

# **DIPLOMARBEIT**

## **Extrem unreife Frühgeborene und Diskussion über Therapieabbruch**

Retrospektive Untersuchung zum Outcome von Frühgeborenen 23-28 SSW mit/ohne

Diskussion in den Jahren 2010-2015

sowie

strukturiertes Interview zu „end-of-life decisions“

eingereicht von

**Claudia Gutschi**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, am 19. November 2019

## **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 19.11.2019

Claudia Gutschi eh

## **DANKSAGUNGEN**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen dieser Diplomarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt vor allem Herrn Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch für die Bereitstellung dieses interessanten Themas sowie für die unzähligen Ratschläge und hilfreichen Anregungen. Des Weiteren möchte ich mich auch bei den Oberärzten und –ärztinnen der Neonatologischen Intensivstation Graz, die sich für ein Interview bereit erklärt haben, bedanken. Außerdem bedanke ich mich bei Frau Univ. Prof. Dr. Ute Maurer-Fellbaum, die mir Unterlagen für meine Datenauswertung zur Verfügung gestellt hat.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium erst ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben.

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Grenze zur Lebensfähigkeit stellt oft einen schmalen Grat zwischen Leben und Tod dar, deshalb gibt es besonders bei extremen Frühgeborenen Diskussionen darüber, ob eine begonnene Intensivtherapie aufgrund zahlreich aufgetretener Komplikationen verbunden mit schlechter Langzeitprognose zurückgezogen werden soll. Ziel meiner Studie ist, das neurokognitive Outcome Frühgeborener mit und ohne Diskussion über Therapieabbruch zu beschreiben und zu vergleichen.

**Methoden:** In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden die Daten aller Frühgeborenen (23-28 SSW), die im Zeitraum 2010-2015 an der neonatologischen Intensivstation Graz hospitalisiert waren, analysiert. Frühgeborene mit geplanter „palliative-care-Behandlung“ (n=12) wurden ausgeschlossen. Hauptzielgröße ist das Outcome, d.h. neurokognitive Entwicklung mit korrigierten 24 Monaten bzw. Mortalität. Außerdem wurde mit Fachärzten der NICU Graz ein leitfadengestütztes Interview über „Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen“ geführt, um diesen oft schwierigen Entscheidungsprozess zu beleuchten.

**Ergebnisse:** Diskussionen über Therapieabbruch wurden bei 44 (16,6 %) von 265 Frühgeborenen geführt. Letztlich entschied man sich bei 40 für einen Therapieabbruch, alle Kinder verstarben. Bei vier Kindern führte man trotz Diskussionen keinen Therapieabbruch durch, alle vier überlebten. Die Mortalitätsrate „FG mit Diskussion“ liegt folglich bei 90,9 %. Diskussionen waren vor allem mit niedrigem GA und GG (GA 24 vs. 27; GG 632g vs. 900 g;  $p < 0,0001$ ), Kreislaufhypotonie, EOS, PFC und hochgradiger IVH assoziiert ( $p < 0,0001$ ). Bei den vier „Überlebenden mit Diskussion“ entwickelte sich keines altersgemäß. Ein Kind (GA 23) war leicht, die anderen drei (GA 26-28) schwer entwicklungsverzögert. Bei den „FG ohne Diskussion“ (n=221) überlebten alle. Bei 189 (85,5 %) war ein 2-Jahres-follow-up möglich. Keines der Kinder mit GA 23 entwickelte sich altersgemäß. Ab GA 24 hingegen zeigten durchschnittlich 60 % eine normale Entwicklung.

Bei den Interviews ergab sich klar eine Tendenz zur Teamentcheidung mit Einbeziehung der Eltern. Schwere medizinische Diagnosen sind der Hauptgrund für die Initiierung einer Diskussion. Die Schwierigkeit im Entscheidungsprozess ist vor allem die Ungewissheit der Langzeitprognose, ferner auch Diskrepanzen zwischen Pflege und Ärzten.

**Schlussfolgerung:** Diskussionen über Therapieabbruch waren v.a. mit frühem GA, niedrigem GG und ungünstiger neurokognitiver Entwicklung assoziiert. Wie angenommen, ist die Mortalität in der Gruppe „FG mit Diskussion“ hoch und das Outcome schlecht. Potentielle Konflikte im neonatologischen Team sollten durch offenere Kommunikation und engere Zusammenarbeit von Ärzten und Pflege gelöst werden.

**Schlagworte:** extreme Frühgeborene, Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen

## ABSTRACT

**Background:** Decisions about withdrawing intensive care remain a major challenge in infants born at the limits of viability. Neonatologists often have to discuss whether an initiated intensive therapy should be withdrawn because of numerous complications and poor estimated long-term prognosis. The aim of my study is to compare the neurocognitive outcome of preterm infants with and without a discussion about withdrawal of life-sustaining therapy (WLST).

**Methods:** In this retrospective, single-center cohort study we included all extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestational age (GA), hospitalized at the Neonatal Intensive Care Unit of Graz (NICU) between 2010 and 2015. All infants with planned palliative-care treatment (n = 12) were excluded. We compared the 24-month outcome as well as morbidities and mortality rates between the two groups. Moreover, I interviewed eight neonatologists from the NICU of Graz about withdrawal life-sustaining therapy. This interview aimed to clarify how decision-making takes place at the NICU Graz.

**Results:** Discussions regarding WLST occurred in 44 (16.6%) of 265 infants. The majority of infants (40 of 44; 90.9 %) who had a documented discussion subsequently had WLST; all of them died. Of the 4 infants in whom discussion was not followed by WLST, all survived to discharge. Of the 4 infants who survived following discussion of WLST, three were profoundly impaired (GA 26-28), one was mildly impaired (GA 23). Factors associated with WLST discussions were low GA (24 vs. 27;  $p < 0,0001$ ), low birth weight (632g vs. 900g;  $p < 0,0001$ ), early-onset-sepsis, hypotension, persistent fetal circulation and severe intracranial hemorrhage ( $p < 0,0001$ ). Of the 221 infants without a documented discussion of WLST, all survived to discharge. In this “non-discussion-group” 189 (85.5 %) infants were eligible for follow-up. There was no infant born at a GA of 23 weeks, who showed normal neurocognitive development at the age of 24 months, whereas 60 % of infants born between 24-28 weeks of gestation showed an age-appropriated neurocognitive development. The interviews showed a distinct trend to shared-decision-making, including parents. Severe diagnoses with poor estimated outcome were the most important cause for discussions regarding WLST. All interviewees found it difficult to foresee the patient’s future quality of life and all named the difficulty to make an accurate long-term prognosis. However, physicians and nurses seemed to differ markedly regarding aspects of end-of-life-decisions in preterm infants, as stated by the physicians.

**Conclusion:** Discussions about WLST were associated with low GA, low birth weight and factors associated with poor neurodevelopmental outcome. As assumed, the mortality in the “discussion-group” was high, and the outcome poor. Honest and open communication as well as close cooperation within the intensive care team should resolve potential conflicts.

**Keywords:** extremely preterm infants, limit of viability, withdrawal of life support

# INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung .....	i
Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	12
1.1 Frühgeborene .....	13
1.2 Häufigkeit .....	13
1.3 Ätiologie .....	13
1.4 Definition des Gestationsalters .....	14
1.5 Definition des Geburtsgewichts.....	15
1.6 Wesentliche Krankheitsbilder als Folge extremer Frühgeburtlichkeit .....	16
1.6.1 RDS –respiratory distress syndrome .....	16
1.6.2 Bronchopulmonale Dysplasie.....	17
1.6.3 Periventrikuläre Leukomalazie.....	19
1.6.4 Hirnblutung des Frühgeborenen .....	21
1.6.5 Retinopathia praematurorum .....	22
1.6.6 Zerebralparese .....	23
1.7 Grenze zur Lebensfähigkeit .....	24
1.8 Erstversorgung von FG an der Grenze zur Lebensfähigkeit (ÖGKJ) (42).....	24
1.9 Leitlinien im Vergleich .....	26
1.10 Rechtlicher Hintergrund.....	27
1.11 Ethische Aspekte und Gesprächsführung mit den Eltern.....	28
1.12 Anforderungen an die Gesprächsführung .....	29
1.13 Fragestellung und Zielsetzung .....	30
1.14 Fragestellung .....	31
1.15 Hypothese.....	31
1.16 Nullhypothese.....	31
2 Material und Methoden .....	32

2.1	Studiendesign.....	32
2.2	Studienpopulation .....	32
	Einschlusskriterien .....	32
	Ausschlusskriterien.....	32
2.3	Zielgrößen.....	32
2.4	Datenerfassung.....	33
2.5	Statistische Auswertung.....	35
2.6	Aufbau des Interviews .....	35
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Studienpopulation .....	37
3.2	Perinatale Daten .....	38
3.3	Vergleich der Morbiditäten in den 2 Gruppen.....	39
	3.3.1 Respiratorische Morbiditäten .....	39
	3.3.2 Kardiovaskuläre Morbiditäten.....	40
	3.3.3 Early Onset Sepsis und Late Onset sepsis .....	41
	3.3.4 Gastroenterologische und renale Morbiditäten.....	41
	3.3.5 Neurologische Morbiditäten.....	42
	3.3.6 Seltene Fehlbildungen/Erkrankungen/Syndrome .....	43
	3.3.7 Frühgeborenen-Retinopathie .....	44
	3.3.8 Charakteristika und Morbiditäten der beiden Kohorten - Übersicht.....	45
3.4	Mortalität der Studienpopulation .....	47
	3.4.1 Mortalität aufgeschlüsselt nach Gestationsalter .....	48
	3.4.2 Mortalität aufgeschlüsselt nach Geschlecht .....	49
3.5	Neurokognitives Outcome mit korrigiert 2 Jahren .....	50
	3.5.1 Entwicklung abhängig vom Gestationsalter – FG ohne Diskussion .....	51
	3.5.2 Aufschlüsselung des Outcomes nach Diagnosen .....	53
	3.5.3 Überlebende mit Diskussion – Kurz- und Langzeitmorbiditäten.....	55
3.6	Ergebnisse des Interviews.....	56
	3.6.1 Beschreibung der Stichprobe.....	56
	3.6.2 Auswertung des Interviews .....	57
	3.6.3 Fazit .....	68
4	Diskussion .....	69
5	Literaturverzeichnis .....	74

## GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

APGAR	appearance, weight, grimace, activity, respiration
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CF	Zystische Fibrose
CHD	congenital heart disease
DIC	disseminated intravascular coagulation
EOS	early onset sepsis
EPI	extremely preterm infants
ER	Entwicklungsrückstand
EV	Entwicklungsverzögerung
FETS	fetofetales Transfusionssyndrom
FG	Frühgeborene
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
IRDS	infant respiratory distress syndrome
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LISA	less invasive surfactant application
LOS	late onset sepsis
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensive care unit
NINS	Niereninsuffizienz
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PH/PFC	pulmonaler Hypertonus/persistent fetal circulation
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
ROP	retinopathy of prematurity
SFD	small for date
SSW	Schwangerschaftswoche

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 - Flussdiagramm Studienpopulation.....	37
Abbildung 2 - Mortalität aufgeschlüsselt nach GA .....	48
Abbildung 3 - Mortalität aufgeschlüsselt nach Geschlecht .....	49
Abbildung 4 - Outcome Überlebende mit Diskussion .....	50
Abbildung 5 - Outcome Überlebende ohne Diskussion .....	51
Abbildung 6 - Entwicklung nach Gestationsalter .....	52
Abbildung 7 - Schwierigkeiten im Entscheidungsprozess .....	62
Abbildung 8 - Hauptgründe für einen Therapieabbruch .....	65
Abbildung 9 - Procedere bei Entscheidung für einen Therapieabbruch.....	66

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 - IRDS Stadien nach Couchard.....	17
Tabelle 2 - Stadien der PVL .....	20
Tabelle 3 - Stadien der IVH nach Papile .....	21
Tabelle 4 - ICROP Klassifikation.....	22
Tabelle 5 - Leitlinien im internationalen Vergleich (2).....	26
Tabelle 6 - perinatale Daten der Studienpopulation .....	38
Tabelle 7 - Charakteristika und Morbiditäten der beiden Kohorten.....	45
Tabelle 8 - Mortalität der Studienpopulation .....	47
Tabelle 9 - Mortalität aufgeschlüsselt nach GA .....	47
Tabelle 10 - Outcome mit korrigiert 2 Jahren .....	50
Tabelle 11 - Outcome abhängig vom GA.....	51
Tabelle 12 - neurokognitives Outcome der Überlebenden mit korrigiert 2 Jahren.....	53
Tabelle 13 - Überlebende mit Diskussion - Outcome .....	55

# 1 EINLEITUNG

Durch Fortschritte in der Geburtshilfe und Neonatologie sowie verbesserte Technologien in der Reproduktionsmedizin ist es zu einer Erhöhung der Frühgeburtenrate, aber auch zu einer Verminderung der Sterblichkeitsrate von FG sowie zu einer Senkung der Lebensfähigkeitsgrenze gekommen (1). War man um 1970 noch der Meinung, dass die Grenze zur Lebensfähigkeit bei 28 SSW liegt, so ist diese heute in Richtung der 23./24. SSW verschoben worden, wobei es auch hier internationale Unterschiede gibt (2).

Allerdings hat die Morbidität der Überlebenden, insbesondere die neurologische Entwicklung betreffend, zugenommen, vor allem bei einem Gestationsalter  $\leq 25$  SSW (1). Die Wahrscheinlichkeit, dass Frühgeborene überleben, sinkt mit abnehmenden Gestationsalter und Geburtsgewicht. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000g wird die Prognose aber auch durch andere wichtige Faktoren beeinflusst, die ebenfalls bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden müssen. Folglich haben Mädchen sowie Einlinge eine bessere Prognose als Jungen und Mehrlinge, ebenso wirkt sich eine vollständige Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden positiv auf die Prognose aus (3).

Jedoch muss man sich die Frage stellen, welchen Preis man für das Überleben bezahlen muss. Überleben ist nicht gleichzusetzen mit guter Lebensqualität. Durch die moderne Medizin ist es möglich geworden, auch extrem unreifen Frühchen durch eine Intensivtherapie ein Überleben zu ermöglichen, allerdings mit einem beträchtlichen Risiko dauerhafter schwerer gesundheitlicher Schäden (2). Die Geburt eines Kindes an der Grenze zur Lebensfähigkeit ist eine Herausforderung für alle Beteiligten; vor allem die fachliche aber auch soziale Kompetenz des behandelnden medizinischen Teams ist gefragt und es besteht natürlich auch eine Extremsituation für die Eltern sowie für die kleinen PatientInnen. Entscheidungen, die hier getroffen werden, wiegen schwer. Somit ist klar, dass in solch komplexen Situationen nicht nur medizinische Behandlungsstrategien diskutiert, sondern auch ethische Grundsätze mitberücksichtigt werden müssen (2).

## ***1.1 Frühgeborene***

Als Frühgeborene bezeichnet man Neugeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 259 Tagen, d.h. weniger als 37 + 0 SSW, gerechnet ab dem 1. Tag der letzten Periode (4).

## ***1.2 Häufigkeit***

Insgesamt kamen im Jahr 2018 84.764 Babys lebend auf die Welt (ab SSW 22+0). Davon wurden 6.210 Babys zu früh geboren. Damit lag die Frühgeborenenrate im Jahr 2018 bei 7,3% aller Lebendgeburten.

Ein Großteil der Frühgeborenen (73,5%) wurde zwischen der 34. und 36. SSW geboren, 12,2% in der 32. oder 33. sowie weitere 9,2% in der 28. bis 31. Schwangerschaftswoche. Extreme Frühgeborene (vor Vollendung der 28. SSW) machen nur einen sehr kleinen Anteil der Frühgeborenen aus, nämlich 5,1%. Bei Mehrlingsschwangerschaften und bei später Mutterschaft steigt die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt. Im Jahr 2018 wurden 5,7% aller Einzelgeburten zu früh geboren, bei den Mehrlingen waren es 59 % (5).

Deutschland hingegen hat eine der höchsten Frühgeburtenraten in Europa. Im Jahr 2016 wurden nach Angaben des Bundesverbands "Das frühgeborene Kind" in Deutschland 66.851 Kinder vor der 37. SSW geboren – das entspricht einer Frühgeborenenrate von 8,6 %. Etwa 11.000 der Frühgeborenen kamen dabei sogar vor der 32. SSW auf die Welt, das entspricht einem Anteil von 10 % aller zu früh geborenen Kinder (6).

## ***1.3 Ätiologie***

Die Ursachen für eine Frühgeburt sind zahlreich; es spielen sowohl mütterliche, fetale, demografische als auch soziale Faktoren eine Rolle.

### Einteilung der Ursachen:

#### **1. Vorzeitige Entbindung aus mütterlicher oder fetaler Indikation**

- a. z.B. Präeklampsie, Placenta-praevia-Blutung, fetale Fehlbildungen, Mehrlingsschwangerschaften, intrauterine Wachstumsretardierung

#### **2. spontane vorzeitige Wehen ohne Blasensprung**

#### **3. vorzeitiger Blasensprung mit vorzeitiger Entbindung**

Etwa 70 % entfallen auf die letzten beiden Gruppen, die als „spontane Frühgeburt“ bezeichnet werden (7).

Es ist bewiesen, dass Infektionen, wie eine Chorioamnionitis, ein wichtiger Risikofaktor für eine Frühgeburt sind, vor allem wenn sie in einem frühen Schwangerschaftsalter (66% bei SSW 20-24; 16% bei SSW 34) auftreten (8). Des Weiteren spielt auch das Geschlecht eine Rolle. Frühgeburtlichkeit und vor allem neonatale Komplikationen treten bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen. Eine familiäre Häufung der Frühgeburtlichkeit ist ebenfalls beschrieben.

Als demografische Risikofaktoren gelten der Anstieg des mütterlichen Alters sowie die ansteigende Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen mit Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften. Auch soziale Einflussfaktoren und emotionaler mütterlicher Stress gelten als Risikofaktoren (4).

#### ***1.4 Definition des Gestationsalters***

##### Gestationsalter:

Entspricht der Dauer der Gestation, gerechnet vom ersten Tag der letzten normalen Menstruation

##### Frühgeborenes Kind (preterm infant):

Neugeborenes von < 37 vollendeten Wochen (< 259 Tage)

- moderate to late preterm (32 to 37 weeks).
- very preterm (28 to 32 weeks)
- extremely preterm (less than 28 weeks)

##### Termingeborenes Kind (term infant):

Neugeborenes von 37 bis < 42 vollendeten Wochen (259-293 Tage)

##### Übertragenes Kind (postterm infant):

Neugeborenes von  $\geq$  42 vollendeten Wochen ( $\geq$ 294 Tage) (9,10)

### ***1.5 Definition des Geburtsgewichts***

Untergewicht für Gestationsalter (SGA, small for gestational age):

Geburtsgewicht <10. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve

VLBW – very low birth weight

Geburtsgewicht  $\leq 1500\text{g}$

ELBW – extremely low birth weight

Geburtsgewicht  $\leq 1000\text{g}$

Übergewicht für Gestationsalter (LGA, large for gestational age)

Geburtsgewicht >90. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve

(9)

## ***1.6 Wesentliche Krankheitsbilder als Folge extremer Frühgeburtlichkeit***

Neonatologische Krankheitsbilder betreffen vor allem die unreife Lunge und das unreife Gehirn des Frühchens. Wenn diese Organsysteme in ihrer Entwicklung gestört werden, hat dies oft weitreichende Folgen, vor allem das Langzeitoutcome der Kinder betreffend. Natürlich ist die folgend vorgestellte Liste an neonatalen Pathologien nicht vollständig, da dies den Rahmen dieser Diplomarbeit überschreiten würde, jedoch sind diese vor allem für das neurokognitive Outcome – und somit für meine Untersuchung – relevant.

