (50,0%) männlichen und 25 (50,0%) weiblichen Kindern auftrat, gibt es keinen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und dem Geschlecht ($p=0,552$). Die Inzidenz nahm über den Untersuchungszeitraum ab ($p=0,052$) und liegt aktuell (seit 2010) bei 2,9%.

3.2.2.2 Sekundäre Outcome-Parameter

Im Weiteren wird auf den Verlauf der sekundären Outcome-Parameter eingegangen:

Eine Niereninsuffizienz (NINS) wurde bei 33 (8,9%) der Kinder diagnostiziert, davon waren 19 (57,6%) männlich und 14 (42,4%) weiblich. Über den Untersuchungszeitraum kam es zu keiner Abnahme der Inzidenz ($p=0,893$): Aktuell kommt es bei 10,6% der Kinder zum Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz.

Eine ROP wurde bei insgesamt 43 (11,6%) Kindern, mit einer Geschlechterverteilung von 26 (60,5%) männlichen und 17 (39,5%) weiblichen Kindern, diagnostiziert, die Inzidenz liegt aktuell bei 12,5%.

Die NEC wurde bei 9 (2,4%) aller Kinder festgestellt, wobei sie bei 5 (1,4%) männlichen und 4 (1,1%) weiblichen Kindern auftrat. Es gibt es keine Korrelation mit dem Geschlecht ($p=0,840$) und die Inzidenz liegt seit 2010 bei 1,0%.

Die Auflistung weiterer Krankheiten/ Symptome ist in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 8: Krankheiten/ Symptome bezogen auf alle Lebendgeborenen Kinder I (n=566)

Krankheit/Symptom	% Patienten gesamt (Anzahl)	% männlich (Anzahl)	% weiblich (anzahl)	Inzidenz im Verlauf (p-Wert)
PVL1	6,71 (38)	4,24 (24)	1,94 (11)	↓ (<0,001)
PVL2-4	4,06 (23)	1,24 (7)	2,12 (12)	↓ (0,088)
IVH1	3 (17)	1,06 (6)	1,24 (7)	↓ (0,009)
IVH2	1,94 (11)	0,71 (4)	0,35 (2)	= (0,994)
IVH3	5,83 (33)	1,41 (8)	1,06 (6)	↓ (0,003)
Hirnblutung- nicht IVH	3,00 (17)	0,53 (3)	0,35 (2)	= (0,160)
Krampfanfall	12,19 (69)	2,83 (16)	2,65 (15)	↓ (0,101)
Meningitis	0,53 (3)	0 (0)	0,18 (1)	= (0,162)
invasive Pilzinfektionen (Sepsis, Pneumonie)	3,00 (17)	1,24 (7)	1,41 (8)	↓ (0,001)
Pneumonie neonat.	9,72 (55)	4,95 (28)	3,89 (22)	= (0,125)
Kreislaufhypotonie	37,63 (213)	11,48 (65)	11,48 (65)	= (0,711)
Pneumothorax	2,47 (14)	0,53 (3)	0,35 (2)	↓ (0,009)
Volvulus	0,53 (3)	0,18 (1)	0,35 (2)	= (0,901)
Hyperbilirubinämie	25,62 (145)	12,01 (68)	9,72 (55)	= (0,139)
NINS chron.	0,18 (1)	0 (0)	0,00 (0)	

Über den Untersuchungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der PVL 1, IVH 1, IVH 3, invasiven Pilzinfektionen und Pneumothorax-Rate. Eine Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Krankheit/ Symptom konnte bei keinem der genannten Erkrankungen/ Parameter festgestellt werden.

Tabelle 9: Krankheiten/ Symptome bezogen auf alle Lebendgeborenen Kinder II (n=566)

Krankheit/Symptom	% Patienten gesamt (Anzahl)	% männlich (Anzahl)	% weiblich (Anzahl)	Inzidenz im Verlauf (pWert)
IRDS 3-4	45,05 (255)	15,19 (86)	12,19 (69)	= (0,694)
Feto-fetale Transfusion	2,30 (13)	0,35 (2)	0,18 (1)	= (0,522)
Lungenhypoplasie	2,47 (14)	0,53 (3)	0,00 (0)	= (0,538)
Trisomie 21	0,88 (5)	0,00 (0)	0,00(0)	
Hypoglykämie	5,12 (29)	1,41 (8)	2,83 (16)	= (0,341)
Hyperglykämie	25,80 (146)	10,25 (58)	9,36 (53)	= (0,862)
Ureaplasma neonatal	2,65 (15)	1,59 (9)	0,71 (4)	= (0,380)
Mycoplasma neonatal	0,18 (1)	0,18 (1)	0,00 (0)	= (0,617)
Leukopenie	2,83 (16)	0,88 (5)	1,06 (6)	↑ (0,082)
Neutropenie	0,71 (4)	0,35 (2)	0,35 (2)	= (0,415)
Thrombocytopenie	12,01 (68)	4,95 (28)	3,71 (21)	↑ (<0,001)

