

Diplomarbeit

**Neonatales, kindliches und mütterliches Outcome  
bei Frühgeburten nach assistierter Reproduktion  
- eine retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

**Sarah Schuster**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Kinder und Jugendheilkunde**

**Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Dr.med.univ. Dr.scient.med. Anna Scheuchenegger**

**Res.Prof. PD Dr.med.univ. Dr.scient.med. Martina Kollmann, MSc**

Graz, 18.03.2026

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 18.03.2026

Sarah Schuster eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Ein enormes Dankeschön richte ich an meine Betreuerin DDr. Anna Scheuchenegger, die mir mit ihrer Kompetenz, Geduld und Hilfsbereitschaft stets zur Seite gestanden ist. Außerdem möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin Res.Prof. PD DDr Martina Kollmann MSc bedanken, ohne die ich niemals zu diesem spannenden Thema gefunden hätte.

Ein großer Dank gilt auch meinen Freundinnen und Freunden sowie meiner Familie, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich so das ganze Studium über begleitet haben. Danke, Mama und Papa, für eure Unterstützung in all den Jahren und die Möglichkeiten, die ihr mir gegeben habt.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Zahl der dokumentierten IVF-Versuche in Österreich zeigt einen deutlichen Anstieg innerhalb der letzten Jahre. Laut IVF-Fondsbericht aus dem Jahr 2025 wurden im Jahr 2024 16% der Kinder, die im Rahmen einer assistierten Reproduktions-Behandlung entstanden sind, unter der 37.Schwangerschaftswoche geboren, 2,8% zwischen der Schwangerschaftswoche 28 bis 33 und 1,1% unter der 28.Schwangerschaftswoche (1). Für das kindliche Outcome ist neben der Schwangerschaftswoche auch das Geburtsgewicht ein relevanter Faktor. Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung des Outcomes von Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht nach IVF- oder ICSI-Behandlung am Universitätsklinikum Graz in den Jahren 2013 bis 2023.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Datenanalyse der nach IVF- oder ICSI-Behandlungen erfolgten Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 1800g durchgeführt, wobei im Fall von Mehrlingen zumindest eines der Neugeborenen das Gewichtskriterium erfüllen musste. Die Hauptzielgrößen für das mütterliche Outcome stellten Komplikationen während der Schwangerschaft und unter der Geburt dar. Für das neonatale Outcome waren diese APGAR-Scores, Anteil an ‚small for gestational age‘-Geborenen (SGA), Notwendigkeit einer respiratorischen Unterstützung und Kurzzeit-Morbiditäten. Zur Erhebung des kindlichen Outcomes wurden die General-Movement-Analyse (GMA), der Entwicklungsstand im Alter von einem Jahr und die Ergebnisse des Bayley-Tests herangezogen. Zur Analyse der Bayley-Testergebnisse wurde zusätzlich eine Vergleichsgruppe mit Kindern nach Spontankonzeption erstellt, die bezüglich relevanter Kriterien, wie unter anderem Gestationsalter und Geburtsgewicht, gematched worden war. Als Nebenzielgrößen wurden zudem demografische und anthropometrische Daten sowie prä- und perinatale Risikofaktoren erhoben.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden die Daten von 96 Müttern erhoben, wobei es sich in 37 Schwangerschaften um Einlinge, in 49 um Zwillinge und in 10 um Drillinge handelte. Davon waren 33 die Folge einer ICSI-Behandlung und 63 die eines IVF-Verfahrens. Als häufige Schwangerschaftskomplikationen beziehungsweise mögliche Ursachen der Frühgeburlichkeit wurden eine intrauterine

Wachstumsrestriktion (IUGR) in 42 %, ein vorzeitiger Blasensprung (premature rupture of membranes, PROM) in 30 % sowie schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen in 30 % der Fälle dokumentiert. Dabei ergab sich eine Studienpopulation von 156 Kindern (46% weiblich, 54% männlich) mit einem medianen Gestationsalter von 32,29 Wochen. Die Subgruppen beliefen sich auf 15 extreme (bis 27+6), 51 sehr frühe (28+0 - 31+6) und 90 moderat-späte (ab 32+0) Frühgeborene. Die erfassten Morbiditäten zeigten sich allgemein rückläufig mit zunehmendem Gestationsalter. Der SGA-Anteil betrug 7%, 22% und 31% vom niedrigsten bis zum höchsten Gestationsalter. In der ersten GM-Analyse wurde in allen Subgruppen mitunter unzureichende Bewegungsmuster, einer ‚poor repertoire‘-Klassifikation entsprechend, verzeichnet, die sich bei der zweiten Untersuchung bei allen Kindern normalisiert zeigten. Bei 67% der extremen Frühgeborenen, 86% der sehr frühen Frühgeborenen und 89% der moderat-späten Frühgeborenen wurde im korrigierten Alter von einem Jahr eine altersgemäße Entwicklung dokumentiert. Bezüglich der Bayley-Testergebnisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen ART-Gruppe und Vergleichsgruppe festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** Im Rahmen dieser Arbeit ergaben sich keine Hinweise für ein ungünstiges neonatales oder entwicklungsneurologisches Outcome bei kleinen Frühgeburten nach ART-Behandlungen verglichen mit erhobenen Daten und Literaturangaben für altersentsprechende Frühgeborene. Zudem stehen nun Daten für das mütterliche Outcome bei Frühgeburten nach ART für Vergleiche mit zukünftigen Studien mit ähnlichen Selektionskriterien zur Verfügung. Besonders für die Beurteilung der Bayley-Testungen wird dennoch die Abklärung in einer größer angelegten Studie empfohlen.

## Abstract

**Background:** The last couple of years have shown a distinct increase in documented IVF-cycles in Austria. According to the report of 2025 from the Austrian IVF-register the rate of premature births after assisted reproductive technology (ART) was 16%, with 2,8% born between 28 and 33 weeks of gestation and 1,1% before 28 weeks of gestation (1). In addition to prematurity, low birth weight has also been shown to play a relevant role for neonatal outcome. Hence, this thesis is intended to outline the outcome of these premature births with low birth weight after IVF or ICSI treatment at the university clinic of Graz from the years 2013 to 2023.

**Methods:** A retrospective data analysis was conducted including preterm infants with a birth weight below 1800g following IVF or ICSI procedures. In case of twins or triplets at least one of the infants had to meet the weight limit. The primary objectives for maternal outcome were complications during pregnancy and birth. For neonatal outcome these measures included APGAR-Scores, percentage of infants born small for gestational age (SGA), need for respiratory support and short-term morbidities. To assess neurodevelopmental outcome general movement analysis, developmental state at the age of one year and Bayley test results were considered. To analyse the Bayley test results, a second group with spontaneously conceived children was matched to the original trial population. Secondary outcome measures included demographic and anthropometric data as well as pre- and perinatal risk factors.

**Results:** Altogether the data of 96 mother was collected, resulting in 37 pregnancies with singletons, 49 with twins and 10 with triplets. Of these, 33 were the result of ICSI and 63 of IVF. Intrauterine growth restriction (42%), preterm premature rupture of membranes (30%) and hypertensive disorders in pregnancy (30%) were identified as leading complications and causes of premature birth. The neonatal study population included 156 children (46% female, 54% male) with a median gestational age of 32,29 weeks. They were divided into subgroups of 15 extremely preterm (up to 27+6), 51 very preterm (28+0 to 31+6) and 90 moderate to late preterm infants (32+0 onward). Recorded

morbidities declined with progression of weeks of gestation. The percentage of SGA infants was calculated at 7% for extremely preterm, 22% for very preterm and 31% for moderate to late preterm infants. At the first GM assessment 'poor repertoire' classifications describing inadequate movement patterns were documented across all subgroups, but could no longer be observed by the time of the second analysis. The development of 67% of the extremely preterm, 86% of the very preterm and 89% of the moderate to late preterm infants was considered age-appropriate at the check-up at a corrected age of one year. For the Bayley group, no significant difference in test results between the ART and the comparison group could be observed.

**Conclusion:** This study found no evidence suggesting adverse neonatal or neurodevelopmental outcome of preterm infants born after the use of ART in comparison to bibliographical reference data of other preterm infants matched by gestational age. Furthermore, data regarding maternal outcome with preterm births after IVF or ICSI is now available for comparison with future studies. However, particularly for the interpretation of the Bayley test results a revision in a more extensive study is recommended.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	5
1.1 Fertilität und ihre Störungen .....	6
1.2 Assistierte Reproduktionstechniken .....	8
1.2.1 Ovarielle Stimulation .....	9
1.2.2 Follikelpunktion und Eizellentnahme .....	11
1.2.3 Spermengewinnung und -aufbereitung.....	12
1.2.4 In-vitro-Fertilisation .....	12
1.2.5 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.....	13
1.2.6 Embryonentransfer und Kryokonservierung.....	14
1.3 Mütterliche Parameter.....	16
1.3.1 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft .....	16
1.3.2 Gestationsdiabetes mellitus .....	17
1.3.3 Plazenta praevia und postpartale Blutungen .....	18
1.3.4 Fetale Wachstumsrestriktion und SGA .....	18
1.4 Neonatale Parameter .....	19
1.4.1 Probleme in der respiratorischen Adaptation .....	20
1.4.2 Bakterielle Infektionen.....	21
1.4.3 Metabolische Störungen.....	21
1.4.4 Unreifebedingte Krankheitsbilder .....	22
1.5 Parameter der frühkindlichen Entwicklung.....	23
1.5.1 General Movement Assessment .....	24
1.5.2 Bayley Scales of Infant and Toddler Development.....	25
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Studiendesign und -population .....	27
2.2 Datenerhebung.....	28
2.3 Statistische Auswertung .....	30
2.4 Literaturrecherche .....	30
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Patient*innenkollektiv .....	32

3.2	Mütterliches Outcome .....	33
3.2.1	Allgemeine Daten zu Schwangerschaften und anthropometrische Daten	33
3.2.2	Vorerkrankungen und aufgetretene Komplikationen .....	35
3.3	Neonatales Outcome .....	37
3.3.1	Allgemeine Daten und Verteilung nach Gestationsalter .....	37
3.3.2	Körpermaße und APGAR-Score .....	41
3.3.3	Bakterielle Infektionen beim Neugeborenen .....	42
3.3.4	Respiratorische Parameter .....	44
3.3.5	Metabolische Störungen und unreifebedingte Krankheitsbilder ....	45
3.4	Entwicklungsoutcome .....	48
3.4.1	General Movement Assessment .....	48
3.4.2	Körpermaße und Entwicklung im Alter von einem Jahr .....	49
3.4.3	Ergebnisse der Bayley-Gruppe .....	52
4	Diskussion .....	56
4.1	Mütterliches Outcome .....	56
4.2	Neonatale Körpermaße und APGAR-Scores .....	58
4.3	Bakterielle Infektionen .....	59
4.4	Respiratorische Störungen .....	60
4.5	Metabolische Störungen .....	61
4.6	Unreifebedingte Krankheitsbilder.....	62
4.7	Entwicklungsparameter.....	63
4.8	Bayley-Testergebnisse .....	64
4.9	Limitationen und Conclusio .....	65
	Literaturverzeichnis.....	67

## Abkürzungen und deren Erklärung

Aa./A.	Arteriae/Arteria
AIS	Amnioninfektionssyndrom
APGAR	Akronym für Appearance, Pulse, Grimace, Activity und Respiration
ART	Assistierte Reproduktionstechniken
BMI	Body-Mass-Index
BSID	Bayley Scales of Infant and Toddler Development
COC	Kumulus-Oozyten-Komplex
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CS	Cramped-synchronized (GMs)
CTG	Kardiotokografie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EIM	European IVF-monitoring Consortium
EOS	Early-onset Sepsis
ESH	European Society of Hypertension
FGR	Fetal Growth Restriction / Fetale Wachstumsrestriktion
FM	Fidgety Movements
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GM	General Movements
GMA	General Movement Assessment
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HELLP	Akronym für Hemolysis, Elevated Liver enzymes und Low Platelet count
ICMART	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IRDS/RDS	(Infant) Respiratory Distress Syndrome
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
IVF	In-vitro Fertilisation

IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LH	Luteinisierendes Hormon
LOS	Late-onset Sepsis
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
N	Normal (GMs)
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PI	Perfusionsindex
PPH	Postpartale Hämorrhagie
PR	Poor Repertoire (GMs)
PROM	Premature Rupture Of Membranes / Vorzeitiger Blasensprung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathy of the Premature / Frühgeborenen-Retinopathie
SGA	Small for Gestational Age
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SIH	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TTN	Transiente Tachypnoe des Neugeborenen
VWT	Vorzeitige Wehentätigkeit

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kurzstatistik IVF-Fonds-geförderter Versuche in Gesamtösterreich .	9
Abbildung 2: Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von Alter und Anzahl der transferierten Embryonen.....	15
Abbildung 3: Flussdiagramm des Studienkollektivs .....	32
Abbildung 4: In ‚Pia ViewPoint‘ erfasste Vorerkrankungen .....	36
Abbildung 5: Aufgetretene Komplikationen während der Schwangerschaft.....	37
Abbildung 6: Dokumentierte Ursachen für die Einleitung der Frühgeburt.....	39
Abbildung 7: Verteilung der Neugeborenenpopulation nach Gestationsalter .....	40
Abbildung 8: Unterteilung der Neugeborenenpopulation in die Subgruppen .....	41
Abbildung 9: Infektionen bei den extremen Frühgeborenen .....	42
Abbildung 10: Infektionen bei den sehr frühen Frühgeborenen.....	43
Abbildung 11: Infektionen bei den moderat-späten Frühgeborenen .....	43
Abbildung 12: Respiratorische Parameter bei den extremen Frühgeborenen.....	44
Abbildung 13: Respiratorische Parameter bei den sehr frühen Frühgeborenen ..	45
Abbildung 14: Respiratorische Parameter bei den moderat-späten Frühgeborenen .....	45
Abbildung 15: Stoffwechselstörungen und mit Unreife assoziierte Krankheitsbilder bei den extremen Frühgeborenen.....	46
Abbildung 16: Stoffwechselstörungen und mit Unreife assoziierte Krankheitsbilder bei den sehr frühen Frühgeborenen .....	47
Abbildung 17: Stoffwechselstörungen und mit Unreife assoziierte Krankheitsbilder bei den moderat-späten Frühgeborenen.....	47
Abbildung 18: GMA bei den extremen Frühgeborenen.....	48
Abbildung 19: GMA bei den sehr frühen Frühgeborenen .....	49
Abbildung 20: GMA bei den moderat-späten Frühgeborenen.....	49
Abbildung 21: 1-Jahres-Entwicklungoutcome bei den extremen Frühgeborenen	51
Abbildung 22: 1-Jahres-Entwicklungoutcome bei den sehr frühen Frühgeborenen .....	51
Abbildung 23: 1-Jahres-Entwicklungoutcome bei den moderat-späten Frühgeborenen.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für das Matching der Bayley-Gruppen .....	33
Tabelle 2: Schwangerschaftsdaten .....	34
Tabelle 3: Anthropometrie.....	35
Tabelle 4: Charakteristiken der 156 Neugeborenen der Studienpopulation.....	39
Tabelle 5: Perinatale Daten der jeweiligen Subgruppen .....	42
Tabelle 6: Körpermaße im Alter von einem Jahr für alle Subgruppen .....	50
Tabelle 7: Charakteristiken und Körpermaße der Bayley-Gruppen.....	52
Tabelle 8: Ergebnisse der drei Testbereiche beider Bayley-Gruppen .....	54
Tabelle 9: Vergleich der mittleren Skalenwerte der beiden Bayley-Gruppen ....	55
Tabelle 10: Vergleich der Anteile an Skalenwerten <85 der beiden Bayley-Gruppen.....	55

# 1 Einleitung

In Österreich ist die Anzahl der durch den IVF-Fond geförderten IVF-Versuche in den Jahren 2001 bis 2024 deutlich gestiegen. Einzig im Jahr 2020 wurde eine geringere Anzahl an Versuchen im Vergleich zum Vorjahr verzeichnet, welche voraussichtlich der Covid-19-Pandemie und dem folgenden Lockdown geschuldet ist (1, 2). Dem Report des Europäischen IVF-Monitoring Konsortiums (EIM) für das Jahr 2020 zufolge, zeigt sich europaweit eine Zunahme der im Report inkludierten Zentren sowie erfassten Behandlungs-Zyklen in den letzten beiden Jahrzehnten, wobei auch hier ausschließlich für das Jahr 2020 ein Rückgang der Zyklen verzeichnet wurde (3).

Eine Metaanalyse berichtet, dass Frauen, die eine künstliche Befruchtung in Anspruch nehmen mussten und anschließend schwanger wurden, vermehrt Komplikationen wie Gestationsdiabetes, Placenta praevia und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie hatten (4). Das Risiko betrifft sowohl Einlingsschwangerschaften als auch Mehrlingsschwangerschaften (5). Studien zeigen eine Assoziation zwischen IVF/ICSI und Frühgeburtlichkeit sowie niedrigem Geburtsgewicht sowohl in Schwangerschaften mit Einlingen (4, 6) als auch Zwillingen (7). Besonders diese beiden Parameter sind als Risikofaktor für neurologische Entwicklungsstörungen, allen voran der Zerebralparese, bekannt (8). Bezüglich neurologischer Entwicklung von Kindern, die nach einer ART geboren wurden, finden sich sowohl Studien, die für ein negatives Outcome sprechen, als auch welche, die keine relevanten Unterschiede verglichen zur spontanen Konzeption beobachteten (9). Es ist unklar, ob beobachtete Unterschiede in der Entwicklung durch die Behandlung selbst, genetische Gegebenheiten, Erkrankungen der Eltern, die Sterilität per se oder andere Erkrankungen verursacht werden (10). Meta-Analysen zu diesem Thema sind unter anderem durch die geringe Studienlage limitiert (8).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll durch eine retrospektive Datenanalyse die Häufigkeit von Komplikationen und bestimmten Krankheitsbildern bei Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht nach ART-Behandlung am

Universitätsklinikum Graz evaluiert werden. Einbezogen sind alle Patient\*innen, welche am Klinikum eine Behandlung in Anspruch genommen haben, hier zur Geburt gewesen sind und deren Kinder hier weiter versorgt wurden.

Die Besonderheit der Diplomarbeit besteht darin, dass neben mütterlichen und neonatalen Parametern auch Entwicklungsdaten bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr erhoben werden. Die relevanten Parameter und Krankheitsbilder werden im folgenden Theorieteil genauer beschrieben.

## **1.1 Fertilität und ihre Störungen**

Rund um das Thema Reproduktionsmedizin findet sich eine Reihe an Begrifflichkeiten, deren Auslegung in der Literatur sehr unterschiedlich sein kann. Um eine standardisierte Begriffsklärung zu schaffen und die internationale Kommunikation zu vereinfachen, hat das International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) in Partnerschaft mit anderen Institutionen ein Glossar veröffentlicht, welches seit der Überarbeitung im Jahr 2017 nun 283 Fachausdrücke umfasst (11).

Klinische Fertilität beschreibt demnach die Fähigkeit, eine klinische Schwangerschaft zu erreichen. Die Gravidität wird diagnostiziert durch den Nachweis von mindestens einer Fruchtblase im Ultraschall oder dem Vorliegen klinischer Zeichen, die für eine Schwangerschaft sprechen. Ihr gegenüber steht die biochemische Schwangerschaft, deren Diagnose über den Nachweis von Beta-hCG im Serum oder Urin erfolgt (11). Mit dem Begriff Fertilität kann sowohl die Fähigkeit des Paares als auch die der Einzelpersonen gemeint sein (12).

Von Infertilität spricht man, wenn regelmäßiger, ungeschützter Geschlechtsverkehr auch nach 12 Monaten zu keiner Schwangerschaft geführt hat. Als Synonym dazu wird häufig der Ausdruck Sterilität verwendet. Dabei definiert dieser eigentlich einen permanenten Zustand der Infertilität (11). Nachdem in den meisten Fällen nur eine eingeschränkte Fertilität und keine vollkommene Sterilität vorliegt, sollte von der synonymen Verwendung Abstand genommen werden (12).

Die Begriffe Infertilität und Subfertilität werden in vielen klinischen Kontexten gleichbedeutend verwendet. Subfertilität bezeichnet somit weder eine Vorstufe der Infertilität, noch zeigt sie eine weniger schwerwiegende Form an. Trotz alledem soll der Begriff der Infertilität im klinischen Alltag, dem der Subfertilität vorgezogen werden (11).

Weiters finden sich auch die Begriffe der männlichen und weiblichen Infertilität. Diese beziehen sich auf die jeweilige Person, bei welcher die ausschlaggebenden Faktoren für die eingeschränkte Fruchtbarkeit zu finden sind (11).

Weibliche Faktoren umfassen neben Ovulationsstörungen und einer verminderten ovariellen Reserve auch chronische Erkrankungen und einen aufgrund sexueller Dysfunktion nicht möglichen Koitus. Zusätzlich spielen anatomische, genetische, funktionelle, immunologische und endokrine Abnormalitäten des Reproduktionssystems eine Rolle (11). Dabei ist besonders die Endometriose hervorzuheben, da etwa 30-50% der Frauen mit Endometriose Fertilitätsprobleme aufweisen (12).