### **1.6.1 RDS –respiratory distress syndrome**

Das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen ist gekennzeichnet durch einen primären Surfactant-Mangel in einer anatomisch unreifen Lunge. Das RDS wird bei Frühgeborenen eines GA von weniger als 32 Wochen in rund 30-50 % diagnostiziert (4,11). Die Häufigkeit ist umgekehrt proportional zum GA. Somit ist das Atemnotsyndrom ein klassisches Krankheitsbild Frühgeborener. Mögliche Symptome sind Tachypnoe, Dyspnoe mit jugulären, interkostalen und subkostalen Einziehungen sowie expiratorisches Stöhnen. Auch laborchemische Veränderungen, wie Hyperkapnie, Hypoxämie und Azidose sind möglich. Bei unzureichender Sauerstofftherapie kann eine Zyanose das Krankheitsbild weiter klinisch prägen. Zur Diagnosesicherung sollte ein Thoraxröntgen durchgeführt werden (4,12). In vielen klinisch kontrollierten Studien konnte belegt werden, dass sowohl die Häufigkeit (um 40 %) als auch der Schweregrad des RDS sowie die Mortalität (um 30 %) durch eine pränatale Verabreichung von Kortikosteroiden an die Schwangere vermindert werden kann. Bei drohender Frühgeburtlichkeit eines GA von unter 34 vollendeten SSW ist daher die pränatale Betamethasontherapie als Standard anzusehen (13). Das oberste Ziel in der postnatalen Behandlung ist einen adäquaten Gasaustausch sicherzustellen. Wichtig sind neben physikalischen (CPAP, maschinelle Beatmung) und pharmakologischen Interventionen auch supportive Maßnahmen. Das bedeutet Schutz vor Unterkühlung, Vermeidung von Stress, suffiziente Kreislaufüberwachung etc. Eine weitere wichtige Therapieoption ist die Applikation von Surfactant, meist in Form von LISA (less invasive surfactant application) durchgeführt (4). Durch die Einführung von LISA konnte eine Reduktion des relativen Risikos von Tod oder bronchopulmonaler Dysplasie um rund 25 % im Vergleich zu Kontrollen erreicht werden (14). Die Mortalität des RDS liegt bei Frühgeborenen mit einem GG <1500 g in Deutschland bei knapp 4 % (15). Das Risiko einer bronchopulmonalen Dysplasie liegt bei Frühgeborenen <32 SSW bei rund 15 % (16).

## Stadien

Radiologische Stadien des Atemnotsyndroms, Grad I-IV nach Couchard (4)

Grad I	verminderte Strahlentransparenz der Lunge mit bilateralem retikulogranulärem Muster
Grad II	entsprechend Grad I, jedoch mit positivem Aerobronchogramm, über den Herzschatten reichend, bei abgrenzbaren Herz- und Zwerchfellstrukturen
Grad III	entsprechend Grad II, jedoch uni- oder bilaterale Auslöschung der kardiopulmonalen Begrenzung
Grad IV	weiße Lunge als Zeichen einer kompletten Atelektase

**Tabelle 1 - IRDS Stadien nach Couchard**

Die bronchopulmonale Dysplasie, die periventrikuläre Leukomalazie sowie die Hirnblutung des Frühgeborenen sind Langzeitfolgen von extremer Frühgeburtlichkeit und haben einen wesentlichen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung, deshalb werden sie in dieser Arbeit genauer beschrieben:

### 1.6.2 Bronchopulmonale Dysplasie

Laut Definition des National Institutes of Health haben alle Kinder (<32 SSW) eine BPD, die für mehr als 28 Lebenstage eine Sauerstofftherapie benötigen (d.h.  $FiO_2 > 0,21$  für mehr als 12 h pro Tag). Kinder mit einer BPD werden im Alter von 36 p.m. Wochen entsprechend dem Schweregrad in 3 Gruppen eingeteilt:

- Leichte BPD (keine O<sub>2</sub>-Supplementation)
- Milde BPD ( $FiO_2$  zwischen 0,22 und 0,3)
- Schwere BPD ( $FiO_2 > 0,3$  bzw. Notwendigkeit der Beatmung aus pulmonaler Indikation) (4)

Die Angaben zur Prävalenz der BPD variieren sowohl zwischen den verschiedenen Kliniken als auch unterschiedlichen Ländern. Eine Studie vom National Institute of Health gibt die Häufigkeit einer schweren BPD bei FG <32 SSW mit 16 % an (17). In einer Studie von Bhandari et al. wird die Prävalenz einer BPD bei VLBW (<1500g) wiederum mit 27 % angegeben (18). Jedoch kann man sagen, dass die Häufigkeit der BPD mit sinkendem GA und GG steigt (19). Die Ursache der BPD ist multifaktoriell; genetische Disposition, pränatale sowie postnatale Faktoren spielen eine Rolle. Zu aller erst haben extreme Frühgeborene (<28 SSW) das höchste Risiko eine BPD zu entwickeln. Auch männliches Geschlecht, intrauterine Wachstumsrestriktion, Chorioamnionitis und Nikotinabusus der Mutter in der Schwangerschaft sind Risikofaktoren. Außerdem ist eine mechanische Beatmung mit möglichem Volu- und Barotrauma sowie eine Sauerstofftherapie eine zusätzliche Belastung für die unreife Lunge. Folglich kommt es zu inflammatorischen Prozessen mit Zytokinausschüttung und somit fortschreitender Schädigung der ohnehin schon erkrankten Lunge (18). Frühgeborene, die an einer BPD erkranken, haben auf lange Sicht nicht nur pulmonale Probleme, sondern auch ein neurologisch schlechteres Outcome. Zu den pulmonalen Morbiditäten zählen vor allem häufige pulmonale Infektionen (höhere Rehospitalisierungsrate als Kontrollgruppe), Asthma bronchiale und bronchiale Hyperreagibilität im späteren Kindes- und Jugendalter sowie ein höheres Risiko im hohen Alter an einem pulmonalen Hypertonus bzw. COPD zu erkranken. Außerdem ist die Diagnose einer BPD auch mit einer schlechteren neurologischen Prognose assoziiert. Während 62% der FG mit schwerer BPD (GG<1000g) im korrigierten Alter von 18-22 Monaten neurologische Defizite aufwiesen, waren es nur 28 % der FG ohne BPD. Auch Zerebralparesen und Hörstörungen treten in der BPD-Gruppe häufiger auf (4,17). Die Therapie der BPD ist schwierig und auch nur bedingt möglich, deshalb steht vor allem die Prävention im Mittelpunkt. Die bronchopulmonale Dysplasie ist eine Erkrankung der unreifen Lunge, deshalb ist die Frühgeburtenprävention gleichzeitig auch BPD-Prävention. Wichtige Aspekte der Therapie sind Flüssigkeitsmanagement, hochkalorische Ernährung aufgrund des erhöhten Energieverbrauchs, Kortikosteroide (antenatal zur Prävention, postnatal zur Therapie), Surfactant-Applikation sowie schonende Beatmung und restriktiver Umgang mit Sauerstoff (4).

### 1.6.3 Periventrikuläre Leukomalazie

Die PVL ist die häufigste Form der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung des Neugeborenen. Sie ist gekennzeichnet durch nekrotische Läsionen der periventrikulären weißen Substanz (4). Als maternale Risikofaktoren für eine PVL sind vorzeitiger Blasensprung und Chorioamnionitis zu nennen (20). Ebenso Mehrlingsschwangerschaften bergen ein höheres Risiko für eine periventrikuläre Leukomalazie (21). Als neonatale Risikofaktoren gelten nach einer Studie von Trounce et al. (22) eine mechanische Beatmung, ein Pneumothorax sowie das Vorliegen einer Hyperkapnie und Hyperbilirubinämie. Ebenso sind Episoden von Hypokarbie in den ersten Lebenstagen mit dem Auftreten einer PVL assoziiert (23,24).

Die Inzidenz einer zystischen PVL wird je nach Studie zwischen 3 und 10 % angegeben (25). In einer Grazer Fall-Kontroll-Studie vom Jahr 2000 wird eine mittlere Inzidenz von 3,1 % angegeben (GA 26-35) (26). In einer 2017 veröffentlichten norwegischen Studie von Stensvold et al. wurde von einer Häufigkeit von 5,1 % (GA 25 SSW) und 9,2 % (GA 26 SSW) berichtet. In der Gruppe „FG <24 SSW“ wurde keine zystische PVL diagnostiziert (27).

Wie bereits mehrfach erwähnt, ist die PVL eine Erkrankung Frühgeborener, deren unreifes Gehirn mit seinen anatomischen Besonderheiten Ausgangspunkt für die Entstehung der Leukomalazie ist. Die weiße Substanz der betroffenen Kinder ist noch schlecht vaskularisiert und enthält Vorläuferzellen von Oligodendrozyten, welche empfindlich auf Ischämie und Infektionen reagieren. Es handelt sich also um einen Ischämie/Reperfusionsteufelskreis, der letztlich über die Bildung von freien Radikalen zu einer Zerstörung der Prä-Oligodendrozyten und zu einer Beeinträchtigung der Myelinisierung führt. Auch eine gestörte Autoregulation der Hirngefäße durch Blutdruckschwankungen, Hypokarbie und Infektionen trägt zu einer Zerstörung der Prä-Oligodendrozyten bei. Alle zuletzt genannten Faktoren führen zu einer PVL. Weiter ist zu erwähnen, dass es sowohl eine diffuse als auch eine fokale Schädigung der weißen Substanz gibt. Die unreifen Kinder mit diffuser Schädigung entwickeln eher eine Atrophie der weißen Substanz und folglich eine Ventrikulomegalie. Frühgeborene mit fokaler Schädigung weisen eher eine Zystenbildung mit Resorption und Gliose auf (28).

Auch Infektionen wie z.B. eine Chorioamnionitis spielen eine Rolle und könnten letztlich der Auslöser einer PVL sein. Dabei gelangen Endotoxine und mikrobielle Abfallprodukte über die Plazenta zum Fetus und lösen dort eine sogenannte „fetal inflammatory response syndrome“ aus. Infolgedessen werden verschiedenste proinflammatorische Zytokine (TNF $\alpha$ , IL-6, IF $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) ausgeschüttet, die wiederum neurotoxisch wirken und zur einer lokalen Ischämie führen (29). Zusammenfassend ist zu sagen, dass die periventrikuläre Leukomalazie eine schwerwiegende Erkrankung Frühgeborener ist und in den meisten Fällen mit einem schlechten neurokognitiven Outcome einhergeht (28). Sie ist die häufigste und schwerwiegendste Ursache der Zerebralparese und ist fast immer mit schweren neuromotorischen Schädigungen wie Diplegie und Tetraplegie verbunden. Auch Krampfleiden, mentale Defizite sowie Seh- und Hörstörungen können die Folge einer PVL sein (4).

#### **Stadien (4)**

Stadium akut:	Koagulationsnekrosen, neuronale Schwellung, variables Auftreten von Blutungen
Stadium subakut:	Zysten, Umwandlung der Zysten in größere Läsionen
Stadium final:	Auskleidung der Zysten durch Gliose

**Tabelle 2 - Stadien der PVL**

#### 1.6.4 Hirnblutung des Frühgeborenen

Die Ursachen für zerebrale Blutungen bei FG sind vielfältig; zu nennen sind insbesondere (wie bei der PVL) Blutflussschwankungen, die eine Schädigung des Kapillarbett zur Folge haben. Ebenso können eine rasche Geburt und fehlende antenatale Kortikosteroid-Applikation Grund für eine zerebrale Blutung beim FG sein (4). Des Weiteren sind intrauterine Wachstumsrestriktion, Präeklampsie und hämodynamische Erkrankungen der Mutter als Ursache zu nennen, weil auch diese letztlich die Zirkulation des Fetus beeinträchtigen (30). Je nach Art und Schweregrad der Blutung sind auch die Auswirkungen auf das spätere Leben unterschiedlich. Leichte subdurale Blutungen treten auch beim reifen Neugeborenen auf, sind aber mit einem geringen Risiko für nachhaltige neurologische Schäden behaftet. Ausgeprägte Blutungen haben in den allermeisten Fällen schwerwiegende Folgen wie z.B. mentale und motorische Entwicklungsdefizite, Seh- und Hörstörungen (4). In einer 2014 veröffentlichten Kohortenstudie von Bolisetty et al. waren 29,1 % der eingeschlossenen Frühchen (GA 23-28 SSW) von einer intraventrikulären Hämorrhagie jeglichen Schweregrades betroffen. Von den Kindern mit einer IVH Grad III-IV (n=93) zeigten 17,5 % eine Entwicklungsverzögerung, 30 % eine Zerebralparese, 8,6 % eine Hörstörung und 2,2 % eine Sehstörung im korrigierten Alter von 2-3 Jahren. Ebenso wiesen Frühchen mit einer leichtgradigen IVH (n=336) neurokognitive Defizite auf. 7,8 % waren entwicklungsverzögert, 10,4 % zeigten eine Zerebralparese und 6 % eine Hörstörung (31).

#### Stadien (nach Papile) (32)

Stadium I:	Subependymale Blutung
Stadium II:	Subependymal und intraventrikulär ohne Ventrikeldilatation
Stadium III:	Intraventrikulär mit Ventrikeldilatation
Stadium IV:	Intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation und intraparenchymatöse Blutung

Tabelle 3 - Stadien der IVH nach Papile

### 1.6.5 Retinopathia praematurorum

Die ROP ist eine multifaktoriell bedingte vasoproliferative Erkrankung der Retina (4). Häufigkeit und Schweregrad verhalten sich indirekt proportional mit Geburtsgewicht und Gestationsalter (33). Auch männliche Frühgeborene sind häufiger von einer höhergradigen ROP betroffen (34). Ebenso sind prolongierte Sauerstofftherapie und die Verabreichung von Bluttransfusionen signifikante Risikofaktoren (35). In einer Studie von Shah et al. wurde von einer Inzidenz von 29,2 % bei VLBW berichtet. Bei einem Viertel der Frühgeborenen wurde ein ROP Grad III oder höher diagnostiziert (36). In einer anderen Studie von 2009 waren 48,9 % der ELBW-Kinder und 18,2 % der VLBW-Kinder von einer ROP betroffen (37).

Die Laserkoagulation stellt das Standardverfahren bei behandlungsbedürftiger ROP dar. Die Anwendung von VEGF-Inhibitoren z.B. Bevacizumab stellt zum jetzigen Zeitpunkt eine Off-Label-Therapie dar und muss stets individuell unter Abwägung der Nutzen und Risiken entschieden werden (4).

#### Stadien (ICROP-Klassifikation) (4)

Stadium	Charakteristika
0	ohne pathologischen Befund
1	Demarkationslinie
2	prominenter Wall
3	prominenter Wall mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen
4	partielle Amotio retinae (mit/ohne Makulabeteiligung)
5	totale Amotio retinae
Plus Disease	Gefäßerweiterung und -schlängelung (Tortuositas) am hinteren Funduspol in mind. 2 Quadranten

Tabelle 4 - ICROP Klassifikation

### 1.6.6 Zerebralparese

Die Zerebralparese umfasst eine heterogene Gruppe von nicht fortschreitenden neuromotorischen Störungen des sich entwickelnden Gehirns des Frühgeborenen (38). Zu diesen Störungen zählen Abnormalitäten des Muskeltonus, der Muskelkraft, der Spontanmotorik sowie der Reflexe; folglich treten Symptome wie Spastik, Ataxie und Dyskinesie auf. Zerebralparesen sind immer Residualzustände als Folge von Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen, pränatalen Infektionen, Frühgeburt, Asphyxie Hirnblutungen etc. (4). Die Häufigkeit einer CP wird mit ca. 2 pro 1000 Lebendgeburten angegeben. Die größte Prävalenz (59 von 1000) tritt bei Kindern auf, die ein Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1499 g und ein Gestationalalter von unter 28 SSW (111 von 1000) aufweisen (38,39). Es gibt verschiedene Ausprägungen der Zerebralparese, wobei die spastische CP die häufigste ist. Neben ataktischen und dyskinetischen Zerebralparesen gibt es noch viele Mischformen (4).

Aufgrund der Bewegungsstörung kommt es zu Veränderungen an Knochen, Sehnen und Muskeln. Infolgedessen treten Verkürzungen, Deformierungen, Kontrakturen und Luxationen auf. Besonders häufig kann man bei Kindern mit CP eine Spitzfußstellung beobachten. Weitere Komplikationen sind Skoliose, Coxa-valga-Stellung und Hüftluxationen. Außerdem kann es zum psychoorganischen Syndrom mit Wahrnehmungsstörungen und verminderten kognitiven Fähigkeiten kommen (4).

Aufgrund einer zerebralen Dysfunktion kann eine CP auch mit anderen Beeinträchtigungen wie z.B. Intelligenzminderung, Hör- und Sehstörungen, Epilepsie sowie Verhaltensauffälligkeiten einhergehen. Trotz Frühförderung und intensiver Maßnahmen (Physiotherapie, orthopädische Hilfsmittel, Integration und Förderung) ist mit einer bleibenden Beeinträchtigung zu rechnen (39). Mortalität und Morbidität steigen mit der Anzahl der Behinderungen. Ausschlaggebend sind vorwiegend kognitive Fähigkeiten, Funktionalität der Extremitäten sowie das Hör- und Sehvermögen, da diesselben essentiell für ein eigenständiges und unabhängiges späteres Leben sind (40).

## **1.7 Grenze zur Lebensfähigkeit**

„Wie klein ist zu klein?“ fragten sich bereits Hack und Fanaroff (41). Wie bereits erwähnt, spielt nicht nur das Gestationsalter eine Rolle, sondern auch Aspekte wie Geschlecht, Geburtsgewicht, fetale Lungenreifung sowie das Vorliegen einer Ein- oder Mehrlingsgeburt (3). Die Grenze zur Lebensfähigkeit objektiv festzulegen, ist schwierig. Die Grenze als solche ist keine absolute und daher durch viele Unsicherheiten geprägt, welche den Entscheidungsprozess noch zusätzlich schwierig machen (2). Aus den genannten Gründen wurden in den letzten Jahren von mehreren Fachgesellschaften Leitlinien zu diesem Thema veröffentlicht; im Jahr 2005 folgte die österreichische Leitlinie, von der nun 2018 ein Update publiziert wurde (42). Wichtig zu wissen ist, dass dieses Konsensuspapier keine starre Richtlinie ist, von der man absolut nicht abzuweichen hat, sondern soll diese einen Leitfaden darstellen, anhand dessen im individuellen Fall eine gewissenhafte und verantwortungsbewusste Entscheidungsfindung ermöglicht wird (42). Des Weiteren ist zu betonen, dass eine solche Entscheidung nicht nur von medizinischen Faktoren abhängt. In die Diskussionen müssen auch Fragen zur Zumutbarkeit, Sinnhaftigkeit einer Intensivtherapie sowie die Bedeutung für Eltern und Kind miteinfließen, das heißt also, dass ethische Aspekte zu bedenken und zu hinterfragen sind.

## **1.8 Erstversorgung von FG an der Grenze zur Lebensfähigkeit (ÖGKJ) (42)**

### Gestationsalter <SSW 22 + 0

Ein Frühgeborenes vor 22 + 0 SSW ist nach heutigem Wissensstand nicht lebensfähig und sollte daher ggf. nur palliativ betreut werden.

### Gestationsalter SSW 22 + 0 bis 22 + 6

Frühgeborene der SSW 22 + 0 bis 22 + 6 haben eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit zu überleben (0-10%) und eine noch niedrigere Wahrscheinlichkeit eines Überlebens ohne signifikante entwicklungsneurologische Beeinträchtigung (0-2%). Frühgeborene dieser SSW sollten daher nur palliativ betreut werden. Das betrifft auch Frühgeborene mit guter postnataler Vitalität, wenn deren Gestationsalter ohne jeden Zweifel (nach IVF, oder bei wiederholtem Frühultraschall) feststeht.

#### Gestationsalter SSW 23 + 0 bis 23 + 6

Die Überlebenswahrscheinlichkeit steigt ab SSW 23 + 0 im Vergleich zu SSW 22 + 0 bis 22 + 6 bei Geburt in einem perinatalen Zentrum mit Erfahrung in der Versorgung dieser extrem unreifen FG signifikant. Ein beträchtlicher Prozentsatz der Überlebenden hat aber mit entwicklungsneurologischer Beeinträchtigung zu rechnen. Die Entscheidung zur bestmöglichen Versorgung in dieser Schwangerschaftswoche sollte nach entsprechender Aufklärung unter Zuziehung der eigenen Outcome-Daten und der Literatur gemeinsam mit den Eltern erfolgen („shared decision-making“).

#### Gestationsalter SSW 24 + 0 bis 24 + 6

Mortalität und Morbidität sinken signifikant in SSW 24 + 0 bis 24 + 6, sodass in dieser Schwangerschaftswoche eine proaktive Versorgung nach der Geburt indiziert ist.

## 1.9 Leitlinien im Vergleich

Wenn man Leitlinien aus unterschiedlichen Ländern vergleicht, fällt auf, dass die Grenze zur Lebensfähigkeit nicht überall ident definiert ist (2,43). Bemerkenswert ist auch, dass es nicht nur internationale Unterschiede gibt, sondern dass auch im deutschsprachigen Raum (Österreich, Deutschland, Schweiz) ungleiche Grenzen gelten. Bezüglich des Zeitraumes wurden drei Phasen festgelegt:

1. Eine Phase, in der ein Überleben nicht zu erwarten ist (Therapieverzicht)
2. Ein Zeitraum, in dem ein Überleben möglich, eine erhebliche Schädigung des Kindes jedoch wahrscheinlich ist (Grauzone)
3. Ein Zeitraum, ab dem sowohl ein Überleben wahrscheinlich ist, erhebliche Einschränkungen jedoch unwahrscheinlich sind (2)

Für diese drei Phasen wurde entsprechend das jeweilige Gestationsalter definiert.