Über den Beobachtungszeitraum kam es zu einer signifikanten Zunahme der Thrombozytopenien.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf der Mortalität und Morbidität bei extrem unreifen Frühgeborenen von 1990 bis 2012 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz darzustellen. Über den Beobachtungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität. Nachdem die Anzahl der Totgeburten über den Untersuchungszeitraum stabil blieb, ist der Rückgang der Mortalität allein auf das verbesserte Outcome der lebend geborenen Kinder zurückzuführen. Bezogen auf die einzelnen Gestationsaltersgruppen 22+0 bis 24+6, 25+0 bis 26+6 und 27+0 bis 27+6 SSW konnte in jeder dieser Altersgruppen ein signifikanter Rückgang der Mortalität verzeichnet werden. Bei den überlebenden Kindern waren die Krankheitsbilder IVH und PVL signifikant rückläufig, BPD tendenziell rückläufig, die Inzidenz der Sepsis blieb unverändert hoch.

In den letzten 20 Jahren gab es eine stetige Zunahme der Überlebensrate von Frühgeborenen, welche an der Grenze der Lebensfähigkeit geboren worden sind. In einigen Ländern liegt die Überlebensrate zwischen 51 und 67% bzw. 67 und 81% bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bzw. 25 vollendeten SSW. (32) In unserem Patientenkollektiv zeigten sich aktuell (seit 2010) Mortalitätswerte von 54 bzw. 83% unter den primär lebendgeborenen Kindern mit 24 bzw. 25 vollendeten SSW. Die Gesamtmortalität (inkl. Totgeburten) betrug im Untersuchungszeitraum von 1990 bis 2012 bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 24+6 SSW 79,9%, mit einem Gestationsalter von 25+0 bis 26+6 SSW 38,8% und mit einem Gestationsalter von 27+0 bis 27+6 SSW 25,9%.

4.1 *Patientenkollektiv*

Das Patientenkollektiv umfasst alle Frühgeborenen, welche mit einem Gestationsalter von 22+0 bis 27+6 SSW an der Universitätsklinik Graz im

genannten Zeitraum geboren wurden. Zur Berechnung der Mortalität wurde nicht zwischen Lebend- und Totgeburten unterschieden, jedoch wurden zur Berechnung der Morbidität nur die Lebendgeborenen herangezogen, da die Daten zu den Todgeborenen unvollständig waren.

4.2 Mortalität

Über den Untersuchungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität ($p=0,019$). Von 717 Kindern verstarben 346, mit einem Anteil von 191 (55,2%) männlichen und 155 (44,8%) weiblichen Kindern. Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden.

Vergleichend dazu kam es in den USA von 1983 bis 2005 ebenfalls zu einer Abnahme der Säuglings- und Neugeborenen-Sterblichkeit. (33) Zeitgleich kam es vor allem in den Jahren von 2000 bis 2005 aber auch zum Anstieg der Geburten von Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (1,2% auf 1,5% $p<0,001$), wodurch die Gesamt-Neugeborenen-Mortalität in diesen Jahren weniger deutlich abnahm. In den einzelnen Gestationsalters- und Geburtsgewichtgruppen kam es aber in allen Gruppen zum signifikanten Rückgang der Mortalität. (33)

Fortschritte in der pränatalen Versorgung und die Verfügbarkeit von spezialisierten Zentren haben zu einer höheren Überlebensrate und zu einer Reduktion der mittel- und langfristigen Komplikationen bei ELBW Neugeborenen geführt. (34,35) Positive Veränderungen konnten seit dem Beginn des 21. Jahrhunderts beobachtet werden. Maßgeblich dazu beigetragen haben der Einsatz von pränatalen Steroiden, exogenem Surfactant und von verschiedenen Arten der Beatmung sowie eine bessere Kontrolle von nosokomialen Infekten und frühe enterale Ernährungsstrategien. (36) Itabashi et al. (34) berichteten im Jahr 2005 von einer 28-Tage-Überlebensrate von ELBW Neugeborenen von 87% und einer 83%-Rate von Entlassungen aus der NICU. (34)