Sind vor allem männliche Faktoren als Auslöser feststellbar, spricht man von männlicher Infertilität. Ursächlich können auch hier Anomalien des reproduktiven Systems unterschiedlicher Genese sein. Herabgesetzt wird die Fertilität zusätzlich durch chronische Krankheiten und sexuellen Zustände, die mit einer Unfähigkeit der Samenplatzierung in der Vagina einhergehen. Besonders nennenswert sind abnorme Spermienparameter und eine eingeschränkte Funktionalität (11).

Dabei lassen sich die Ursachen der Infertilität in etwa 30-40 % der Fälle überwiegend männlichen Faktoren und in etwa 40-50 % überwiegend weiblichen Faktoren zuordnen. In rund 20-30 % der Fälle liegen kombinierte fertilitätsmindernde Faktoren bei beiden Partner\*innen vor. Bei etwa 10-15 % der Paare kann trotz ausführlicher Diagnostik keine eindeutige Ursache identifiziert werden, weshalb von idiopathischer Infertilität gesprochen wird. Fertilitätsmindernde Faktoren können im unterschiedlichsten Ausmaß zur Infertilität beitragen und für sich allein genommen auch gar nicht ins Gewicht

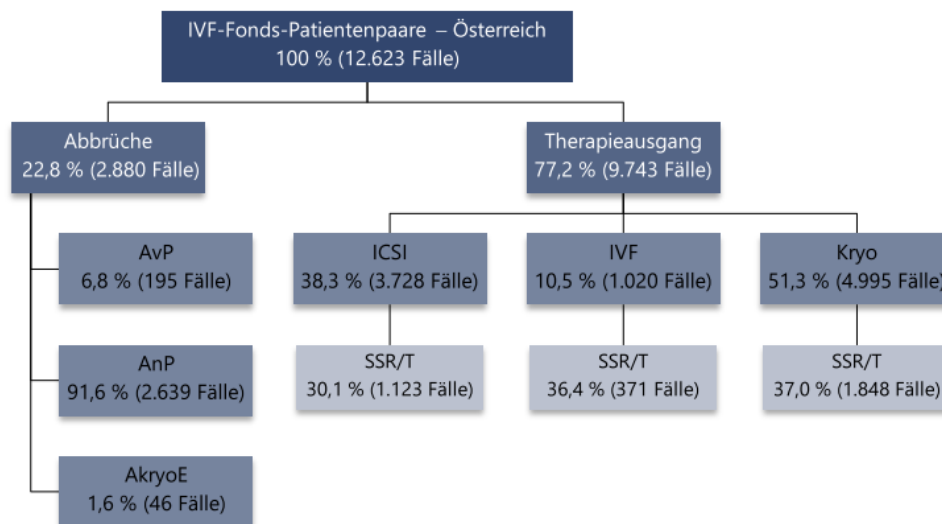
fallen. So könnte ein von Infertilität betroffenes Paar in einer Konstellation mit einem anderen Partner oder einer anderen Partnerin sehr wohl eine Schwangerschaft erreichen. Ausschlaggebend ist somit die Kombination der Faktoren beider Seiten (12).

Obwohl sich eine Infertilität über einen Zeitrahmen von mindestens 12 Monaten definiert, kann eine Abklärung in Abhängigkeit von Krankengeschichte, Sexualanamnese, Alter, körperlichen Befunden und diagnostischen Tests früher durchgeführt werden (11). Nach Erreichung des 35. Lebensjahres wird bei Frauen eine Diagnostik schon nach 6 Monaten empfohlen. Ab diesem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt pro Zyklus jährlich um ungefähr 10% ab. Auch die Spermienqualität zeigt mit zunehmendem Alter eine Verschlechterung bezüglich der Motilität, Vitalität und Gesamtzahl. In Abhängigkeit von der Ursache der Infertilität können unterschiedliche Behandlungsoptionen zum Einsatz kommen. Diese reichen von konservativen Maßnahmen, wie einem zyklusoptimierten Geschlechtsverkehr, über ovarielle Stimulation bis hin zu assistierten Reproduktionstechniken (13). Eine Auswahl dieser Optionen wird im folgenden Kapitel genauer ausgeführt.

## **1.2 Assistierte Reproduktionstechniken**

Assistierte Reproduktionstechnologie (ART) umfasst alle Behandlungsverfahren, bei denen menschliche Eizellen und Spermien oder daraus entstandene Embryonen außerhalb des Körpers (in vitro) manipuliert werden, mit dem Ziel, eine Schwangerschaft herbeizuführen. Nicht dazugezählt wird die intrauterine Insemination, welche stattdessen unter den etwas breiter gefassten Begriff der medizinisch assistierten Reproduktion fällt. ART umfasst eine Reihe an Maßnahmen, darunter IVF, ICSI, IUI und Kryokonservierung von Embryonen (11). Daten zu der Verteilung dieser Maßnahmen in Österreich werden aus dem IVF-Register ersichtlich, welche alle vom IVF-Fond geförderten IVF-Behandlungen an öffentlichen und privaten Zentren erfasst (siehe Abbildung 1). Demnach entfielen im Jahr 2024 knapp die Hälfte der abgeschlossenen Behandlungszyklen auf den Transfer kryokonservierter Embryonen und über ein Drittel auf Zyklen

mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). Im Vergleich dazu war die Durchführung der klassischen In-vitro-Fertilisation deutlich seltener (1). Aufgrund des Vorhandenseins dieser Daten für Österreich, fokussiert sich dieses Kapitel auf genau diese drei Methoden als Repräsentation der ART.



AvP = Abbruch vor Punktion, AnP = Abbruch nach Punktion, AkryoE = Abbruch eines Versuchs mit kryokonservierten Embryonen, ICSI = intrazytoplasmatische Spermieninjektion, IVF = In-vitro-Fertilisation, Kryo = Transfer mit kryokonservierten Embryonen, SSR/T = Schwangerschaftsrate pro Transfer

**Abbildung 1: Kurzstatistik IVF-Fonds-geförderter Versuche in Gesamtösterreich**  
Quelle: GÖG, IVF-Register 2024 (1)

### 1.2.1 Ovarielle Stimulation

Bei einer ovariellen Stimulation wird mittels pharmakologischer Substanzen die Entwicklung von Ovarialfollikeln induziert (11). Zum einen kann diese bei einer gestörten Follikelreifung zum Eisprung führen (14) und so bei zeitlich festgelegtem Geschlechtsverkehr oder Insemination Anwendung finden. Zum anderen wird sie in der assistierten Reproduktionstechnologie verwendet, um gleich mehrere Eizellen bei der Follikelpunktion zu gewinnen (11). Für beide Indikationen ist eine Steigerung des FSH-Spiegels im Serum essenziell, wobei die FSH-Konzentration bei der kontrollierten ovariellen Stimulation so dosiert wird, dass die Reifung mehrerer Follikel ermöglicht wird (14). Dafür stehen unterschiedliche Medikamente zur Verfügung.

### Wirkmechanismen der Medikamente

Der selektive Östrogenrezeptormodulator Clomifen bindet an die Steroidrezeptoren des Hypothalamus und behindert so die Messung des Östrogenspiegels. Als Folge wird vermehrt GnRH ausgeschüttet, welches wiederum die FSH- und LH-Sekretion erhöht. Die Verabreichung erfolgt am Anfang des Zyklus für 5 Tage mit einer Tagesdosis von 50mg per os. Bei Nichtansprechen kann die Dosis in den nächsten Zyklen gesteigert werden. Liegt weiterhin eine Clomifenresistenz vor, dann ist eine FSH-Gabe oder Aromataseinhibitoren (zB Letrozol) im off label use anzuraten (14). Eine Überwachung mittels transvaginaler Sonographie ist aufgrund des erhöhten Mehrlingsrisikos unbedingt empfohlen (15).

Geringer fällt dieses Risiko bei den Aromataseinhibitoren aus. Diese führen über eine verminderte Östrogensynthese zu einer reduzierten negativen Rückkopplung auf Hypothalamus und Hypophyse und dadurch zu einer erhöhten Gonadotropinausschüttung (14).

Eine weitere Möglichkeit ist die Gabe von Gonadotropinen, um einen FSH-Schwellenwert zu erreichen oder zu erhalten. Dabei unterscheidet man zwischen einem Step-up-Protokoll, bei welchem die FSH-Zufuhr graduell erhöht wird, und einem Step-down-Protokoll, das ein rasches Erreichen des Schwellenwertes und dann eine stufenweise Reduktion zum Ziel hat. Die Ovulation kann bei der Anwendung von Clomifen spontan durch einen endogenen LH-Anstieg erfolgen oder optional mittels hCG-Gabe ausgelöst werden. Bei Gonadotropin-Stimulation wird die Ovulation in der Regel durch eine hCG-Gabe induziert (14).

### Kontrollierte ovarielle Stimulation

Als Folge der ovariellen Stimulation kann es zu einem vorzeitigen LH-Anstieg und einer damit verbundenen vorzeitigen Luteinisierung kommen, was die Qualität der Eizellen und die Erfolgswahrscheinlichkeit einer IVF negativ beeinflussen kann. Um das zu verhindern, wird die körpereigene LH-Ausschüttung durch den Einsatz von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten unterdrückt. GnRH-Agonisten führen anfangs zu einer Aktivierung der Hypophyse und Ausschüttung von LH und FSH. Nach ungefähr zwei Wochen kommt es dann durch eine verminderte Expression der Rezeptoren zu einem Abfall der Gonadotropine. Erst

dann beginnt die Stimulation mit FSH. Diese Variante setzt die Gabe des GnRH-Analogons im vorherigen Zyklus voraus und wird auch als langes GnRH-Agonistenprotokoll bezeichnet.

Im Gegensatz dazu führen GnRH-Antagonisten zu einer Besetzung des GnRH-Rezeptors und senken so rasch die Sekretion von LH und FSH. Sie werden ein paar Tage nach dem Beginn der FSH-Gabe verabreicht und senken so die Behandlungsdauer im Vergleich zum Agonistenprotokoll. Eine Lebendgeburt ist bei beiden Protokollen ähnlich wahrscheinlich. Jedoch besteht beim Antagonistenprotokoll die Möglichkeit mit einem GnRH-Analogon auszulösen, was die Wahrscheinlichkeit für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom stark reduziert (14). Aufgrund der ähnlichen Effektivität und der höheren Sicherheit des Antagonisten-Protokolls in der IVF/ICSI-Population sollte dieses dem Agonisten-Protokoll bei einem erhöhten Risiko für ein OHSS vorgezogen werden (16).

#### Induktion der finalen Eizellreifung

Da die physiologische LH-Ausschüttung im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation durch GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten unterdrückt wird, muss die finale Reifeteilung der Eizelle exogen ausgelöst werden. Zum einen kann das Strukturanalogon hCG als Ersatz für LH zur Induktion verwendet werden. Zum anderen führt die Gabe eines GnRH-Agonisten-Bolus zu einer körpereigenen LH-Ausschüttung. Letzteres ist nur bei Verwendung eines Antagonisten-Protokolls wirksam, da eine ausreichende Gonadotropinreserve vorausgesetzt wird (14). Zwischen Induktion und Eizell-Entnahme wird meistens ein Zeitintervall von 36 Stunden empfohlen (17).

#### **1.2.2 Follikelpunktion und Eizellentnahme**

Zur Eizellentnahme ist die transvaginale Follikelpunktion Standard. Unter Ultraschall-Führung werden dabei Eizellen über eine mit der Nadel verbundenen Absaugpumpe aspiriert (17). Die Führungslinie kann durch den Ultraschall stets kontrolliert werden, wodurch die Punktionsübersicht steigt, und das Verletzungsrisiko sinkt (15). Vor Beginn der Punktion soll ein Ultraschall zur

Abklärung der anatomischen Gegebenheiten erfolgen. Die Intervention selbst findet in Abhängigkeit von der Situation unter Sedierung oder Narkose statt. Die Ultraschallsonde soll an der Vaginalwand so positioniert werden, dass das Ovar direkt anliegt (17). In der Regel werden alle sonographisch erreichbaren Follikel punktiert (18). Um das Risiko für Komplikationen zu senken, soll eine Mehrfachpunktion der Ovarialrinde so gut wie möglich vermieden werden, indem die Nadel im Ovar gehalten wird und so alle erreichbaren Follikel entleert werden. Der Kollaps des Follikels sollte visuell dargestellt werden, um sicherzustellen, dass der Kumulus-Oozyten-Komplex vollständig aspiriert wurde (17). Ist die Ovulation bereits erfolgt, kann man probieren, Eizellen aus dem Douglas-Raum zu aspirieren (18). Nach der Intervention sollte auf vaginale Blutungen geachtet werden. Intraabdominelle Blutungen können vorkommen, wobei Komplikationen insgesamt selten sind (17).

### **1.2.3 Spermengewinnung und -aufbereitung**

Zur Aufbereitung des Ejakulats stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die alle eine Gewinnung einer erhöhten Konzentration an motilen und normal geformten Spermien zum Ziel haben. Beim Swim-up-Verfahren wird das Ejakulat zunächst zentrifugiert, das Pellet anschließend mit Kulturmedium überschichtet, wobei motile Spermien aktiv in den Überstand aufsteigen (19). Finden sich keine Spermien im Ejakulat, kann versucht werden, diese über eine MESA oder TESE zu gewinnen. Bei der mikrochirurgischen epididymalen Spermienaspiration (MESA) werden die Spermien aus dem Nebenhoden aspiriert und die Suspension dann aufbereitet. Die testikuläre Spermienextraktion (TESE) beruht auf Extraktion der Spermatozoen aus den Samenkanälchen eines vorher biopsierten Gewebstückes des Hodens. Diese stehen dann für eine ICSI zur Verfügung (19).

### **1.2.4 In-vitro-Fertilisation**

Mit IVF bezeichnet man die extrakorporale Befruchtung von Eizellen (15). Die In-vitro-Fertilisation im engeren Sinn bezeichnet die konventionelle In-vitro-Insemination, während die intrazytoplasmatische Spermieninjektion eine

eigenständige Methode der assistierten Reproduktion darstellt (11). Im Folgenden wird die Insemination genauer beschrieben.

Nach der Punktion werden aus der Follikelflüssigkeit steril die Kumulus-Oozyten-Komplexe (COC) gewonnen. Diese bestehen aus der Eizelle und den umgebenden Granulosazellen (15). Ob eine konventionelle Befruchtung möglich ist oder eine ICSI zu bevorzugen wäre, hängt von der Spermienqualität ab. Beim konventionellen Ansatz werden die COC in einem Kulturschälchen mit den Spermien zusammengebracht. Je nach Anzahl der COC braucht man eine unterschiedliche Menge an Spermien. Es folgt die Inkubation der zusammengebrachten COC und Spermien über Nacht (19). Bei erfolgreichem Beginn des Befruchtungsprozesses sind am Folgetag die Vorkerne zu sehen. Im optimalen Fall finden sich aneinandergelagerte Vorkerne mit an der Berührungsstelle aufgereihten Nukleoli bei homogenem Zytoplasma (15). Bei ausbleibender Befruchtung kann auch eine längere Inkubationsdauer oder erhöhte Spermienkonzentration nicht weiterhelfen. Stattdessen ist nach gescheitertem konventionellem Vorgehen auf eine ICSI umzusteigen (19).

### **1.2.5 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion**

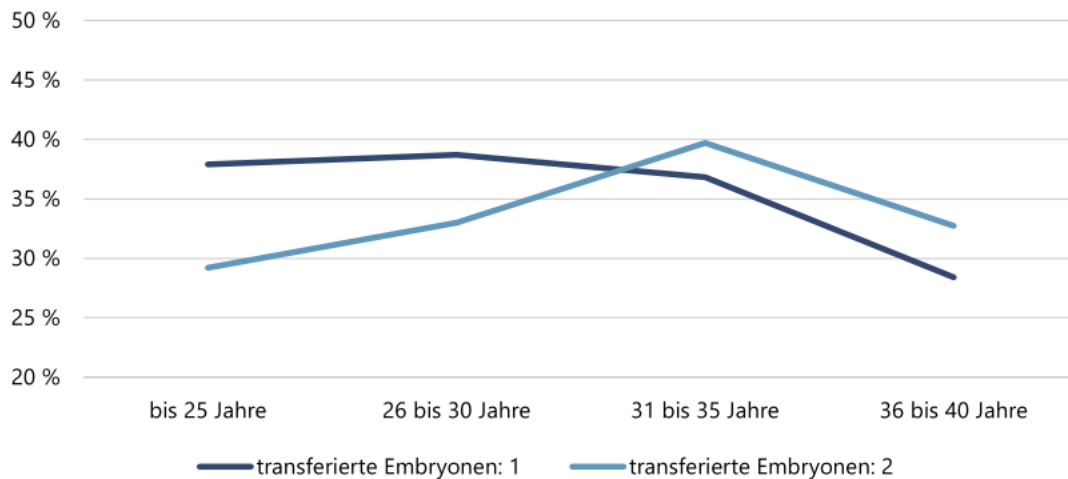
Unter ICSI versteht man die Injektion einer einzelnen Spermatozoe in das Zytoplasma der Eizelle (11). Dafür muss die Eizelle zuerst bezüglich ihrer Reife beurteilt werden. Ein sichtbarer Polkörper spricht für einen erfolgten Eintritt in die Metaphase II und somit für die Kernreife (15). Zur Beurteilung der Reife muss die Eizelle jedoch zuerst von den umgebenden Kumuluszellen befreit werden. Diese sogenannte Denudation erfolgt durch Inkubation mit dem Enzym Hyaluronidase und darauffolgender mechanischer Präparation. Nach Aufbereitung des Ejakulats können in der Regel zumindest vereinzelt motile Spermien identifiziert werden. Liegen nur immotile Spermien vor, versucht man mittels verschiedener Testverfahren die Vitalität und damit Befruchtungsfähigkeit zu beurteilen. Bei gegebener Motilität muss das Spermium eingefangen und immobilisiert werden. Letzteres kann durch unterschiedliche Methoden, darunter mechanischer Manipulation der Geißel, erfolgen (19). Für

die ICSI wird das ausgewählte Spermium in eine Injektionspipette aufgezogen und die Eizelle durch eine Haltepipette fixiert (15). Bei der Injektion wird die Eizellmembran behutsam eingedrückt und nach Durchbrechen dieser ein wenig Eizellplasma aspiriert, um eine Platzierung des Spermiums in der Eizelle zu garantieren (19). Das weitere Vorgehen erfolgt wie bei der klassischen IVF bzw. Insemination. Da durch die ICSI mechanische Hindernisse für das Spermium wegfallen, treten die Vorkerne jedoch 4 bis 6 Stunden früher auf (15).

### **1.2.6 Embryonentransfer und Kryokonservierung**

In der Regel werden Embryonen im Blastozysten-Stadium in die Gebärmutterhöhle überführt. Um einen reibungslosen Embryotransfer zu ermöglichen, empfiehlt es sich, die anatomischen Gegebenheiten zu kennen und relevante Anomalien, wie etwa eine Zervikalkanalstenose, vorher zu sanieren. Der Transfer kann mit oder ohne transabdominaler Ultraschallkontrolle erfolgen. Dabei werden die Embryonen mittels eines Katheters wenige Millimeter bis Zentimeter unter dem Fundus uteri positioniert, wobei dieser dabei nicht berührt werden sollte. Finden sich keine zurückgebliebenen Embryonen im Katheter, so kann der Eingriff beendet werden (20).

Einen Überblick über die Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryonen in Österreich im Jahr 2024 bietet das IVF-Register. Während bis zu einem Alter von 30 Jahren der Transfer von einem einzelnen Embryo verglichen mit zwei Embryonen zu einer höheren Schwangerschaftsrate führte, verhielt sich dies in der Altersgruppe von 31 bis 40 Jahren genau umgekehrt, wie in Abbildung 2 ersichtlich (1). Um die Wahrscheinlichkeit für eine Mehrlingsschwangerschaft und den damit einhergehenden Komplikationen zu reduzieren, wird generell der Transfer von einem einzelnen Embryo empfohlen (21).



**Abbildung 2: Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von Alter und Anzahl der transferierten Embryonen**

Quelle: GÖG, IVF-Register 2024 (1)

Bei der Kryokonservierung werden Zellen bei  $-196^{\circ}\text{C}$  gelagert, um physikalische und chemische Prozesse im Zellinneren weitgehend zum Stillstand zu bringen und die Zellen in einem funktionsfähigen Zustand zu konservieren. Die Bildung von Eiskristallen kann letal für die Zellen sein, weshalb verschiedene Protokolle bestehen, um diese zu verhindern. Beim traditionell langsamen Protokoll erfolgt der Temperaturabfall gemächlich, sodass es zu einer kontrollierten Dehydratation der Zellen kommt und die intrazelluläre Eiskristallbildung reduziert wird. Ein zu langsames Einfrieren kann jedoch auch zu Zellschäden führen. Hoch konzentrierte Kryokonservierungsmittel finden beim Vitrifikationsprotokoll Verwendung. Dabei wird die Viskosität beim Abkühlen erhöht und die Zellen ohne Eiskristallbildung in einen amorphen, glasähnlichen Zustand gebracht. Die Methoden finden bei der Konservierung von Eizellen, Vorkernstadien, Teilungsstadien und Blastozysten Anwendung (22). Bezüglich der kumulativen Lebendgeburtenrate zeigt sich bisher kein Unterschied zwischen dem konventionellen Transfer bei IVF/ICSI und der sogenannten ‚freeze-all strategy‘, bei welcher nur eingefrorene und wieder aufgetaute Embryonen verwendet werden (23).