**Tabelle 5 - Leitlinien im internationalen Vergleich (2)**

Therapie- verzicht	Grauzone				Intensiv- therapie		D, A
Therapie- verzicht		Grauzone			Intensiv- therapie		GB, AUS, NZ CDN, USA, E
Therapie- verzicht			Grauzone		Intensiv- therapie		CH NL
<b>GA</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>		

Nun stellt sich die Frage, warum die Grenzen so unterschiedlich gesetzt werden. Warum haben Österreich und Deutschland die Grenzen nach unten verschoben? Sind die deutschen Ergebnisse schlicht und einfach besser in diesen Wochen oder hat man eine andere Einstellung zur Intensivbehandlung und deren potentiell schwerwiegender Folgen? Prof. Dr. Claudia Roll weist in ihrem Kommentar zur deutschen Leitlinie (44) darauf hin, dass weder handfeste Daten zur pränatalen Sterblichkeit noch Daten über die Langzeitprognose von extremen Frühgeborenen vorliegen. Somit ist klar, dass die Diskussionen rund um „end-of-life-decisions“ bei extremen Frühgeborenen noch nicht abgeschlossen sind. Es braucht handfeste und verlässliche Daten, um ein derartig unterschiedliches Vorgehen zu begründen und zu rechtfertigen. Die Grauzone wird als eine Art Spielraum verstanden, in

der nur im Abgleich mit der individuellen Situation entschieden werden kann (2). Spielraum bedeutet aktives Handeln, vorläufige intensivmedizinische Behandlung oder den primären Therapieverzicht. Doch wie entscheidet man sich für eine Option? Wie bereits mehrmals erwähnt, hängt dies nicht nur von medizinischen Fakten ab – wie z.B. Gestationsalter, Vorerkrankungen und Vitalität bei Geburt – sondern auch von der Klinik in der das Kind geboren wird. Welches Konzept verfolgt diese Klinik bezüglich extremer Frühgeborener? Wie ist die Einstellung des medizinischen Teams bezüglich der Grenze zur Lebensfähigkeit? Außerdem sind die Wünsche der Eltern zu beachten. Welche Wertvorstellungen, Wünsche und Ängste haben die Eltern? Alle genannten Faktoren beeinflussen diese schwierige Entscheidung (44).

### ***1.10 Rechtlicher Hintergrund***

Bei Entscheidungen bezüglich Lebenserhaltung und Wiederbelebung bei extremen Frühgeborenen sind dieselben rechtlichen Rahmenbedingungen und ethischen Gesichtspunkte zu beachten wie bei allen anderen medizinischen Entscheidungen. Die aktuelle Leitlinie (42) bezieht sich hier auf das Grundgesetz Art. 1 und 2 sowie auf die UN-Kinderrechtskonvention. Jedes Kind hat einen Anspruch auf eine Behandlung und Betreuung, die seinen individuellen Bedürfnissen angemessen sind, unabhängig von seinen Lebens- und Überlebenaussichten. Ärztliche Aufgabe ist es, unter Achtung der Würde des Patienten und seiner Grundrechte auf Leben und körperliche Unversehrtheit Leben zu erhalten, Gesundheit zu schützen oder wiederherzustellen sowie Leiden zu lindern und Sterbenden bis in den Tod beizustehen. Eine ärztliche Verpflichtung zur Lebenserhaltung besteht nicht unter allen Umständen (42).

Wie bereits erwähnt, kann die moderne Medizin auch extrem unreifen Kindern ein kurz- oder auch langfristiges Überleben ermöglichen, wohl aber unter Inkaufnahme erheblichen Leidens sowie körperlicher und geistiger Einschränkungen für das zukünftige Leben. Deshalb ist es wichtig, dass sich Entscheidungen über Therapiefortführung oder -rückzug am Wohlergehen des Kindes orientieren und im besten Interesse des Frühchens getroffen werden (2). Außerdem spielen auch die Eltern bei der Entscheidungsfindung eine wesentliche Rolle. Welchen Weg man einschlägt -Lebenserhalt oder „palliative care“-obliegt nach umfassender ärztlicher Aufklärung und Beratung den Eltern. Die Sorgeberechtigten haben das Recht, medizinischen Maßnahmen zuzustimmen oder diese abzulehnen (42).

### ***1.11 Ethische Aspekte und Gesprächsführung mit den Eltern***

Wie eingangs erwähnt, sind für die Entscheidungsfindung nicht nur medizinische Fakten von Relevanz, sondern bildet vor allem die ethische Kompetenz die Basis für ein professionelles Arbeiten. Entscheidungen, die hier getroffen werden, sind nicht nur für das behandelnde Team eine Herausforderung, sondern auch eine emotionale Ausnahmesituation für die Eltern. Im Zentrum steht also nicht nur die bestmögliche Versorgung des Kindes, sondern auch eine intensive Begleitung der Eltern. Ist es nicht mehr sinnvoll lebenserhaltende Maßnahmen fortzuführen, weil sie aussichtslos („futile“) sind, haben die Ärzte und Ärztinnen die Aufgabe, dies mit den Eltern einfühlsam, aber klar und verständlich zu besprechen. Sterbebegleitung bezieht sich in dieser Situation nicht nur auf das Frühgeborene, sondern auch auf die Eltern, schließlich müssen diese mit der Entscheidung ein Leben lang zurechtkommen (42). Wichtig ist aber auch, dass die Bürde der Entscheidung keinesfalls den Eltern alleine auferlegt wird. Das Gespräch sollte von einem Neonatologen geführt werden, der nicht nur klinisch erfahren, sondern auch in der Gesprächsführung versiert ist. Bei drohender Frühgeburt sollte der behandelnde Gynäkologe im Beisein eines Kinderarztes die Eltern über die Vorteile einer Verlegung in ein Perinatalzentrum aufklären. Im Perinatalzentrum sollte dann ein umfassendes Erstgespräch zwischen den Sorgeberechtigten und dem behandelnden medizinischen Team (Geburtshelfer, Neonatologen) stattfinden. In diesem Dialog sollten nicht nur medizinische Fakten wie mögliche Komplikationen, Prognose und Therapieoptionen besprochen werden, sondern sollten auch die Wertevorstellungen, Erwartungen und Ängste der Eltern eruiert werden. Es ist klar, dass die Eltern in den allermeisten Fällen nicht nach dem ersten Gespräch zu einem Entschluss kommen, deshalb sollten den Eltern eine Bedenkzeit oder natürlich auch weitere Gespräche angeboten werden. Es ist durchaus von Bedeutung, dass diese schwierigen Entscheidungen ohne Zeitdruck getroffen werden. Zeitmangel kann jedoch in Notfallsituationen auftreten, wo unter Umständen kein ausführliches Gespräch mit den Eltern möglich ist. In diesen Fällen ist es ratsam, eine maximale Therapie zu starten, um danach ausreichend Zeit für ein Gespräch mit allen Beteiligten zu haben. Folglich kann dann in Ruhe über die weiteren Optionen diskutiert werden, sodass auch die Eltern aktiv die Entscheidung mittragen. Es hat sich das Prinzip des „*shared decision-making*“ bewährt (2). In der aktuellen Leitlinie wird unterstrichen, dass die Pflicht zur Lebenserhaltung dann erlischt, wenn sie nicht mehr angezeigt ist.

Dessen ungeachtet ist es im individuellen Fall gerechtfertigt, lebenserhaltende Maßnahmen eine Zeit lang fortzuführen, wenn die Eltern noch nicht in der Lage sind, den bevorstehenden Tod ihres Kindes zu realisieren oder wenn sie noch ein wenig Zeit benötigen, um Abschied zu nehmen - das Kind darf jedoch nicht darunter leiden (42).

### ***1.12 Anforderungen an die Gesprächsführung***

Die Art und der Inhalt von Gesprächen über Therapiefortführung oder –rückzug an der Grenze zur Lebensfähigkeit variiert stark (45). Natürlich gilt der Grundsatz, dass die Beratung der Eltern unvoreingenommen und objektiv durchgeführt werden muss und stets eine selbstkritische Distanz zu den eigenen Wertvorstellungen eingenommen werden sollte, jedoch ist das im individuellen Fall nicht immer ganz so einfach (2). Das medizinische Team und die Eltern haben sehr oft unterschiedliche Wertvorstellungen bezüglich Lebenserhaltung und auch Lebensqualität. Eltern fällen ihre Entscheidungen nicht nur aufgrund von medizinischen Fakten, sondern es ist vor allem die emotionale Komponente (Gefühle wie Hoffnung und Reue) von immenser Bedeutung. Jeder Mensch hat diesbezüglich andere Vorstellungen, deshalb ist es wichtig, dass jeder Fall individuell betreut wird. Eine Hilfestellung ist zum Beispiel die Eselsbrücke „*SOBPIE*“ (45):

#### **S – „SITUATION“:**

Wie ist die aktuelle Situation? Wie ist der Zustand des Frühgeborenen? Sollten intensivmedizinische Maßnahmen nicht eingeleitet („withhold“) oder zurückgezogen („withdraw“) werden?

#### **O – „OPINIONS AND OPTIONS“:**

Ärztliche Einschätzung der Situation; welche Alternativen gibt es?

#### **B – „BASIC HUMAN INTERACTIONS“**

#### **P – „PARENTS“:**

Vorgeschichte, Sorgen, Ängste und Vorstellungen der Eltern berücksichtigen

#### **I – „INFORMATION“:**

Ausführliche Gespräche mit den Eltern führen, Aufklärung über Sterblichkeit und Häufigkeit möglicher Komplikationen, Wertevorstellungen eruieren, offene und klare Worte finden

#### **E – „EMOTIONS“:**

Emotionen erkennen, soziale Unterstützung, Coping-Strategien, Unsicherheiten ansprechen und ausräumen, Anpassungsfähigkeit und Resilienz der Eltern erfragen

### ***1.13 Fragestellung und Zielsetzung***

Frühgeburtlichkeit stellt ein wichtiges Thema in der Neonatologie dar. Die österreichische Frühgeborenenrate lag im Jahr 2018 bei 7,3% aller Lebendgeburten, das bedeutet, dass etwa jedes 14. Lebendgeborene frühgeboren war (46). Extreme Frühgeborene (EPI,  $\leq 28$  SSW) machen nur einen sehr kleinen Anteil aus, nämlich etwa 5,1% aller Frühgeborenen (46). Es ist bekannt, dass Frühgeborene sowohl kurz- als auch langfristig einem erhöhten gesundheitlichen Risiko ausgesetzt sind (46). In den letzten Jahrzehnten verbesserte sich jedoch das Überleben von extremen Frühgeborenen aufgrund technologischer und medizinischer Fortschritte sowie durch Optimierung der Neugeborenen-Versorgung (47). Die Entscheidung, die Intensivbehandlung von Frühgeborenen, die an der Grenze zur Lebensfähigkeit geboren werden, zu initiieren, zurückzuhalten oder zu widerrufen, bleibt jedoch in der modernen Neonatologie eine schwierige Entscheidung (41). Diskussionen bezüglich Vorenthaltung oder Rückzug einer lebenserhaltenden Therapie finden oft dann statt, wenn die erwartete Mortalität hoch, das Leiden der Frühchen groß ist oder die Langzeitprognose als sehr schlecht eingeschätzt wird (48). Ziel der Studie ist, das Outcome zweier Gruppen, „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“ und „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“, hinsichtlich der neurokognitiven Entwicklung mit korrigiert 24 Monaten sowie Morbidität und Mortalität zu vergleichen.

Außerdem ist der Ablauf des Entscheidungsprozesses ein wichtiges und komplexes Thema. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass es Unterschiede im Handling zwischen einzelnen Krankenhäusern gibt, was die Initiierung einer Intensivtherapie bei EPI betrifft (49). Dies zeigt sich auch in unterschiedlichen Überlebensraten (49). Außerdem möchte ich auf eine weitere amerikanische multizentrische Studie verweisen, die sich mit Diskussionen über Therapieabbruch bei EPI beschäftigt (48). In dieser Arbeit zeigten sich große Unterschiede zwischen den Zentren bezüglich Diskussionen über Therapieabbruch bei EPI, vor allem bei einem GA  $\leq 24$  Wochen. Das gleiche gilt auch hier wieder für die Mortalität.

Mögliche Gründe für diese Variabilität zwischen den Zentren könnten sein: unterschiedliche Grenzen bezüglich „end-of-life decisions“, unterschiedliche persönliche Ansichten/Überzeugungen, ungleiche Ausbildung in „palliative care“, verschiedene Ansichten/Unterstützung seitens der Klinik sowie ungleichmäßige Verfügbarkeit eines pädiatrischen „palliative care-Teams“ (48).

Deshalb ist ein weiterer Teil meiner Arbeit herauszufinden, wie ein solcher Entscheidungsprozess an der Neonatologischen Intensivstation (NICU) Graz abläuft und welche Faktoren diese Entscheidungen beeinflussen. Des Weiteren wird geklärt, mit welchen Schwierigkeiten ein solcher Entscheidungsprozess verbunden ist. Für diese Fragestellung wird ein strukturiertes leitfadengestütztes Interview mit Oberärzten und -ärztinnen der NICU Graz geführt.

#### ***1.14 Fragestellung***

Wie ist das 2-Jahres-Outcome der Kohorte „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“ im Vergleich zur Kohorte „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“?

#### ***1.15 Hypothese***

Die Kohorte „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“ hat ein schlechteres Outcome als die Kohorte „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“.

#### ***1.16 Nullhypothese***

Die Kohorte „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“ hat kein schlechteres Outcome als die Kohorte „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

Es wird eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie durchgeführt, um die Studienfrage zu beantworten. Es wurden die Daten aller Frühgeborenen (23-28 SSW), die im Zeitraum von 2010 bis 2015 an der neonatologischen Intensivstation Graz hospitalisiert wurden, analysiert. Ziel der Studie ist das neurokognitive Outcome der beiden Kohorten „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“ und „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“ zu vergleichen.

### 2.2 Studienpopulation

#### **Einschlusskriterien**

Es werden alle Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23-28 SSW, geboren in den Jahren 2010-2015, miteinbezogen.

#### **Ausschlusskriterien**

Frühgeborene, bei denen keine primäre Intervention durchgeführt wurde, werden von der Analyse ausgeschlossen.

### 2.3 Zielgrößen

Hauptzielgröße: Hauptzielgröße ist das Outcome der Frühgeborenen, d.h. die neurokognitive Entwicklung mit korrigierten 24 Monaten bzw. Mortalität.

Nebenzielgrößen: Ergebnisse der Facharztbefragung mittels strukturiertem leitfadengestütztem Interview sowie die perinatalen Charakteristika einschließlich Kurzzeitmorbidityäten der beiden Kohorten sowie der Zeitpunkt des Todes.

## 2.4 Datenerfassung

Die Daten wurden von der stationsinternen Datenbank (*openMEDOCS*) der Neonatologie Graz bezogen.

Folgende neonatale Parameter wurden erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Geburtsgewicht (GG)
- Gestationsalter (GA)
- Small for date (SFD, <10. Perzentile)
- APGAR-Score (nach 1, 5 und 10 Minuten)
- Zwillinge/Drillinge
- Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)

Folgende Hauptdiagnosen und Komplikationen wurden erfasst:

- respiratorische Morbiditäten
  - Lungenhypoplasie
  - Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS, Grad I-II & III-IV)
  - pulmonaler Hypertonus/persistierende fetale Zirkulation (PH/PFC)
  - Apnoesyndrom
  - Lungenblutung
  - Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)
- kardiovaskuläre Morbiditäten
  - Kreislaufhypotonie
  - Persistierender Ductus Arteriosus (PDA)
  - Congenital heart disease (CHD)
  - Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
  - Early und Late Onset Sepsis (EOS, LOS)
- gastroenterologische Morbiditäten
  - Mekoniumtransportstörung
  - Ileus
  - Darmperforation
  - Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)
  - Anlage eines Ileostoma ± Darmteilresektion (ja/nein)

- renale Morbiditäten
  - Niereninsuffizienz (NINS)
- neurologische Morbiditäten
  - Periventrikuläre Leukomalazie (PVL, Grad I = PVE & PVL Grad II-IV)
  - intra-/periventrikuläre Hämorrhagie (IVH/PVH, IVH Grad I-II & IVH Grad III/PVH)
- Frühgeborenen-Retinopathie (ROP, Grad I-II & Grad III-V; Intervention notwendig ja/nein)
- seltene Fehlbildungen/Erkrankungen

Weiters wurde ein follow-up der Überlebenden beider Gruppen im korrigierten Alter von 24 Monaten durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden Daten aus der Entwicklungsambulanz erfasst. Es erfolgte zunächst eine Einteilung der Frühgeborenen (altersgemäße Entwicklung, leichte/moderate/schwere Entwicklungsverzögerung), anschließend wurde die Gesamtbeurteilung in einzelne Diagnosen aufgeschlüsselt. Entwicklungsneurologische Hauptkategorien waren Motorik, Neurokognition, Sprache, Seh- und Hörstörungen, Epilepsie, Mikrozephalie/Dystrophie sowie Wahrnehmungsstörungen und Aufmerksamkeits- und Verhaltensauffälligkeiten. Auch die Mortalität der Studienpopulation wurde dokumentiert.

Außerdem wurden alle Dekurse und Arztbriefe der eingeschlossenen Studienteilnehmer nach dokumentierten Diskussionen über einen möglichen Rückzug der lebenserhaltenden Therapie durchforstet.

Für das oben erwähnte Interview wurde ein strukturierter Leitfaden mit 8 Kernfragen erstellt. Es wurden 8 Oberärzte und –ärztinnen der NICU Graz befragt. Das Interview wurde anschließend anonymisiert und transkribiert, die Auswertung erfolgt beschreibend.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2007 (Microsoft Office, Microsoft Corporation, USA). Die erhobenen Daten wurden durch deskriptive Statistik mit Microsoft Excel und SPSS (IBM SPSS Statistics 23) ausgewertet. Für kategoriale Daten wurden die prozentuellen Verteilungen bestimmt und mittels Chi-Quadrat Test bzw. Fisher's exaktem Test auf Signifikanz geprüft. Für numerische Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Minimum-Maximum berechnet und mittels t-Test verglichen. Die statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Aufnahmen des Interviews wurden transkribiert und anschließend deskriptiv ausgewertet.