Unabhängig von diesen Leistungen kann der Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeit von ELBW Neugeborenen auf das Vorhandensein von medizinischen Zentren mit Schwerpunkt auf Neugeborenenpflege zugeschrieben werden. In einer aktuellen japanischen Studie berichten die Autoren von einem 4,9-fach höherem Mortalitätsrisiko für ein Neugeborenes, wenn es außerhalb von Tokyo behandelt wird, insbesondere dann, wenn es sich um ein Zentrum handelt, welches weniger als 10 Neugeborene pro Jahr behandelt. (34) Das Neonatal Research Network zeigte, dass die 120-Tages-

Überlebenswahrscheinlichkeit bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 501 bis 750g zwischen 38 und 76% betrug und mit einem Geburtsgewicht von 751 bis 1000g auf 74 bis 94% anstieg. (37)

Die einflussreichsten Faktoren, welche für das Überleben des Neugeborenen wichtig sind, sind zum einen die technische Ausrüstung der NICUs (Beatmungsgeräte, Inkubatoren, usw.) und zum anderen das Fachkönnen des Personals. (38,39)

Es gibt nur wenige Studien die vom Überleben von ELBW Neugeborenen in Entwicklungsländern berichten. In Indien haben Neugeborene, welche auf einer Intensivstation behandelt wurden und ein GG von 501 bis 750g hatten eine 23%ige und Neugeborene mit einem GG von 751 bis 1000g eine 61%ige Überlebenswahrscheinlichkeit; in Thailand hingegen haben Neugeborenen mit einem GG von 501 bis 750g eine 20%ige und Kinder mit 751 bis 1000g eine 62%ige Überlebenswahrscheinlichkeit für 28 Tage. Interessanterweise betrug die Sterblichkeit in beiden Ländern von Neugeborenen mit einem GG <500g 100%. (40)

4.2.1 Mortalität 22+0 bis 24+6 SSW

Die Mortalität über den Beobachtungszeitraum war in dieser Altersgruppe, wie auch erwartet, besonders hoch. Von den 234 Kindern, welche in diese Altersgruppe fielen, verstarben 187 (79,9%). Dennoch kam es erfreulicherweise zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität über die 23 Jahre ($p < 0,001$). Lag die Mortalität in den Jahren von 1990 bis 1994 noch bei 100%, liegt sie aktuell seit 2010 bei 68,1% (bzw. 34% der primär Lebendgeborenen). Eine Korrelation mit dem Geschlecht konnte nicht festgestellt werden.

Heute liegt die Grenze der Lebensfähigkeit in den entwickelten Ländern bei einem Gestationsalter von ca. 22 bis 25 SSW. In einer Studie von Ishii N. et al. (41), welche in Japan an 1057 Frühgeborenen mit einem Alter von 22 bis 25 SSW im

Zeitraum von 2003 bis 2005 durchgeführt wurde, zeigte sich, dass 80% der Kinder mit einem GA von 22+0 bis 22+6 SSW verstarben bzw. dass sie eine Beeinträchtigung der zerebralen Entwicklung hatten, wohingegen bei Neugeborenen mit einem GA von 23+0 bis 23+6 SSW die Mortalität auf 64% sank. Im Vergleich mit Kindern höheren Gestationsalters waren die Mortalitätsraten und das neurologische Outcome aber signifikant schlechter. (41)

Auch in einer anderen Studie aus dem Jahr 2011, in der Frühgeborene mit einem GA von 22 bis 24 SSW im Zeitraum 1996 bis 2009 eingeschlossen wurden, zeigte sich in dieser Altersgruppe eine hohe Mortalität von 87%. (42)

In einigen Studien konnte aber auch gezeigt werden, dass die Überlebensraten für extrem unreife Neugeborene in den letzten Jahren verbessert werden konnten. Sugiura et al. (43) publizierten eine Studie mit den Daten aus den Jahren von 2005 bis 2008 am Toyohashi Municipal Hospital in Japan. Insgesamt kamen in diesen Jahren 7 Kinder mit einem Gestationsalter von 22 SSW zur Welt, wobei eines der sieben eine Totgeburt war. Von den sechs primär lebend geborene Kindern (22+3 bis 22+6 SSW, GG 514 bis 710g) welche auf der Neugeborenenintensivstation behandelt wurden, hatte keines eine Sepsis, NEC oder schwere Hirnblutung. Die Überlebensrate betrug 85,7% (6/7) von allen Kindern bzw. 100% (6/6) der primär lebendgeborenen Kinder. Keines der Kinder litt an Taubheit, Blindheit, Zerebralparese oder Epilepsie. Drei der Säuglinge zeigten eine normale Entwicklung und drei zeigten Entwicklungsstörungen. (43)

4.2.2 Mortalität 25+0 bis 26+6 SSW

In dieser Altersgruppe wurden in den 23 Jahren 276 Kinder geboren, davon verstarben 107 (38,8%). Lag die Mortalität in den Jahren 1990 bis 1994 noch bei durchschnittlich 48,7%, liegt sie aktuell seit 2010 bei 33,3%. Eine signifikante Abnahme über den Untersuchungszeitraum konnte beobachtet werden ($p=0,02$). Eine Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Mortalität konnte in dieser Altersgruppe nicht festgestellt werden ($p=0,706$), jedoch war der Anteil der

Totgeburten beim weiblichen Geschlecht signifikant höher ($p=0,037$). Auffallend war auch noch, dass das Geburtsgewicht über den zeitlichen Verlauf zugenommen hat ($p=0,017$).