## 1.3 Mütterliche Parameter

Zur Beurteilung der mütterlichen Gesundheit nach ART wurde eine Auswahl an möglichen Komplikationen während der Schwangerschaft getroffen und das Patientinnenkollektiv auf die Häufigkeit des Auftretens dieser untersucht.

Die Auswahl der erhobenen Krankheitsbilder und Komplikationen orientiert sich an der momentanen Studienlage. Die erhobenen Parameter werden im Folgenden vorgestellt und ihre Relevanz sowie Erfüllungskriterien genauer besprochen

### 1.3.1 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

Hypertensive Erkrankungen stellen mit 10% aller Schwangerschaften weltweit keine Seltenheit dar und nehmen starken Einfluss auf die mütterliche sowie fetale und neonatale Morbidität und Mortalität. Die Klassifikation erfolgt in Bezug auf das Gestationsalter bei Diagnose. Bei Vorhandsein einer Hypertonie vor der Schwangerschaft oder Auftreten vor der 20. Schwangerschaftswoche spricht man von präexistenter Hypertonie mit den Formen der primären und sekundären Hypertonie. Diese Formen persistieren häufig auch über die ersten 42 Tage postpartal hinaus und können auch mit Proteinurie assoziiert sein (24). Ab der 20. Schwangerschaftswoche wird bei pathologischen Blutdruckwerten ohne Präeklampsie-assoziierten Zuständen von Gestationshypertonie gesprochen. Normalisieren sich diese Werte bei wiederholten Messungen wird diese als transient bezeichnet (25). Während früher die Präeklampsie durch das Auftreten von Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche definiert war (26), stellt diese heute nur eines der möglichen Definitionskriterien dar, welches jedoch in 75% der Fälle zum Vorschein kommt. Gekennzeichnet ist die Präeklampsie durch die Kombination aus Gestationshypertonie und mindestens einem neu aufgetretenen Kriterium, welches neben Proteinurie noch Zeichen der mütterlichen Endorganschädigung und die uteroplazentare Dysfunktion umfasst. Auch die Entwicklung eines dieser Kriterien im Rahmen einer präexistenten Hypertonie ist möglich (25). Zusätzlich kann es zum Auftreten assoziierter Erkrankungen wie Eklampsie oder HELLP-Syndrom kommen. Ersteres tritt in etwa

0,05-0,1% aller Geburten auf und ist durch tonisch-klonische Krampfanfälle ohne neurologischen Auslöser gekennzeichnet. Währenddessen stellt das HELLP-Syndrom ein Akronym seiner Definitionskriterien, nämlich Hämolyse, Transaminasenerhöhung und Thrombozytopenie, dar und zeigt sich in 0,1-0,5% aller Geburten (27).

Als pathologisch werden Blutdruckwerte ab 140mmHg systolisch und/oder 90mmHg diastolisch bezeichnet, die sich aus dem Durchschnitt zumindest zweier Messungen ergeben. Steigen diese Werte über 160mmHg beziehungsweise 110mmHg respektiv, wird von schwerer Hypertonie gesprochen (25). Eine Unterscheidung in milde und schwere Präeklampsie ist nicht mehr üblich, sehr wohl jedoch die Unterteilung in early-onset und late-onset, wobei Ersteres bezüglich Wiederholungsrisiko eine ungünstigere Prognose aufweist (27).

### **1.3.2 Gestationsdiabetes mellitus**

Gestationsdiabetes mellitus ist gekennzeichnet durch die Erstdiagnose einer Glukosetoleranzstörung während einer bestehenden Schwangerschaft, die durch einen standardisierten oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) erhoben wurde. Davon zu unterscheiden ist ein manifester Diabetes mellitus, der erst in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. Standardgemäß wird der Test bei einem Gestationsalter von 24+0 bis 27+6 durchgeführt. Dabei wird nach einer zumindest achtstündigen Fastenperiode morgen der Nüchternblutzucker und folgend die Glukosewerte jeweils ein und zwei Stunden nach Trinken einer 75g-Glukoselösung ermittelt. Die Diagnose eines GDM erfolgt sobald einer der drei Werte pathologisch ausfällt. Dies ist bei 92 mg/dl, 180 mg/dl und 153 mg/dl respektiv der Fall. Ein Nüchternblutzucker ab 126 mg/dl mit ebenfalls pathologischer Kontrollmessung an einem anderen Tag oder ein 2-Stunden-Wert ab 200 mg/dl spricht für einen manifesten Diabetes mellitus. Bei auffälliger Risikokonstellation kann zur Evaluierung einer frühen Glukosetoleranzstörung oder eines präexistenten Diabetes mellitus die Bestimmung der Nüchternglukose oder des HbA1c vor Beginn der 25. Schwangerschaftswoche erfolgen.

Ein nicht therapierter GDM kann vielschichtige Konsequenzen für Mutter und Kind nach sich ziehen. Neben einer erhöhten Rate an hypertensiven

Erkrankungen, Frühgeburten, Schulterdystokien, hochgradigen Geburtsverletzungen, schweren postpartalen Blutungen und Depressionen bei der Mutter, zeigt auch das Kind nach der Geburt unterschiedlich stark ausgeprägte Auffälligkeiten, wie Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie oder respiratorische Anpassungsstörungen (28).

### **1.3.3 Plazenta praevia und postpartale Blutungen**

Die postpartale Hämorrhagie (PPH) tritt in 3-10% aller Entbindungen auf und ist für einen beträchtlichen Teil der maternalen Mortalität verantwortlich. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle findet sich ätiologisch eine Uterusatonie (29). Jedoch sollten auch andere auslösende Faktoren, wie traumatische Verletzungen, Gerinnungsstörungen und Komplikationen im Zusammenhang mit der Plazenta, nicht vernachlässigt werden. Die Definition der PPH wird international sehr unterschiedlich gehandhabt, wobei laut Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG ab einem Blutverlust über 500 ml nach vaginaler Geburt beziehungsweise 1000 ml nach Sectio caesarea die Diagnosekriterien erfüllt sind. Auch ohne sichtbaren Blutverlust muss bei entsprechender Klinik mit, unter anderem, Tachykardie, Hypotonie, kaltschweißiger blasser Haut und Bewusstseinsintrübung das Vorliegen einer PPH angenommen werden (30).

Die Plazenta praevia stellt nur einen der zahlreichen Risikofaktoren für eine PPH dar. Sie wird je nach Ausdehnung über den inneren Muttermund in Plazenta praevia totalis, parietalis und marginalis unterteilt. Ihr Auftreten wird bei Zustand nach IVF vermehrt beschrieben (30).

### **1.3.4 Fetale Wachstumsrestriktion und SGA**

Mit 5-10% aller Schwangerschaften stellt die fetale Wachstumsrestriktion, in Englisch ‚fetal-growth-restriction‘ oder FGR, keine Seltenheit dar und geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Sepsis und Atemnotsyndrom sind nur ein Auszug der Krankheitsbilder, für die sich das Risiko bei Vorliegen einer FGR erhöht (31). Der

Begriff SGA, Abkürzung für ‚small-for-gestational-age‘, wird für Neugeborene verwendet, deren Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile der entsprechenden Gestationswoche liegt (32). Ein Fetus kann ebenfalls als SGA-Fetus bezeichnet werden, wenn gewisse biometrische Daten wie Abdomenumfang oder das geschätzte fetale Gewicht unter diese Grenze fallen (33). Eine SGA-Situation muss jedoch nicht zwangsläufig mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion oder einem schlechteren perinatalen Outcome einhergehen, da es sich nicht selten um anlagebedingt kleine Feten handelt (31). Zugleich kann auch bei biometrischen Daten über der zehnten Perzentile eine fetale Wachstumsrestriktion vorliegen. Eine Beurteilung der utero- und fetoplazentaren Kreisläufe kann bei der Unterscheidung helfen. Die fetale Wachstumsrestriktion lässt sich nach Gestationsalter in zwei Phänotypen mit unterschiedlichen histopathologischen und sonographischen Befunden sowie klinischen Ausprägungen teilen. Das gewählte Cut-Off-Gestationsalter von 32+0 zur Unterscheidung der beiden Phänotypen findet dabei weitläufig Anwendung (33). Für beide Formen wird die Abwesenheit kongenitaler Anomalien vorausgesetzt und sie können bei Unterschreiten der dritten Perzentile für Abdomenumfang oder geschätztes Gewicht diagnostiziert werden. Die Diagnose der frühen fetalen Wachstumsrestriktion kann außerdem bei Absinken unter die zehnte Perzentile und zusätzlich einem PI-Wert der A. umbilicalis oder Aa. uterinae über der 95. Perzentile erfolgen. Ab einem Gestationsalter von 32+0 ist für die late-onset FGR auch eine Diagnose bei Vorliegen von zwei der drei folgenden Konstellationen möglich: Unterschreiten der zehnten Perzentile, nicht der Perzentile entsprechendes Wachstum mit einem Abfall über zwei Quartile, und ein PI-Wert der A. umbilicalis über der 95. Perzentil beziehungsweise ein zerebroplazentares Verhältnis unter der fünften Perzentile (31).

#### **1.4 Neonatale Parameter**

Komplikationen aufgrund von Frühgeburtlichkeit stellen die führende Ursache für die Mortalität von Kindern unter fünf Jahren dar (34). Während in Österreich die Rate an Frühgeburten zwischen 2010 und 2020 um etwa einen Prozentpunkt gesunken ist, blieb diese global gesehen ohne messbare Veränderung und liegt in

Europa im Schnitt bei etwas unter acht Prozent (35). Von einer Frühgeburt wird gesprochen, wenn die Entbindung vor einem Gestationsalter von 37+0 und somit vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche erfolgt (36). Die Morbidität und Mortalität ist dabei abhängig vom Grad der Frühgeburtlichkeit, wobei das Risiko mit zunehmenden Gestationsalter abnimmt (35). Die aktuelle Studienlage zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen assistierten Reproduktionstechniken und einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (4, 6, 7).

Im Hinblick auf diesen Zusammenhang wurde eine Reihe an Parametern als Repräsentanten der Morbidität gewählt und diese im Folgenden genauer behandelt.

#### **1.4.1 Probleme in der respiratorischen Adaptation**

Das Krankheitsbild des Respiratory Distress Syndroms (RDS) ist gekennzeichnet durch eine respiratorische Insuffizienz aufgrund eines Surfactantmangels und einer Unreife der Lungenstrukturen (37). Auch als Atemnotsyndrom des Frühgeborenen bezeichnet, betrifft es vor allem jene Neugeborene mit einem niedrigem Gestationsalter und nimmt in seiner Häufigkeit mit zunehmender Unreife der Kinder zu (38). Der gestörte Gasaustausch zeigt sich klinisch durch zunehmende Tachypnoe, Sauerstoffbedarf und sichtbare Atemanstrengung mit Nasenflügeln, interkostalen Einziehungen und expiratorischem Stöhnen. Die Diagnose stellt eine Zusammenschau aus Klinik, Blutgasanalyse und Bildgebung dar. Besonders bei Notwendigkeit einer längerfristigen maschinellen Beatmung stellt die bronchopulmonale Dysplasie eine mögliche Komplikation des Atemnotsyndroms dar. Die veränderte Lungenstruktur mit rarifiziertem Gefäßbett und überblähten sowie minderbelüfteten Abschnitten geht mit einem prolongiertem Sauerstoff- bzw. Beatmungsbedarf einher (39).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen vom RDS ist die transitorische Tachypnoe des Neugeborenen (TTN). Das Krankheitsbild tritt vorwiegend bei Termingeborenen und späten Frühgeborenen ab 34 Gestationswochen auf und ist geprägt durch eine selbstlimitierende Tachypnoe, die in der Regel innerhalb von 24 bis 72 Stunden rückläufig ist. Ursächlich ist eine inadäquate Resorption der

Lungenflüssigkeit, weshalb sie nach Kaiserschnitten aufgrund der raschen respiratorischen Adaptationsnotwendigkeit gehäuft auftritt (40).

#### **1.4.2 Bakterielle Infektionen**

Die Diagnose der neonatalen Sepsis stützt sich auf ein Zusammenspiel aus mikrobiologischen Kulturen, laborchemischen Entzündungsparametern und klinischen Zeichen beim Neugeborenen (41). Klinische Parameter, die den Verdacht auf eine Sepsis stellen lassen, inkludieren laut WHO unter anderem Trink- und Bewegungsunlust, eine erhöhte oder erniedrigte Körpertemperatur, Schläfrigkeit oder Bewusstlosigkeit, und Tachypnoe mit mehr als 60 Atemzügen pro Minute (42). Tritt die Symptomatik in den ersten 72 Lebensstunden auf, spricht man von einer Early-Onset-Sepsis. Bei einem Alter von über 3 Tagen oder einem Auftreten mehr als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme wird die Infektion als Late-Onset-Sepsis bezeichnet (41). Die Frühform ist assoziiert mit einer Erregerübertragung von der Mutter auf das Kind während der Geburt, während die späte Infektion durch Erreger aus der Umgebung bedingt ist (42). Besteht trotz erfolglosem Erregernachweis in der Blutkultur der klinische Verdacht auf eine Sepsis, wird auch von einer systemischen Entzündungsreaktion gesprochen (39).

Das Risiko für die Entwicklung einer neonatalen Sepsis steigt mit fallendem Gestationsalter. Im Falle von Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht wird die Häufigkeit für eine EOS mit 0,5-3,1% und für eine LOS mit 2-32% angegeben (41).

#### **1.4.3 Metabolische Störungen**

Der Neugeborenenikterus stellt häufig einen physiologischen Anstieg des unkonjugierten Bilirubins am zweiten bis siebten Lebenstag dar und ist bedingt durch eine verkürzte Lebensdauer fetaler Erythrozyten sowie eine noch unreife hepatische Konjugationskapazität. Nachdem ungebundenes, unkonjugiertes Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, können zu hohe Serumbilirubinwerte zu einem Kernikterus mit neurologischen Folgeschäden

führen. Aufgrund der niedrigeren Albuminwerte besteht für Frühgeborene ein besonderes Risiko. Behandelt wird der pathologische Ikterus in erster Linie mittels Phototherapie, wobei die Grenzen für die Therapieindikation sich in Abhängigkeit von Gestationsalter, postnatalem Alter und individuellen Risikofaktoren unterscheiden (43). Insgesamt tritt die Hyperbilirubinämie mit einer Häufigkeit von 60% bei Reifgeborenen und 80% bei Frühgeborenen auf, wobei ungefähr 10% der Neugeborenen eine ausgeprägte Form mit Therapienotwendigkeit entwickeln (44).

Bei der zweiten für diese Diplomarbeit relevanten metabolische Störung handelt es sich um die Hypoglykämie. Sowohl eine verminderte Glukosezufuhr als auch ein erhöhter Glukoseumsatz können beim Neugeborenen nicht selten zu einer Hypoglykämie führen. Diese kann asymptomatisch verlaufen oder je nach Ausprägung auch mit Unruhe, Krampfanfällen oder Hirnschäden einhergehen (39). Die Grenzwerte des normalen Blutzuckers variieren dabei stark zwischen den einzelnen Leitlinien. Die American Academy of Pediatrics definiert die neonatale Hypoglykämie über einen Plasmaglukose-Wert unter 47mg/dl, wobei je nach Lebensalter bei Werten zwischen 25 mg/dl (bis 4 Stunden nach der Geburt) und 45 mg/dl (ab 24 Stunden) Handlungsbedarf herrscht (45).

#### **1.4.4 Unreifebedingte Krankheitsbilder**

Bedingt wird die intraventrikuläre Hämorrhagie durch Schwankungen des zerebralen Blutflusses bei noch unreifer Vaskularisierung der Keimatrix und tritt besonders bei sehr unreifen Frühgeborenen vor der vollendeten 32. Gestationswoche auf. Die intraventrikuläre Hämorrhagie wird nach Papile in vier Schweregrade eingeteilt. Grad I beschreibt eine auf die Keimatrix begrenzte Blutung ohne Beteiligung des Ventrikelsystems. Bei Grad II liegt eine Einblutung in das Ventrikelsystem ohne begleitende Ventrikeldilatation vor. Grad III ist durch eine intraventrikuläre Blutung mit akuter Ventrikeldilatation gekennzeichnet. Bei Grad IV kommt es zusätzlich zu einer parenchymatösen Hirnblutung im Sinne eines periventrikulären hämorrhagischen Infarkts. Eine Schädigung der periventrikulären weißen Substanz kann unabhängig von einer

IVH auftreten und wird als periventrikuläre Leukomalazie bezeichnet (46). Während eine Assoziation mit neurologischen Folgeschäden, wie der Zerebralparese, und Entwicklungsstörungen bei den schwerwiegenden Formen der IVH und PVL bekannt ist, konnten für milde Formen der IVH (Grad I-II) nur ein gering erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsauffälligkeiten gezeigt werden (47). Neueste Meta-Analysen geben das Auftreten der IVH bei Frühgeborenen mit 33% für alle Formen und 10% für die schweren Formen an. Die Inzidenz nimmt dabei mit zunehmenden Gestationsalter ab (48).

Ein ähnlicher inverser Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Krankheitshäufigkeit kann auch für die Frühgeborenenretinopathie (ROP) beobachtet werden. Eine fluktuierende exogene Sauerstoffzufuhr beeinflusst die Ausprägung angiogenetischer Wachstumsfaktoren, welche wiederum das typische Bild mit initial einer Hemmung der physiologischen retinalen Gefäßentwicklung, gefolgt von einer hypoxieinduzierten überschießenden Neovaskularisation, prägt (49). Je nach Lokalisation und Ausprägung wird das Krankheitsbild in Zonen und fünf Schweregrade eingeteilt. Der Begriff der inkompletten Vaskularisierung in Kombination mit der betroffenen Zone sollte auch bei Abwesenheit typischer ROP-Läsionen verwendet werden (50).

## **1.5 Parameter der frühkindlichen Entwicklung**

Frühgeburtlichkeit, besonders im Falle von sehr geringem Gestationsalter und Geburtsgewicht, zeigt sich mit einer hohen Rate an Entwicklungsverzögerungen assoziiert (51, 52). Einer Meta-Analyse zufolge treten diese bei nahezu jedem sechsten sehr frühen Frühgeborenen bzw. jedem fünften Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auf, wobei vor allem milde motorische und kognitive Entwicklungsbeeinträchtigungen im Alter von zwei Jahren im Vordergrund stehen (51). Während diese beiden Risikofaktoren auch in Gruppen von Neugeborenen nach assistierter Reproduktion bestätigt werden konnten (8), ist ein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen ART und neurologischer Entwicklung durch die geringe Studienlage limitiert, wobei von einem vergleichbaren neurologischen Outcome mit Kindern nach Spontankonzeption ausgegangen wird (8-10).

Zur Beurteilung der Entwicklung in dieser Arbeit sind die zwei folgenden klinischen Tools von besonderer Relevanz: General Movement Assessment und Bayley Scales of Infant and Toddler Development.

### 1.5.1 General Movement Assessment

Der Begriff 'General Movements' bezieht sich auf eine Reihe spontaner, komplexer Bewegungsmuster, die bis zwanzig Wochen postnatal prädominant vorliegen und bereits ab der 8. Schwangerschaftswoche pränatal beobachtet werden können. Bis zum Ende der Frühgeburtlichkeit zeigen sich General Movements als den gesamten Körper einbeziehende Bewegungen von Rumpf, Nacken und Extremitäten mit flüssigem und variablem Bewegungskarakter. Ab dem Geburtstermin bis etwa acht Wochen postpartal sind sie durch ein elliptisches Bewegungsmuster mit niedriger bis mittlerer Amplitude und Geschwindigkeit gekennzeichnet und werden als 'Writhing Movements' bezeichnet. Im Falle neurologischer Beeinträchtigung kann es auch zum Auftreten von abnormalen Mustern kommen, die in 'poor repertoire', 'cramped-synchronized' und 'chaotic' eingeteilt werden. Erstere präsentieren sich durch monotone Sequenzen und ohne die Komplexität der normalen General Movements. Sowohl bei den cramped-synchronized als auch den chaotic General Movements fehlt der flüssige Ablauf, wobei erstere durch ein starres Bild mit synchroner Kontraktion und Relaxation der Stamm- und Extremitätenmuskulatur gekennzeichnet sind und letztere abrupte Bewegungsabläufe mit hoher Amplitude zeigen.

Im korrigierten Alter von 6 bis 20 Wochen kommt es zum Auftreten der Fidgety Movements. Diese zeigen sich kontinuierlich als niedrig-amplitudige kreisförmige Bewegung mit variabler Akzeleration beim wachen, unkonzentrierten Säugling. Nicht normal sind in diesem Stadium die Abwesenheit der Fidgety Movements oder solche mit deutlich überschießender Amplitude oder Geschwindigkeit. Zwischen 12 und 15 Wochen zeigt sich eine beginnende Willkürmotorik, die die General Movements zunehmend verdrängt (53).