## 2.6 Aufbau des Interviews

Hauptfrage	Unterpunkte
1. Sie sind Arzt/Ärztin auf der Neonatologie. Wie sind Sie dazu gekommen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warum speziell Neointensiv?</li> <li>• Wie lange arbeiten Sie schon auf der Neointensiv Graz?</li> <li>• Haben Sie schon in einem anderen Krankenhaus auf einer Neointensiv gearbeitet?</li> <li>• Wie viel Erfahrung (in Jahren) haben Sie insgesamt im Bereich Neonatologie?</li> </ul>
2. Ich interessiere mich für den Entscheidungsprozess, ob bzw. wann eine Therapie bei extremen Frühgeborenen abgebrochen wird. Standen Sie persönlich in Ihrem Arbeitsalltag bereits vor einer solchen Entscheidung bzw. inwiefern waren Sie involviert? Welche Erfahrungen haben Sie in diesem Bereich?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachfragen, wie oft so eine Situation vorkommt, wenn es nicht erwähnt wird.</li> </ul>
3. Können Sie mir kurz beschreiben, wie ein Entscheidungsprozess über einen möglichen Therapieabbruch an der Neointensiv abläuft?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gibt es einen standardisierten Ablauf?</li> <li>• WANN die Diskussion? (vor der Geburt, nach Erstbeurteilung, bei Auftreten bestimmter Morbiditäten)</li> <li>• Wer initiiert die Diskussion über Therapieabbruch?</li> <li>• Einmalige Diskussion oder Reevaluierung bei Änderung der Umstände?</li> <li>• Wie kommt es zur definitiven Entscheidung (Team/alleine)</li> </ul>

<p>4. Mit welchen Schwierigkeiten sind Sie bei der Entscheidung über Therapieabbruch konfrontiert?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskonkordanz zw. Eltern/Ärzten/Gesetzen/persönliche Ansichten, Werte</li> <li>• Zeitliches Problem</li> <li>• Schwierigkeit Langzeitprognose zu erstellen usw.</li> </ul>
<p>5. Was ist für Sie der Hauptgrund warum es überhaupt zu einer Diskussion über Therapieabbruch kommt?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbiditäten des FG</li> <li>• schlechte Langzeitprognose</li> </ul>
<p>6. Unabhängig davon, wie die Entscheidung an der Neointensiv Graz zustande kommt, was ist Ihre Präferenz, wie es zu der Entscheidung kommen soll?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung alleine/Team/Ethikkomitee/externes Expertenteam</li> <li>• Zusatzfrage (falls nicht schon im Gespräch erwähnt): Gibt es Ihrer Meinung nach Verbesserungsvorschläge bezüglich des Ablaufs des Entscheidungsprozesses?</li> </ul>
<p>7. Wenn die Entscheidung „Therapieabbruch ja“ steht: Wie sieht dann das weitere Procedere aus?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine CPR</li> <li>• Keine Beatmung</li> <li>• Keine parenterale oder nasogastrale Ernährung</li> <li>• Keine OP etc.</li> </ul>
<p>8. Ist Ihnen in Ihrer neonatologischen Laufbahn ein Fall ganz besonders in Erinnerung geblieben? Wenn ja, erzählen Sie bitte kurz davon.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etwaige Besonderheiten, evtl. Abweichung zu übrigen Fällen</li> <li>• Evtl. Entwicklung des FG, die man anfangs nicht erwartet hätte. Je nachdem in welche Richtung die Antwort sich entwickelt</li> </ul>

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Studienpopulation

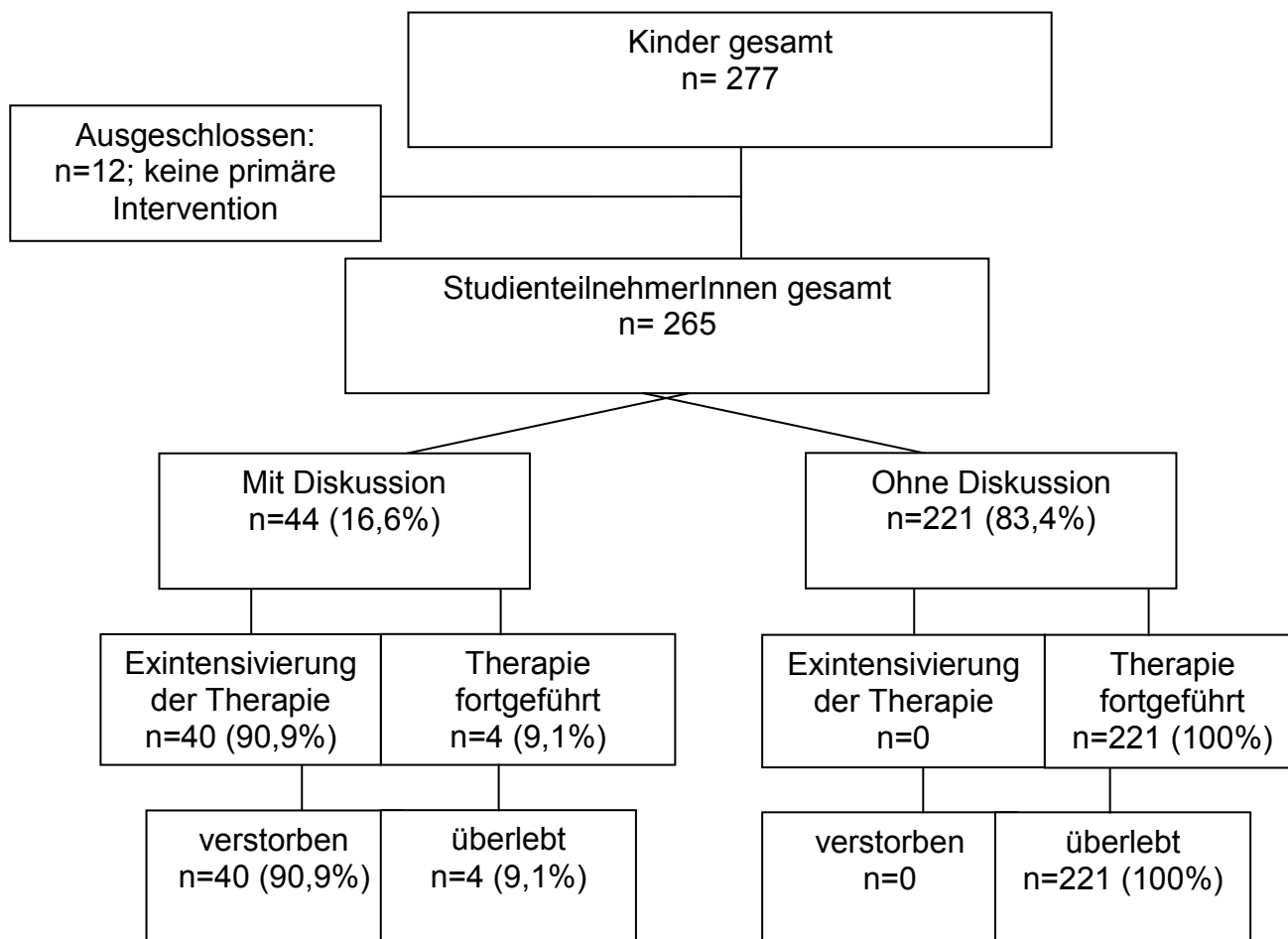


Abbildung 1 - Flussdiagramm Studienpopulation

Eingeschlossen wurden 265 extreme Frühgeborene (23-28 SSW), die in den Jahren 2010-2015 an der Neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Graz hospitalisiert waren. Frühgeborene, bei denen keine primäre Intervention durchgeführt wurde (n=12), wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei 44 Frühgeborenen fand eine Diskussion über Therapieabbruch statt, davon zog man bei 40 (90,9%) die intensivmedizinischen Maßnahmen zurück; alle Kinder verstarben. Bei 4 Frühchen entschied man sich trotz vorhergehender Diskussionen für eine Therapiefortführung; alle 4 Kinder überlebten. Die Mortalität in der Gruppe „mit Diskussion“ beträgt also 90,9 %. In der Gruppe „ohne Diskussion“ überlebten alle der 221 Frühgeborenen.

### 3.2 Perinatale Daten

	mit Diskussion (n=44)	ohne Diskussion (n=221)	p-Wert
<b>Anzahl</b>	44	221	
<b>verstorben</b>	40 (90,9)	0	<0,0001
<b>Geschlecht männlich</b>	17 (38,6)	121 (54,8)	0,0255
<b>Geschlecht weiblich</b>	27 (61,4)	100 (45,2)	0,0255
<b>Einlinge vs. Mehrlinge</b>	29:15 (65,9:34,1)	152:69 (68,8:31,2)	0,3550
<b>Zwillinge vs. Drillinge</b>	15:0 (100:0)	60:9 (87:13)	0,0711
<b>FFTS</b>	4	9	0,0802
<b>GA (in Wochen)</b>	<b>24</b> [23-28]	<b>27</b> [23-28]	<0,0001
<b>GG (in Gramm)</b>	<b>632</b> [355-1180]	<b>900</b> [410-1570]	<0,0001
<b>SFD</b>	11 (25)	44 (19,9)	0,2245
<b>APGAR 1</b>	<b>5</b> [0-8]	<b>7</b> [0-9]	<0,0001
<b>APGAR 5</b>	<b>7</b> [2-9]	<b>8</b> [0-10]	<0,0001
<b>APGAR 10</b>	<b>8</b> [3-9]	<b>9</b> [4-10]	<0,0001

**Tabelle 6 - perinatale Daten der Studienpopulation**

Die Daten sind als **Median** [Minimum-Maximum] oder als Anzahl (%) angegeben.

In der Tabelle 1 wird eine Übersicht über die perinatalen Daten der Studienpopulation gegeben. Das mediane Gestationsalter lag in der Gruppe „Frühgeborene ohne Diskussion“ bei 27 Wochen und in der Gruppe „Frühgeborene mit Diskussion“ bei 24 Wochen ( $p < 0,0001$ ). Das mediane Geburtsgewicht betrug in der Gruppe „Frühgeborene ohne Diskussion“ 900 g, in der Gruppe „Frühgeborene mit Diskussion“ 632 g ( $p < 0,0001$ ). Auch die medianen APGAR-Werte waren in der Gruppe „FG mit Diskussion“ deutlich niedriger ( $p < 0,0001$ ). Es zeigte sich also, dass das Vorliegen von niedrigem GA, GG sowie APGAR-Wert mit einer Diskussion über Therapieabbuch assoziiert ist.

### 3.3 Vergleich der Morbiditäten in den 2 Gruppen

#### 3.3.1 Respiratorische Morbiditäten

	Lungenhypoplasie	IRDS	IRDS Grad I-II	IRDS Grad III-IV	PH/ PFC	AS	LB
<b>alle Patienten (n=265)</b>	9 (3,4)	256 (96,6)	110 (41,5)	146 (55,1)	36 (13,6)	229 (86,4)	12 (4,5)
mit Diskussion (n=44)	5 (11,4)	42 (95,5)	12 (27,3)	30 (68,2)	14 (31,8)	19 (43,2)	4 (9,1)
ohne Diskussion (n=221)	4 (1,8)	214 (96,8)	98 (44,3)	116 (52,5)	22 (10)	210 (95)	8 (3,6)

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben.

Abkürzungen: IRDS= infant respiratory distress syndrome; PH/PFC= pulmonaler Hypertonus/persistent fetal circulation; AS=Apnoesyndrom; LB=Lungenblutung

In der Studienpopulation waren insgesamt 9 Kinder von einer Lungenhypoplasie betroffen. 5 (11,4 %) entfielen auf die Gruppe „FG mit Diskussion“ und auch alle 5 Kinder verstarben. In der Gruppe „FG ohne Diskussion“ hatten 4 Kinder (1,8%) eine Lungenhypoplasie; alle überlebten.

In beiden Kohorten waren nahezu alle Frühgeborenen von RDS betroffen (95,5 vs. 96,8%). Auffallend war, dass schwerwiegende Stadien des RDS in der Gruppe „FG mit Diskussion“ häufiger auftraten und zwar mit 68,2 %, hingegen es in der Gruppe „FG ohne Diskussion“ nur 52,5 % waren. Ebenso gab es signifikante Unterschiede bezüglich einer diagnostizierten persistierenden fetalen Zirkulation. In der Gruppe „FG ohne Diskussion“ waren 10 %, in der Gruppe „FG mit Diskussion“ 31,8 % von einer PFC betroffen ( $p < 0,0001$ ).

In der Gruppe „FG mit Diskussion“ wurde bei 5 (11,4 %) Kindern eine BPD diagnostiziert, 3 davon verstarben im Laufe des Krankenhausaufenthalts, 2 überlebten, mussten aber mit einem Tracheostoma und einer Heim-Sauerstofftherapie versorgt werden. In der Gruppe „FG ohne Diskussion“ waren 31 Kinder (14 %) von einer BPD betroffen, nur 2 davon benötigten intermittierend eine Heim-Sauerstofftherapie, die aber im Laufe der Zeit aufgrund von Besserung ausgesetzt werden konnte.

### 3.3.2 Kardiovaskuläre Morbiditäten

	Kreislaufhypotonie	PDA	PDA operativer Verschluss notwendig	CHD (ohne PDA)	DIC
<b>alle Patienten (n=265)</b>	129 (48,7)	136 (51,3)	6 (4,4)*	5 (1,9)	1 (0,4)
mit Diskussion (n=44)	41 (93,2)	18 (40,9)	1 (5,6)*	3 (6,8)	1 (2,3)
ohne Diskussion (n=221)	88 (39,8)	118 (53,4)	5 (4,2)*	2 (0,9)	0

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

\*Prozent jeweils von den an PDA-erkrankten Kindern berechnet, nicht von der Gesamtanzahl

Abkürzungen: PDA=persistierender Ductus arteriosus; CHD= congenital heart disease; DIC=disseminated intravascular coagulation

Eine Kreislaufhypotonie wurde nahezu bei der Hälfte (48,7 %) der gesamten Studienpopulation diagnostiziert. In der Diskussionsgruppe waren 93,2 % der Frühgeborenen davon betroffen, in der Kohorte „FG ohne Diskussion“ 39,8 % ( $p < 0,0001$ ). Ein kongenitaler Herzfehler wurde bei insgesamt 5 Kindern festgestellt. 3 davon entfielen auf die Gruppe „FG mit Diskussion“, wobei 2 davon verstarben. In der Gruppe „FG ohne Diskussion“ waren 2 Kinder von einer CHD betroffen, beide überlebten.

### 3.3.3 Early Onset Sepsis und Late Onset sepsis

	EOS	LOS
<b>alle Patienten (n=265)</b>	100 (37,7)	80 (30,2)
mit Diskussion (n=44)	26 (59,1)	11 (25)
ohne Diskussion (n=221)	74 (33,5)	69 (31,2)

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben.

Abkürzungen: EOS=Early Onset Sepsis; LOS= Late Onset Sepsis

Die EOS trat in der Studienpopulation vor allem in der Gruppe „FG mit Diskussion“ auf (59,1 vs. 33,5 %;  $p=0,0001$ ). Die LOS hingegen wurde seltener in der Gruppe „FG mit Diskussion“ diagnostiziert (25 vs. 31,2 %); dies liegt vermutlich daran, dass 30 % der FG in der Gruppe mit Diskussion vor dem 3. Lebenstag verstorben sind (siehe 5.4) und die Grenze zwischen EOS und LOS mit 72 h festgelegt wird.

### 3.3.4 Gastroenterologische und renale Morbiditäten

	MTS	Ileus	Darm- perforation	NEC	Intervention*	NINS
<b>alle Patienten (n=265)</b>	62 (23,4)	25 (9,4)	17 (6,4)	13 (4,9)	29	39 (14,7)
mit Diskussion (n=44)	13 (29,5)	5 (11,4)	5 (11,4)	2 (4,5)	7	14 (31,8)
ohne Diskussion (n=221)	49 (22,2)	20 (9)	12 (5,4)	11 (5)	22	25 (11,3)

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben.

Abkürzungen: MTS=Mekoniumtransportstörung; NEC=Nekrotisierende Enterokolitis;

NINS=Niereninsuffizienz

\* Anlage eines Ileostoma ± Darmteilresektion

Die Häufigkeit einer NEC war in beiden Gruppen annähernd ident (4,5 vs. 5 %). Die Diagnose einer Darmperforation wurde in der Diskussionsgruppe bei 11,4 % der FG gestellt, in der Gruppe „FG ohne Diskussion“ bei 5,4 % (p=0,043). Weiters zeigte sich bei 14,7 % aller Studienteilnehmer eine eingeschränkte Nierenfunktion. In der Gruppe „FG mit Diskussion“ waren 14 von 44 Kindern von einer passageren Niereninsuffizienz betroffen, in der Gruppe „FG ohne Diskussion“ wurde bei 25 von 221 Kindern eine eingeschränkte Nierenfunktion beschrieben.

### 3.3.5 Neurologische Morbiditäten

	PVL	PVL Grad I (PVE)	PVL Grad II-IV	IVH+PVH	IVH Grad I-II	IVH Grad III/PVH
<b>alle Patienten (n=265)</b>	35 (13,2)	26 (9,8)	9 (3,4)	98 (37,0)	52 (19,6)	46 (17,4)
mit Diskussion (n=44)	7 (15,9)	5 (11,4)	2 (4,5)	38 (86,4)	5 (11,4)	33 (75)
ohne Diskussion (n=221)	28 (12,7)	21 (9,5)	7 (3,2)	60 (27,2)	47 (21,3)	13 (5,9)

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Abkürzungen: PVL=Periventrikuläre Leukomalazie; PVE=Periventrikuläre Echodensitäten; IVH=Intraventrikuläre Hämorrhagie; PVH=Periventrikuläre Hämorrhagie

Es zeigte sich durchwegs, dass in der Gruppe „FG mit Diskussion“ wesentlich mehr neurologische Komplikationen als in der Gruppe „FG ohne Diskussion“ auftraten. Die Verteilung der Schweregrade einer PVL war in beiden Gruppen etwa gleich auf (PVE 11,4 vs. 9,5 %, PVL II-IV 4,5 vs. 3,2 %).

Auffallend war auch, dass eine intraventrikuläre Hämorrhagie in der Gruppe „FG mit Diskussion“ wesentlich häufiger auftrat (86,4 vs. 27,2 %, p=<0,0001). Des Weiteren war zu beobachten, dass bei den Kindern aus der Gruppe „FG mit Diskussion“ viel öfter eine höhergradige IVH (Grad III/PVH) diagnostiziert wurde (75,0 vs. 5,9 %, p=<0,0001).

### 3.3.6 Seltene Fehlbildungen/Erkrankungen/Syndrome

	Seltene Fehlbildungen/Erkrankungen/Chromosomenstörungen*
<b>alle Patienten (n=265)</b>	20 (7,5)
mit Diskussion (n=44)	3 (6,8)
ohne Diskussion (n=221)	17 (7,7)

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Seltene Fehlbildungen und Syndrome wurden bei 20 von 265 eingeschlossenen Frühgeborenen festgestellt. In der Gruppe „FG mit Diskussion“ waren 3 Kinder davon betroffen, 1 Kind hatte eine Trisomie 18, bei den anderen 2 wurden gastrointestinale Fehlbildungen diagnostiziert. In der Kohorte „FG ohne Diskussion“ waren 17 Frühchen von seltenen Fehlbildungen/Erkrankungen betroffen. Darunter fallen gastrointestinale Fehlbildungen (z.B. Ösophagusatresien, Analatresien, angeborene Rektovaginalfisteln, Pylorusstenosen), urogenitale und renale Fehlbildungen (Ureterabgangsstenosen, zystische Nierenerkrankungen) sowie angeborene Stoffwechselstörungen (CPT1-Mangel, CF).

### 3.3.7 Frühgeborenen-Retinopathie

	ROP	ROP Grad I-II	ROP Grad III-V	Intervention (=Laser/ Vitrektomie/Phakektomie)
<b>alle Patienten (n=265)</b>	68 (25,7)	57 (21,5)	11 (4,2)	13
mit Diskussion (n=44)	6 (13,6)	4 (9,1)	2 (4,5)	2
ohne Diskussion (n=221)	62 (28,1)	53 (24)	9 (4,1)	11

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Abkürzungen: ROP=Retinopathy of prematurity

Insgesamt war ein Viertel (25,7%) aller eingeschlossenen Frühchen von einer ROP betroffen, wovon 13 (4,9 %) Frühgeborene eine Intervention benötigten. Eine leichtgradige ROP (Grad I-II) wurde in der Gruppe „FG ohne Diskussion“ nahezu dreimal häufiger diagnostiziert, jedoch trat eine hochgradige ROP (ROP III-V) in beiden Gruppen etwa gleich oft auf (4,5 vs. 4,1 %).

### 3.3.8 Charakteristika und Morbiditäten der beiden Kohorten - Übersicht

Charakteristika	mit Diskussion (n=44)	ohne Diskussion (n=221)	p-Wert
medianes GG	632 g	900 g	<0,0001
GA	24	27	<0,0001
SFD	11 (25)	44 (20)	n.s.
Geschlecht			
männlich:weiblich	17:27 (39:61)	121:100 (55:45)	0,025
Mehrlinge	15 (34)	69 (31)	n.s.
Morbiditäten			
Lungenhypoplasie	5 (11)	4 (2)	0,001
IRDS	42 (96)	214 (97)	n.s.
PH/PFC	14 (32)	22 (10)	<0,0001
Lungenblutung	4 (9)	8 (4)	n.s.
BPD	5 (11)	31 (14)	n.s.
Kreislaufhypotonie	41 (93)	88 (40)	<0,0001
CHD (ohne PDA)	3 (7)	2 (1)	0,004
EOS	26 (59)	74 (34)	0,0001
LOS	11 (25)	69 (31)	n.s.
NEC	2 (5)	11 (5)	n.s.
Darmperforation	5 (11)	12 (5)	0,043
PVL	7 (16)	28 (13)	n.s.
PVL Grad I/PVE	5 (11)	21 (10)	n.s.
PVL Grad II-IV	2 (5)	7 (3)	n.s.
IVH+PVH	38 (86)	60 (27)	<0,0001
IVH Grad III/PVH	33 (75)	13 (6)	<0,0001
kong. Malformationen/ Syndrome	3 (7)	17 (8)	n.s.
ROP	6 (14)	62 (28)	0,049
Tod	40 (91)	0	<0,0001

**Tabelle 7 - Charakteristika und Morbiditäten der beiden Kohorten**

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben

Die hellgrau hinterlegten Werte zeigen signifikante Ergebnisse.