Auch in dieser Altersgruppe zeigt sich eine weitere Abnahme der Mortalität mit zunehmenden Gestationsalter: In einer Studie, welche in Rumänien an Neugeborenen mit einem GA von 25 bis 28 SSW im Zeitrahmen von 2007 bis 2010 durchgeführt wurde, wurden insgesamt 227 Kindern mit einem GA ≤ 28 SSW eingeschlossen. Die Mortalität lag bei 85% bei den Kindern mit einem GA von 25 Wochen und sank auf 35% bei Kindern mit einem Gestationsalter von 28 Wochen. (44)

Eine prospektive Studie, welche 2007 in der Niederlanden durchgeführt wurde, zeigte, dass von allen Kindern ($n=345$) mit einem Gestationsalter von 23 bis 27 SSW primär 80% (276) lebendgeboren wurden. Die perinatale Sterblichkeit betrug 34,8% (96) von den Lebendgeborenen und einem Anteil von 61 bereits im Kreissaal verstorbenen Kindern. Weitere 10,5% verstarben in der späten Neugeborenen-Periode. Die Überlebensraten für lebendgeborene Kinder lag bei 23, 24, 25 und 26 SSW bei 0%, 6,7%, 57,9% und 71%. (45)

4.2.3 Mortalität 27+0 bis 27+6 SSW

In dieser Altersgruppe wurden in den 23 Jahren 207 Kinder geboren, davon verstarben 52 (25,1%) der Kinder. Betrug die durchschnittliche Mortalität in den Jahren 1990 bis 1994 noch 33,3%, konnte sie aktuell seit 2010 auf 17,7% gesenkt werden. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der Mortalität in dieser Altersgruppe ($p=0,019$). Wie auch in der Gruppe mit einem Gestationsalter von 25+0 bis 26+6 SSW konnte auch in dieser Gruppe eine tendenzielle Zunahme des Geburtsgewichts über den Beobachtungszeitraum beobachtet werden ($p=0,06$).

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Analyse der Lebendgeborenen. Insgesamt, sowie auch in den einzelnen Altersgruppen, gab es eine signifikante Abnahme der Mortalität. Somit korrelierte das Outcome bei allen Kindern (Lebend- und

Totgeburten), sowie auch in der Subgruppe der Lebendgeborenen direkt mit dem Reifegrad.

Eine amerikanische Studie, welche im Rahmen des Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Research Network durchgeführt wurde, schloss 9575 Kinder mit einem GA von 22 bis 28 SSW und einem Geburtsgewicht von 401 bis 1500 Gramm im Zeitraum von 2003 bis 2007 ein. Ergebnisse dieser Studie konnten einen direkten Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen. So stieg die Überlebenswahrscheinlichkeit von 6% bei Kindern mit einem GA von 22 Wochen auf 92% bei Kindern mit einem GA von 28 Wochen. Von allen Kindern verstarben 1060 innerhalb von 12 Stunden, wobei der Großteil der Verstorbenen ein GA von 22 und 23 Wochen hatte (85 und 43%). (46)

4.3 Morbidität

Morbidität wurde definiert als das Vorhandensein von mindestens einer von vier Krankheitsbildern. Dabei kam es bei der IVH und der PVL zu einer signifikanten Abnahme über den Untersuchungszeitraum ($p < 0,001$ und $0,003$). Die IVH trat mit einer Häufigkeit von 37,2% auf. Aktuell liegt die Inzidenz an unserer neonatologischen Abteilung bei 20,2%. Die PVL (alle Schweregrade) trat mit einer Häufigkeit von 14,3% auf, mit einem Anteil von 62,3% männlichen und 37,7% weiblichen Kindern. Aktuell liegt die Inzidenz bei 5,8%.