Die standardisierte Beurteilung erfolgt mittels einer drei- bis fünf-minütigen Videoaufnahme des sich in Rückenlage befindlichen, ruhigen Säuglings. Während

ein PR-Ergebnis und abnorme Fidgety Movements mit milden neurologischen Defiziten assoziiert sind, stellen CS-Formen und das Fehlen der FMs zuverlässige Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer Zerebralparese dar (54). Die GM-Analyse besitzt besonders für das Auftreten von milden bis moderate Entwicklungsstörungen im Alter von zwei Jahren eine sehr gute Vorhersagekraft, wobei diese sich im Zeitraum der Fidgety Movements am akkuratesten zeigt (52).

### **1.5.2 Bayley Scales of Infant and Toddler Development**

Die Bayley Scales of Infant and Toddler Development, in Kurzform häufig als BSID bezeichnet, stellt eine der am häufigsten verwendeten klinischen Tools zur Abschätzung von Entwicklungsstörungen im frühen Kindesalter dar und steht seit 2019 in der vierten überarbeiteten Version zur Verfügung (55). Mit der Einführung der dritten Edition im Jahr 2006 erfolgte die Trennung von kognitivem und sprachlichem Bereich (56), sodass der Test nun die Beurteilung in insgesamt fünf Domänen im Alter von 1 bis 42 Monaten ermöglicht. Dies wurde auch für die vierte Fassung beibehalten, verkürzte Testzeit bei verbesserter Anwenderfreundlichkeit und aktualisierten Normdaten aufweist (55).

Während Informationen zur sozial-emotionalen Entwicklung und dem adaptiven Verhalten mittels Fragebögen an die Betreuungspersonen ermittelt werden können, stehen für die kognitive, motorische und sprachliche Domäne standardisierte Testmöglichkeiten mit Untertests in den Bereichen Grob- und Feinmotorik sowie rezeptive und expressive Sprachentwicklung zur Verfügung. Die Tests bestehen aus Listen an zu bearbeitenden Aufgaben, auch Items genannt, die vom Schwierigkeitsgrad zunehmen und die regulären Entwicklungsstufen widerspiegeln sollen. Je nach Alter kann von einem unterschiedlichen Startpunkt ausgegangen und bei Frühgeborenen auch das korrigierte Alter berücksichtigt werden. Können die ersten drei Aufgaben eines Tests nicht erfüllt werden, wird der Startpunkt der vorangegangenen Altersgruppe gewählt. Die Bearbeitung der Items erfolgt bis zum Erreichen eines definierten Abbruchkriteriums, welches je nach Subtest durch eine festgelegte Anzahl nicht erfolgreich bearbeiteter Items bestimmt ist. Beurteilt werden die

erreichten Punkte anhand von normierten Scores, die auf populationsbasierten Referenzdaten beruhen (57).

Nach Einführung der dritten Edition der BSID zeigten sich die Testwerte im kognitiven Bereich im Vergleich zum BSID-II erhöht, weshalb eine Unterrepräsentation von Entwicklungsstörungen befürchtet wurde (56, 58). Neue Vergleiche mit den 2014 eingeführten deutschen Normwerten sprechen jedoch für eine ausreichende Identifikation im Falle von Frühgeborenen mit Interventionsnotwendigkeit und stellen eine geeignete Alternative zum BSID-II dar, solange keine validierten deutschsprachigen Referenznormen für die Bayley-IV verfügbar sind (58).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und -population

Für diese Diplomarbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse der nach assistierter Reproduktion im Sinne von IVF oder ICSI erfolgten Geburten an der Universitätsklinik Graz im Zeitraum von Jänner 2013 bis Dezember 2023 durchgeführt, mit dem Ziel der Darstellung des gesundheitlichen Outcomes von Müttern und Kindern. Um eine möglichst große Studienpopulation für das Entwicklungsergebnis der Kinder nach 2 Jahren zu erhalten, wurde der Fokus auf ein Patient\*innenkollektiv gelegt, bei dem aufgrund von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht routinemäßig eine entwicklungsneurologische Nachsorge einschließlich Bayley-Testung erfolgt. Die Einschlusskriterien lauteten daher wie folgt:

- Schwangerschaft nach ART-Behandlung im Sinne von IVF oder ICSI mit zumindest einer Lebendgeburt bzw. Überleben eines Kindes über die Perinatalperiode hinaus
- Frühgeburt, bei welcher im Falle von Mehrlingen zumindest eines der Kinder ein Geburtsgewicht unter 1800g aufweist
- Betreuung und Entbindung an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz.
- Weiterbetreuung der Kinder über die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Dies inkludiert Neugeborenenuntersuchungen, postnatale stationäre Aufenthalte und/oder Entwicklungskontrollen.

Schwangere, die zeitweise an anderen Zentren betreut wurden oder entbunden haben, sowie Kinder, die in der Perinatalperiode verstorben sind, wurden exkludiert.

Für die kindliche Studienpopulation erfolgte eine dem Gestationsalter entsprechende Unterteilung in drei Subgruppen. Die für die Unterteilung gewählten Intervalle des Gestationsalter lauten wie folgt: 23+0-27+6, 28+0-31+6 und 32+0-36+6.

Um die Ergebnisse der Bayley-Testungen in Bezug zu setzen, wurde zusätzlich eine Vergleichspopulation mit Frühgeborenen nach Spontankonzeption erstellt. Das Matching erfolgte im Verhältnis 1:1 als exaktes Matching für kategoriale Variablen (Geschlecht) und als intervallbasiertes Matching für Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsjahr.

## 2.2 Datenerhebung

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums (EK-Nummer 36-175 ex 23/24) durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 15.03.2024 konnte mit der Datenerhebung begonnen werden. Für diese herangezogen wurden die elektronischen Informationssysteme ‚openMEDOCS‘ und ‚Pia ViewPoint‘ sowie die auf der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde aufbewahrten Testbögen der Bayley-Diagnostik. Grundlage für die Datenanalyse stellt ein mir zur Verfügung gestelltes Verzeichnis aller Geburten nach IVF oder ICSI im betroffenen Zeitraum dar. Nach weiterer Filterung bezüglich der Einschlusskriterien konnten die relevanten Datensätze erhoben und in anonymisierter Form mit fortlaufender Identifikationsnummer in eine kennwortgeschützte Excel-Tabelle übernommen werden. Die Datenerhebung erfolgte von April 2024 bis September 2024. Entwicklungsdaten und Bayley-Testergebnisse, die erst nach Stellung des Ethikantrages vorhanden waren, wurden nicht erhoben.

Alle zu erhebenden Parameter wurden im Vorhinein mit meiner Betreuerin abgesprochen und bestehen aus metrischen Daten sowie Häufigkeitsdaten. Letztere wurden gewertet, sobald deren Auftreten in ‚Pia ViewPoint‘ dokumentiert wurde oder sich in ‚openMEDOCS‘ eine codierte Diagnose/Leistung oder ein eindeutiger Hinweis im Fließtext des Entlassungsbriefes fand. Für die Kategorie Infektionen wurde zwischen bakterieller Infektion und Early-Onset-Sepsis anhand der Dauer der Antibiotikatherapie unterschieden. Eine antibiotische Therapie für 5 Tage wurde als bakterielle Infektion und eine Therapiedauer über 7 Tage als EOS gewertet. Der Parameter ‚CPAP‘ wurde ab einer über die initiale postnatale Adaptationsphase hinaus notwendigen CPAP-

Therapie auf der neonatologischen Station gezählt. Widersprüchliche oder unklare Angaben wurden ausgeschlossen und in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Zur Beurteilung des langfristigen neuroentwicklungsbezogenen Outcomes der kindlichen Studienpopulation wurde die Analyse der General Movements als einer der erhobenen Parameter herangezogen. Routinemäßig wurde im Zeitraum der Datenerhebung bei allen Frühgeborenen < 32 Gestationswochen und allen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g zwei General Movement Assessments durchgeführt, eines zwischen dem postmenstruellen Alter von 35 Wochen bzw. dem errechneten Gestationstermin und eines weiteren im korrigierten Alter von 3-4 Monaten

Zur Beurteilung der Entwicklung im Alter von einem Jahr wurden die Entwicklungskontrollen im korrigierten Alter von 12 Monaten herangezogen. Zu beachten ist, dass auch Kontrollen bis zu einem korrigierten Alter von 15 Monaten gewertet wurden. Neben einer neuerlichen Messung der Körpermaße umfasste diese Datenerhebung zusätzlich eine Beurteilung der bisherigen Entwicklung. Für die folgende Statistik wurde die erhobenen codierten Entwicklungsdiagnosen unterschieden in die Kategorien ‚altersgemäße Entwicklung‘ für alle gleichnamigen Codierungen und ‚Entwicklungsrückstand‘ für alle übrigen Diagnosen.

Die ausgewerteten Bayley-Testungen wurden im korrigierten Alter von 2 Jahren durchgeführt und die Skalen- und Prozentwerte den Testbögen entnommen. Ein Skalenwert von 100 und Prozentwert von 50 wurden dabei als Maß einer durchschnittlichen Entwicklung gewertet. Zu besserer Übersicht von Testergebnissen, welche unterhalb dieses Durchschnittes lagen, wurden zudem die Anteile an Resultaten mit Skalenwerten für die Intervalle 75-84 und <75 erhoben.

Die Erhebung der Daten erfolgte an zugangsgeschützten Computern der neonatologischen Abteilung des Klinikums für Gynäkologie und Geburtshilfe und des Klinikums für Kinder und Jugendheilkunde und war für den gesamten

Zeitraum ausschließlich für an dieser Diplomarbeit beteiligten Personen zugänglich.

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Excel als deskriptive Statistik ausgewertet. Für numerische Daten wurden dabei der Median sowie das zweite und dritte Quartil berechnet. Ordinale und nominale Daten liegen als absolute und relative Häufigkeiten vor. Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse in Tabellen und Graphen dargestellt.

Die Resultate wurden zum Teil mit der bestehenden Literatur verglichen. Um einen besseren Bezug herstellen zu können, erfolgte die Auswertung bestimmter Datensätze in Untergruppen, die durch das Gestationsalter definiert wurden.

Für die beiden Bayley-Gruppen wurde ergänzend zur deskriptiven Statistik ein Gruppenvergleich mittels geeigneter nichtparametrischer statistischer Tests durchgeführt, da aufgrund der Stichprobengröße und der Verteilung der Daten keine Normalverteilung angenommen wurde. Die Erstellung dieser Statistik erfolgte mithilfe des Programms SPSS.

### **2.4 Literaturrecherche**

Zur Darstellung der Grundlagen von assistierten Reproduktionstechniken und den für diese Arbeit relevanten Krankheitsbildern wurde hauptsächlich Fachliteratur verwendet, die durch die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zugänglich war. Um möglichst aktuelle Definitionen zu gewährleisten und die Relevanz der erhobenen Parameter hervorzuheben wurde dieser durch eine Literaturrecherche mittels PubMed durchgeführt, ergänzt durch eine orientierende Recherche mittels Google Scholar. Gefiltert wurde dabei nach freier Zugänglichkeit, Publikationsdatum (nicht älter als 10 Jahren) und Texttyp (Review, Systematic Review und Meta-Analysen). Ausgenommen von diesen

Kriterien wurden vereinzelt Publikationen, die sich für die Etablierung der Grundlagen essenziell erwiesen und deren Inhalt nicht durch aktuellere Arbeiten zufriedenstellend erfasst werden konnte.

Die Verwaltung und das Zitieren der Referenzen erfolgte über das Literaturverwaltungsprogramm EndNote, für welches die Lizenz über meine Zugangsdaten der Medizinischen Universität Graz erworben worden war.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patient\*innenkollektiv

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden die Daten von insgesamt 96 Geburten nach assistierter Reproduktion in den Jahren 2013 bis 2023 erhoben und ausgewertet. Abbildung 3 stellt ein Flussdiagramm mit der detaillierten Erhebung der Studienpopulation dar. Um eine möglichst hohe Anzahl an durchgeführten Bayley-Testungen bei zugleich im Rahmen dieser Arbeit realisierbarer Studiengröße zu gewährleisten, wurden die Geburteneinträge des angegebenen Zeitraumes entsprechend gefiltert. Dies ergab nach dem Entfernen von Duplikaten 121 Frühgeburten, bei denen zumindest eines der Kinder ein Gewicht unter 1800g aufwies. Alle 121 Einträge wurden auf die Einschlusskriterien untersucht, wodurch sich schließlich ein Studienkollektiv von 252 Patient\*innen, davon 96 Mütter mit insgesamt 156 Kindern, ergab. Die Ausschlussgründe der restlichen Einträge sind Abbildung 3 zu entnehmen.

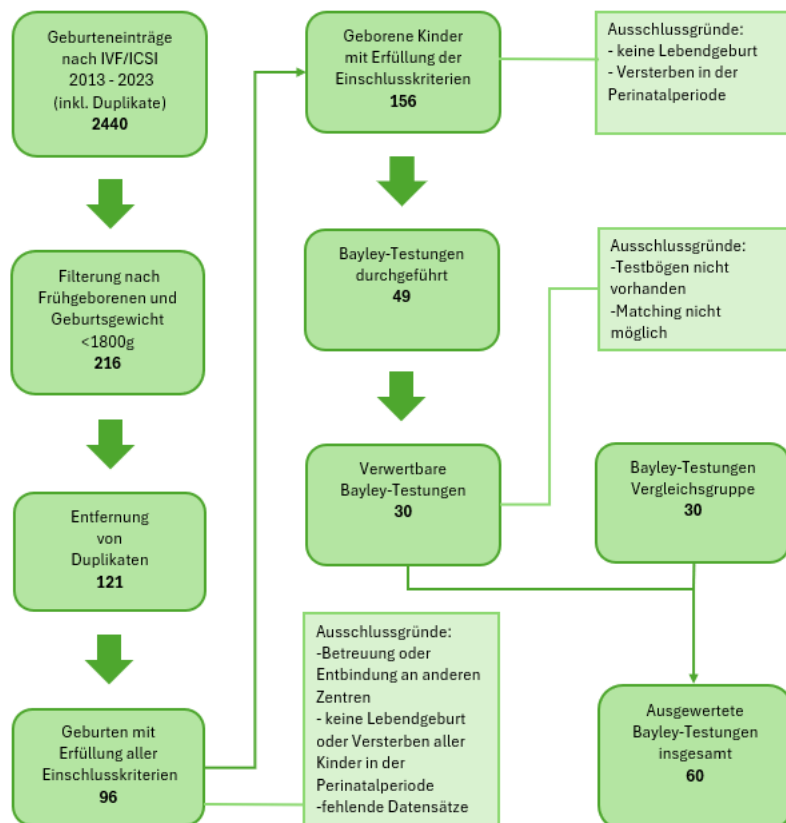


Abbildung 3: Flussdiagramm des Studienkollektivs

Für die Evaluierung der kindlichen Entwicklung konnten 49 Fälle mit durchgeführten Bayley-Testungen erhoben werden. In 19 dieser Fälle war entweder der originale Bayley-Testbogen nicht mehr auffindbar oder eine eindeutige Zuordnung zu einer Vergleichsgruppe anhand der definierten Matching-Kriterien nicht möglich. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten schließlich die Bayley-Testergebnisse von insgesamt 60 Kindern in die Analyse eingeschlossen werden. Die zugrunde liegenden Matching-Kriterien sowie deren Erfüllung und Variabilität sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Kriterien für das Matching der Bayley-Gruppen

Kriterien	Bedingung für Erfüllung	Mittelwert	Median (1.- 3.Quartil)
Geschlecht	Übereinstimmung		
Gestationsalter	Differenz <14 Tage	2,87	2 (1-4)
Einlings- /Mehrlingsstatus	Übereinstimmung		
Chorionizität	Übereinstimmung		
Geburtsgewicht	Differenz <300g	129,97	148 (55-202,25)
Geburtsjahr	Differenz <6 Jahre	2,6	2 (2-3)

Statistische Kenngrößen für die Kategorien Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsjahr respektiv in Differenz von Tagen, Gramm oder Jahren angegeben.

## 3.2 Mütterliches Outcome

### 3.2.1 Allgemeine Daten zu Schwangerschaften und anthropometrische Daten

Von den 96 Geburten wurde in 33 Fällen eine In-vitro-Fertilisation mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) und in 63 Fällen eine konventionelle In-vitro-Fertilisation (IVF) durchgeführt. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen stellte dies die erste Schwangerschaft dar. In etwas mehr als einem Viertel beziehungsweise einem Achtel der Fälle handelte es sich respektiv um die zweite beziehungsweise dritte Gravidität. Fünf der Patientinnen befanden sich in ihrer vierten Schwangerschaft und nur eine Person zeigte sich durch die assistierte Reproduktion zum fünften Mal schwanger.

Ein ähnliches Muster ergab sich im Hinblick auf die Parität. Hier handelte es sich in über dreiviertel der Fälle um die Geburt des ersten Kindes oder im Falle von

Mehrlingen keine vorangegangene Lebendgeburt. Neunzehn Frauen hatten davor schon eine weitere Geburt erlebt und in vier Fällen stellte dies die dritte Parität dar. In knapp über der Hälfte der Fälle (n=49) handelte es sich um eine Zwillingsschwangerschaft, gefolgt von 37 Einlingsschwangerschaften. Deutlich weniger Patientinnen, insgesamt nur 10, erwarteten Drillinge.

Für die Mehrlingsschwangerschaften wurde zusätzlich die Chorionizität erhoben. Im Falle der Zwillinge zeigten sich 36 dichoriale und 13 monochoriale Schwangerschaften. Bei den Drillingen wiesen drei Fälle eine eigene Plazenta für jeden Fetus auf, in sechs Fällen zeigte sich eine dichoriale Konstellation und in einer Schwangerschaft teilten sich die Drillinge eine gemeinsame Plazenta. Die genauen Häufigkeitsangaben können Tabelle 2 entnommen werden.

**Tabelle 2: Schwangerschaftsdaten**

Mütter_gesamt (n=96)	Häufigkeit
<b>Art der assistierten Reproduktion</b>	
ICSI	33 (34)
IVF	63 (66)
<b>Gravidität</b>	
1	50 (52)
2	27 (28)
3	13 (14)
4	5 (5)
5	1 (1)
<b>Parität</b>	
1	73 (76)
2	19 (20)
3	4 (4)
<b>Anzahl Feten pro SS</b>	
Einling	37 (39)
Zwillinge	49 (51)
Drillinge	10 (10)
<b>Chorionizität</b>	
MCDa	13 (14)
DCDA	36 (38)
MCTA	1 (1)
DCTA	6 (6)
TCTA	3 (3)

Angabe der Daten als Anzahl (Prozent).

Zusätzlich zur Kategorisierung der Schwangerschaften, wurden auch die anthropometrischen Daten der Patientinnen erhoben und in Tabelle 3 zusammengefasst. Das mediane Alter bei Entbindung betrug 35 Jahre, wobei die mittleren fünfzig Prozent der Gebärenden zwischen 31 und 39 Jahre alt waren. Bei einer medianen Körpergröße von 165 cm und Gewicht vor der Schwangerschaft von 66,5 kg ergab sich ein medianer prägravidier Body-Mass-Index von 24,3. Zum Zeitpunkt der Entbindung lag das mediane Gewicht bei 78 kg, entsprechend einem medianen BMI von 28. Die Erhebung der oGTT-Ergebnisse zeigte mediane Werte von 81 mg/dl, 139 mg/dl und 113 mg/dl für die Testungen bei Nüchternheit, nach einer und nach zwei Stunden. Die Grenzen für pathologisch zu wertende Testergebnisse liegen entsprechend bei 92 mg/dl, 180 mg/dl und 153 mg/dl (28).

**Tabelle 3: Anthropometrie**

<b>Anthropometrische Daten der Mütter</b>	
Alter bei Entbindung	35 (31-39)
Größe in cm	165,00 (160,50-170,00)
Gewicht vor SS in kg	66,50 (57,25-78,00)
BMI vor SS	24,30 (20,67-28,35)
Gewicht bei Entbindung in kg	78,00 (66,58-88,63)
BMI bei Entbindung	28,07 (24,89-31,86)
<b>oGTT-Ergebnisse in mg/dl</b>	
Nüchtern	81,00 (77,00-87,00)
1h	139,00 (120,75-159,25)
2h	113,00 (96,50-138,50)

Angabe der Daten als Median (1.Quartil - 3.Quartil).

### 3.2.2 Vorerkrankungen und aufgetretene Komplikationen

Abbildung 4 stellt eine graphische Darstellung der im Informationssystem ‚Pia ViewPoint‘ erfassten relevanten Vorerkrankungen dar. Nikotin-Konsum während der Schwangerschaft wurde ebenfalls in dieser Kategorie erfasst und betraf 3 der 96 Patientinnen. Mit 10 Fällen konnten Endometriose als häufigste Erkrankung erhoben werden, gefolgt von Hypertonie (n=8) und dem polyzystischen

Ovarsyndrom (n=5). Ein präexistenter Diabetes war lediglich bei einer Patientin bekannt.

