

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinikum Dortmund gGmbH  
-Direktor: Prof. Dr. med. N. Wagner-

Morbidität und Mortalität der im Perinatalzentrum Dortmund  
behandelten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500 g der  
Jahre 2003 und 2004

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Nordhues, Alexander Günther  
aus Dortmund  
2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Harms

2. Berichterstatter: PD Dr. H. Kalhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 09. 2007

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Klinikum Dortmund gGmbH

-Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Wagner-

Referent: Univ.-Prof. Dr. E. Harms

Koreferent: PD Dr. H. Kalhoff

## ZUSAMMENFASSUNG

Morbidität und Mortalität der im Perinatalzentrum Dortmund behandelten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500 g der Jahre 2003 und 2004

Nordhues, Alexander

**Einleitung:** Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1.500 g machen einen Anteil von 1,1% aller Neugeborenen und 60% an der gesamten neonatalen Sterblichkeit aus. Ziel dieser Dissertation war es, die Qualität der Behandlung Frühgeborener im Perinatalzentrum Dortmund zu untersuchen, sie mit den Ergebnissen anderer nationaler und internationaler Studien zu vergleichen und somit einen Beitrag zur Qualitätssicherung zu leisten.

**Methode:** Die Befunde von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g des Perinatalzentrum Dortmund aus den Jahrgängen 2003 und 2004 wurden retrospektiv erfasst und analysiert.

**Zusammenfassung:** Die Morbidität von sehr kleinen Frühgeborenen wurde in den ersten Lebenswochen quantitativ besonders bestimmt durch Infektionen und Atemstörungen; qualitativ schwerwiegend waren einige Herzvitien und schwere Verläufe einer NEC. Langfristig wurde das Outcome sehr kleiner Frühgeborener darüber hinaus durch Gedeihprobleme, insbesondere auch durch schwere intracerebrale Veränderungen bzw. Wahrnehmungsstörungen bedroht. Die Mortalität war im Wesentlichen bedingt durch die extreme Frühgeburtlichkeit bzw. das sehr geringe Geburtsgewicht sowie durch angeborene Fehlbildungen.

**Schlussfolgerung:** Morbidität und Mortalität der im Perinatalzentrum Dortmund behandelten Frühgeborenen entsprechen im Wesentlichen den Daten anderer großer Perinatalzentren. Auch weiterhin kann ein hohes Niveau in der Versorgung (auch mit Reduktion von Frühgeburtlichkeit) nur über die effektive Zusammenarbeit mit den Geburtshelfern erzielt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 09. 2007

Meiner Frau Annette J.

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Ausgangspunkt der Arbeit	1
1.2 Erfassungskriterien	3
1.3 Morbiditätskriterien	4
1.3.1 Temperatur	4
1.3.2 Respiratory distress syndrome (RDS)	5
1.3.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	6
1.3.4 Retinopathia praematurorum (RPM)	6
1.3.5 Hörstörungen	7
1.3.6 Peri-/Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)	7
1.3.7 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	8
1.3.8 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	9
1.3.9 Persistierender Ductus Arteriosus (PDA)	10
1.4 Zielsetzung	11
<b>2. Methodik</b>	12
2.1 Kollektiv	12
2.2 Einschlusskriterien	14
2.3 Ausgewertete Parameter (Morbiditätskriterien)	15
2.3.1 Behandelte Kinder	15
2.3.2 Mütterliche und perinatale Daten	16
2.3.3 Atmung/Beatmung	16
2.3.3.1 Respiratory distress syndrome (RDS)	17
2.3.3.2 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	17
2.3.4 Wahrnehmungsstörungen	17
2.3.4.1 Retinopathia praematurorum (RPM)	17
2.3.4.2 Hörstörungen	18
2.3.5 Peri-/Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)/ Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	19