In einer rezenten niederländischen Studie wurde das Outcome von 345 Kindern mit einem Gestationsalter von 23 bis 27 evaluiert. (45) Von den 144 überlebenden entwickelten 43,1% eine schwere neonatale Morbidität (ROP, BPD und oder schwere Hirnschädigung). In einem Follow-up von 2 Jahren hatten 70,6% der Kinder keine Behinderung, 17,6% eine milde und 11,8 eine schwere Behinderung, wobei eine schwere Hirnschädigung ($p=0,028$), ROP ≥ 3 ($p=0,024$), niedriges Gestationsalter ($p=0,019$) und nicht niederländische Staatsangehörigkeit der Mutter ($p=0,004$) das Risiko einer Behinderung erhöht. (45)

In einer 2001 publizierten Studie, welche in Australien und Neuseeland in den Jahren von 1995 bis 1997 an 5712 Kindern mit einem GA von 24 bis 30 SSW durchgeführt wurde, konnte ein Rückgang der Inzidenz von 30,4% auf 24,3% beobachtet werden. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IVH und sieben vorgeburtlichen und perinatalen Risikofaktoren hergestellt werden: intrauterine Asphyxie, intrauterine Wachstumsretardierung, vorgeburtlich verabreichte Steroide, Gestationsalter, 1-Minuten-Apgar-Score < 4 , männliches Geschlecht und Transport nach der Geburt. (16)

Eine ähnliche Studie, welche 2012 veröffentlicht wurde, stammt aus Deutschland mit den Daten von 1782 Neugeborenen mit einem GA von < 32 SSW oder einem Geburtsgewicht < 1500 g aus den Jahren 2001 bis 2005. Auch hier konnten fünf Risikofaktoren herausgefunden werden, bei denen es eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer IVH gibt (niedriges Gestationsalter, niedriger Apgar-Score nach 1 Minute, frühe Infektionen, Einsatz von tokolytischen Medikamenten und

das Vorhandensein eines pathologischen Doppler-Befundes während der Schwangerschaft). (47)

Die Inzidenz der PVL ist sehr variabel, so ergab eine Analyse anhand von Autopsien eine Inzidenz von 25 bis 75%, je nach Zentrum, wobei die Inzidenzen am höchsten waren, wenn einer der genannten Risikofaktoren vorlag: Frühgeburt, Neugeborene mit einem postnatalen Überleben von mehr als einem Tag, Neugeborene – die auch eine IVH hatten und Neugeborene mit Evidenz von Herz-Kreislaufstörungen. Die Inzidenz bei überlebenden Kindern liegt aufgrund vieler Unterschiede zu den Autopsien bei 5 bis 15%. (7)

Resch et al. konnten in einer Studie mit den Daten aus den Jahren von 1988 bis 2008, insgesamt an 145 von 6200 Frühgeborenen ≤ 35 SSW eine zystische periventrikuläre Leukomalazie nachweisen (2,3%). Über den Beobachtungszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der Inzidenz, wobei die genauen Gründe dafür nicht bekannt sind. (48)

Haastert et al. untersuchten die Inzidenz von Zerebralparenzen und PVL bei Frühgeborenen < 34 SSW von 1990 bis 2005. Über diesen Zeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme der Inzidenz und des Schweregrades von Zerebralparenzen (Inzidenz 1990 6,5%, 2005 2,2%, $p < 0,001$). Als mitursächlich dafür kann wahrscheinlich die gleichzeitige deutliche Reduktion der schweren zystischen PVL angesehen werden, die im Untersuchungszeitraum von 2,3% auf 0,2% zurückging (-93%, $p = 0,003$). (49)

In einer publizierten Studie aus dem Jahre 2004 berichten Hamrick et al. von einem signifikanten Rückgang der zystischen PVL an Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g in den Jahren von 1992 bis 2002 ($p = 0,003$). (50)

In einer prospektiven Studie aus China, welche 921 Frühgeborene mit einem GA von < 37 SSW im Zeitraum von 2004 bis 2007 untersuchte, konnte eine Inzidenz von 29,4% nachgewiesen werden. Die Inzidenzrate war höher, wenn einer der folgenden Risikofaktoren vorlag: niedriges Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht, verzögerter Blasensprung, Chorioamnionitis, mechanische

Beatmung, periventrikuläre/intraventrikuläre Blutungen, Hypokapnie und Hyperlaktatämien. (51)

Während die frühe arterielle Hypotonie keinen Einfluss auf die Pathogenese der Hirnschädigung (PVL, Zerebralparese) bei ELGANs zu haben scheint, kann es aber im weiteren Verlauf doch zu Entwicklungsstörungen kommen. (52,53)