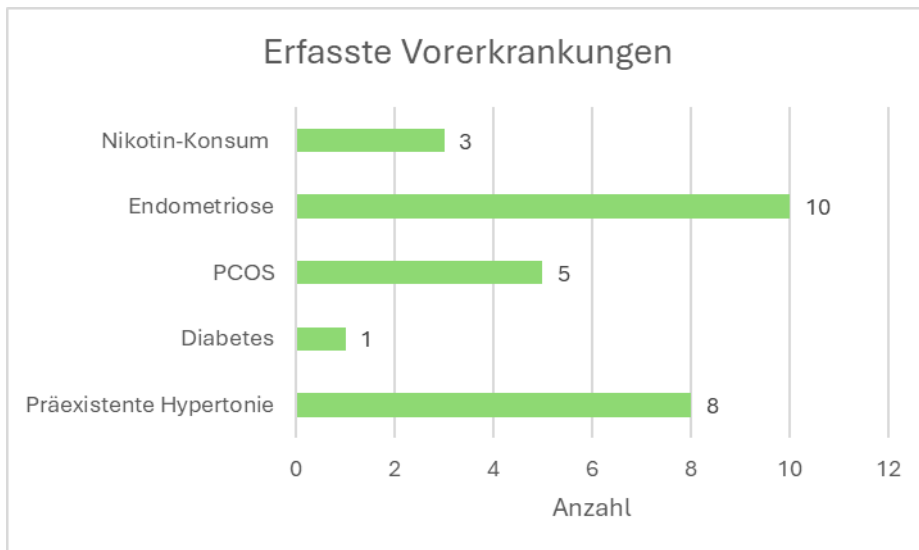


Abbildung 4: In ‚Pia ViewPoint‘ erfasste Vorerkrankungen

Zur Beurteilung des mütterlichen Outcomes nach ART-Behandlungen wurde das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen erhoben und in Abbildung 5 veranschaulicht. Die Liste orientiert sich an den in vorangegangenen Kapiteln besprochenen, im Zusammenhang mit ART besonders relevanten Parametern und wurde mit weiteren gängigen Komplikationen vervollständigt.

Demzufolge stellte die häufigste Komplikation mit 42% der Schwangerschaften die intrauterine Wachstumsrestriktion dar. Ähnlich häufig zeigte sich eine vorzeitige Wehentätigkeit (39%) gefolgt von dem vorzeitigen Blasensprung (30%). Ebenfalls bei 30% liegt die Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wobei die einzelnen Häufigkeiten mit 1% für die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, 22% für die Präeklampsie und 7% für das HELLP-Syndrom anzugeben sind.

Ein Gestationsdiabetes wurde in 18% der Patientinnen diagnostiziert. Mit der gleichen Häufigkeit kam es auch zum Auftreten von verstärkten intrapartalen oder postpartalen Blutungen. Damit assoziierte Krankheitsbilder wie Plazenta praevia (5%) oder Plazentalösungsstörungen (2%) traten deutlich seltener auf.

Poly- beziehungsweise Oligohydramnion konnten je in 24% und 17% der Fälle beobachtet werden. Ein Amnioninfektionssyndrom wurde in 7% der Schwangerschaften festgestellt.

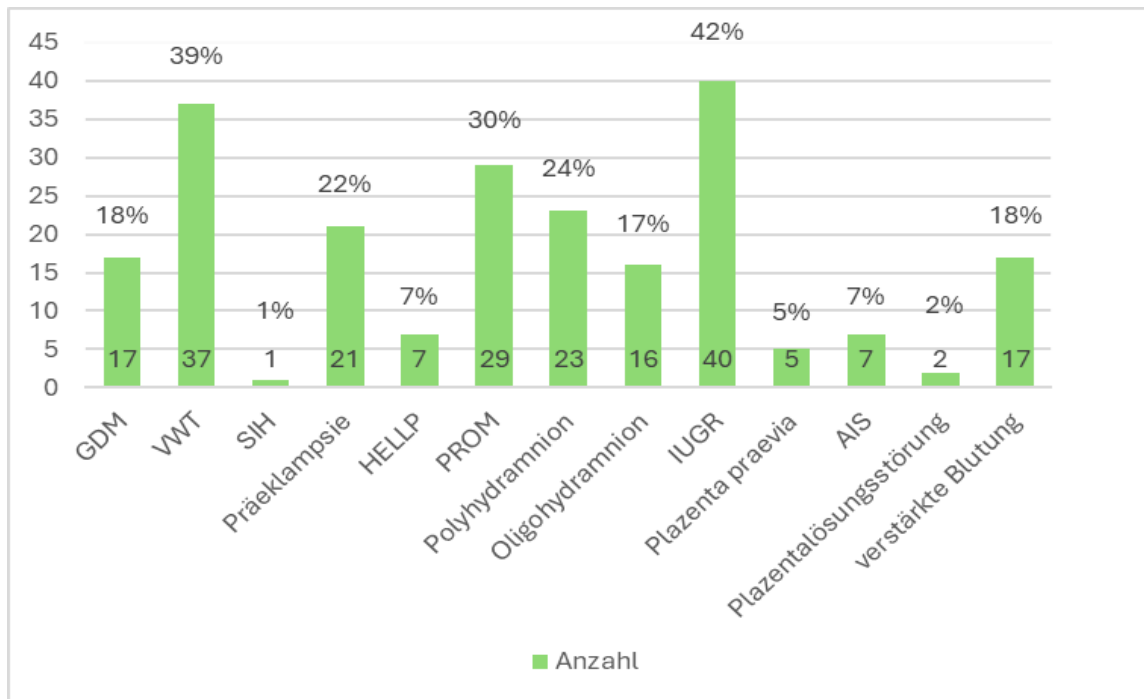


Abbildung 5: Aufgetretene Komplikationen während der Schwangerschaft

### 3.3 Neonatales Outcome

#### 3.3.1 Allgemeine Daten und Verteilung nach Gestationsalter

Von den 156 Kindern, die im Rahmen einer dieser 96 Schwangerschaften nach ART-Behandlung geboren worden waren, zeigten sich 85 dem männlichen und 71 dem weiblichen Geschlecht zugehörig. Dies entspricht einer Verteilung von 54 zu 46 Prozent.

In Konkordanz mit den mütterlichen Daten wurden 37 (24%) dieser Kinder im Rahmen einer Einlingsschwangerschaft geboren. Nachdem die Daten von verstorbenen Kindern nicht berücksichtigt wurden, ergeben sich für die Mehrlingsschwangerschaft Unterschiede im Vergleich mit den mütterlichen

Daten. Von den 49 Zwillingschwangerschaften wurden 94 Neugeborene in die Studienpopulation aufgenommen. Für Drillinge beträgt dieses Verhältnis 25 Kinder bei 10 Schwangerschaften. Der Anteil an der Gesamtpopulation der Neugeborenen entspricht somit für Zwillinge 60% und für Drillinge 16%.

In fast 95% der Fälle wurden die Kinder durch eine Sectio zur Welt gebracht. Der Anteil an primären und sekundären Kaiserschnitten ist dabei mit 49 zu 42 Prozent annähernd gleich groß. Eine Notsectio war mit 3% deutlich seltener von Nöten. Nur 10 der Neugeborenen, und damit 6%, wurden im Rahmen einer spontan vaginalen Entbindung geboren.

Zudem erfolgte die Erhebung des dokumentierten Auslösers bzw. der Indikationen für die vorzeitige Entbindung. Dabei ist zu beachten, dass Mehrfachnennungen gewertet wurden und die erhobenen Häufigkeiten somit nicht der Verteilung der Frühgeburten auf die unterschiedlichen Ursachen entsprechen. In Übereinstimmung mit den Schwangerschaftskomplikationen zeigten sich auch hier der vorzeitige Blasensprung (n=44), die vorzeitige Wehentätigkeit (n=35) und die intrauterine Wachstumsrestriktion (n=26) als die häufigsten Ursachen, dicht gefolgt von der Präeklampsie (n=24). Mit jeweils 10 Fällen wurden das HELLP-Syndrom, eine aufgetretene Blutung und ein pathologisches CTG als Entbindungsindikation genannt. Amnioninfektionssyndrom, Polyhydramnion und ein pathologischer Doppler beliefen sich auf je sechs Fälle.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten des Geschlechts, der Anzahl der Feten pro Schwangerschaft und des Geburtsmodus werden in Tabelle 4 und die Gründe für die Frühgeburtslichkeit in Abbildung 6 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4: Charakteristiken der 156 Neugeborenen der Studienpopulation

	Kinder_gesamt (n=156)
<b>Gestationsalter in Wochen</b>	32,29 (30,86-33,86)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	85 (54)
Weiblich	71 (46)
<b>Anzahl Feten pro SS</b>	
Einling	37 (24)
Zwillinge	94 (60)
Drillinge	25 (16)
<b>Geburtsmodus</b>	
spontan vaginal	10 (6)
primäre Sectio	76 (49)
sekundäre Sectio	66 (42)
Notsectio	4 (3)

Angabe der Daten als Median (1.Quartil - 3.Quartil) oder Anzahl (Prozent).

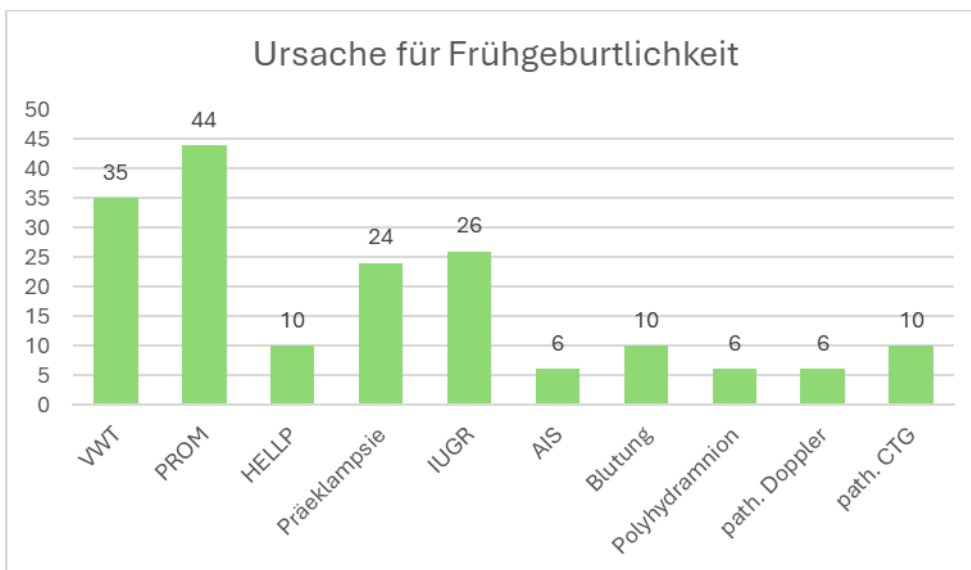


Abbildung 6: Dokumentierte Ursachen für die Einleitung der Frühgeburt

In Abbildung 7 ist die Verteilung der 156 Neugeborenen dem jeweiligen Gestationsalter entsprechend veranschaulicht. Im Format ‚x+y‘ entspricht ‚x‘ dabei der vollendeten Schwangerschaftswoche und ‚y‘ den Tagen. Der Graphik ist zu entnehmen, dass die Häufigkeiten nicht normalverteilt, sondern zugunsten eines fortgeschrittenen Gestationsalters verschoben sind. Das mediane Gestationsalter beträgt 32,29 Wochen und die zentralen 50% der Daten liegen in einer Spanne von 30,86 bis 33,86 Gestationswochen (siehe Tabelle 4). Das

minimale Gestationsalter beträgt 23,86 Wochen beziehungsweise 23 Wochen und 6 Tage. Für den Maximalwert konnte ein Alter von 36,57 Gestationswochen, einem Gestationsalter von 36+4 entsprechend, erhoben werden.

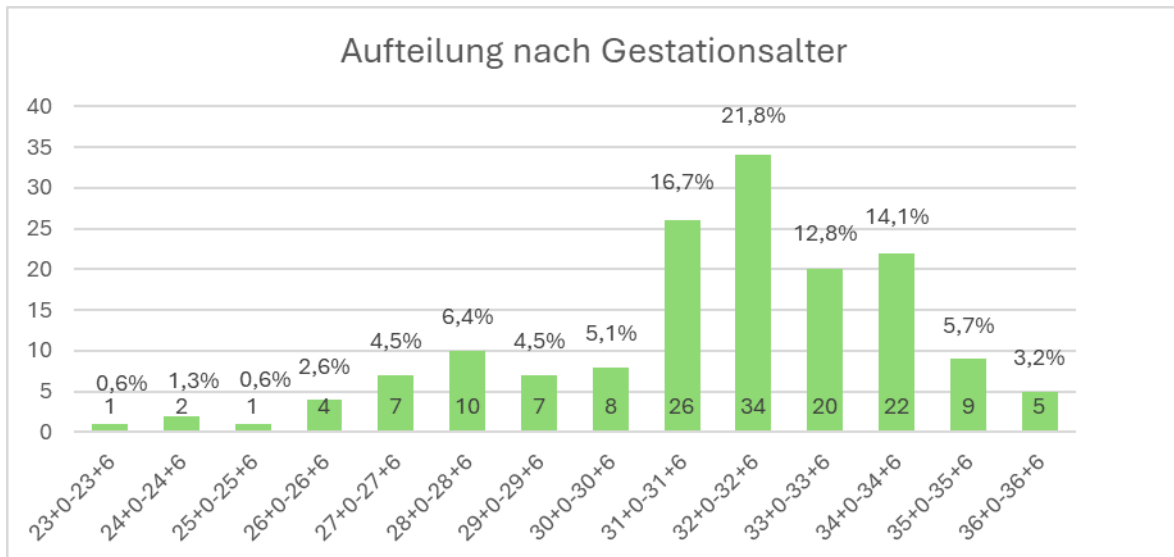


Abbildung 7: Verteilung der Neugeborenenpopulation nach Gestationsalter

Um die Vergleichbarkeit mit bereits bestehender Literatur zu erleichtern, wurde die Studienpopulation der 156 Neugeborenen dem Gestationsalter entsprechend in drei Subgruppen unterteilt. Gruppe 1 enthält alle Kinder bis inklusive einem Gestationsalter von 27+6, Gruppe 2 von 28+0 bis 31+6 und Gruppe 3 von 32+0 bis 36+6. Die Zusammensetzung der Gruppen kann auch Abbildung 8 entnommen werden.

Die Einteilung orientiert sich an der Sub-Kategorisierung von Frühgeburten laut WHO. Entsprechend werden die Gruppen als extreme Frühgeborene, sehr Frühgeborene und moderat bis spät Frühgeborene bezeichnet (59). Letztere werden im Folgenden als moderat-späte Frühgeborene geführt.

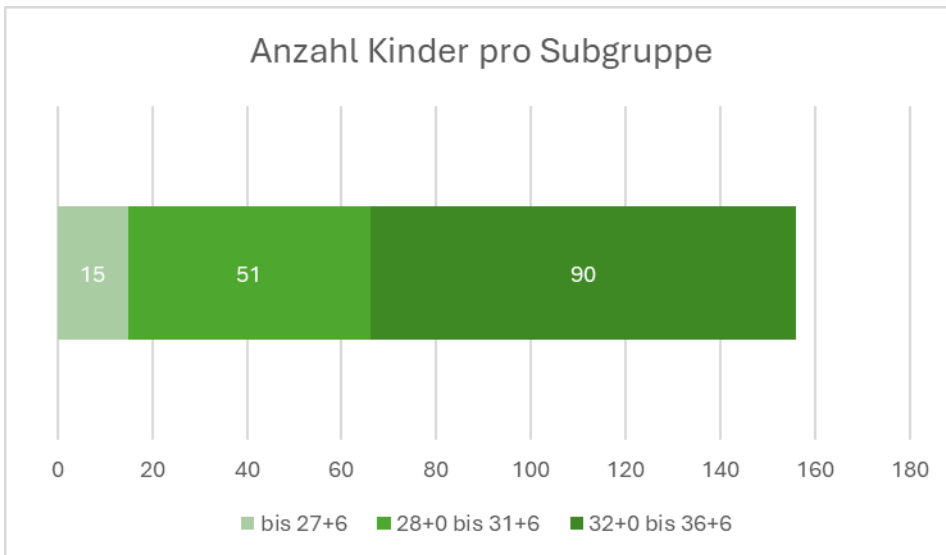


Abbildung 8: Unterteilung der Neugeborenenpopulation in die Subgruppen

### 3.3.2 Körpermaße und APGAR-Score

Die Erhebung der APGAR-Scores in der Gruppe der extremen Frühgeborenen ergab mediane Werte von 7, 8 und 9 für die jeweiligen Untersuchungen nach einer, fünf und zehn Lebensminuten. Besonders zu beachten ist das erste Quartil des APGAR-1-Scores, demzufolge 25% der Werte kleiner gleich 5 sind.

Für sehr frühe sowie moderat-späte Frühgeborene zeigten sich die Mediane aller Scores mit Werten von 8 für APGAR-1, 9 für APGAR-5 und 9 für APGAR-10 identisch. Unterschiede ergaben sich jedoch in der Verteilung der zentralen 50% der Daten zugunsten höherer Werte in der Gruppe der moderat-späten Frühgeborenen. Die genauen Werte können Tabelle 5 entnommen werden.

Für das Geburtsgewicht konnten mediane Werte von 886g für extreme Frühgeborene, 1380g für sehr Frühgeborene und 1710g für moderat-späte Frühgeborene ermittelt werden. Die Erhebung der weiteren Körpermaße ergaben in derselben Subgruppen-Reihenfolge Mediane von 34cm, 40cm, und 43cm für die Körperlänge sowie 24,25cm, 28,5cm und 30cm für den Kopfumfang. Die höchste Anzahl an Neugeborenen, die als SGA klassifiziert wurden, fand sich mit 28 Fällen und 31% in der zugleich zahlenreichsten Gruppe der moderat-späten Frühgeborenen. Mit 22% und 11 Fällen wurde diese gefolgt von den sehr

Frühgeborenen. Nur eines der extremen Frühgeborenen wurde als SGA kategorisiert, was 7% dieser Subgruppe entsprach.

Tabelle 5: Perinatale Daten der jeweiligen Subgruppen

Daten bei Geburt	23+0 - 27+6 (n=15)	28+0 - 31+6 (n=51)	32+0 -36+6 (n=90)
APGAR 1	7 (5-7)	8 (7-8)	8 (8-9)
APGAR 5	8 (7,5-8)	9 (8-9)	9 (8-10)
APGAR 10	9 (8-9)	9 (9-9)	9 (9-10)
Geburtsgewicht in g	886 (697,5-1042)	1380 (1194-1665)	1710 (1601-1893,75)
Körperlänge in cm	34 (31,25-35)	40 (37-42)	43 (41-45)
Kopfumfang in cm	24,25 (23-25)	28,5 (27-29,5)	30 (29-31)
SGA	1 (7)	11 (22)	28 (31)

Angabe der Daten als Median (1.Quartil - 3.Quartil) oder Anzahl (Prozent).

### 3.3.3 Bakterielle Infektionen beim Neugeborenen

Das Auftreten von bakteriellen Infektionen, early-onset Sepsis und late-onset Sepsis wurde für alle 156 Neugeborenen erhoben und in den Abbildungen 9, 10 und 11 für die Subgruppen gesondert dargestellt.

In der Gruppe der Kinder, die vor Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, zeigte sich die LOS mit 33% als häufigste Infektion, knapp gefolgt von der EOS mit 27%. In einem Fall, und somit 7%, konnte eine bakterielle Infektion diagnostiziert werden.

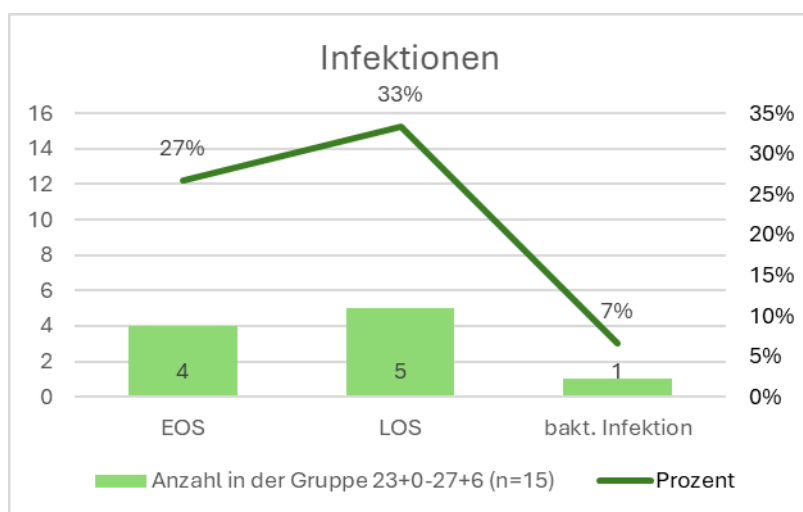


Abbildung 9: Infektionen bei den extremen Frühgeborenen

Bei einem Gestationsalter zwischen 28+0 und 31+6 führten mit 12 Fällen und 24% die bakterielle Infektion als häufigste Komplikation. Early- und late-onset Sepsis traten mit je 14% in gleichen Anteilen auf.