2.3.6 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	19
2.3.7 Sepsis	20
2.3.8 Herz/Kreislauf	20
2.3.9 Ernährung/Wachstum	22
2.4 Labormethoden	24
2.5 Statistik	24
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1 Behandelte Kinder	26
3.1.1 Anzahl, Reifealter, Geschlechtsverteilung, Mortalität und Liegedauer	26
3.1.2 Mortalität, Anzahl (nach Gestationsalter und Geburtsgewicht)	28
3.1.3 Einlinge, Zwillinge und höhergradige Mehrlinge	30
3.1.4 Operationshäufigkeit und Mortalität (nach Diagnosen)	31
3.2 Mütterliche und perinatale Kindsdaten	32
3.2.1 Graviditätshäufigkeit und Entbindungsmodus nach dem Alter der Mutter	32
3.2.2 Entbindungsmodus nach Reifealter und Geburtsgewicht	33
3.2.3 Körpertemperatur nach Reifealter und Geburtsgewicht	34
3.3 Atmung/Beatmung	36
3.3.1 Kapillärer CO <sub>2</sub> -Druck nach Reifealter und Lebensalter	36
3.3.2 Kapillärer pH nach Reifealter und Lebensalter	37
3.3.3 Formen und Dauer der Atemunterstützung nach Gestationsalter	39
3.3.4 Anzahl Respiratory distress syndrome (RDS), Surfactantgabe (nach Häufigkeit der Gaben), Pneumothorax sowie Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	40
3.4 Retinopathia praematurorum (RPM)/Hörstörungen	43
3.5 Peri-/Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)/ Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	46
3.6 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	47
3.7 Sepsis	49
3.7.1 Anzahl der antibiotischen Therapien, Anzahl und Mittelwerte der CRP- Erhöhungen	49
3.7.2 Keimnachweise in Abstrichen und Blutkulturen	50
3.8 Herz-Kreislauf	52

3.8.1 Vitium cordis nach Häufigkeit und Gestationsalter	52
3.8.2 Arterielle Mitteldrücke und herzwirksame Medikamente	54
3.8.3 Erythrocytenkonzentrat-Transfusionen	55
3.9 Nahrungsaufbau/Knochenstoffwechsel/Wachstum	56
3.9.1 Art der Ernährung, Nahrungsaufbau/-verträglichkeit und Erreichen des Geburtsgewichtes und Überschreiten des Geburtsgewichtes um 500 g bzw. um 1000 g	56
3.9.2 Vergleich der Körpermaße bei Geburt/Entlassung	58
3.9.3 Calcium, Phosphat und Kreatinin im Beutelurin	59
3.9.4 Calcium, Phosphat und Alkalische Phosphatase im Serum	61
<b>4. Diskussion</b>	64
4.1 Bedarf an perinatalen Verlaufszahlen	64
4.2 Probanden	64
4.3 Darstellung und Statistik	65
4.4 Kritische Wertung der Ergebnisse	66
4.4.1 Behandelte Kinder/Mortalität	66
4.4.2 Mütterliche und perinatale Daten	67
4.4.3 Atmung/Beatmung/RDS/BPD	70
4.4.4 Wahrnehmungsstörungen	76
4.4.5 Peri-/Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)/ Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	78
4.4.6 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	80
4.4.7 Sepsis	81
4.4.8 Herz-Kreislauf	83
4.4.9 Nahrungsaufbau/Knochenstoffwechsel/Wachstum	84
4.5 Schlussfolgerungen	86
<b>5. Anhang</b>	88
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	90
<b>7. Danksagung</b>	109
<b>8. Lebenslauf</b>	110

## Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRIB-Score	Clinical risk index for babies
CRP	Capsel-reaktives Protein
FFP	Fresh frozen plasma
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HFO	Hochfrequenzoszillation
IF	Infantflow
IgM	Immunglobulin M
IVH	Peri- und Intraventrikuläre Hämorrhagie
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KU	Kopfumfang
LH	Leistenhernie
LT	Lebenstag
LW	Lebenswoche
MM	Muttermilch
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
Perz.	Perzentile
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory distress syndrome
RPM	Retinopathia praematurorum
SGA	Small for gestational age
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SM	Spenderinnenmilch
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	very low birth weight

# **1. Einleitung**

## **1.1 Ausgangspunkt der Arbeit**

Die Neonatologie befasst sich mit den speziellen Problemen und deren Behandlungen von Frühgeborenen und kranken Neugeborenen. Sie ist damit anerkannter Schwerpunkt der Pädiatrie mit eigener Schwerpunktbezeichnung für entsprechend weitergebildete Kinderärzte.

Während in Deutschland die Anzahl der lebend geborenen Kinder vom Jahre 2000 von 766.999 stetig bis zum Jahre 2004 auf 705.622 zurückging, blieb die Anzahl der Kinder mit einem Geburtsgewicht <1.500 g mit einem Mittelwert von 8.183 im gleichen Zeitraum konstant. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von aktuell durchschnittlich 1,1% [105].