Bei der Sepsis wie auch bei der bronchopulmonalen Dysplasie konnte kein signifikanter Rückgang beobachtet werden. Die Sepsis stellt nach wie vor eines der Hauptprobleme bei extrem unreifen Frühgeborenen dar. Aszendierende Infektionen und Chorioamnionitis sind Hauptursachen in der Pathogenese von vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung und letztendlich Frühgeburtlichkeit. Eine Reihe von Maßnahmen wird in der geburtshilflichen Praxis angewandt mit dem Ziel aszendierenden Infektionen präventiv entgegenzuwirken (vaginaler Abstrich auf Streptokokken der Gruppe B, Antibiose der Mutter usw.). Auch wenn diese Maßnahmen teilweise Infektionen verhindern können, zeigt die unverändert hohe Inzidenz an mütterlich infektiologischen Risikofaktoren (zwischen 2010 und 2012 - 35,58% der Schwangerschaften), sodass sie nach wie vor ein großes Problem darstellen. Als direkte Konsequenz bleibt auch die Inzidenz der early onset Sepsis hoch.

Extrem unreife Frühgeborene stellen die Hauptrisikogruppe für die Entwicklung einer late onset Sepsis dar. Auch hier zielen umfangreiche Maßnahmen darauf ab dem präventiv entgegenzuwirken (Händehygiene, möglichst steriles Vorgehen bei invasiven Maßnahmen, sterile Pflege von „Schutzbarrieren-durchbrechenden“ medizinischen Objekten (Venenkatheter, Blasenkatheter, Tubus, usw). Als Prophylaxe für invasive Pilzinfektionen wird allen Kindern ein Antimykotikum verabreicht. Über den Studienzeitraum konnte ein Absinken der Inzidenz invasiver Pilzinfektionen beobachtet werden.

Anhand unserer Datenbank war keine Differenzierung zwischen early und late onset Sepsis möglich. Derzeit stellen aber sicher beide ein noch immer erhebliches Problem bei unreifen Frühgeborenen dar.

Die Inzidenz der BPD zeigte einen deutlichen, wenn auch knapp nicht signifikanten Trend nach unten ($p=0,052$). Mit Einführung von Surfactant an unserer neonatologischen Intensivstation 1990 kam es zu grundlegenden

Änderungen bei der Beatmung Frühgeborener. Der Beatmungsdruck, die FiO₂ und auch die Beatmungstraumata konnten reduziert werden. Im weiteren Verlauf wurden noch weniger invasive Methoden der Surfactant-Verabreichung (InSurE) und CPAP als weniger invasive Beatmungsmethode eingeführt – Maßnahmen, die heute üblich sind und sicherlich zur Reduktion der Inzidenz der BPD beigetragen haben.

Bei der NEC und der ROP kam es über den Beobachtungszeitraum bei insgesamt niedrigen Raten zu keiner deutlichen Abnahme der Inzidenz.

Bezüglich der ROP wurde in einer 2013 publizierten Studie herausgefunden, dass das Risiko für die Entwicklung einer ROP bei extrem unreifen Frühgeborenen (<28 SSW) verringert werden konnte durch die Verbesserung der Ernährung, speziell durch eine Erhöhung der Lipide und der Gesamtkalorien, sowie die dadurch bedingte Gewichtszunahme. (54)

Die Diagnose Small-for-Gestational-Age konnte bei 11,9% aller Kinder gestellt werden. Über den Untersuchungszeitraum kam es zu keiner deutlichen Abnahme ($p=0,172$), jedoch gab es eine signifikante Korrelation mit dem weiblichen Geschlecht ($p=0,02$).

Ergebnisse einer amerikanischen Studie von Leviton et al. (55) lassen vermuten, dass Frühgeborene mit der Diagnose SGA oder einer perinatalen Entzündung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer mentalen oder motorischen Entwicklungsstörung haben. Dabei sind Kinder mit der Diagnose SGA und einer erhöhten Blutkonzentration von Interleukin 1 β , Tumor-Nekrose-Faktor-alpha oder Interleukin 8 innerhalb der ersten zwei Lebenswochen besonders betroffen.

Neben den definierten vier Morbiditäten wurde noch eine Reihe weiterer untersucht mit dem Ergebnis einer signifikanten Abnahme bei der PVL 1, IVH 1, IVH 3, invasiven Pilzinfektionen und Pneumothorax-Rate.

4.3.1 Mütterliche Risikofaktoren

Neben der Mortalität und den Morbiditäten wurden auch verschiedene mütterliche Risikofaktoren untersucht mit dem Ergebnis, dass es über den Untersuchungszeitraum zu einer signifikanten Abnahme bei Cervixinsuffizienz ($p=0,016$), HWI ($p=0,004$), Status post Conisation ($p=0,002$) und bei Problemen in der Vorschwangerschaft wie beispielsweise Abort und Frühgeburt ($p<0,001$) gekommen ist.