In Tabelle 7 zeigt sich deutlich, dass niedriges GA (24 vs. 27 SSW,  $p < 0,0001$ ) sowie niedriges GG (632 g vs. 900 g,  $p < 0,0001$ ) mit einer Diskussion über Therapieabbruch assoziiert sind. Weitere signifikante Faktoren sind das Vorliegen von:

- Lungenhypoplasie ( $p = 0,0005$ )
- Persistierender fetaler Zirkulation/pulmonaler Hypertonus ( $p < 0,0001$ )
- Kreislaufhypotonie ( $p < 0,0001$ )
- Congenital heart disease ( $p = 0,004$ )
- Early Onset Sepsis ( $p = 0,0001$ )
- Darmperforation ( $p = 0,043$ )
- Hochgradiger intraventrikulärer Hämorrhagie, Grad III/PVH ( $p < 0,0001$ )
- Frühgeborenen-Retinopathie ( $p = 0,048$ )

### 3.4 Mortalität der Studienpopulation

	Alle Todesfälle	Todeszeitpunkt				
		1.-3. LT	4.-7. LT	8.-14. LT	14.-56. LT	>56. LT
<b>alle Patienten (n=265)</b>	40 (15,1)	12 (30)	14 (35)	5 (12,5)	7 (17,5)	2 (5)
<b>mit Diskussion (n=44)</b>	40 (90,9)	12 (30)	14 (35)	5 (12,5)	7 (17,5)	2 (5)
<b>ohne Diskussion (n=221)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Tabelle 8 - Mortalität der Studienpopulation**

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben.

Abkürzungen: LT=Lebenstag

Die Gesamtmortalität betrug 15,1%. Alle Verstorbenen entfallen auf die Kohorte „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“.

65 % (n=26) verstarben in den ersten 7 Lebenstagen, 12,5 % zwischen dem 8. und 14. LT, 17,5 % zwischen dem 14. und 56. LT und 2 Kinder verstarben nach dem 56. LT (eines davon am 107. LT, und eines am 146. LT).

Von den verstorbenen Kindern waren 60 % weiblich (n= 24) und 40 % männlich (n=16).

In der Kohorte „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“ gab es keine Todesfälle. Hierbei ist aber zu betonen, dass 194 von 221 (87,8 %) Frühgeborenen ein GA zwischen 25 und 28 Schwangerschaftswochen aufwiesen (GA 25 n=32; GA 26 n=38; GA 27 n=55; GA 28 n=69) und somit nur aufgrund des GA eine bereits bessere Prognose zu erwarten hatten. Hingegen wurden nur 27 Frühgeborene (12,2 %) dieser Kohorte in der 23/24 SSW geboren (GA 23 n=11; GA 24 n=16)

In Tabelle 9 wird die Sterblichkeit der Gruppe „FG mit Diskussion“ nochmals nach dem Gestationsalter aufgeschlüsselt.

	SSW 23	SSW 24	SSW 25	SSW 26	SSW 27	SSW 28
<b>verstorben n=40</b>	11 (25)	13 (29,5)	6 (13,6)	7 (15,9)	2 (4,5)	1 (2,3)
<b>überlebt n=4</b>	1 (2,3)	-	-	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)

**Tabelle 9 - Mortalität aufgeschlüsselt nach GA**

### 3.4.1 Mortalität aufgeschlüsselt nach Gestationsalter

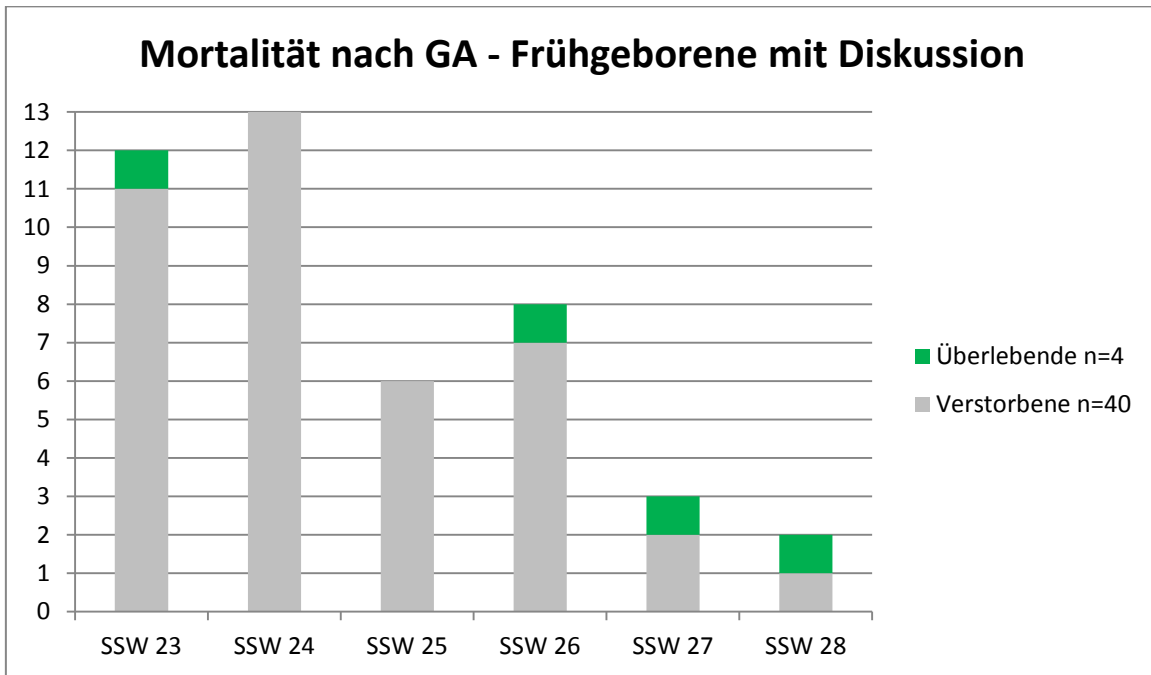


Abbildung 2 - Mortalität aufgeschlüsselt nach GA

Wie bereits erwähnt, entfallen alle Verstorbenen auf die Gruppe „FG mit Diskussion“. Abbildung 2 zeigt, dass die Mortalität in den frühen SSW am höchsten ist. 24 (54,5 %) von insgesamt 40 Verstorbenen wiesen ein GA zwischen 23+0 bis 24+6 auf. Außerdem nimmt die Sterblichkeit mit zunehmendem GA ab.

In der Kohorte „FG mit Diskussion“ gab es 4 Überlebende (3 weibliche FG, 1 männliches FG). 3 davon wurden zwischen der 26. und 28. SSW geboren; 1 Frühchen in der 23. SSW. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mortalitätsrate in der Diskussionsgruppe 90,9 % und die Überlebensrate bei 9,1 % liegt.

### 3.4.2 Mortalität aufgeschlüsselt nach Geschlecht

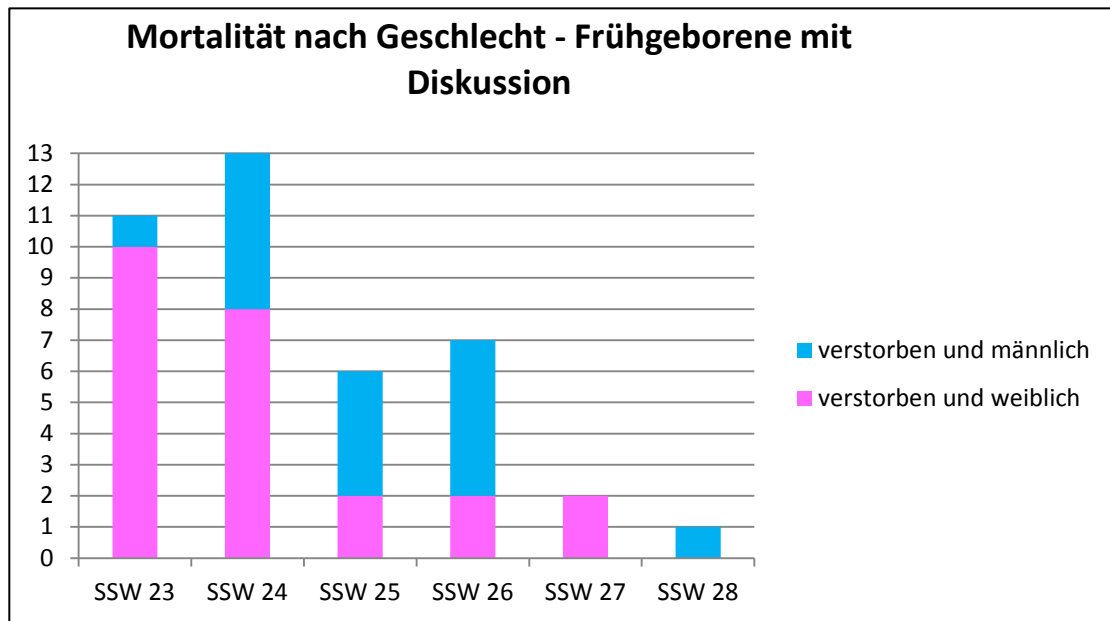


Abbildung 3 - Mortalität aufgeschlüsselt nach Geschlecht

Es zeigte sich, dass in der Kohorte „FG mit Diskussion“ mehr weibliche Frühgeborene (n=24, 60% vs. n=16, 40%) verstarben. Jedoch wies die Mehrheit der weiblichen Verstorbenen ein frühes Gestationsalter (23+0-24+6) auf.

### 3.5 Neurokognitives Outcome mit korrigiert 2 Jahren

Follow-up mit korrigiert 2 Jahren	mit Diskussion (n=4)	ohne Diskussion (n=221)	p-Wert
lost to follow-up	0	32 (14,5)	n.s.
altersgemäße Entwicklung	0	111 (58,7)	0,023
leichter Entwicklungsrückstand	1 (25)	55 (29,1)	n.s.
moderater Entwicklungsrückstand	0	18 (9,5)	n.s.
schwerer Entwicklungsrückstand	3 (75)	5 (2,7)	<0,0001

Tabelle 10 - Outcome mit korrigiert 2 Jahren

Die hellgrau hinterlegten Werte zeigen signifikante Ergebnisse.

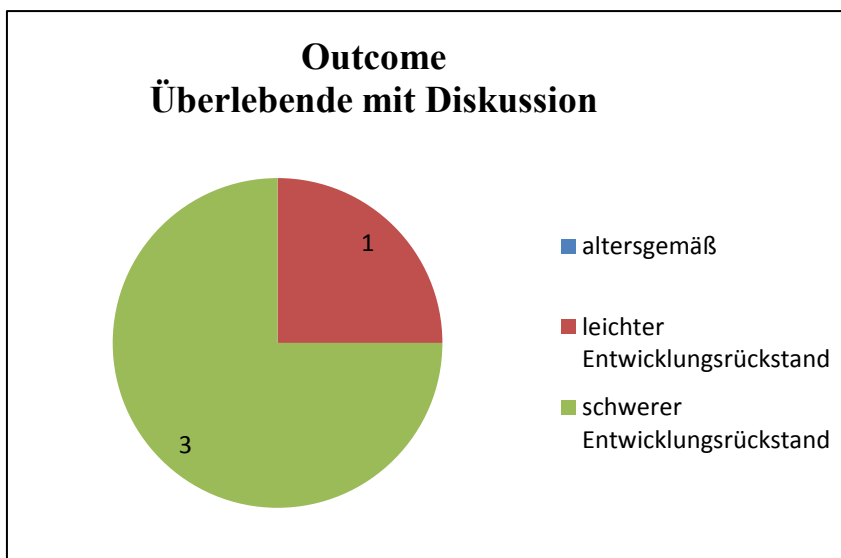
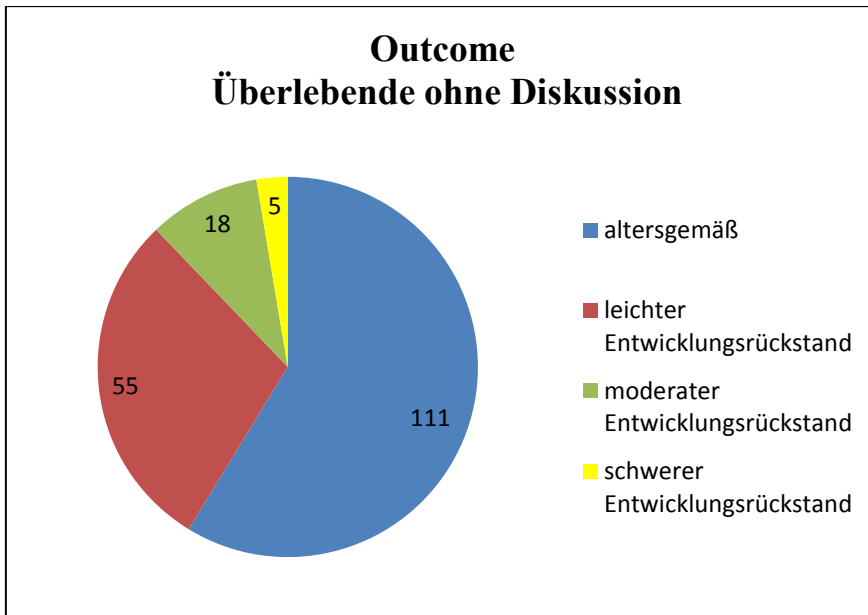


Abbildung 4 - Outcome Überlebende mit Diskussion

In der Gruppe „FG mit Diskussion“ war bei allen Kindern ein follow-up mit korrigiert 2 Jahren möglich. Bei den Überlebenden mit Diskussion entwickelte sich keines der Kinder altersgemäß. 1 Kind zeigte einen leichten Entwicklungsrückstand, die anderen 3 eine schwere Entwicklungsverzögerung. Auffallend ist, dass das Kind mit leichter Entwicklungsverzögerung und somit besserem Outcome ein GA von 23 SSW aufweist, hingegen die Kinder mit schwerer EV ein GA zwischen 26 und 28 SSW aufweisen.



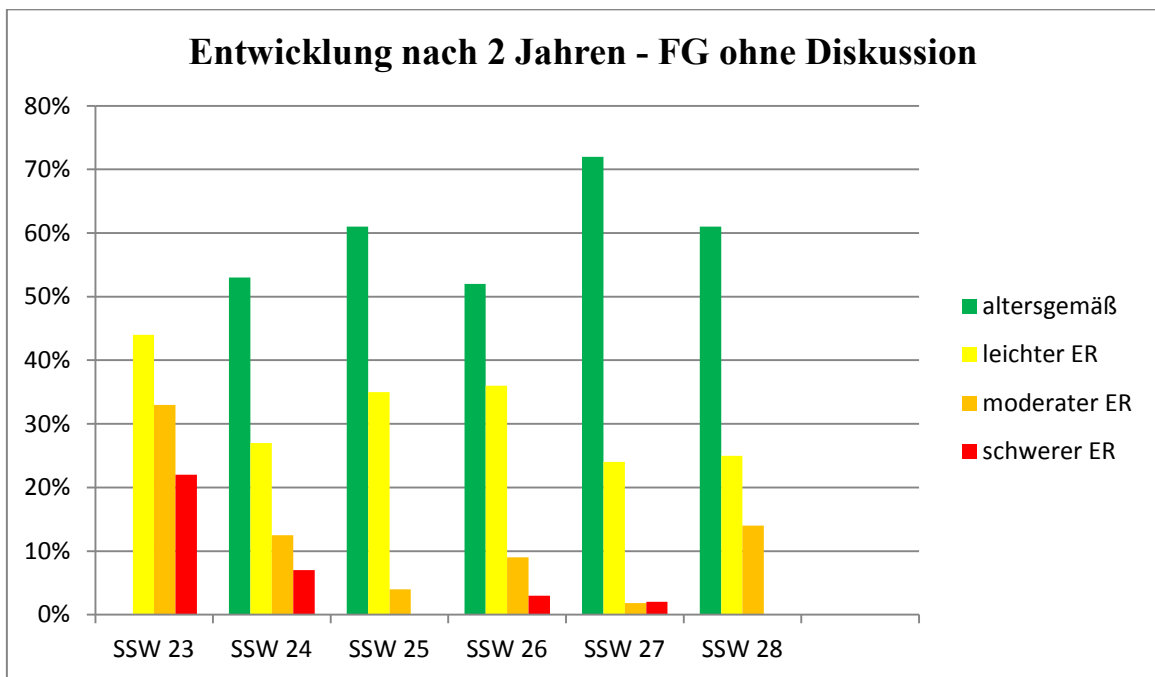
**Abbildung 5 - Outcome Überlebende ohne Diskussion**

In der Gruppe „FG ohne Diskussion“ war bei 85,5 % (n=189) der Frühgeborenen ein follow-up mit korrigiert 2 Jahren möglich. 111 (59 %) Kinder entwickelten sich altersgemäß, 55 (29%) zeigten einen leichten, 18 (9 %) einen moderaten und 5 (3 %) einen schweren Entwicklungsrückstand.

### 3.5.1 Entwicklung abhängig vom Gestationsalter – FG ohne Diskussion

FG ohne Diskussion n=221	Gestationsalter in SSW					
	23+ n=11	24+ n=16	25+ n=32	26+ n=38	27+ n=55	28+ n=69
altersgemäß	0	8	16	17	34	36
leichte Entwicklungsverzögerung	4	4	9	12	11	15
moderate Entwicklungsverzögerung	3	2	1	3	1	8
schwere Entwicklungsverzögerung	2	1	0	1	1	0
kein follow-up	2	1	6	5	8	10

**Tabelle 11 - Outcome abhängig vom GA**



**Abbildung 6 - Entwicklung nach Gestationsalter**

Die Tabelle 11 wird hier nochmals grafisch dargestellt (nur Kinder mit follow-up).

In Abb. 6 zeigt sich, dass sich keines der Kinder mit einem GA von 23 SSW altersgemäß entwickelt hat, hingegen ab SSW 24 im Durchschnitt 60 % der Kinder eine altersgemäße Entwicklung zeigen. Eine klare Tendenz lässt sich jedoch nicht feststellen. Der Anteil der Kinder mit moderater und schwerer Entwicklungsverzögerung ist bei einem GA von 23 SSW am höchsten. Bei den Kindern mit einem GA von 28 Wochen zeigt keines eine schwere Entwicklungsverzögerung, jedoch 12 % eine moderate EV. Weiters ist zu bemerken, dass der mediane Anteil der leicht entwicklungsverzögerten Kinder jeglichen Alters bei 31 % liegt.

### 3.5.2 Aufschlüsselung des Outcomes nach Diagnosen

	mit Diskussion	ohne Diskussion
<b>lost to follow-up</b>	<b>0 (0)</b>	<b>32 (14,5)</b>
<b>follow-up möglich</b>	<b>4 (100)</b>	<b>189 (85,5)</b>
<b>MOTORIK</b>		
unauffällig	1	136 (72)
entwicklungsverzögert	2	45 (23,8)
Zerebralparese	1	8 (4,2)
Hemiplegie	-	2 (25)
Diplegie	-	4 (50)
Tetraparese	1	2 (25)
<b>NEUROKOGNITIV<sup>2</sup></b>		
unauffällig	-	111 (58,7)
developmental delay*	1	73 (38,6)
mentale Retardierung	2	5 (2,7)
<b>SPRACHE</b>		
unauffällig	-	118 (62,4)
verzögert	4	71 (37,6)
<b>ANDERE AUFFÄLLIGKEITEN</b>		
Verhaltensstörung	1	4 (2,1)
ADHS	1	17 (9)
Wahrnehmungsstörung	1	11 (5,8)
<b>SEHSTÖRUNG</b>	3	26 (13,8)
<b>HÖRSTÖRUNG</b>	-	1 (0,5)
<b>EPILEPSIE</b>	-	2 (1,1)
<b>MIKROZEPHALIE</b>	3	26 (13,8)
<b>DYSTROPHIE</b>	2	44 (23,3)

**Tabelle 12 - neurokognitives Outcome der Überlebenden mit korrigiert 2 Jahren**

Die Daten sind als Anzahl (%) angegeben.

\*Diagnose: leichte bis moderate Entwicklungsverzögerung

<sup>2</sup> Bei einem Kind waren keine Daten zur neurokognitiven Entwicklung verfügbar.

In Tabelle 12 wird das Outcome nach 2 Jahren nach einzelnen Diagnosen aufgeschlüsselt. In der Gruppe „FG mit Diskussion“ entwickelte sich ein Kind motorisch unauffällig, 2 zeigten eine motorische Entwicklungsverzögerung und bei einem Frühchen wurde eine spastische Tetraparese mit Athetose diagnostiziert. Keines der Kinder zeigte eine neurokognitiv normale Entwicklung. 1 Kind wies ein „developmental delay“ auf, 2 waren mental retardiert, bei einem Kind ging aus den Diagnosen nicht klar hervor, ob es mental retardiert war, jedoch ergab die Gesamtbeurteilung einen schweren Entwicklungsrückstand. Alle Kinder der Kohorte „FG mit Diskussion“ zeigten sprachliche Defizite. Ebenso wurde eine Sehstörung bei 3 Kindern diagnostiziert. Weiters wiesen 3 von 4 Kindern einen Wachstumsrückstand auf, 3 waren mikrozephal, 2 dystroph.