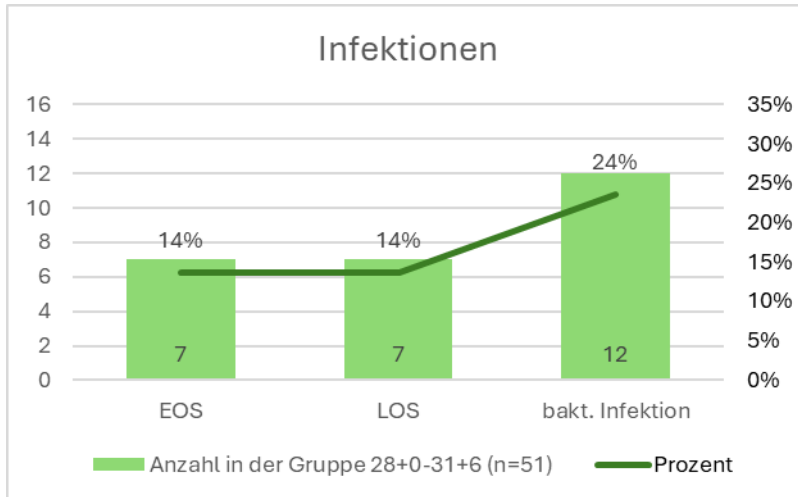


Abbildung 10: Infektionen bei den sehr frühen Frühgeborenen

Für die moderat bis späten Frühgeborenen zeigten sich LOS und bakterielle Infektion mit 3 Fällen bei 90 erhobenen Datensätzen gleich häufig. Eine early-onset Sepsis wurde in keinem Fall diagnostiziert.

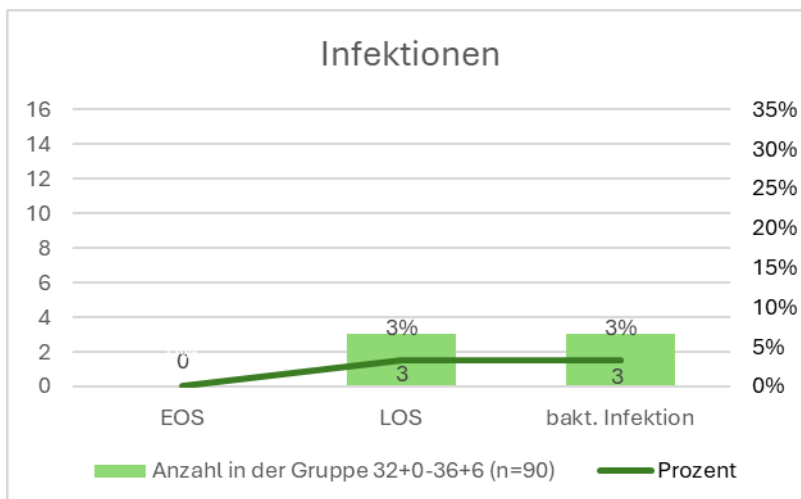


Abbildung 11: Infektionen bei den moderat-späten Frühgeborenen

### 3.3.4 Respiratorische Parameter

In den folgenden Graphiken wird die Häufigkeit des Auftretens respiratorischer Krankheitsbilder, wie das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (IRDS) und die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), dargestellt. Weiters veranschaulichen die Abbildung, in wie vielen Fällen eine Unterstützungsmaßnahme, spezifisch CPAP-Unterstützung, invasive Beatmung am Respirator und Surfactant-Applikation, notwendig wurde.

Von den 15 extremen Frühgeborenen wurde bei allen ein IRDS diagnostiziert. Ebenfalls zeigten 100% der Gruppenpopulation Bedarf an Surfactant und CPAP-Unterstützung. In 67% wurde eine maschinelle Beatmung (Respirator) notwendig. Vier Frühgeborene und somit 27% entwickelten im Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie.

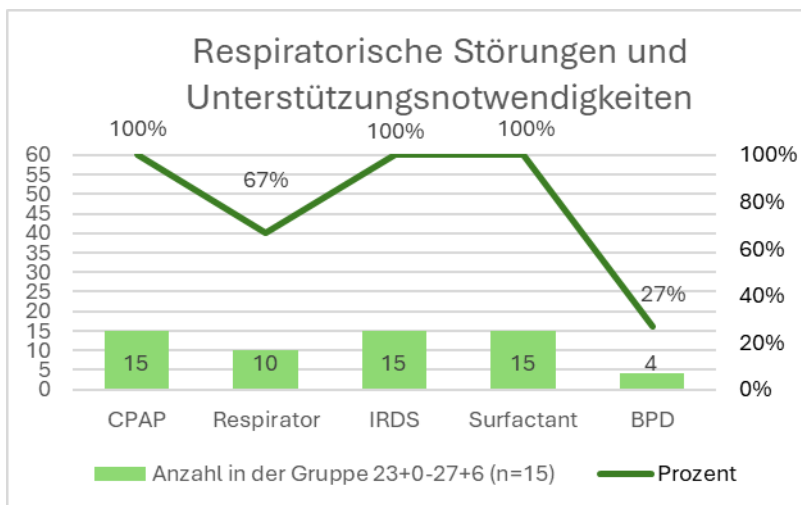


Abbildung 12: Respiratorische Parameter bei den extremen Frühgeborenen

Bei den 51 sehr frühen Frühgeborenen zeigte sich in 92% der Fälle eine CPAP-Unterstützung und in 27% eine invasive Beatmung indiziert. Eine Surfactant-Applikation wurde bei 23 Patient\*innen (45%) durchgeführt. Die Diagnose eines IRDS konnte in 45 Fällen (88%) gestellt werden. Bronchopulmonale Dysplasien traten keine auf.

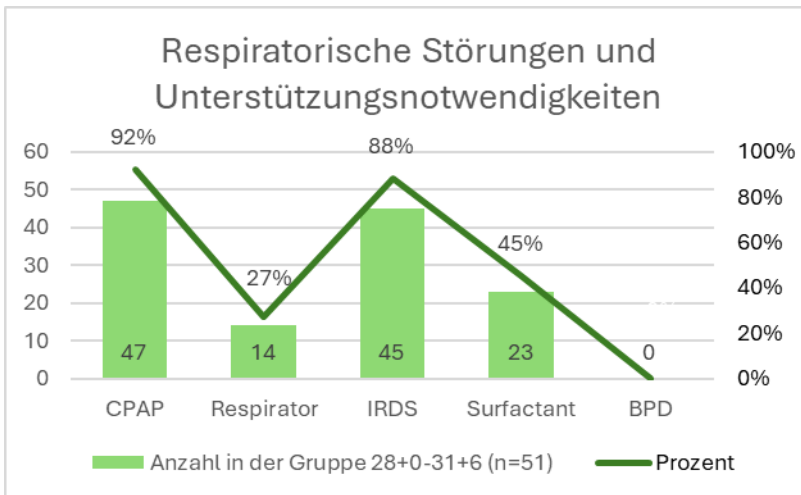


Abbildung 13: Respiratorische Parameter bei den sehr frühen Frühgeborenen

Im Falle der 90 moderaten bis späten Frühgeborenen wurde in 64% eine Atemunterstützung mit CPAP und in 10% mittels eines Respirators notwendig. Surfactant bei 6 der 90 Neugeborenen appliziert. 32 Frühgeborene (36%) wiesen ein Atemnotsyndrom auf, bei keinem wurde eine BPD diagnostiziert.

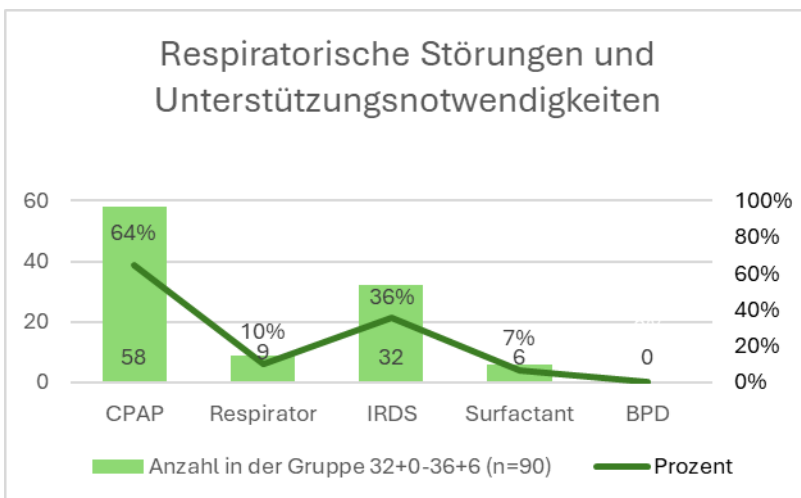


Abbildung 14: Respiratorische Parameter bei den moderat-späten Frühgeborenen

### 3.3.5 Metabolische Störungen und unreifebedingte Krankheitsbilder

Die in den Abbildungen 15 bis 17 dargestellten Komplikationen umfassen Stoffwechselstörungen, wie Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie, und Krankheitsbilder, die besonders mit der Unreife von Neugeborenen assoziiert sind. Letztere beinhalten die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), die

periventrikuläre Leukomalazie (PVL), die Frühgeborenenretinopathie (ROP) und den persistierenden Ductus arteriosus (PDA).

Für die Gruppe der 15 besonders unreifen Frühgeborenen konnte in 20% eine Hypoglykämie und in 73% eine Hyperbilirubinämie erhoben werden. Beinahe gleich häufig fanden sich mit jeweils 8 und 9 Fällen ein persistierender Ductus arteriosus und die Frühgeborenenretinopathie. Mit insgesamt 4 Diagnose, betraf die IVH etwas über ein Viertel der Subgruppe.

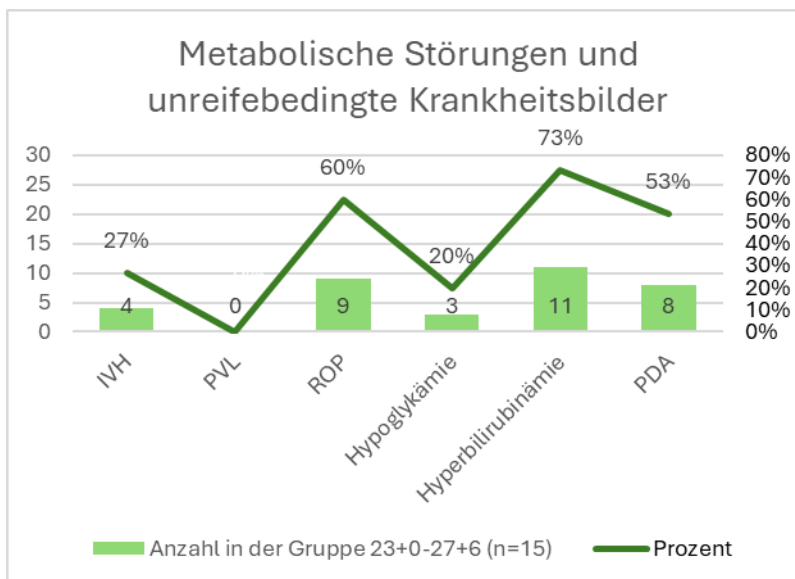


Abbildung 15: Stoffwechselstörungen und mit Unreife assoziierte Krankheitsbilder bei den extremen Frühgeborenen

Von den 51 Kindern, die in einem Gestationsalter von 28+0 bis 31+0 zur Welt kamen, wurde in 55% eine Hyperbilirubinämie und in 8% eine Hypoglykämie diagnostiziert. Die Frühgeborenenretinopathie trat mit 10 zu 6 Fällen (20% zu 12%) geringgradig häufiger auf als der persistierende Ductus arteriosus. Die intraventrikuläre Hämorrhagie und die periventrikuläre Leukomalazie waren mit einem Aufkommen von je drei- und einmal vertreten.



Abbildung 16: Stoffwechselstörungen und mit Unreife assoziierte Krankheitsbilder bei den sehr frühen Frühgeborenen

Mit einem Auftreten in 33% zeigte sich die Hyperbilirubinämie als die häufigste metabolische Störung bei den moderat-späten Frühgeborenen. Mit 6 Fällen (7%) wurde die Hypoglykämie deutlich seltener diagnostiziert und liegt damit beinahe gleich auf mit den PDA-Diagnosen, die 6% betragen. Eine IVH zeigte sich lediglich bei einem Frühgeborenen. PVL und ROP wurden in dieser Subgruppe keine diagnostiziert.

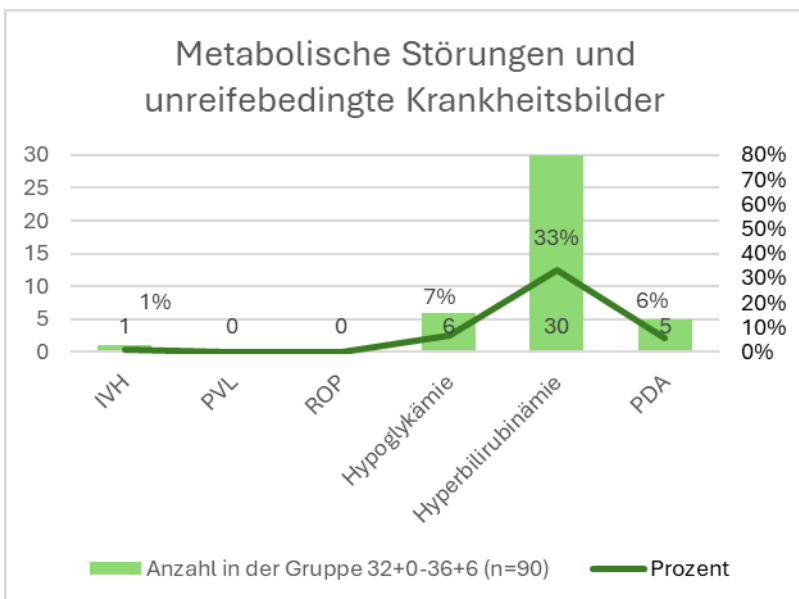


Abbildung 17: Stoffwechselstörungen und mit Unreife assoziierte Krankheitsbilder bei den moderat-späten Frühgeborenen

## 3.4 Entwicklungoutcome

### 3.4.1 General Movement Assessment

In der Subgruppe der extremen Frühgeborenen wurde bei 14 Proband\*innen ein GM-Assessment durchgeführt. Dabei zeigten sich im Rahmen der ersten GMA bei 6 von 14 Kindern (43%) normale Bewegungsmuster und bei 8 von 14 Kindern (57%) solche, die als ‚poor repertoire‘ kategorisiert werden konnten. Für die Gruppe der sehr Frühgeborenen fiel dies bei einer Gruppengröße von 39 Teilnehmer\*innen mit 24 von 39 Klassifizierungen (62%) als ‚N‘, normalen Bewegungsmustern entsprechend, und 15 von 39 Klassifizierungen (38%) als ‚PR‘ aus. Bei 10 der 90 moderat bis späten Frühgeborenen wurde ein GMA durchgeführt. In 6 von 10 Fällen (60%) zeigten sich unauffällige Bewegungsmuster, 4 von 10 Fälle (40%) wurden mit ‚PR‘ bewertet.

Für das zweite GMA konnten alle Bewegungsmuster als normal kategorisiert werden. Die Veränderungen der GM-Analysen zwischen den beiden Terminen sind für jede Subgruppe in den Abbildungen 18 bis 20 dargestellt.

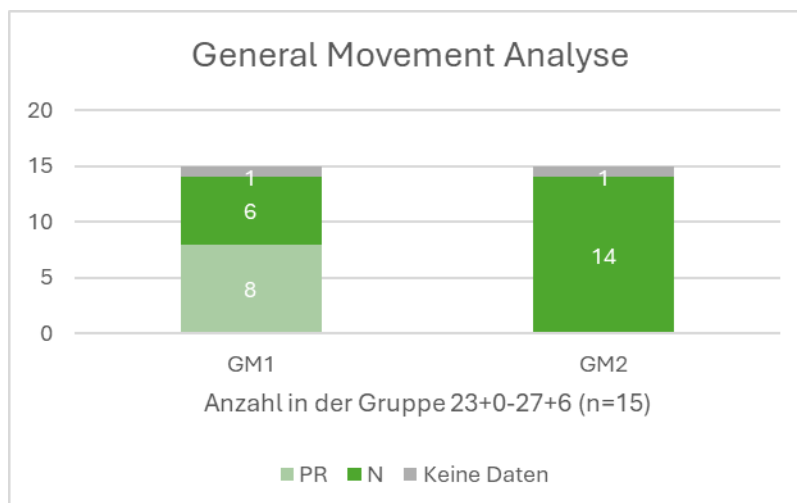


Abbildung 18: GMA bei den extremen Frühgeborenen

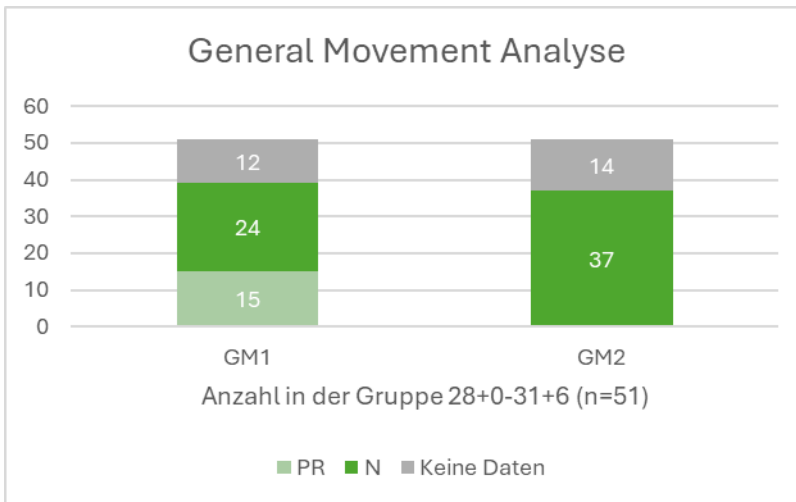


Abbildung 19: GMA bei den sehr frühen Frühgeborenen

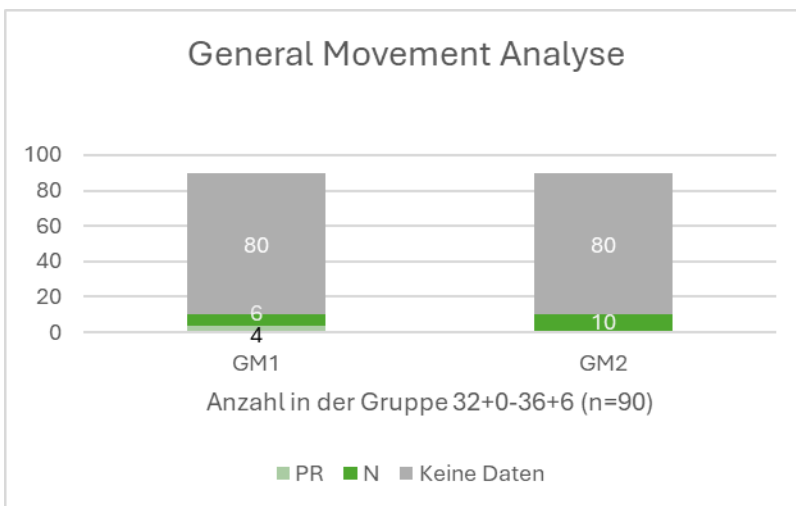


Abbildung 20: GMA bei den moderat-späten Frühgeborenen

### 3.4.2 Körpermaße und Entwicklung im Alter von einem Jahr

Tabelle 6 kann eine Zusammenfassung der erhobenen Körpermaße aller Subgruppen im korrigiertem Alter von einem Jahr entnommen werden. Demnach betrug das mediane Körpergewicht für die Gruppen geordnet nach aufsteigendem Gestationsalter jeweils 8075g, 9150g und 8900g. Die Körperlänge wurde mit medianen Werten von 73,5cm, 75cm und 75,25cm bemessen. Mediane des Kopfumfangs betrug 44,9cm, 46,1cm und 45,85cm.

Tabelle 6: Körpermaße im Alter von einem Jahr für alle Subgruppen

	23+0 - 27+6 (n=12)	28+0 - 31+6 (n=35)	32+0 - 36+6 (n=28)
<b>Körpergewicht in g</b>	8075 (7520-9773,75)	9150 (8457,5-9795)	8900 (8275-10133,5)
<b>Körperlänge in cm</b>	73,5 (72,8-76,3)	75 (73,5-77)	75,25 (73,75-78)
<b>Kopfumfang in cm</b>	44,9 (43,75-46,0)	46,1 (44,9-46,95)	45,85 (44-47,05)

Angabe der Daten als Median (1.Quartil - 3.Quartil).

Die folgenden Graphiken stellen die Entwicklungsbeurteilung mithilfe zweier Ringe dar. Ihnen kann die Anzahl der Zuordnung zu den Kategorien, inklusive Angabe der fehlenden Daten, abgelesen werden. Der äußere Ring veranschaulicht den prozentuellen Anteil der Klassifizierungen bezogen auf die vorhandenen Datensätze.

Bei den extremen Frühgeborenen wurde bei acht Kindern eine altersgemäße Entwicklung festgestellt. Vier Fälle wurden als ‚Entwicklungsrückstand‘ klassifiziert. Drei Datensätze konnten nicht erhoben werden. Die Verteilung der beiden Entwicklungskategorien beträgt somit 66% zu 33%.

Für die sehr frühen Frühgeborenen betrug das Verhältnis von ‚altersgemäßer Entwicklung‘ zu ‚Entwicklungsrückstand‘ 86% zu 14% für die 35 erhobenen Datensätze. Bei 16 Kindern konnten keine Daten erhoben werden.

Die Zahl der fehlenden Datensätze erwies sich bei der Gruppe der moderat-späten Frühgeborenen mit 62 noch höher. Hier konnte in 25 Fällen eine altersgemäße Entwicklung und in 3 Fällen ein Entwicklungsrückstand diagnostiziert werden. Auf die 28 erhobenen Datensätze gerechnet ergibt dies ein Verhältnis von 89% zu 11%.