Eine signifikante Zunahme gab es bei den in vitro Fertilisationen ($p=0,013$), welche wahrscheinlich im Zusammenhang mit den steigenden Zwillingsschwangerschaften stehen. Interessanterweise gab es bei den Zwillingsschwangerschaften eine signifikante Korrelation mit dem weiblichen Geschlecht ($p=0,021$).

In einer Studie über Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen <32 SSW wurde der Unterschied zwischen Kindern, die nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen geboren wurden, und Kindern aus spontanen Schwangerschaften verglichen. Auch wurde das Auftreten von Zwillingsschwangerschaften zwischen diesen beiden Gruppen verglichen. Tatsächlich gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Anwendung von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und dem Auftreten von Zwillingsschwangerschaften ($p<0,001$). Kinder, welche durch Anwendung von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen zur Welt gebracht wurden, hatten durchschnittlich ein höheres GA erreicht als Kinder aus spontanen Schwangerschaften (29 vs. 28 Wochen, $p<0,001$), ein höheres Geburtsgewicht (1100 vs. 1020 g, $p<0,001$) und ein besseres Überleben ohne Auftreten von Morbiditäten (76,5 vs. 55,7%, $p<0,001$). (46)

Bei den infektiös mütterlichen Risikofaktoren und der Chorioamnionitis konnte über den zeitlichen Verlauf keine signifikante Abnahme bewiesen werden, jedoch zeigt sich ein Rückgang dieser mütterlichen Risikofaktoren in den Jahren von 2010 bis 2012.

4.4 Zusammenfassend

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass es eine signifikante Abnahme der Mortalität über den Untersuchungszeitraum von 1.1.1990 bis zum 31.12.2012 gab. Nachdem die Anzahl der Totgeburten über den Untersuchungszeitraum stabil blieb, ist der Rückgang der Mortalität allein auf das verbesserte Outcome der lebendgeborenen Kinder zurückzuführen. Bezogen auf die einzelnen Gestationsaltersgruppen 22+0 bis 24+6, 25+0 bis 26+6 und 27+0 bis 27+6 SSW konnte ebenfalls in jeder dieser Altersgruppen ein signifikanter Rückgang der Mortalität verzeichnet werden.

In Bezug auf die Morbiditäten gab es unterschiedliche Ergebnisse: So waren unter den überlebenden Kindern von den vier primären Krankheitsbildern drei deutlich (IVH und PVL) oder tendenziell rückläufig (BPD), die Inzidenz der Sepsis blieb jedoch unverändert hoch.

Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass nicht nur die Überlebenschancen für extrem unreife Frühgeborene während der letzten 23 Jahre deutlich gestiegen sind, auch die Qualität des Überlebens konnte deutlich verbessert werden.

5 Literaturverzeichnis

(1) Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of Premature Birth. N Engl J Med 1998 07/30; 2013/03;339(5):313-320.

(2) Statistik A. Frühgeborene seit 1984. 2011; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/fruehgeburten/066971.html. Accessed 24.3.2013.

(3) Jorch G, Hübler A editors. Neonatologie Die Medizin der Früh- und Reifgeborenen. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.

(4) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J editors. Pädiatrie Grundlagen und Praxis. 3 Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.

(5) Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. Reprint of "The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant". Int J Dev Neurosci 2011 Oct;29(6):565-582.

(6) Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. Pediatr Res 2001 Nov;50(5):553-562.

(7) Volpe JJ. Brain injury in the premature infant--from pathogenesis to prevention. Brain Dev 1997 Dec;19(8):519-534.

(8) Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. Arch Neurol 2008 Oct;65(10):1291-1295.

(9) Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of brain injury in the premature infant. Front Neurol 2012;3:185.

(10) McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Clin Perinatol 2008 Dec;35(4):777-92, vii.

(11) Kuperman AA, Brenner B, Kenet G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation--ambivalent perspectives? Thromb Res 2013 Jan;131 Suppl 1:S35-8.

(12) Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res 2010 Jan;67(1):1-8.

(13) Sitzmann F, Carl editor. Duale Reihe Pädiatrie. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2007.

(14) Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L editors. Checkliste Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2011.

- (15) Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabanas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 2009 May;123(5):1369-1376.
- (16) 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.
- (17) Whitelaw A, Thoresen M, Pople I. Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 Mar;86(2):F72-4.
- (18) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-1729.
- (19) Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988 Oct;82(4):527-532.
- (20) Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 May;151(5):1568-1575.
- (21) Martin RJ, Fanaroff AA. The Preterm Lung and Airway: Past, Present, and Future. *Pediatr Neonatol* 2013 Mar 31.
- (22) Garbrecht MR, Klein JM, Schmidt TJ, Snyder JM. Glucocorticoid metabolism in the human fetal lung: implications for lung development and the pulmonary surfactant system. *Biol Neonate* 2006;89(2):109-119.
- (23) Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011 Apr;23(2):167-172.
- (24) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009 Nov;136(5 Suppl):e28.
- (25) Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004 Feb;50(2):279-287.
- (26) Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):255-264.
- (27) Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008 Apr 14;14(14):2142-2161.