In der Kohorte „FG ohne Diskussion“ entwickelten sich 136 (72 %) von 189 Kindern motorisch unauffällig. 45 (23,8 %) zeigten einen motorischen Entwicklungsrückstand, 8 (4,2 %) eine Zerebralparese. 111 (58,7 %) zeigten nach 2 Jahren eine normale neurokognitive Entwicklung. 73 (38,6 %) wiesen ein „developmental delay“ auf, 5 (2,7 %) waren mental retardiert. 118 (62,4 %) Kinder entwickelten sich sprachlich unauffällig, 71 (37,6 %) fielen durch sprachliche Defizite auf. Eine Sehstörung wurde bei 26 (13,8 %) Frühgeborenen diagnostiziert, ein Kind litt unter einer Hörstörung. Eine Epilepsie wurde bei 2 Kindern festgestellt. Auch in dieser Gruppe waren Wachstumsrückstände bei den Kindern zu vermerken, 26 (13,8 %) waren mikrozephal, 44 (23,3 %) dystroph. Ebenso wurde bei 4 Kindern eine Verhaltensstörung festgestellt, 17 Kinder zeigten eine Aufmerksamkeitsdefizit- und 11 Kinder eine Wahrnehmungsstörung.

### 3.5.3 Überlebende mit Diskussion – Kurz- und Langzeitmorbiditäten

	<b>Perinatale Daten</b> GG, GA, SFD, Geschlecht	<b>Kurzzeit-morbiditäten</b>	<b>Langzeit-morbiditäten (Follow-up nach 2a)</b>	<b>Tage im KH</b>
1	460g, GA 27, SFD, W, Zwilling	IRDS III, IVH I, PVL I, HIE I, ROP II, MTS	<i>Schwerer Entwicklungsrückstand</i> Zerebralparese (spastische Tetraparese), massive psychomotorische Retardierung, Mikrozephalie, schwere Dystrophie, Sehstörung* Bayley II: nicht durchgeführt	119 d
2	355g, GA 23, SFD, W, Zwilling	IRDS II, Herzversagen mit CPR am 1. LT, Ileus mit Anlage eines Ileostoma, angeborene Analatresie, ROP II	<i>Leichter Entwicklungsrückstand</i> Leichte Sprachentwicklungsverzögerung, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsdefizit, Wahrnehmungsstörung, Dystrophie, Mikrozephalie Bayley II: MDI 68, PDI 80	147 d
3	770g, GA 28, SFD, W, Zwilling	IRDS III, PFC mit pulmonalem Hypertonus, schwere BPD, LOS, ROP IV, Ösophagusatresie Typ Vogl IIIb mit Trachealcleft Typ III	<i>Schwerer Entwicklungsrückstand</i> Tracheostoma mit Langzeitbeatmung, Gastrostomie, Jejunostomie, psychomotorische Retardierung, Z.n. Laserung+Vitrektomie+Phakektomie rechts ansonsten keine weiteren Daten zur Entwicklung Bayley II: nicht durchgeführt	178 d, danach weitere stationäre Aufenthalte in London
4	860g, GA 26, M, Einling	EOS, LOS, PFC mit pulmonalem Hypertonus, schwere BPD, MTS, ROP II, valvuläre Pulmonalstenose (operativ saniert)	<i>Schwerer Entwicklungsrückstand</i> Tracheostoma mit Langzeitbeatmung, Mikrozephalie, PEG-Button, Amblyopie Bayley II: nicht durchgeführt	266 d (Leoben und Graz)

**Tabelle 13 - Überlebende mit Diskussion - Outcome**

MDI: Mentalskala, PDI: Motorikskala

In Tabelle 13 werden nochmals die 4 überlebenden Kinder der Gruppe „FG mit Diskussion“ mit genauen Kurz- und Langzeitmorbiditäten vorgestellt. Es konnte nur bei einem Kind ein Bayley II Test durchgeführt werden, da es bei 3 Kindern aufgrund des schweren Entwicklungsrückstandes kognitiv nicht möglich war.

## 3.6 *Ergebnisse des Interviews*

### 3.6.1 **Beschreibung der Stichprobe**

Im Rahmen meiner Diplomarbeit beschäftigte ich mich mit extremen Frühgeborenen (EPI, 23-28 SSW) der Neonatologischen Intensivstation am Universitätsklinikum Graz. Die Versorgung dieser extrem vulnerablen Frühchen bringt in manchen Fällen leider Schwierigkeiten mit sich und ist aufgrund der Kombination -frühes Gestationsalter plus damit einhergehende Komplikationen- häufig mit der Entscheidung über „Therapieabbruch ja oder nein“ verbunden. Deshalb war es meine Aufgabe, diesen Entscheidungsprozess näher zu erläutern. Dafür erstellte ich ein leitfadengestütztes Experteninterview, bestehend aus 8 Kernfragen, und befragte insgesamt 8 Oberärzte und -ärztinnen der Neointensiv Graz, die häufig in so einen Entscheidungsprozess involviert sind. Ich entschied mich nach 8 durchgeführten Interviews keine weiteren Oberärzte und -ärztinnen mehr zu befragen, da sich bei der Transkription meiner Interviews eine Sättigung zeigte und ich mir durch weitere Befragungen keine neuen Erkenntnisse erwartete. Ich möchte betonen, dass es sich hierbei um Diskussionen und Entscheidungen handelt, die postpartal geführt werden, d.h. es handelt sich um Frühgeborene, die sich bereits auf der Intensivstation befinden und bei denen sich aufgrund medizinischer Diagnosen, z.B. einer beidseitigen Hirnblutung, solche Diskussionen über Exintensivierung einer begonnenen Therapie ergeben. Ausgeschlossen sind hierbei Entscheidungen am Reanimationstisch oder präpartale Diskussionen und Beratungsgespräche.

Wie bereits erwähnt wurde das Interview mit Oberärzten und -ärztinnen der Neonatologischen Intensivstation geführt. Die Befragten hatten eine unterschiedliche Dauer an Berufserfahrung im Bereich der Neonatologie. 2 der Befragten konnten eine Berufserfahrung von  $\geq 30$  Jahren vorweisen, 3 arbeiteten bereits seit  $\geq 20$  Jahren im Bereich der Neonatologie, bei 2 belief sich die Erfahrung auf  $\geq 10$  Jahre und bei einem/r wurde eine Berufserfahrung zwischen 5 und 10 Jahren angegeben. Im Durchschnitt beträgt die Berufserfahrung der Interviewten also 18 Jahre.

Des Weiteren wurden die Oberärzte und -ärztinnen nach Auslandsaufenthalten im Bereich Neonatologie befragt. Dabei ergab sich, dass 5 der Befragten Erfahrungen im Ausland gemacht hatten, 4 davon im Bereich der Forschung, eine/r arbeitete aktiv als Mediziner/in an einer Neonatologischen Station. 6 der Befragten waren männlich, 2 weiblich.

### 3.6.2 Auswertung des Interviews

#### **Beteiligung an solchen Entscheidungsprozessen (Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen):**

Alle der Befragten waren bereits in einen solchen Entscheidungsprozess involviert. Wie häufig, ist direkt proportional zur Berufserfahrung, d.h. je mehr Berufserfahrung die Befragten aufwiesen, desto häufiger waren sie in einen solchen Entscheidungsprozess involviert.

#### **Häufigkeit der Diskussionen/Entscheidungsprozesse:**

Im Grunde wurden hier sehr ähnliche Antworten gegeben. Sieben Befragte gaben an, dass sie im Durchschnitt 3x pro Jahr vor so einer Entscheidung stehen. Nur eine Antwort lautete monatlich.

#### **Ablauf eines Entscheidungsprozesses – standardisierter Ablauf ja/nein:**

Alle waren sich einig, dass es keinen standardisierten Ablauf nach Leitlinien gibt, aber dass aufgrund von Erfahrung der Ablauf immer sehr ähnlich ist. Ein Viertel der Befragten gab an, dass sich der Entscheidungsprozess im Laufe der Jahre bezüglich der Hierarchie geändert habe. Früher war es eine sogenannte „drop-down“-Entscheidung, die Anregung eine Therapie zu beenden ist früher sehr stark von der Leitung ausgegangen, das Vorgehen der Leitung war eher strikt. Heute gibt es vielmehr eine flachere Hierarchie und es wird mehr im Team diskutiert.

Des Weiteren wurde von allen Befragten betont, dass es eine Teamentscheidung ist, bei der sowohl die Ärzte und Ärztinnen, die Pflege als auch die Eltern des Frühgeborenen involviert sind. Außerdem wurde gesagt, dass es kein fixes Team auf der Station gibt, das zu solch schwierigen Entscheidungen gerufen wird, sondern es entscheidet das Team aus Ärzten und Pflege, die voll in die Betreuung des Kindes involviert sind.

**Wann (präpartal/postpartal/unter welchen Umständen) kommt es zu einer Diskussion über Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen:**

Vorweg möchte ich erwähnen, dass ich mich nur mit den postpartalen Entscheidungen befasste. Es wurde aber von allen Befragten erwähnt, dass auch Beratungsgespräche aus präpartalen Situationen mit den Pränataldiagnostikern und den Eltern stattfinden und es gibt natürlich auch präpartale Entscheidungen gegen ein Kind z.B. bei Grenze zur Lebensfähigkeit, jedoch ist dieser Teil nicht Gegenstand meiner Forschung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es immer dann zu einer Diskussion über einen möglichen Therapieabbruch kommt, wann immer sie jemand initiiert.

Auch bei dieser Frage waren sich alle einig. Ob eine Diskussion über Therapieabbruch stattfindet oder nicht hängt im Wesentlichen vom Gesundheitszustand des Frühgeborenen ab, d.h. bestimmte medizinische Diagnosen führen zu solchen Diskussionen wie z.B. eine beidseitige Hirnmassenblutung.

*„Grundsätzlich wenn wir von Therapieabbruch sprechen, dann ist es so, dass man den Patienten schon länger betreut und dann einfach sieht, dass man es nicht schafft das Kind von der Intensivtherapie runterzunehmen und somit kein Überleben ohne Intensivmaßnahmen möglich wäre und es eine infauste medizinische Situation aus unserer Sicht ist.“*

*„[...]Oder auch bei Kindern die schon sehr lange auf der ICU liegen und die Beatmung nicht mehr gut möglich ist, da sprechen wir auch mit den Eltern, ob es nicht besser wäre die Therapie abubrechen. Also grundsätzlich ist es abhängig von der Diagnose [...]“*

*„Es ist der Zustand des Kindes, der entscheidend ist aber es gibt auch gewisse Diagnosen, die routinemäßig zu so einer Diskussion führen z.B. schwere zerebrale Einschränkungen also ausgeprägte Hirnblutung oder sehr schwerer Sauerstoffmangel des Gehirns sind als Diagnose auslösend, dass wir so ein Gespräch routinemäßig führen [...]“*

### Wer initiiert die Diskussion:

Es waren alle Befragten der Meinung, dass es von ärztlicher Seite kommen sollte und auch teilweise kommt. 7 von 8 Befragten erwähnten aber, dass sehr häufig von pflegerischer Seite der Anstoß kommt, die Sinnhaftigkeit der Therapie zu hinterfragen. Es ist häufig der Fall, dass von der Pflege ein hoher Leidensdruck des Kindes beschrieben wird und es deshalb zu einer Diskussion über einen möglichen Therapieabbruch kommt. Es stellte sich heraus, dass es somit Diskrepanzen zwischen der Pflege und den Ärzten gibt. Die Pflege spricht die Überlegung eines Therapieabbruchs früher an, als die Ärzte. Ganz klar stellte sich aber heraus, dass die Entscheidung dafür oder dagegen nicht von pflegerischer Seite kommt, da die Hauptverantwortung bei den Ärzten liegt. D.h. die Pflege wird zwar definitiv miteinbezogen, doch der erste Punkt ist sicher, dass es von ärztlicher Seite her diskutiert wird.

Wie oben erwähnt wird von der Pflege häufig ein Leidensdruck oder starke Schmerzen berichtet, auch zu diesem Thema gibt es eine einheitliche Meinung unter den Ärzten:

*„[...]Aber die Diskussion sollte eine medizinische bleiben, weil ich denke, es ist nicht unsere Befugnis aufgrund von Gefühlen eine solche Entscheidung zu treffen. Das heißt wir müssen unsere Entscheidung auf prognostischen medizinischen Faktoren basieren. Kernfrage dabei ist, hat das Kind eine Chance auf ein Leben mit ausreichend guter Lebensqualität. Es ist schon oft ein langer Leidensweg bis man zu diesem Ziel kommt, d.h. auch zwischenzeitliche Schwierigkeiten dürfen die Entscheidung nicht beeinflussen.“*

*I“[...]Ich glaube, für die Pflege ist vor allem der Leidensdruck des Kindes im Vordergrund, diesen Leidensdruck sehe ich in dieser Form nicht, weil Intensivmedizin ist einfach eine harte Sache, und ein intensivgepflegtes Kind ist sicher in einer schwierigen, angespannten Situation, es gibt allerdings die Möglichkeit Schmerzmittel zu geben und es ist ja nicht so, dass man das Leid in gewisser Weise nicht nehmen kann. Man muss immer die Gesamtsituation sehen und die Situation nicht nur punktuell betrachten. Wichtig ist, was kommt am Ende raus, was ist sozusagen das Endergebnis dieses oft langen Weges. Die Pflege hat auch einen ganz anderen Zugang zum Patienten, sie sind mehr beim Kind, und haben auch mehr Nähe zu den Eltern, somit hat die Pflege es vielleicht auch ein bisschen schwerer. Für mich persönlich ist der Leidensaspekt nicht im Vordergrund, das Problem ist sich zu fragen, welches Leben entsteht durch die Intensivtherapie und ist dieses lebenswert am Ende des Tages?“*

### **Einmalige Diskussion oder Reevaluierung der Entscheidung:**

Alle 8 Befragten waren sich einig, dass die Entscheidung definitiv keine einmalige ist sondern, dass sie, je nach Gesundheitszustand des Frühgeborenen, immer wieder reevaluiert und hinterfragt wird. Es gibt im Durchschnitt etwa 4-5 Teambesprechungen und natürlich immer wieder Gespräche mit den Eltern.

*„[...] aber wir haben dann täglich eine Besprechung mit den Hauptfragen „Hat sich was verändert?“, „Bleiben wir bei der Entscheidung?“. Parallel dazu, wird das erste Gespräch mit den Eltern gesucht und häufig auch parallel dazu mit der Pflege.“*

### **Wie kommt es zur definitiven Entscheidung:**

Alle waren sich einig, dass es definitiv eine Teamentcheidung ist (Ärzte, Pflege, Eltern). Es wird so gehandhabt, dass zu allererst die Neonatologen zu einer klaren Entscheidung kommen müssen und dann erst gehen sie mit dieser Empfehlung zu den Eltern. Es wurde auch von allen erwähnt, dass es wichtig ist, nicht den Eltern die alleinige Entscheidung aufzubürden. Die Eltern treffen grundsätzlich die endgültige Entscheidung aber die Neonatologen müssen mit einer klaren Entscheidung auf die Eltern zugehen.

*„[...] Der Entscheidungsprozess beginnt sozusagen in einem Kern. Wenn wir als Fachärzte zu der Entscheidung kommen, dass wir ein Fortführen der Therapie nicht als sinnvoll erachten, dann würden wir mit der Pflege in Kontakt treten und weiters mit den Eltern; dann wird die Pflege hinzugezogen und erörtert, ob sich die Pflege mit dieser Entscheidung im Konsens befindet und parallel dazu wird ein Gespräch mit den Eltern gesucht, wo man dezidiert die Eltern darauf hinweist, dass wir zu dieser Entscheidung gekommen sind und sie dazu fragen, wie sie dazu stehen. Die Eltern sollen ja nicht über das Leben ihres Kindes entscheiden, aber sie sollen in den Diskussionsprozess miteinbezogen werden.“*

### **Hinzuziehen des Ethikkomitees (EKs):**

Alle Befragten gaben an, dass das EK zu so einer Entscheidung bis dato noch nicht hinzugezogen wurde. 4 der Befragten wollen dies auch so beibehalten, wobei 3 davon eine Berufserfahrung von 20 Jahren oder mehr aufwiesen. Alle anderen (4) würden das Hinzuziehen eines EKs in manchen Fällen begrüßen. Dabei fiel auf, dass vor allem jüngere Kollegen, die noch nicht so viel Erfahrung haben, das Hinzuziehen eines EKs eher als positiv bewerten. Als Gründe **für** das Hinzuziehen der EK wurden genannt:

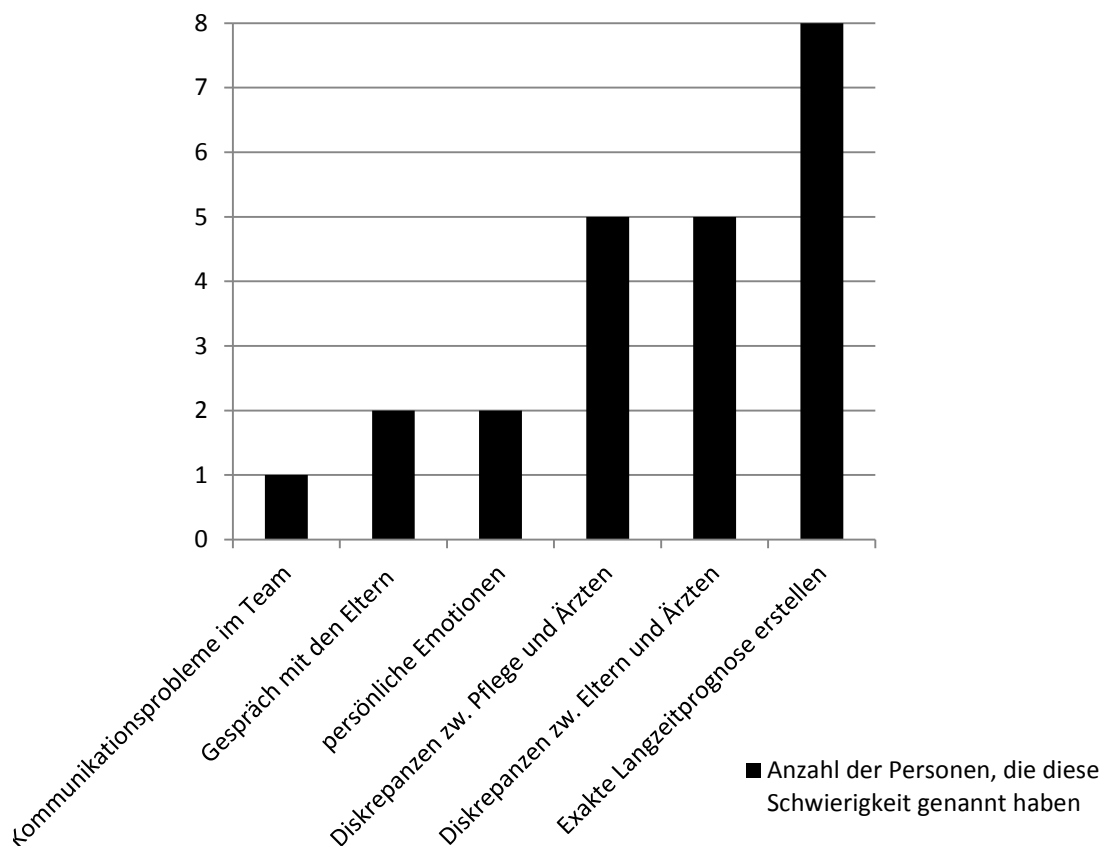
- um eine Entscheidung juristisch auf breitere Füße zu stellen
- zur Absicherung
- bei Meinungsverschiedenheiten zwischen Eltern und Arzt/Ärztin wäre das Hinzuziehen des EKs sinnvoll
- Das EK könnte objektiver entscheiden (vor allem wenn es sich um LangzeitpatientInnen handelt, bei denen man emotional stärker gebunden ist)

Als Gründe die **dagegen** sprechen, wurden genannt:

- Das EK sind keine Neonatologen, sie wissen noch weniger über die Langzeitprognose als wir, also wäre es nicht zielführend
- Wir sind so sozialisiert, dass wir diese Entscheidungen allein treffen können
- Der Grund ist, weil es den gesamten Prozess eigentlich verlängert, es benötigt ohnehin schon eine gewisse Zeit, um die Entscheidung zu treffen. Wenn man dokumentiert, dass sowohl die Ärzte als auch die Pflege und Eltern im Konsens diese Entscheidung getroffen haben, stellt sich die Frage wofür man dann noch ein EK hinzuziehen sollte. In diesem Fall spielt das EK dann „nur“ mehr eine juristische Rolle, also quasi für die Absicherung einer Entscheidung.