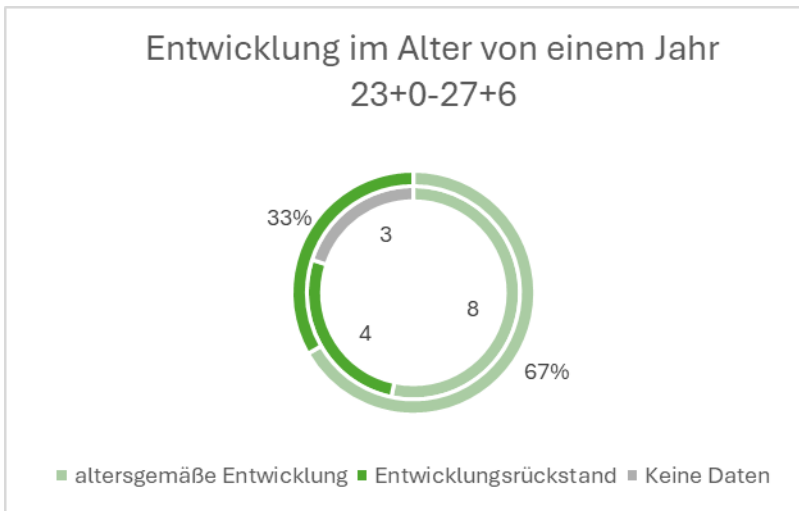


Abbildung 21: 1-Jahres-Entwicklungsergebnis bei den extremen Frühgeborenen

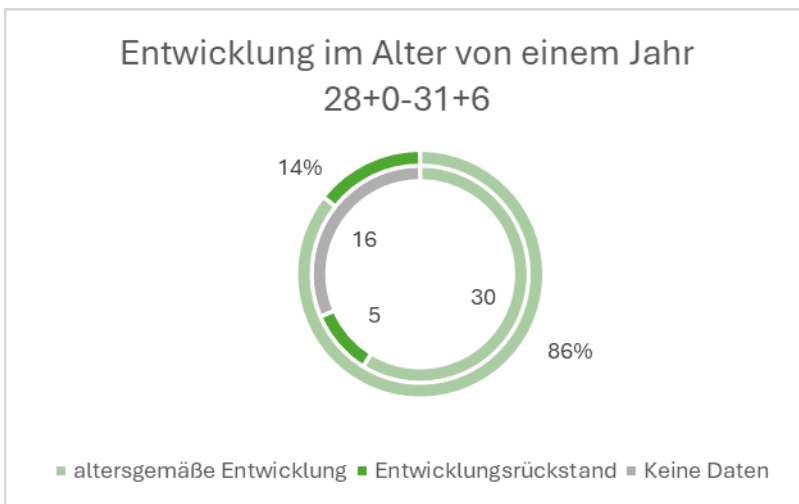


Abbildung 22: 1-Jahres-Entwicklungsergebnis bei den sehr frühen Frühgeborenen

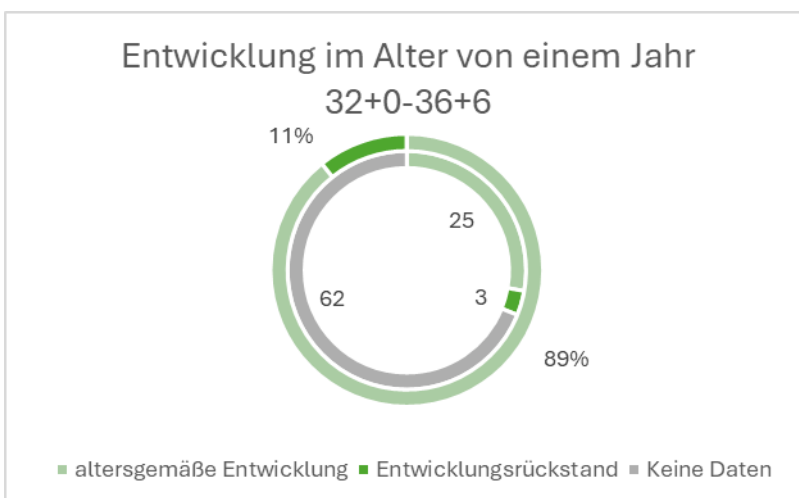


Abbildung 23: 1-Jahres-Entwicklungsergebnis bei den moderat-späten Frühgeborenen

### 3.4.3 Ergebnisse der Bayley-Gruppe

Die Geschlechterverteilung zeigte sich annähernd ausgeglichen mit 14 männlichen und 16 weiblichen Kindern pro Gruppe. Für die ART-Gruppe ergab sich ein medianes Gestationsalter von 29,57 Wochen, welches somit nahezu mit dem Altern von 30,14 Gestationswochen der Vergleichsgruppe ident ist. Während in beiden Gruppen je 10 Einlinge ausgewertet wurden, zeigten sich bei der Verteilung der Mehrling Unterschiede. Bei den Geburten nach Spontankonzeption handelte es sich stets um Zwilling. Im Vergleich dazu waren von der Auswahl der Kindern der ursprünglichen Studienpopulation 17 Teil einer Schwangerschaft mit Zwillingen und 3 mit Drillingen. Die APGAR-Werte nach ein, fünf und zehn Minuten konnten mit Medianen von 8, 9, 9 für die ART-Gruppe und 7, 8, 9 für die Vergleichsgruppe erhoben werden. Erstere zeigte mediane Körpermaße von 1267,5g Geburtsgewicht, 38cm in Körperlänge und 28cm beim Kopfumfang. In der Vergleichsgruppe beliefen sich diese Werte auf 1214g für das Geburtsgewicht, 38,5cm für die Körperlänge und 27,5cm für den Kopfumfang. SGA-Geborene fanden sich in 27% der ART-Gruppe und 20% der Vergleichsgruppe. Die jeweiligen Werte beider Gruppen können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Charakteristiken und Körpermaße der Bayley-Gruppen

	ART-Gruppe (n=30)	Vergleichsgruppe mit Spontankonzeption (n=30)
<b>Gestationsalter</b>	29,57 (28,21-31,14)	30,14 (28,18-31,39)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	14 (47)	14 (47)
Weiblich	16 (53)	16 (53)
<b>Anzahl Feten pro SS</b>		
Einling	10 (33)	10 (33)
Zwilling	17 (57)	20 (67)
Drilling	3 (10)	0 (0)
<b>Metrische Daten bei Geburt</b>		
APGAR 1	8 (7-8)	7 (6-8)
APGAR 5	9 (8-9)	8 (8-9)
APGAR 10	9 (9-9)	9 (9-9)
Geburtsgewicht	1267,5 (1032-1439)	1214 (1090,5-1467,75)
Körperlänge	38 (35-40)	38,5 (37-40)
Kopfumfang	28 (26-29)	27,5 (25,5-29)
<b>SGA</b>	8 (27)	6 (20)

Angabe der Daten als Median (1.Quartil - 3.Quartil) oder Anzahl (Prozent).

Die Ergebnisse der Bayley-Testungen beider Gruppen werden in Tabelle 8 veranschaulicht. Dabei ist zu beachten, dass der Test aus drei Teilen besteht, die sich auf kognitive, sprachliche und motorische Übungen stützen. Nachdem nicht jedes Kind sämtliche der drei Kategorien absolviert, variieren die Teilnehmerzahlen zwischen den Subtests und werden daher ebenfalls in Tabelle 8 erfasst.

Für die Überprüfung der kognitiven Kompetenzen konnten bei der ART-Gruppe 26 Testbögen ausgewertet werden. Aus diesen ergab sich ein medianer Skalenwert von 105 und Prozentwert von 63. Einmal wurde ein Skalenwert zwischen 75 und 84 erreicht und fünfmal zeigten sich Skalenwerte unter 75. In der Vergleichsgruppe lagen bei diesem Untertest Daten von allen 30 Kindern vor. Die Mediane der Skalen- und Prozentwerte beliefen sich dabei auf 102,5 und 56,5. Sechs Testergebnisse zeigten Skalenwerte unter 85, wobei nur einer davon kleiner als 75 war.

In der sprachlichen Testung erwiesen sich die beiden Gruppen mit je fünf Proband\*innen gleich groß. Die Mediane der ART-Gruppe und Vergleichsgruppe ergaben 84 zu 111 für den Skalenwert und 14 zu 77 für den Prozentwert. Skalenwerte zwischen 75 und 84 konnten in zwei Fällen der ART-Gruppe und einem Fall der Vergleichsgruppe erhoben werden. Nur ein Test der ART-Gruppe fiel mit einem Skalenwert kleiner 75 aus.

Im motorischen Bereich betraf das Verhältnis der erhobenen Testungen für ART- und Vergleichsgruppe 29 zu 26. Bei der ART-Gruppe lag der mediane Skalenwert bei 100 und der Prozentwert bei 50. Für die andere Gruppe bemaßen sich diese Daten auf 103 und 58. Insgesamt fünf Kinder der ART-Gruppe wiesen Skalenwerte kleiner 85 auf, wobei drei davon zugleich unter 75 lagen. In der Vergleichsgruppe konnte jeweils einmal ein Skalenwert unter 75 und zwischen 75 und 84 erhoben werden.

Tabelle 8: Ergebnisse der drei Testbereiche beider Bayley-Gruppen

Bayley-Test im Alter von 2 Jahren	ART	Spontan
<b>Kognition</b>	<b>n=26</b>	<b>n=30</b>
Skalenwert	105 (91,25-105)	102,5 (85-115)
75-84	1 (4)	5 (17)
<75	5 (19)	1 (3)
Prozentwert	63 (37-63)	56,5 (16-84)
<b>Sprache</b>	<b>n=5</b>	<b>n=5</b>
Skalenwert	84 (81-91)	111 (87-114)
75-84	2 (40)	1 (20)
<75	1 (20)	0 (0)
Prozentwert	14 (10-27)	77 (19-82)
<b>Motorik</b>	<b>n=29</b>	<b>n=26</b>
Skalenwert	100 (92-106)	103 (93-108,25)
75-84	2 (7)	1 (4)
<75	3 (10)	1 (4)
Prozentwert	50 (30-66)	58 (32,25-71,25)

Angabe der Daten als Median (1.Quartil - 3.Quartil) oder Anzahl (Prozent).

Für den Vergleich der beiden Gruppen wurden zusätzlich die Mittelwerte und Standardabweichungen der vorliegenden Skalenwerte erhoben (Tabelle 9). Die ART-Gruppe erreichte dabei mittlere Skalenwerte von 97,9 für die kognitive, 85,6 für die sprachliche und 96,9 für die motorische Komponente der Testung. In der Vergleichsgruppe mit Kindern nach Spontankonzeption beliefen sich die Ergebnisse auf 101,7 in der Kategorie Kognition, 108,0 in der Kategorie Sprache und 101,3 in der Kategorie Motorik. Die Auswertung mittels Welch's Test zeigte für keine der drei Subtests signifikante Unterschiede bezüglich der mittleren Skalenwerte zwischen der ART- und der Vergleichsgruppe. Auch bei den Betrachtungen der Anteile jener Testergebnisse mit Skalenwerten kleiner 85 konnten beim Fisher-Exact-Test keine Signifikanzen festgestellt werden. Die p-Werte beider statistischen Auswertungen sind in Tabelle 9 und 10 dargestellt.

**Tabelle 9: Vergleich der mittleren Skalenwerte der beiden Bayley-Gruppen**

Skalenwert	ART (n)	ART Mittelwert ± SD	Spontan (n)	Spontan Mittelwert ± SD	p-Wert
Kognition	26	97,9 ± 18,7	30	101,7 ± 18,6	0,45
Sprache	5	85,6 ± 10,5	5	108,0 ± 24,3	0,11
Motorik	29	96,9 ± 12,7	26	101,3 ± 12,2	0,2

Angabe der Daten als Anzahl bzw. Mittelwert ± Standardabweichung.

**Tabelle 10: Vergleich der Anteile an Skalenwerten <85 der beiden Bayley-Gruppen**

Skalenwert	ART <85 / Gesamt (%)	Spontan <85 / Gesamt (%)	p-Wert
Kognition	6 / 26 (23)	6 / 30 (20)	1,00
Sprache	3 / 5 (60)	1 / 5 (20)	0,52
Motorik	5 / 29 (17)	2 / 26 (8)	0,43

Angabe der Daten als Anzahl / Gesamtanzahl aller Teilnehmer\*innen (Prozent).

## 4 Diskussion

Der aktuellen Studienlage zufolge zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen assistierten Reproduktionstechniken und Frühgeburtlichkeit sowie niedrigem Geburtsgewicht (2, 4, 5). Diese Diplomarbeit wurde daher mit dem Ziel erschaffen, sehr früh geborene Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht bezüglich ihres gesundheitlichen Outcomes genauer zu evaluieren. Besonderes Augenmerk wurde dabei neben der Neonatalperiode auch auf das entwicklungsstechnische Outcome bis in das Alter von zwei Jahren gelegt.

Nachdem auch über das vermehrte Auftreten von gewissen Komplikationen im Rahmen von Schwangerschaften nach IVF- oder ICSI-Behandlungen berichtet wurde (2), schließt diese Arbeit zusätzlich die Daten der betroffenen Mütter mit ein.

Neben einer strukturierten Darstellung der erhobenen Daten soll diese Diplomarbeit es ermöglichen, diese mit internationalen, nationalen und lokalen Datensätzen in Bezug zu setzen.

### 4.1 Mütterliches Outcome

Die erhobenen Häufigkeiten liegen deutlich über jenen der Allgemeinbevölkerung. Dieser Unterschied ist jedoch vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Frühgeburten eingeschlossen wurden. Besonders zu beachten ist, dass intrauterine Wachstumsrestriktion, Präeklampsie und HELLP-Syndrom mehrfach als Ursache für die Frühgeburtlichkeit erhoben wurden, wie in Abbildung 6 des vorherigen Kapitels ersichtlich. Eine übermäßige Repräsentation dieser Daten ist daher möglich.

Die fetale oder auch intrauterine Wachstumsrestriktion wird in den Leitlinien der deutschsprachigen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe mit 5-10% angegeben (29), während sie mit 42% in dieser Arbeit die häufigste Schwangerschaftskomplikation ausmacht. Ebenfalls mit rund 10% findet sich laut der Leitlinie der European Society of Hypertension (ESH) von 2023 das

Vorkommen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (22). Fasst man die drei Entitäten der Schwangerschafts-induzierten Hypertonie, der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms zusammen, konnten diese in der vorliegenden Datenanalyse dreimal so oft diagnostiziert werden. Noch größer zeigt sich der Unterschied, wenn man das HELLP-Syndrom gesondert betrachtet. Dieses konnte in 7% aller Schwangerschaften erhoben werden. Die Leitlinie der DGGG von 2024 gibt es mit lediglich 0,1-0,5% aller Geburten an (25). Für Deutschland wird die Prävalenz des Gestationsdiabetes mit 9,6% geführt, so die von Schäfer-Graf et al. 2025 publizierte Praxisleitlinie (26), und liegt damit ebenfalls unter der in dieser Studie festgestellten Häufigkeit von 18%. Für diese Arbeit wurden jegliche Angaben einer verstärkten Blutung, unabhängig ob diese als intrapartal oder postpartal bezeichnet wurde, zu einer Komplikation zusammengefasst und in 18% der untersuchten Schwangerschaften erhoben. In der Literatur findet sich eine etwas niedrigere Angabe mit 3-10%, wobei dieses sich rein auf die postpartale Hämorrhagie bezieht (27, 28).

Die vorliegenden Daten müssen jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da in dieser Studie nur Frühgeburten miteinbezogen wurden, während die Angaben in der verwendeten Literatur sich auf alle Entbindungen unabhängig vom Gestationsalter beziehen. Besonders zu beachten ist, dass intrauterine Wachstumsrestriktion, Präeklampsie und HELLP-Syndrom mehrfach als Ursache für die Frühgeburtslichkeit erhoben wurden, wie in Abbildung 6 des vorherigen Kapitels ersichtlich. Eine übermäßige Repräsentation dieser Daten ist daher möglich.

Werden die Daten stattdessen mit reinen Frühgeburten verglichen, scheinen die erhobenen Häufigkeiten besser übereinzustimmen. Dies zeigt eine Studie von Scheuchenegger et al., in welcher die Daten von moderaten und späten Frühgeborenen am selben Zentrum wie in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden. In diesem Fall ergibt sich für die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen eine Häufigkeit von 17,8%. Das Auftreten weiterer Komplikationen ergab sich wie folgt: früher vorzeitiger Blasensprung in 39,7%, Plazenta praevia in 4%, Oligo- oder Anhydramnion in 8,6% und

Chorioamnionitis oder Amnioninfektionssyndrom in 5,7% (60). Für die vorliegende Arbeit kann das Auftreten mit 30% für den vorzeitigen Blasensprung, 5% für die Plazenta praevia, 17% für das Oligohydramnion und 7% für das AIS angegeben werden und zeigt somit kaum relevante Unterschiede zu der vorher genannten Studie.

## 4.2 Neonatale Körpermaße und APGAR-Scores

Für die Gruppe der extremen Frühgeborenen ergab sich ein medianes Geburtsgewicht von 886g. Dieses ist vergleichbar mit den Ergebnissen zweier österreichischen Studien, welche in der genannten Subgruppe ein medianes Gewicht von 816g (61) und 854,9g (62) erhoben. Auch der Anteil an SGA-Geborenen in den beiden Studien zeigt sich mit 13,9% (59) und 12% (60) sehr ähnlich, liegt jedoch etwas über der in dieser Arbeit erhobenen Häufigkeit von 7%. Die medianen APGAR-Scores unserer Subgruppe betragen 7, 8 und 9 für die 1-Minuten-, 5-Minuten- und 10-Minuten-Werte. Eine weitere österreichische Studie von Jenni et al. gab diese mit mittleren Werten von 6, 7 und 8 für Frühgeborene vor der 28. Gestationswoche an (63).

Auch für die Gruppe der sehr frühen Frühgeborenen ergeben sich weitgehend Übereinstimmungen mit den bereits erwähnten Studien. Im Rahmen dieser Arbeit ergab sich für diese Subgruppe ein medianes Geburtsgewicht von 1380g, einen SGA-Anteil von 22% und APGAR-Scores von 8, 9 und 9 für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte. Im Vergleich lagen diese für die Frühgeborenen ab einer Gestationswoche von 28+0 in den Studien zwischen 1190g (62) und 1311g (63) mittleres Geburtsgewicht, 8,5% (62) beziehungsweise 12,9% (64) SGA-Anteil und mittlere Scores von 7,2 für APGAR1, 8,6 für APGAR5 und 9,2 für APGAR10 (63).

Im Falle der moderat-späten Frühgeborenen konnte das mediane Gewicht bei Entbindung mit 1710g erhoben werden. Zudem fand sich ein SGA-Anteil von 30% und APGAR-Scores von 8, 9 und 9 nach einer, fünf und zehn Minuten.

Am selben Zentrum wurden in einer anderen Studie das Outcome von moderat und späten Frühgeborenen verglichen und die folgenden Daten erhoben: Für die

moderaten Frühgeborenen ein medianes Geburtsgewicht von 1918g, eine Häufigkeit von SGA-Geborenen von 11% und APGAR-Werte von 8 und 9 für die Erhebung nach einer und nach fünf Minuten. Bei den späten Frühgeborenen betragen diese Daten 2290g, 28% und 9 sowie 10 Punkte bei den APGAR-Scores (60). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Definition von ‚small-for-gestational-age‘ (SGA) sowie die zugrunde liegenden Referenzkurven zwischen den Studien variieren können, was die direkte Vergleichbarkeit der angegebenen Häufigkeiten einschränkt.

Insgesamt zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser Arbeit und den Daten vorangegangener Studien keine relevanten Unterschiede bezüglich der Höhe des Geburtsgewichtes, der Rate an SGA-Kindern oder des erreichten APGAR-Scores auf. Größere Abweichung können zum einen der geringen Größe der Untersuchgruppe geschuldet sein, dies betrifft vor allem die extrem frühen Frühgeborenen. Zum anderen liegt der Fokus dieser Diplomarbeit auf sehr kleinen Frühgeborenen, weshalb als Einschlusskriterium ein Geburtsgewicht von unter 1800g, im Falle von Mehrlingen von zumindest einem Neugeborenen, gewählt wurde. Besonders bei den moderat-späten Frühgeborenen können sich dadurch Unterschiede zu anderen Studienergebnissen erklären lassen.

### **4.3 Bakterielle Infektionen**

Die Häufigkeit von bakteriellen Infektionen im Neugeborenenalter steht in einem inversen Zusammenhang mit dem Gestationsalter und wird in der Literatur mit 0,5-3,1% für die early-onset Sepsis und 2-32% für die late-onset Sepsis angegeben (39).