- (28) Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006 Oct 7;368(9543):1271-1283.
- (29) Rubaltelli DM, Hirose T. Retinopathy of prematurity update. *Int Ophthalmol Clin* 2008 Spring;48(2):225-235.
- (30) Lorenz B. Current ophthalmic aspects of acute retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 2008 Dec;105(12):1092-1100.
- (31) Jandeck C. New therapeutic approaches in the treatment of retinopathy of prematurity. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009 Nov;226(11):914-920.
- (32) Berger TM, Steurer MA, Woerner A, Meyer-Schiffer P, Adams M, Swiss Neonatal Network. Trends and centre-to-centre variability in survival rates of very preterm infants (<32 weeks) over a 10-year-period in Switzerland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 Sep;97(5):F323-8.
- (33) Lau C, Ambalavanan N, Chakraborty H, Wingate MS, Carlo WA. Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2013 May;131(5):855-860.
- (34) Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009 Feb;123(2):445-450.
- (35) Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 Jul;154(7):725-731.
- (36) Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005 Jun;146(6):798-804.
- (37) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Feb;196(2):147.e1-147.e8.
- (38) Arad I, Braunstein R, Bar-Oz B. Neonatal outcome of inborn and outborn extremely low birth weight infants: relevance of perinatal factors. *Isr Med Assoc J* 2008 Jun;10(6):457-461.
- (39) Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing availability of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades. *Med J Aust* 2004 Aug 2;181(3):136-139.
- (40) Sritipsukho S, Suarod T, Sritipsukho P. Survival and outcome of very low birth weight infants born in a university hospital with level II NICU. *J Med Assoc Thai* 2007 Jul;90(7):1323-1329.

- (41) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network J. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics* 2013 Jul;132(1):62-71.
- (42) Rocha G, Guimaraes H. On the limit of viability extremely low gestational age at birth. *Acta Med Port* 2011 Dec;24 Suppl 2:181-188.
- (43) Sugiura T, Kouwaki M, Togawa Y, Sugimoto M, Togawa T, Koyama N. Neurodevelopmental outcomes at 18 months' corrected age of infants born at 22 weeks of gestation. *Neonatology* 2011;100(3):228-232.
- (44) Suciu LM, Puscasiu L, Szabo B, Cucerea M, Ognean ML, Oprea I, et al. Mortality and morbidity of very preterm infants in Romania: How are we doing? *Pediatr Int* 2013 Sep 10.
- (45) de Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ, NeoNed Study Group, LNF Study Group. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One* 2012;7(7):e41302.
- (46) Picaud JC, Chaliès S, Combes C, Mercier G, Dechaud H, Cambonie G. Neonatal mortality and morbidity in preterm infants born from assisted reproductive technologies. *Acta Paediatr* 2012 Aug;101(8):846-851.
- (47) Vogtman C, Koch R, Gmyrek D, Kaiser A, Friedrich A. Risk-adjusted intraventricular hemorrhage rates in very premature infants: towards quality assurance between neonatal units. *Dtsch Arztebl Int* 2012 Aug;109(31-32):527-533.
- (48) Resch B, Resch E, Maurer U, Mueller W. Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2011 Dec;159(6):1049; author reply 1049-50.
- (49) van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Termote JU, van der Heide-Jalving M, Eijssermans MJ, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr* 2011 Jul;159(1):86-91.e1.
- (50) Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004 Nov;145(5):593-599.
- (51) Liu J, Li J, Qin GL, Chen YH, Wang Q. Periventricular leukomalacia in premature infants in mainland China. *Am J Perinatol* 2008 Oct;25(9):535-540.
- (52) Logan JW, O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, et al. Early postnatal hypotension is not associated with indicators of white matter damage or cerebral palsy in extremely low gestational age newborns. *J Perinatol* 2011 Aug;31(8):524-534.

(53) Logan JW, O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, et al. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Sep;96(5):F321-8.

(54) VanderVeen DK, Martin CR, Mehendale R, Allred EN, Dammann O, Leviton A, et al. Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2013 May 29;8(5):e64325.

(55) Leviton A, Fichorova RN, O'Shea TM, Kuban K, Paneth N, Dammann O, et al. Two-hit model of brain damage in the very preterm newborn: small for gestational age and postnatal systemic inflammation. *Pediatr Res* 2013 Mar;73(3):362-370.