Betont wurde auch, dass das EK nur zu einer gefällten Entscheidung hinzugezogen wird, d.h. das EK wird nicht hinzugezogen, um die Entscheidung zu treffen, sondern das EK wird hinzugezogen, um eine Entscheidung juristisch auf breitere Füße zu stellen. D.h. wenn das betreuende Team findet, dass die Fortsetzung einer Intensivtherapie nicht mehr sinnvoll ist und das auch im Konsens mit der Pflege und den Eltern entschieden wurde, dann wäre der Zeitpunkt, wo man das EK hinzuzieht und erfragt, ob das EK diese Entscheidung auch so sehen würde. Außerdem wurde erwähnt, dass die Notwendigkeit des Absicherns einer Entscheidung jedes Jahr größer wird, und dass es möglich wäre, dass die EK in Zukunft routinemäßig hinzugezogen wird.

**Schwierigkeiten im Entscheidungsprozess:**



**Abbildung 7 - Schwierigkeiten im Entscheidungsprozess**

Ad „Schwierigkeit exakte Langzeitprognose zu erstellen“:

*„Auf der objektiven Ebene sind es immer all diese Dinge, wie sicher bin ich mir über die schlechte Langzeitprognose des Kindes, wie sicher bin ich mir, dass unter den ethischen Gesichtspunkten kein für das Kind lebenswertes bzw. qualitativ gutes Leben zu erwarten ist, wie gut kann ich das auf Literatur und auf meine Erfahrung stützen und ist diese Entscheidung im Einzelfall für meinen Patienten wirklich 100%ig die richtige. Das sind Zweifel, die bei jeder solcher Entscheidung bleiben. Das ist sicher einer der größten Schwierigkeiten.“*

*„Das Schwierigste ist zu wissen, ob es wirklich die richtige Entscheidung ist, die Prognose des Kindes zu erstellen, das Schwierigste ist zu wissen, was hat das Kind für Aussichten und das sind alles Einschätzungen, da gibt es wenig Literatur, da gibt es viele verschiedene Meinungen und es gibt Krankheitsbilder, wo die Meinungen bezüglich der Langzeitprognose stark auseinander gehen und das wär eigentlich das wichtigste Entscheidungskriterium, also die Langzeitprognose, aber da gibt es Diskrepanzen, das ist schwierig [...]“*

Ad „Diskrepanzen zwischen Eltern und Ärzten“:

*„[...]Es gibt auch Eltern, die oft sehr „verwundert“ sind, dass ein Therapieabbruch überhaupt erwogen wird, weil es für sie „kein Problem“ ist, ein behindertes Kind großzuziehen. D.h. die Eltern können mit Behinderung leben, auch wenn Ärzte meinen, dass es nicht wirklich mit guter Lebensqualität verbunden ist. Das ist natürlich nicht die Regel, aber es ist durchaus schon vorgekommen. Und in diesem Fall ist dann auch das Gespräch mit den Eltern eher schwierig [...]“*

*„[...]Ein wichtiger Punkt ist auch noch zu hinterfragen, was die Eltern möchten und wie kann man den Eltern das vermitteln kann d.h. es ist schwierig herauszufinden, was die Wünsche der Eltern sind [...]“*

Ad „Diskrepanzen zwischen Pflege und Ärzten“:

*„[...]Immer wieder ist es so, dass die Pflege sich eher sicher ist, dass es sinnvoller wäre die Therapie abzubrechen, also zu einem früheren Zeitpunkt als die Ärzte, aus ärztlicher Sicht ist zu diesem Zeitpunkt noch keine Diskussion nötig, d.h. die Pflege wünscht sich oft schon einen früheren Therapieabbruch evtl. auch aufgrund von Informationsmangel [...]“*

*„[...]Es gibt auch häufiger Diskrepanzen zwischen der Meinung der Ärzte und der Pflege. Aussagen wie „Was tut ihr da?“, oder „Wofür das Ganze?“ kommen schon mal vor; dann ist es aber Aufgabe der Ärzte die Pflege aufzuklären, weil die Einschätzung der Langzeitprognose ist Aufgabe der Ärzte. Also diese Diskrepanz tritt eher bei Langzeitpatienten auf, die Schwierigkeit/Diskrepanz liegt aber nicht in der Entscheidungsfindung sondern in der Einstellung zum Kind. D.h. die Pflege hat manchmal eine andere Einstellung zum Kind als die Ärzte. Die Pflege stellt die Behandlung an sich bzw. die oft langwierige Therapie eher in Frage, im Sinne von „das Kind ist so arm“.*

*„[...]Oft unterschiedliche Meinungen zwischen Ärzten und Pflege, das ist ganz klar, weil es ist ein Entscheidungsfindungsprozess, an dem mehrere Leute unterschiedlicher Profession beteiligt sind, die dann auch unterschiedliche Meinungen haben. Ich glaube, für die Pflege ist vor allem der Leidensdruck des Kindes im Vordergrund, diesen Leidensdruck sehe ich in dieser Form nicht, weil Intensivmedizin ist einfach eine „harte Sache“, und ein intensivgepflegtes Kind ist sicher in einer schwierigen, angespannten Situation, es gibt allerdings die Möglichkeit Schmerzmittel zu geben und es ist ja nicht so, dass man das Leid in gewisser Weise nicht nehmen kann. Man muss immer die Gesamtsituation sehen und die Situation nicht nur punktuell betrachten. Wichtig ist, was kommt am Ende raus, was ist sozusagen das Endergebnis dieses oft langen Weges [...]“*

#### Ad „persönliche Emotionen“:

*„[...]ist natürlich auch eine persönliche Emotion dabei. Ich glaube, wenn jemand sagt, da ist er emotional nicht beteiligt, dann ist er vielleicht nicht ganz am richtigen Platz. Mit diesen Emotionen kämpft man dann auch durchaus ein paar Tage bis man sich „wieder auf der Reihe hat“. Man gewinnt dabei nie wirklich so eine Distanz, dass man sagen kann, das mache ich im Vorübergehen.“*

*„[...]Persönliche Emotionen sind natürlich immer wieder da, aber man versucht sie, sofern es geht, zu vermeiden; diese sind eigentlich fehl am Platz; grundsätzlich sollte es eine emotionsfreie, sachliche Diskussion sein  
Bei manchen Fällen spielen Emotionen dann schon eine Rolle, wenn die Krankheitsgeschichte und somit die Betreuung des Patienten sehr lange ist, und das ein Hin und Her ist, dann ist es nicht immer so einfach.“*

#### Ad „Gespräch mit den Eltern“:

*„Vor allem das Gespräch mit den Eltern sehe ich als schwierig; ihnen die ganze Situation plausibel zu erklären, auf ihre persönlichen als auch religiösen Ansichten einzugehen. Die Eltern sind ja die, die mit der Situation leben müssen. Für mich ist es persönlich sehr wichtig, dass die Eltern zustimmen und das sie die Situation auch ganz genau verstanden haben, das ist immer der langwierigste Teil. Es gibt ja auch Eltern, die sehr gut mit einem behinderten Kind leben können, auch diese muss man ganz genau aufklären, was die Folgen usw. sind.“*

*„[...]Es ist schwierig, dieses Gespräch mit den Eltern zu führen und so zu lenken, dass es gewissen Ansprüchen gerecht wird. Des Weiteren ist es schwierig, die Entscheidung so zu treffen, dass alle Beteiligten gut damit leben können [...]“*

#### Ad „Kommunikationsprobleme im Team“:

*„[...]Weiters ist es gar nicht so einfach, aufgrund des oft stressigen Betriebs, die Kommunikation aufrechtzuerhalten, sodass jeder auf dem gleichen Informationsstand ist. Und das Prinzip des „shared decision-making“ klingt am Papier einfach, ist aber in der Praxis sehr schwierig [...]“*

### Zeitliches Problem „im Sinne von zu wenig Zeit haben für die Entscheidung“:

Alle der Befragten gaben an, dass es keinen Zeitmangel bei der Entscheidungsfindung gibt.

*„Grundsätzlich nein, vor allem wenn wir jetzt von der Versorgung Frühgeborener sprechen, die schon länger auf der Intensivstation liegen, und man im Laufe der Zeit merkt, dass sich der Zustand des Kindes nicht verbessert. In diesem Fall hat man immer genug Zeit eine Entscheidung zu treffen.“*

### Hauptgründe für die Entscheidung zum Therapieabbruch:

Der Hauptgrund für die Entscheidung zum Therapieabbruch ist das Vorliegen schwerer medizinischer Diagnosen mit infauster Prognose bzw. das Vorliegen von Erkrankungen die zu einer erheblichen Einschränkung der späteren Lebensqualität führen würden. Im Konkreten wurden genannt: beidseitige Hirnblutung, schwere motorische Probleme, schwere Anfälle, schlechter Ultraschall beim asphyktischen Kind, fehlende/marginale Lungenentwicklung, Unmöglichkeit der Entwöhnung vom Respirator sowie genetische Grundkrankheiten/Syndrome.

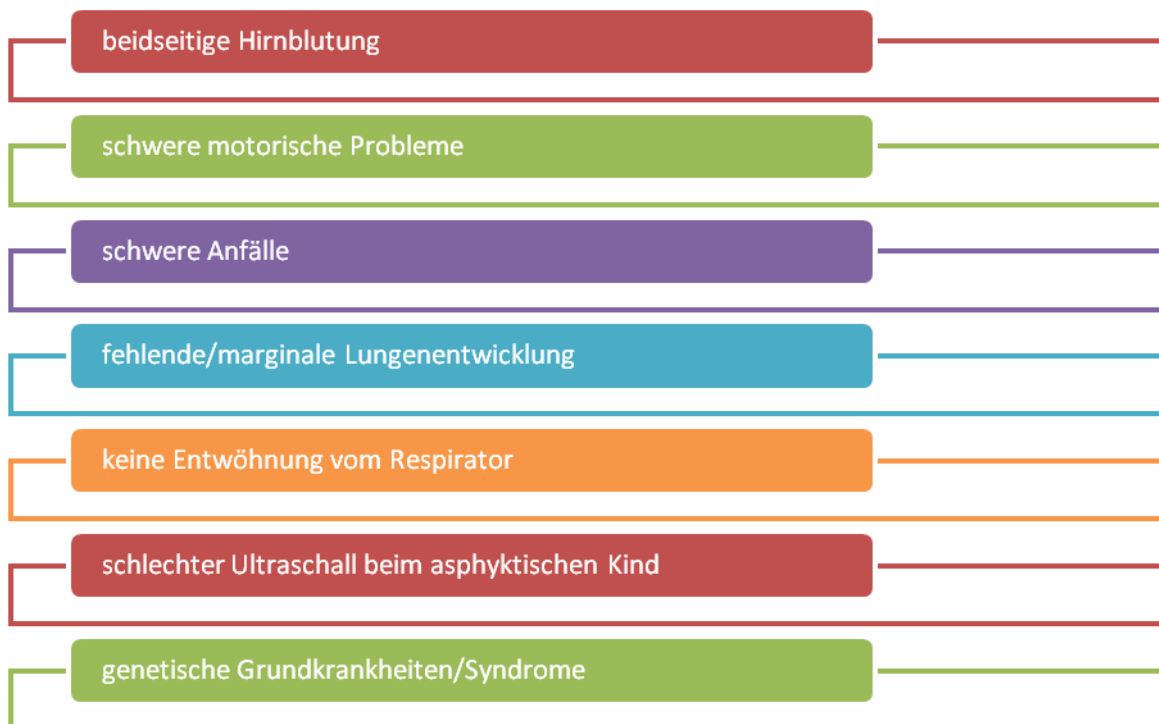


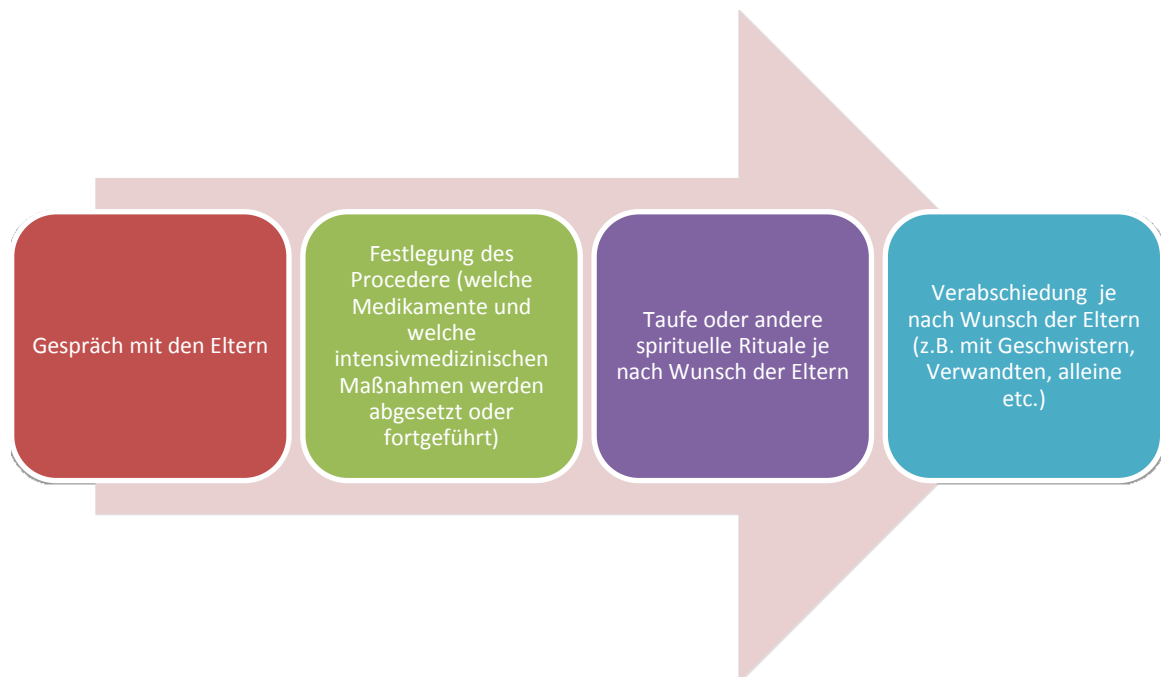
Abbildung 8 - Hauptgründe für einen Therapieabbruch

### Weiteres Procedere bei gefällter Entscheidung:

*„Wenn man gemeinsam entschieden hat, dass man keine fortsetzende Intensivtherapie durchführt, beendet man im Grunde genommen die Intensivtherapie. Man geht dann von Intensivtherapie in Richtung „compassionate care“ oder „palliative care“. Es gibt eine große Bandbreite, was man als richtig ansieht. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, man muss vorher festlegen ob man auf alle Medikamente verzichtet oder auf welche Medikamente man verzichtet, auf welche lebenserhaltenden Maßnahmen verzichtet man und auf welche nicht [...]“*

*„[...]Weiters bespricht man auch, ob man diesen Weg gemeinsam oder alleine geht. Viele Eltern möchten gerne bei diesem Weg teilhaben und dabei sein, andere haben die Kraft nicht, und das muss man wertfrei sehen. Und dann geht man diesen Weg so wie man es mit den Eltern besprochen hat.“*

*„[...]Man versucht, es für die Eltern so angenehm wie möglich zu machen und natürlich sollte das Kind schmerzfrei versterben können[...]“*



**Abbildung 9 - Procedere bei Entscheidung für einen Therapieabbruch**

### Verbesserungsvorschläge für den Entscheidungsprozess:

4 von 8 Befragten gaben Vorschläge für die Verbesserung des Entscheidungsprozesses an. Die 4 Übrigen sehen keine Notwendigkeit für eine Verbesserung. Der Wunsch nach Verbesserung wurde eher von Oberärzten und -ärztinnen mit geringerer Berufserfahrung geäußert (durchschnittliche Berufserfahrung 9 Jahre). Jedoch muss man betonen, dass grundsätzlich alle der Befragten sehr zufrieden mit dem Ablauf des Entscheidungsprozesses sind. Die erwähnten Verbesserungsvorschläge könnten jedoch zu einem noch effizienteren und reibungsloseren Ablauf führen.

### Genannte Verbesserungsvorschläge (auch Mehrfachnennungen):

1. Hinzuziehen des EKs bei sehr starker Uneinigkeit aber auch bei Einigkeit zur juristischen Absicherung der Entscheidung (2)<sup>1</sup>
2. Mehr Struktur im Ablauf (3)
  - a. Vorstellung eines Falls im Team
  - b. Führen eines strukturierten Gesprächsprotokolls
  - c. Mehr Dokumentation, die für alle im Team zugänglich ist
3. Mehr Interaktion mit anderen beteiligten Stationen (z.B. Neo Gebär) und Besprechung der Lage (1)
4. Zu gewissen Zeitpunkten z.B. 1x/Monat sollten Teambesprechungen stattfinden, wo Fälle vorgestellt werden, in denen es genau um die Problematik „Entscheidungsprozess-Therapieabbruch bei Frühgeborenen“ geht. Diese Fallbesprechungen sollten zur Übung und zum Austausch mit KollegInnen genutzt werden, damit quasi alle auf eine Linie kommen. (3)
5. Qualifikationsmerkmale oder –kriterien festlegen, die ein Frühgeborenes aufweisen „muss“, damit es überhaupt zu einer proaktiven Vorgehensweise kommt\* (1)

\* „[...]Manchmal würde ich mir persönlich frühere diesbezügliche Fragestellungen wünschen, also dass das Team, wenn das erste Mal so eine Meinung aufkommt, sich früher Gedanken macht, wie weit wir gehen sollten, weil mein persönlicher Eindruck ist, dass wir manchmal zu spät dran sind. Dass wir z.B. bei extremen FG an der Grenze zur Lebensfähigkeit **mehr auf frühe Qualifikationsmerkmale achten** z.B. wie atmet das Kind, muss man ein primär lebloses Kind in dieser Situation reanimieren, muss man mit allem beginnen, bloß weil man es kann? Also ich würde mir bei manchen Patienten frühere diesbezügliche Überlegungen wünschen oder standardisiertes Vorgehen, dass man ein irgendein **Kriterium** hernimmt, **womit sich der Patient qualifizieren muss**, um überhaupt einmal proaktiv versorgt zu werden.“

---

<sup>1</sup> Die in Klammer angeführten Zahlen beziehen sich auf die Häufigkeit der genannten Vorschläge.

### 3.6.3 Fazit

In meinem Interview stellten sich zwei Dinge klar heraus. Erstens gibt es definitiv unterschiedliche Meinungen zwischen der Pflege und den Ärzten, die Entscheidung über Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen betreffend. Wie bereits in meiner Auswertung erwähnt, wünscht sich die Pflege eine Beendigung der Intensivtherapie zu einem früheren Zeitpunkt, aus ärztlicher Sicht ist aber zu diesem Zeitpunkt noch keine Diskussion über einen möglichen Therapieabbruch nötig. Gründe dafür könnten sein:

- Unterschiedlicher Wissensstand zwischen Ärzten und Pflege
- Intensiverer Kontakt der Pflege mit dem Frühgeborenen und somit vermutlich auch stärkere emotionale Bindung (dadurch steht vor allem für die Pflege der Leidensdruck des kleinen Patienten im Vordergrund)
- Anderer Patientenfokus, unterschiedliche Einstellung zum Kind

Ziel ist es nun, diese Diskrepanzen aus dem Weg zu schaffen, indem man z.B. die Kommunikation zwischen der Pflege und den Ärzten verbessert. Eine Möglichkeit wäre u.a. dass auch die Pflege bei gewissen Teambesprechungen, wo ein Fall vorgestellt und reflektiert wird, teilnimmt und somit könnten alle ihre Meinung einbringen. Demzufolge würde man erreichen, dass alle auf dem gleichen Informationslevel sind und somit diese Unstimmigkeiten und potenziellen Konflikte im Team nicht mehr vorkommen.

Interessant wäre auch, solch ein Interview mit dem Pflegepersonal zu führen. Folglich würde man beide Seiten und somit Meinungen kennen, dies würde noch mehr Potential für Verbesserung bringen.

Als zweiter Punkt hat sich in meinem Interview herauskristallisiert, dass sich vor allem die jüngeren Oberärzte und –ärztinnen mit weniger Berufserfahrung mehr Teambesprechungen, Fallvorstellungen sowie verstärkt standardisiertes Vorgehen mit noch klareren Rahmenbedingungen wünschen. Für sie sind vor allem Fallvorstellungen mit Reflexion vergangener Fälle wichtig. Eine Möglichkeit wäre z.B. ein monatliches Jour fixe, in dessen Rahmen schwierige Fälle besprochen und reflektiert werden, sodass jeder im Team einen Nutzen davon trägt.