Eine früh aufgetretene Sepsis (EOS) fand sich in dieser Arbeit bei 27% der extrem frühen Frühgeborene, 14% der sehr frühen Frühgeborenen und keinem der moderat-späten Frühgeborenen. Deutlich niedrigere Raten wurden in einer U.S.-amerikanischen Studie festgestellt, mit 1,8% für jene Kinder, die vor der 29. Gestationswoche entbunden wurden, und 0,7% für ein Gestationsalter zwischen 29+0 und 33+6. Für die late-onset Sepsis lag diese Verteilung bei 19% zu 3,2% (65). Ebenso wie die EOS wurde auch die LOS bei der Datenerhebung dieser

Diplomarbeit deutlich häufiger diagnostiziert. Genau betrug diese 33% bei den extremen Frühgeborenen, 14% bei den sehr frühen Frühgeborenen und 3% bei den moderat-späten Neugeborenen. Deutlich größere Übereinstimmungen finden sich mit einer österreichischen Studie, die das Auftreten der EOS mit 16 von 79 (rund 20%) und der LOS mit 47 von 79 (59%) Fällen für die extrem frühen Frühgeborenen unter einem Gestationsalter von 28+0 angibt. Bei den 185 Frühgeborenen zwischen 28. und 32. Gestationswoche zeigte sich bei 22 eine frühe und bei 34 eine späte Sepsis, entsprechend rund 11% und 18% (63). Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Sepsisraten sind vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass die Diagnose nicht ausschließlich auf mikrobiologischen Befunden beruhte, sondern auch klinische Kriterien und die Dauer der antibiotischen Therapie berücksichtigte.

#### **4.4 Respiratorische Störungen**

Von den extremen Frühgeborenen zeigten in dieser retrospektiven Studie alle die Notwendigkeit einer Surfactant-Applikation. Bei den sehr frühen Frühgeborenen betrug diese Rate 45% und im Falle der moderat-späten Subgruppe 7%.

Im internationalen Vergleich kann die Gabe von Surfactant einer mit 77,8% für ein Gestationsalter unter 28 Wochen, rund 50% für Entbindungen in der 29. Woche und 12,8% in der 33. Woche angegeben werden (65). Die Rate an einem österreichischen Zentrum betrug für ein Gestationsalter über 32 Wochen bis hin zur Grenze der Frühgeburtlichkeit 7,8 bis 12,1% (60). Die Tatsache, dass bei allen extremen Frühgeborenen eine Surfactant-Applikation erforderlich war, ist vermutlich auf das sehr niedrige Gestationsalter dieser Subgruppe sowie auf lokale Behandlungsprotokolle zurückzuführen und sollte daher nicht isoliert interpretiert werden.

Das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie konnte nur bei den extrem frühen Frühgeborenen erhoben werden und entspricht einer Häufigkeit von 27%. Ähnliche Raten, zwischen 28 und 37%, konnten in mehreren österreichischen Zentren nachgewiesen werden (61-63). Etwas höher zeigten sie sich in einer US-

amerikanischen Studie mit 50% bei einem Gestationsalter unter der vollendeten 28. Woche und 16% zwischen 29+0 und 33+6 (65).

Für das Atemnotsyndrom des Neugeborenen finden sich in der Literatur Häufigkeiten von 60% bei einem Gestationsalter unter 30 Wochen und bis zu 80% unter 28 Wochen (38). Einen ähnlichen inversen Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Auftreten zeigt sich auch in dieser Studie, denn die Diagnose konnte bei den extrem frühen Frühgeborenen in 100%, bei den sehr frühen in 88% und bei den moderat-späten in 36% gestellt werden.

Im Vergleich mit anderen moderaten und späten Frühgeborenen von demselben Zentrum, fand sich dort die Diagnose nicht ganz so häufig mit Raten zwischen 6,9% und 26,3% für die unterschiedlichen Gestationsalter und Schweregrade des IRDS (60).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Raten an Surfactant-Applikationen und Diagnosen der bronchopulmonalen Dysplasie in dieser Diplomarbeit vergleichbar sind mit jener anderer Studien. Das Atemnotsyndrom zeigte sich in dieser Arbeit häufiger, wobei unterschiedliche Diagnosekriterien und Erfassungstiefen zwischen den Studien zu berücksichtigen sind.

#### **4.5 Metabolische Störungen**

Das Auftreten einer Hyperbilirubinämie wird in der Literatur bei Reifgeborenen mit 60% und bei Frühgeborenen mit 80% angegeben (42). Für die einzelnen Subgruppen dieser Arbeit konnten gleichartige Raten beziehungsweise Zusammenhänge mit dem Gestationsalter erhoben werden. In aufsteigender Reihenfolge des Gestationsalters lauten diese Häufigkeiten 73%, 55% und 33%. Die Daten der moderat-späten Frühgeborenen liegen dabei niedriger als in der Literatur beschrieben. Zieht man wiederum lokale Daten heran, ergeben sich dort ähnliche Anteile von 26,7% für die späten und 30,3% für die moderaten Frühgeborenen. Die Diagnosen von Hypoglykämien lagen in diesen beiden Gruppen zwischen rund 1-12% (60) und zeigen damit keine gravierenden

Unterschiede zu den Ergebnissen unserer Subgruppen, deren Raten zwischen 8% und 20% variierten.

#### 4.6 Unreifebedingte Krankheitsbilder

Die Diagnose einer intraventrikulären Hämorrhagie konnte in 27% der extremen, 6% der sehr frühen und 1% der moderat-späten Frühgeborenen erhoben werden. Damit zeigen sich Übereinstimmungen mit den Daten anderer nationaler Studien, welche diese mit 25,9-30,1% für ein Gestationsalter bis 27+6 (61, 64) und 10,9% zwischen 28+0 und 31+6 angeben (64).

Für die Frühgeborenenretinopathie zeigte sich die Verteilung zwischen den drei Subgruppen mit 60%, 20% und 7% für ein aufsteigendes Gestationsalter.

Betrachtet man unterschiedliche nationale und internationale Studien, liegen die Ergebnisse hierbei zwischen rund 42% und 54% bei einem Gestationsalter bis inklusive 27+6 (61, 64) beziehungsweise 28+6 (65) und rund 8% für ein Alter von 28+0 bis 31+6 (64) beziehungsweise 29+0 bis 33+6 (65) Gestationswochen. Dabei muss beachtet werden, dass die Einteilung der Subgruppen nach dem Gestationsalter sich zum Teil von dieser Arbeit unterscheiden und besonders bei den sehr frühen Frühgeborenen die Unterschiede diesem Umstand geschuldet sein können.

Deutliche Übereinstimmungen zeigen sich wiederum bei den Erhebungen des Auftretens eines persistierenden Ductus arteriosus. Dieser konnte in 53% der extremen Frühgeborenen, 12% der sehr frühen Frühgeborenen und 6% der moderat-späten Frühgeborenen erhoben werden.

Eine weitere Studie aus Österreich gibt diese mit 23,9% für ein Gestationsalter unter 32+0 an. In der Subgruppe der extremen Frühgeborenen unter 28+0 konnte die Diagnose 37-mal und bei einem Gestationsalter darüber 26-mal erhoben werden. Auf die in der Studie angegebene Subgruppengrößen gerechnet, ergibt dies Raten von rund 47% und 14% (63).

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine US-amerikanische Studie mit 43% bei den extremen Frühgeborenen unter der vollendeten 29. Gestationswoche und 10,7%

bei den moderaten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 33+6 (65).

#### 4.7 Entwicklungsparameter

Die General Movement Analyse zeigte in allen Subgruppen ein recht zufriedenstellendes Ergebnis. Bei den Erstaufnahmen der Bewegungsabläufe fanden sich regelmäßig noch welche, die mit dem Begriff ‚poor repertoire‘ bezeichnet wurden. Je nach Subgruppe machten diese diskret mehr oder weniger als die Hälfte aller Untersuchungen aus. In allen Fällen zeigten sich bei der Kontrolluntersuchung der GM2 Bewegungsabläufe, die als normale General Movements charakterisiert wurden. Hinweise für relevante Auffälligkeiten im Rahmen der vorliegenden Untersuchung bei Kindern, die nach IVF- oder ICSI-Behandlung geboren wurden, ergaben sich im Rahmen dieser Arbeit somit keine.

Bezüglich des Outcomes im korrigierten Alter von einem Jahr konnte ebenfalls in den meisten Fällen eine altersgemäße Entwicklung erhoben werden. Die Häufigkeit der Diagnose eines Entwicklungsrückstandes sank mit zunehmendes Gestationsalter der Subgruppen und betrug 33% bei den extremen Frühgeborenen, 14% bei den sehr frühen Frühgeborenen und 11% bei den moderat-späten Frühgeborenen. Die Ergebnisse zur entwicklungsneurologischen Beurteilung im korrigierten Alter von einem Jahr sind jedoch mit Zurückhaltung zu interpretieren. Da es sich bei der Entwicklungsdiagnostik um keine verpflichtende Nachuntersuchung handelt, standen nur für einen Teil der Studienpopulation entsprechende Daten zur Verfügung. Dies führte insbesondere in den Subgruppen der extremen und sehr frühen Frühgeborenen zu deutlich reduzierten Fallzahlen.

Der Anteil an Kindern aus unserer Gesamtpopulation, welche im Alter von einem Jahr eine Entwicklungsverzögerung zeigten, erwies sich vergleichbar mit bereits publizierten Daten von Saboktakin. In der vorliegenden Studie konnte dieser Anteil mit 26,4% für Frühgeborene mit einem Gestationalter zwischen 25 und 37 Wochen erhoben werden (66).

Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlenden Entwicklungsdaten zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Kinder ohne dokumentierte Nachuntersuchung unterscheiden sich möglicherweise hinsichtlich ihres Entwicklungsverlaufs von jenen mit vorliegenden Befunden. Weitere Einflussfaktoren wie ein Wohnortwechsel, eine Nachbetreuung außerhalb des untersuchten Zentrums oder Todesfälle nach der Neonatalperiode konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig erfasst werden.

Vor diesem Hintergrund ist insbesondere die berichtete Häufigkeit von Entwicklungsauffälligkeiten als potenziell überschätzt zu betrachten, da eine selektive Erfassung von Kindern mit erhöhtem klinischem Nachsorgebedarf nicht ausgeschlossen werden kann.

#### **4.8 Bayley-Testergebnisse**

Die Auswertung der Bayley-Testergebnisse ergab mediane Skalen- und Prozentwerte, die zumeist bei oder über dem mittleren Durchschnitt der deutschen Normen für die verwendete Testversion, BSID-III, lagen. Nur für den sprachlichen Subtest der ART-Gruppe konnte ein medianer Skalenwert von 84 festgestellt werden. Jedoch zeigte sich für diese Kategorie die Gruppengröße besonders gering und das Resultat damit kaum repräsentativ.

Betrachtet man hingegen die Mittelwerte der Skalenwerte lagen diese für die ART-Gruppe in allen drei Kategorien unter 100 und damit unterhalb der fünfzigsten Perzentile. Zugleich wurden für die Vergleichsgruppe stets Mittelwerte größer 100 erhoben. Aufgrund der insgesamt geringen Gruppengröße über alle Testkategorien hinweg zeigten sich diese Unterschiede jedoch nicht signifikant. Ähnliche Resultate erbrachte der Vergleich der Anteile an Testergebnissen mit Skalenwerten kleiner 85. Während die relativen Anteile in den beiden Gruppen zum Teil deutlich voneinander abwichen, so in etwa 60% der ART-Gruppe und 30% der Vergleichsgruppe bei den sprachlichen Kompetenzen, konnte bei zu geringen Proband\*innenzahlen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Während sich im Rahmen dieser Diplomarbeit somit kein Hinweis auf ein schlechteres entwicklungsneurologische Outcome nach assistierter Reproduktion ergab, ist für eine wirklich aussagekräftig Antwort auf diese Fragestellung dennoch eine größer angesetzte Studie von Nöten.

#### **4.9 Limitationen und Conclusio**

Bei der Gegenüberstellung der in dieser Arbeit erhobenen Daten mit Angaben in der Literatur und anderen Studienergebnissen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass diese retrospektive Datenanalyse mehreren Limitationen unterliegt.

Den Einschlusskriterien entsprechend wurden nur Schwangerschaften untersucht, bei denen das Geburtsgewicht zumindest eines Kindes unter 1800g lag. Eine Verzerrung der Komplikationsraten aufgrund dieser Selektion kann nicht ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt für die kindlichen Daten, wobei dies vorwiegend fortgeschrittene Gestationsalter betrifft, die auch mit höheren Geburtsgewichten einhergehen.

Zugleich wurden zur vollständigen Erhebung aller kindlichen Daten einer Schwangerschaft vereinzelt auch höhere Geburtsgewichte berücksichtigt, sofern einer der Mehrlinge unter der Gewichtsgrenze lag. Eine Beeinflussung der Daten durch diese Ausreißer ist möglich und muss bei der Betrachtung in Erwägung gezogen werden.

Weitere Einschränkungen ergeben sich durch eine zahlenmäßig limitierte Studienpopulation. Besonders betroffen sind dabei die Auswertungen der Subgruppen, da diese zum Teil sehr kleine Gruppengrößen aufweisen und die einzelnen Werte, und damit auch Ausreißer, mehr ins Gewicht fallen. Vor allem bei der Erhebung der Entwicklungsparameter mittels GM-Analyse, 1-Jahres-Entwicklungsstand und Bayley-Test reduzierten sich die Gruppengrößen weiter. Während das Vorliegen von nicht erhebaren Entwicklungsauffälligkeiten bei den

fehlenden Daten nicht auszuschließen ist, scheint der Verzicht auf diese Untersuchung aufgrund einer altersgemäßen Entwicklung wahrscheinlicher.

Anzumerken ist zudem, dass das Entwicklungsergebnis nur bis zu einem Alter von 2 Jahren erhoben wurde. Ein späteres Auftreten von Entwicklungsverzögerungen oder Aufholen ist möglich, stellt jedoch keinen Fokus dieser Arbeit dar und wurde daher nicht erhoben.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit ergaben sich keine Hinweise für ein nachteiliges neonatales Outcome bei kleinen Frühgeborenen, die im Zuge einer Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion entbunden wurden. Die erhobenen Daten zeigten gute Übereinstimmungen mit der vorhandenen Studienlage und etwaige Abweichungen können sich durch die genannten Limitationen erklären lassen. Dasselbe gilt für das kindliche Entwicklungsergebnis, für welches sich ebenfalls keine ungünstigen Auffälligkeiten ergaben. Eine Beurteilung des mütterlichen Outcomes wurde durch das Selektionskriterium ‚Frühgeburt‘ erschwert. Dennoch ergibt sich durch die Datenanalyse die Möglichkeit, die erhobenen Daten mit Ergebnissen zukünftiger Studien mit passenden Selektionskriterien in Bezug zu setzen. Unter Betrachtung der zuvor genannten Limitationen stellt diese Diplomarbeit einen nützlichen Überblick über das Auftreten von Komplikationen bei Müttern und Kindern nach durchgeführter assistierter Reproduktion dar, die auch zur Information und Beratung von Patienten und Patientinnen herangezogen werden kann.

## Literaturverzeichnis

1. Kern R. IVF-Register. Jahresbericht 2024. Wien; 2025.
2. Kern R. IVF-Register. Jahresbericht 2021. Wien; 2022.
3. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka MS, Bergh C, Cuevas Saiz I, et al. ART in Europe, 2020: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod.* 2025;40(11):2038-55.
4. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2016;105(1):73-85.e1-6.
5. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):449.
6. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):43-53.
7. Qin JB, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1180-92.
8. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Achmad TH, Halim D. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):33.
9. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril.* 2013;100(3):844-53.
10. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2018;6(5):635-53.
11. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406.
12. Ludwig M, Diedrich K, Nawroth F. Was ist »Sterilität« - eine Begriffsbestimmung. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1-7.
13. Wölfler MM. Fertilität - Mythos und Realität. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.* 2021;14(1):11-9.
14. Griesinger G. Ovarielle Stimulation. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 109-36.
15. Beyer DA, Amari F, Ludwig AK, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. Fertilitätsstörungen und Sterilität. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 163-207.

16. Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†). *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.
17. ART TEWGoUi, D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, Marci R, Matorras R, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up†. *Human Reproduction Open*. 2019;2019(4).
18. Ludwig M. Follikelpunktion und Eizellgewinnung. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 209-13.
19. Ebner T, Diedrich K. In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 215-24.
20. Beyer DA, Diedrich K. Embryonentransfer. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 255-60.
21. Ma S, Peng Y, Hu L, Wang X, Xiong Y, Tang Y, et al. Comparisons of benefits and risks of single embryo transfer versus double embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):20.
22. Liebermann J, Nawroth F. Kryokonservierung. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 233-46.
23. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):Cd011184.
24. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
25. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148-69.
26. Raio L, Baumann M, Schneider H. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM, editors. *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 305-42.
27. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/018, June 2024).
28. Schäfer-Graf UM, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2025;133(6):297-307.
29. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, Osmundson SS, Walden RL, Shotwell MS, et al. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):305-23.

30. Periparturale Blutungen, Diagnose und Therapie. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/063, August 2022).
31. Fetal growth restriction. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2024).
32. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2s):S855-s68.
33. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312.
34. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(2):106-15.
35. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-71.
36. Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/025, July 2022).
37. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3-23.
38. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K. Neonatologie: Krankheitsbilder. In: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K, editors. *Checkliste Pädiatrie. 5., vollständig aktualisierte Auflage* ed: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
39. Bartmann P, Gortner L, Berner R, Roos R. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Gortner L, Meyer S, editors. *Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage* ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
40. Bruschetti M, Hassan KO, Romantsik O, Banzi R, Calevo MG, Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2):Cd013563.
41. De Rose DU, Ronchetti MP, Martini L, Rechichi J, Iannetta M, Dotta A, et al. Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives. *Trop Med Infect Dis.* 2024;9(9).
42. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations for management of serious bacterial infections in infants aged 0-59 days. Geneva: World Health Organization © World Health Organization 2024.; 2024.
43. Chastain AP, Geary AL, Bogenschutz KM. Managing neonatal hyperbilirubinemia: An updated guideline. *Jaapa.* 2024;37(10):19-25.

44. Zhang M, Tang J, He Y, Li W, Chen Z, Xiong T, et al. Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *BMJ Open*. 2021;11(1):e040182.
45. Giouleka S, Gkiouleka M, Tsakiridis I, Daniilidou A, Mamopoulos A, Athanasiadis A, et al. Diagnosis and Management of Neonatal Hypoglycemia: A Comprehensive Review of Guidelines. *Children (Basel)*. 2023;10(7).
46. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):777-92, vii.
47. Ng NS, Razak A, Chandrasekharan P, McLean G, Sackett V, Zhou L, et al. Early neurodevelopmental outcomes of preterm infants with intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia. *J Paediatr Child Health*. 2024;60(11):669-74.
48. Nagy Z, Obeidat M, Máté V, Nagy R, Szántó E, Veres DS, et al. Occurrence and Time of Onset of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *JAMA Pediatr*. 2025;179(2):145-54.
49. Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(5):625-31.
50. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68.
51. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):342-55.
52. Caesar R, Colditz PB, Cioni G, Boyd RN. Clinical tools used in young infants born very preterm to predict motor and cognitive delay (not cerebral palsy): a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(4):387-95.
53. Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(12):836-42.
54. Einspieler C, Bos AF, Libertus ME, Marschik PB. The General Movement Assessment Helps Us to Identify Preterm Infants at Risk for Cognitive Dysfunction. *Front Psychol*. 2016;7:406.
55. Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. [Updated 2022 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567715/> [Internet].
56. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr*. 2012;101(2):e55-8.
57. Piñon M. CHAPTER 1 - Theoretical Background and Structure of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. In: Weiss LG, Oakland T, Aylward GP, editors. *Bayley-III Clinical Use and Interpretation*. San Diego: Academic Press; 2010. p. 1-28.
58. Hammerl M, Zimmermann M, Posod A, Peglow UP, Höck M, Griesmaier E, et al. Comparative analysis of developmental outcomes in very preterm infants: BSID-II versus Bayley-III German norms. *PLoS One*. 2025;20(1):e0318263.

59. World Health Organization. Preterm birth. Geneva (Switzerland): World Health Organization [Internet]; 2023 [cited 2025 Sep 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> [Internet].
60. Scheuchenegger A, Windisch B, Pansy J, Resch B. Morbidities and rehospitalizations during the first year of life in moderate and late preterm infants: more similarities than differences? *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023;75(6):852-61.
61. Kiechl-Kohlendorfer U, Simma B, Berger A, Urlesberger B, Wald M, Haiden N, et al. Two-year neurodevelopmental outcome in extremely preterm-born children: The Austrian Preterm Outcome Study Group. *Acta Paediatr*. 2024;113(6):1278-87.
62. Konzett K, Riedl D, Blassnig-Ezeh A, Gang S, Simma B. Outcome in very preterm infants: a population-based study from a regional center in Austria. *Front Pediatr*. 2024;12:1336469.
63. Jenni F, Konzett K, Gang S, Sparr V, Simma B. Psychomotor and Cognitive Outcome in Very Preterm Infants in Vorarlberg, Austria, 2007-2019. *Neuropediatrics*. 2024;55(2):90-6.
64. Kiechl-Kohlendorfer U, Simma B, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Wald M, Wald M, et al. Low mortality and short-term morbidity in very preterm infants in Austria 2011-2016. *Acta Paediatr*. 2019;108(8):1419-26.
65. Walsh MC, Bell EF, Kandefer S, Saha S, Carlo WA, D'Angio C T, et al. Neonatal outcomes of moderately preterm infants compared to extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2017;82(2):297-304.
66. Saboktakin L. Developmental delay in preterm infants during the first twelve months after birth and its risk factors. *J Educ Health Promot*. 2024;13:48.