## 4 DISKUSSION

Diese Studie untersucht Diskussionen über Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen an der Grenze zur Lebensfähigkeit. Natürlich gibt es Leitlinien, die einen gewissen Rahmen für das Vorgehen in solchen Extremsituationen vorgeben, jedoch ist zu betonen, dass jeder Fall individuell zu entscheiden ist. Deshalb ist es auch essentiell, in Studien zu untersuchen, welche individuellen Faktoren mit einer Diskussion über Therapieabbruch assoziiert sind, wie ein Entscheidungsprozess an den unterschiedlichen Kliniken abläuft, welche Schwierigkeiten sich dabei ergeben und am wichtigsten, wie das Langzeit-Outcome von betroffenen Frühgeborenen ist.

Wie anfangs angenommen, war die Mortalität in der Diskussionsgruppe hoch und das Outcome schlecht (Mortalität n=40 von 44; 91,9 %) Ähnliche Ergebnisse wurden auch von *James et al.* publiziert (48). Es handelte sich dabei zwar um eine multizentrische Studie, jedoch beschäftigte man sich auch mit Entscheidungen über Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen (SSW 22-28). In dieser Arbeit lag die Mortalität in der Diskussionsgruppe bei 88,1 % (n=529). Ebenso bestätigte sich in meiner Analyse, dass die Mortalität in den frühen Schwangerschaftswochen (GA 23/24) am höchsten ist, jedoch die Überlebensrate mit steigendem Gestationsalter sukzessive zunimmt. Diese Schlussfolgerungen decken sich auch mit der aktuellen Literatur (3,42,50,51). Frühgeborene mit einem GA von 22 SSW haben nach wie vor eine sehr schlechte Überlebensrate von 0-10 % (3,42,50). Ab der 23. SSW nimmt die Überlebensrate stetig zu. Laut Österreichischem Frühgeborenen-Outcome-Register liegt sie in der 23. SSW bei 44 % und in der 24. SSW bereits bei 69 % (Geburtsjahr 2011-2013) (42). Im internationalen Vergleich werden für die 23. SSW Überlebensraten zwischen 18 und 52 % und für die 24. SSW Überlebensraten von 40-67 % angegeben (USA, Europa, Australien) (42,50,51). Gründe für diese Unterschiede sind z.B. unterschiedliche Definitionen bezüglich der Grenze zur Lebensfähigkeit, vor allem die Grauzone betreffend. In Ländern, in denen ein proaktives Vorgehen erst ab 24+0 oder 25+0 gewählt wird, beispielsweise in der Schweiz, werden zwangsläufig schlechtere Outcome-Daten für die 23. Schwangerschaftswoche aufweisen (52).

In meiner Studie zeigte sich in der 23. SSW eine Überlebensrate [gesamt, unabhängig von der Kohorte] von 52,2 % (n=12 von 23 FG) und in der 24. SSW eine Überlebensrate von 55,2 % (n=16 von 29 FG).

Hochsignifikante Faktoren, die mit einer Diskussion über Therapieabbruch assoziiert sind, sind in unserer Analyse niedriges Gestationsalter (median 24 SSW), niedriges Geburtsgewicht (median 632 g), persistierende fetale Zirkulation, Kreislaufhypotonie, Early Onset Sepsis sowie eine hochgradige intraventrikuläre Hämorrhagie ( $p < 0,0001$ ). In der Arbeit von *James et al.* werden ähnliche Faktoren genannt: GA  $< 24$  SSW, männliches Geschlecht, weiße Rasse, SGA, kongenitale Malformationen/Syndrome, EOS, NEC, neurologische Morbiditäten (IVH III/IV, PVL, Ventrikulomegalie) sowie Lungenblutung (48). Das männliche Geschlecht war bei unserer Analyse keine signifikante Größe. In der Studie von *James et al.* und auch in ähnlichen Studien zeigte sich, dass vor allem männliche Frühgeborene von einer Diskussion über Therapieabbruch betroffen waren, auch war die Mortalität bei den männlichen FG höher. Mädchen haben demnach eine bessere Prognose (3,48). Dies stellte sich bei unserer Untersuchung genau umgekehrt da. Es waren mehr weibliche Frühchen von einer Diskussion über Therapieabbruch betroffen, ebenso verstarben mehr Mädchen ( $n=24$  vs. 16). Auch *Tyson et al.* bestätigte, dass höheres Geburtsgewicht und weibliches Geschlecht positive Prognosefaktoren sind. Ebenso wirkt sich eine antenatale Kortikosteroidgabe nachweislich positiv auf das Outcome aus (3). Dieser Zusammenhang wurde jedoch bei unserer Analyse nicht untersucht.

Wichtig ist also, primär das Gestationsalter als Entscheidungsgrundlage heranzuziehen, aber auch andere bedeutsame Prognosefaktoren wie Geburtsgewicht, Geschlecht, das Vorliegen einer Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft sowie eine durchgeführte Lungenreife zu berücksichtigen.

*Tyson et al.* untersuchte ebenfalls das neurokognitive Outcome extremer Frühgeborener (SSW 22-25) mit korrigiert 18-22 Monaten; dabei ergab sich eine Mortalitätsrate von 49 %, 61 % wurden der Gruppe „verstorben oder schwere Entwicklungsverzögerung“ und 73 % „verstorben und Entwicklungsverzögerung“ zugeordnet. Die höchsten Raten an Todesfällen und Entwicklungsverzögerungen gab es in der 22. SSW; diese sanken sukzessive bis zur 25. SSW (3). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine österreichische Studie von *Stanak et al.*; es wird von einer geringen Überlebensrate bei Frühgeborenen mit einem GA 22+0 berichtet, hingegen überleben fast alle Frühgeborene ab einem GA von 25+0. Ebenso steigt auch die Wahrscheinlichkeit für ein „survival without impairment“ mit zunehmendem GA (53). Auch *Jarjour et al.* untersuchte das neurokognitive Outcome von extremen Frühgeborenen (SSW 22-25). In diesem Review zeigte sich eine hohe Gesamtmortalität ( $> 50$  %) von Frühgeborenen mit einem GA zwischen 22+0 und 25+6. Auch die Rate für eine spätere neurokognitive Beeinträchtigung lag zwischen 17 und 59 %.

Die Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne Beeinträchtigung ist umso geringer, je niedriger das Gestationsalter ist ( $\leq 25$  SSW: 6-20 %; SSW 22-23: <5%) (1). Dies bestätigte auch die Studie von *Rysavy et al.* Hierbei zeigte sich ein Überleben ohne Beeinträchtigung von 3,4 % in der 22. SSW, hingegen eine Rate von 75,6 % in der 26. SSW (49). Verglichen mit meiner Analyse, zeigten in der Kohorte „Frühgeborene ohne Diskussion über Therapieabbruch“ 59 % der Kinder eine altersgemäße Entwicklung, jedoch keines dieser Kinder wurde in der 23. SSW geboren. Drei Prozent waren von einem schweren Entwicklungsrückstand betroffen. Auch hier zeigte sich wieder eine Tendenz – bessere Prognose mit steigendem Gestationsalter. Die neurokognitive Entwicklung der Überlebenden (n=4) aus der Gruppe „Frühgeborene mit Diskussion über Therapieabbruch“ war ebenso stark beeinträchtigt; keines der Kinder entwickelte sich altersgemäß, drei zeigten eine schwere, ein Kind eine leichte Entwicklungsverzögerung. Hingegen bei *James et al.* entwickelten sich 10 % der Überlebenden mit Diskussion über Therapieabbruch neurokognitiv normal, jedoch waren auch 48,7 % schwer entwicklungsverzögert (48). In Kontrast zur aktuellen Literatur (48,54), gibt es bei unserer Datenauswertung keine Überlebenden trotz durchgeführter Beendigung der Intensivtherapie. Alle Frühgeborenen, bei denen man sich für einen Therapieabbruch entschied, verstarben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mortalität mit steigendem Gestationsalter abnimmt und die Wahrscheinlichkeit für eine normale Entwicklung mit steigendem Gestationsalter zunimmt. Jedoch sollte man nicht einzig und allein das Gestationsalter als Entscheidungsgrundlage heranziehen sondern auch oben erwähnte Parameter berücksichtigen. Besonders wichtig ist es auch, Gespräche mit den Eltern zu führen, um deren Wünsche und Bedenken zu eruieren. Ebenso sollte eine Beurteilung des Frühgeborenen unmittelbar nach der Geburt erfolgen und anhand dessen das weitere Prozedere festgelegt werden. Dieser Grundsatz gilt vor allem in Situationen, in denen eine Entscheidungsfindung zum besten Wohle des Kindes schwierig oder unmöglich ist. Beispiele hierfür sind nicht vorhersehbare medizinische Notfälle, wo ein ausführliches Gespräch mit den Eltern nicht mehr möglich ist oder ein unklares Gestationsalter. In solchen Zweifelsfällen entscheidet man sich für eine großzügige proaktive intensivmedizinische Behandlung, um dem Frühgeborenen eine reelle Chance auf Leben zu geben. In weiterer Folge kann je nach Gesundheitszustand des Frühchens diese Entscheidung überdacht werden und Therapieziele geändert werden. Ebenso gewinnt man Zeit durch primär proaktives Vorgehen; Zeit die für einen Entscheidungsprozess an der Grenze zur Lebensfähigkeit unabdingbar ist.

Somit kann die Entscheidung verantwortungsbewusst und mit objektiv gut begründbarer Grundlage getroffen werden (42,53).

### **Interview**

Zur Beleuchtung des Entscheidungsprozesses führte ich ein leitfadengestütztes Interview mit acht Fachärzten und -ärztinnen der neonatologischen Intensivstation Graz. Die Interviewfragen wurden angelehnt an eine Schweizer Fragebogenstudie bezüglich des Entscheidungsprozesses über Therapieabbruch an der Grenze zur Lebensfähigkeit (55). In dieser Studie ging es vor allem um unterschiedliche Ansichten zwischen dem Pflegepersonal und den Ärzten, aber auch um Schwierigkeiten im Entscheidungsprozess, Entscheidungsrecht der Eltern sowie das Hinzuziehen einer Ethikkommission. Als Hauptschwierigkeit im Entscheidungsprozess wurde von *Bucher et al.* angegeben, die Langzeitprognose sowie die erwartete Lebensqualität des Kindes exakt vorherzusehen sowie die Wünsche und Wertvorstellungen der Eltern richtig zu interpretieren (90 % der Befragten). Exakt diese Probleme zeigten auch unsere Ergebnisse. Des Weiteren wurde auch ein Zeitmangel bei der Entscheidung erwähnt (74,2 %). Dies deckte sich jedoch nicht mit unseren Ergebnissen, da sich alle Befragten einig waren, genug Zeit für die Entscheidung zu haben, und dass dies aufgrund der Tragweite auch notwendig wäre. Ein weiterer wichtiger Punkt, der sich bei dem Interview zeigte, sind Diskrepanzen zwischen dem Pflegepersonal und dem ärztlichen Team bezüglich des Entscheidungsprozesses. Das betreuende Pflegepersonal wünscht sich, wenn indiziert, eine Beendigung der Intensivtherapie zu einem früheren Zeitpunkt, aus ärztlicher Sicht ist aber zu diesem Zeitpunkt noch keine Diskussion über einen möglichen Therapieabbruch nötig. Für das Pflegepersonal ist eher der Leidensdruck des Kindes im Vordergrund, Ärzte sehen mehr die Gesamtsituation. Unterschiedlicher Wissensstand, intensiverer Kontakt und folglich stärkere emotionale Bindung des Pflegepersonals zum Kind und somit anderer Patientenfokus könnten mögliche Gründe für diese Unstimmigkeiten sein. Diese Gründe wurden auch von *Bucher et al.* angeführt (55). Außerdem berichtet *Bucher et al.* von unterschiedlichen Ansichten bezüglich der akzeptablen Maßnahmen im Bereich „limiting intensive care“. Die Pflege empfindet eine Enthaltung von künstlicher Ernährung und Beatmungsunterstützung weniger vertretbar als das ärztliche Team. Außerdem zeigte sich in unserer Analyse, dass die Eltern jedenfalls in den Entscheidungsprozess involviert sein sollten und dass es hilfreich ist, das Prinzip des „shared-decision-making“ anzuwenden. Dies wurde auch in anderen Studien bestätigt (55-57).

Des Weiteren gab die Hälfte der Befragten an, das Hinzuziehen eines EKs in ausgewählten Fällen zu begrüßen. In der Schweizer Studie waren es 80 % (55). Als Gründe für das Einbeziehen des EKs wurden juristische Aspekte sowie mehr Objektivität des EKs genannt. Vor allem aber sollte im Falle von Diskrepanzen zwischen Eltern und Ärzten das EK zu Rate gezogen werden. Abschließend ist zu erwähnen, dass Entscheidungen für oder gegen einen Therapieabbruch grundsätzlich erst postnatal geführt werden sollten, weil eine pränatale Prognoseeinschätzung meist viel zu ungenau ist. Dies bestätigte sowohl *Bucher et al.* als auch die das ärztliche Team der NICU Graz.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Entscheidungsprozess über Therapieabbruch bei extremen Frühgeborenen an der NICU Graz bereits sehr strukturiert und effizient abläuft. Verbesserungspotential sehen vor allem junge Kollegen und Kolleginnen, die sich noch mehr Schulungen, genauere Dokumentation und regelmäßige Reflexionen komplexer Fälle wünschen. Außerdem gibt es offensichtliche Diskrepanzen zwischen dem Pflegepersonal und dem ärztlichen Team. Diese könnten durch offenere Kommunikation und engere Zusammenarbeit potentiell beseitigt werden. Wichtig ist es, all die genannten Faktoren zu kennen, um in Zukunft den Entscheidungsprozess mit all seinen medizinischen und menschlichen Schwierigkeiten noch weiter zu verbessern.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2015 Feb;52(2):143-152.
- (2) Reichert J, Rüdiger M. *Psychologie in der Neonatologie*. 1st ed. Deutschland: Hogrefe Verlag GmbH & Co KG; 2013.
- (3) Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008 Apr 17;358(16):1672-1681.
- (4) Hübler A, Jorch G. *Neonatologie, Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 2.th ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
- (5) Statistik A. *Medizinische und sozialmedizinische Merkmale von Geborenen*. 2019; Available at: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische\\_und\\_sozialmedizinische\\_merkmale/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale/index.html). Accessed 06/2019, 2019.
- (6) Bäurle A. Bei der Anzahl der Frühchen sieht Deutschland alt aus. *Ärzte Zeitung* 2017 17.11.2017.
- (7) Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015 Aug;75(8):819-826.
- (8) Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jan;190(1):147-151.
- (9) Genzel-Boroviczény O, Roos R. 1.2 Definition des Gestationsalters. In: Genzel-Boroviczény O, Mihatsch W, Roos R, editors. *Checkliste Neonatologie*. 5.th ed.: Georg Thieme; 2015.
- (10) WHO. Preterm birth. 2018; Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Accessed 06/03, 2019.
- (11) Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 2008;93(4):302-308.
- (12) Walti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl* 1989 Mar;3:22s-26s.
- (13) Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Mar 21;3:CD004454.

- (14) Aldana-Aguirre J, Pinto M, Featherstone R, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2017(102).
- (15) Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, et al. Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr* 2012 Jul;224(4):276-281.
- (16) Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollee L, Boerch K, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011;99(2):112-117.
- (17) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005 Dec;116(6):1353-1360.
- (18) Bhandari A, Carroll C, Bhandari V. BPD Following Preterm Birth: A Model for Chronic Lung Disease and a Substrate for ARDS in Childhood. *Front Pediatr* Jun 2016;4:60.
- (19) Lemons J,A., Bauer C,R., Oh,William, Korones S,B., Papile,Lu-Ann, Stoll B,J., et al. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatr* 2001;107(1).
- (20) Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000 Sep;159(9):663-670.
- (21) Resch B, Resch E, Freidl T, Maurer U, Haas J, Muller W. Preterm twin and triplet pregnancies are at increased risk for the development of cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 Mar;17(2):148-152.
- (22) Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child* 1988 Jan;63(1):17-22.
- (23) Resch B, Jammernegg A, Vollaard E, Maurer U, Mueller WD, Pertl B. Preterm twin gestation and cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Jul;89(4):F315-20.
- (24) Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2012 Jan;88(1):27-31.
- (25) Resch B, Resch E, Maurer U, Mueller W. Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2011 Dec;159(6):1049; author reply 1049-50.

- (26) Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *Eur J Pediatr* 2000 Sep;159(9):663-670.
- (27) Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 2017 Mar;139(3):10.1542/peds.2016-1821. Epub 2017 Feb 22.
- (28) Blumenthal I. Periventricular leucomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 2004 Aug;163(8):435-442.
- (29) Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res* 1999 Nov;46(5):566-575.
- (30) Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983 Aug;103(2):273-277.
- (31) Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014 Jan;133(1):55-62.
- (32) K. H. Deeg et al. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in Med* 20 1999:165-170.
- (33) Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003 Feb;7(1):34-37.
- (34) Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ, et al. Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics* 2005 Apr;115(4):990-996.
- (35) Kopylov U, Sirota L, Linder N. Retinopathy of prematurity--risk factors. *Harefuah* 2002 Dec;141(12):1066-9, 1089.
- (36) Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005 Mar;34(2):169-178.
- (37) Fortes Filho J, Eckert G, Procianoy L, et al. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. *Eye* 2009;23, doi:10.1038/sj.eye.6702924:25-30.
- (38) Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013 Jun;55(6):509-519.

- (39) Neubauer B, Neuhäuser G. Zerebrale Bewegungsstörungen. In: Duale Reihe Pädiatrie, editor. Pädiatrie. 5.th ed.: Thieme; 2018. p. 794-796.
- (40) O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. Clin Obstet Gynecol 2008 Dec;51(4):816-828.
- (41) Fanaroff JM, Hascoet JM, Hansen TW, Levene M, Norman M, Papageorgiou A, et al. The ethics and practice of neonatal resuscitation at the limits of viability: an international perspective. Acta Paediatr 2014 Jul;103(7):701-708.
- (42) Berger A, Kiechl-Kohlendorfer U, Berger J, Dilch A, Kletecka-Pulker M, Urlsberger B, et al. Update: Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. Monatsschr Kinderheilkd 2018(10.1007/s00112-018-0532-0.):07.11.2019.
- (43) Pignotti MS, Berni R. Extremely preterm births: end-of-life decisions in European countries. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010 Jul;95(4):F273-6.
- (44) Roll C. Zur Neuauflage der Leitlinie Nr. 024-019 "Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes". Z Geburtshilfe Neonat 2008;212(03)(DOI: 10.1055/s-2008-1076835):115.
- (45) Janvier A, Barrington K, Farlow B. Communication with parents concerning withholding or withdrawing of life-sustaining interventions in neonatology. Semin Perinatol 2014 Feb;38(1):38-46.
- (46) Statistik A. Frühgeborene seit 1984. 2018; Available at: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/medizinische\\_und\\_sozialmedizinische\\_merkmale\\_von\\_geborenen/066971.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/medizinische_und_sozialmedizinische_merkmale_von_geborenen/066971.html). Accessed 07.02.2019, 2019.
- (47) Marlow N. Keeping up with outcomes for infants born at extremely low gestational ages. JAMA Pediatr 2015 Mar;169(3):207-208.
- (48) James J, Munson D, DeMauro SB, Langer JC, Dworetz AR, Natarajan G, et al. Outcomes of Preterm Infants following Discussions about Withdrawal or Withholding of Life Support. J Pediatr 2017 Nov;190:118-123.e4.
- (49) Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2015 May 7;372(19):1801-1811.
- (50) EXPRESS Group, Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA 2009 Jun 3;301(21):2225-2233.
- (51) Doyle L, Roberts G, Anderson P. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. J Pediatr 2010;156(1):49-53.e1.

- (52) Berger TM, Bernet V, El Alama S, Fauchere JC, Hosli I, Irion O, et al. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations. *Swiss Med Wkly* 2011 Oct 18;141:w13280.
- (53) Stanak M, Hawlik K. Decision-making at the limit of viability: the Austrian neonatal choice context. *BMC Pediatr* Jun 2019;19(1):204.
- (54) Aladangady N, Shaw C, Gallagher K. short-term outcome of treatment limitation discussions for newborn infants, a multicentre prospective observational cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2017.
- (55) Bucher HU, Klein SD, Hendriks MJ, Baumann-Holzle R, Berger TM, Streuli JC, et al. Decision-making at the limit of viability: differing perceptions and opinions between neonatal physicians and nurses. *BMC Pediatr* 2018 Feb 22;18(1):81-018-1040-z.
- (56) Bry K, Bry M, Hentz E, Karlsson H, Kyllönen H, Lundkvist M, et al. Communication skills training enhances nurses' ability to respond with empathy to parents' emotions in a neonatal intensive care unit. 2015:26.09.2019.
- (57) Boland RA, Davis PG, Dawson JA, Doyle LW. What are we telling the parents of extremely preterm babies? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016 Jun;56(3):274-281.