In den vergangenen vier Jahrzehnten hat die Medizin im Bereich der Neonatologie und hier insbesondere bei der Überlebensrate extrem kleiner Frühgeborener immense Fortschritte gemacht [35, 49, 70].

Morbidität und Mortalität bestimmende Faktoren sind insbesondere die Temperaturregulationsstörungen (Hypothermie, Hyperthermie), Ateminsuffizienz (Asphyxie, Atemnotsyndrom, Bronchopulmonale Dysplasie), Wahrnehmungsstörungen (Retinopathia praematurorum, Minderung des Hörvermögens), zentrale Komplikationen (Intraventrikuläre Hämorrhagie, Periventrikuläre Leukomalazie), Nekrotisierende Enterokolitis, eingeschränkte Immunreaktion (SIRS, Infektionen, Pneumonien) Kreislaufregulationsstörungen (Hypotonie, Ductus arteriosus Botalli und Vitien), und Stoffwechselstörungen (Hypoglykämien, Hyperbilirubinämie, Anämie) [35].

Wesentliche Gründe für die verbesserte Prognose sind zum einen die präpartalen und perinatalen Maßnahmen wie verbesserte vorgeburtliche Überwachung, Diagnostik

sowie Therapie. Hier ist vor allem die präpartale Steroidapplikation zur Induktion der Lungenreife zu nennen.

Zum anderen konnten in der neonatologischen Versorgung entscheidende Fortschritte gemacht werden. Diese bestanden vor allem in der postpartalen Surfactanttherapie, der technischen Verbesserung der Beatmungsgeräte, differenzierten Beatmungsstrategien, besser adaptierter Ernährung sowie umfassendem Monitoring.

Um eine optimale Behandlung der Patienten in vollem Umfang zu gewährleisten, erfolgte in Deutschland bereits eine erste Zentrierung ähnlich dem dreistufigen Versorgungssystem im angloamerikanischen Bereich mit einer Unterteilung in Perinatalzentrum, neonatologische Schwerpunktlinik und Kinderklinik.

Im September 2005 beschloss der Gemeinsame Bundesausschuß [29] die „Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen“. In dieser sind die in Zukunft gültigen Stufen der neonatalen Versorgung genau definiert.

Das Perinatalzentrum Level 1 soll die Versorgung von Patienten mit höchstem Risiko gewährleisten. Level 2 ist für die möglichst flächendeckende intermediäre Versorgung vorgesehen und Perinatalzentrum Level 3 für die flächendeckende Versorgung von Neugeborenen, bei denen eine postnatale Therapie absehbar ist. Die Stufe 4 sieht eine Geburtsklinik ohne eine mindestens der Stufe 3 entsprechenden Kinderklinik vor, in der nur noch reife Neugeborene ohne bestehendes Risiko zur Welt kommen sollen.

Des Weiteren werden in dieser Vereinbarung die Zuweisung der Schwangeren und die Neugeborenen Transporte festgelegt. Eine dem jeweiligen Level entsprechende Einteilung der Kliniken ordnet die als Anlage dem Beschluss beigefügte „Checkliste zur Abfragung der Qualitätskriterien für die neonatologischen Versorgungsstufen von Früh- und Neugeborenen“ [29].

Diese Entwicklung der verschiedenen medizinischen Versorgungsstufen und die Anerkennung deren Kompetenz durch alle perinatologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte stellt einen wesentlichen Aspekt in der Betreuung von Frühgeborenen dar.

Mehrere Studien konnten belegen, dass die Mortalität und Morbidität in der Risikogruppe kleiner Frühgeborener mit steigender Versorgungsstufe der betreuenden Klinik abnahmen [22, 34, 88, 115].

Dortmund gehört aufgrund der Zahl der versorgten Patienten zu den größten Perinatalzentren in Deutschland. Die in der oben genannten Checkliste geforderten Kriterien zur Erlangung des Status Perinatalzentrum Level 1 werden ausnahmslos erfüllt.

In den Jahren 2003 und 2004 wurden in Dortmund insgesamt 174 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht  $<1.500$  g behandelt. Dies stellt im innerdeutschen Vergleich einzelner Perinatalzentren eine sehr große Anzahl dar. Damit werden 1,1% der im gleichen Zeitraum in Deutschland  $<1.500$  g geborenen Lebendgeborenen im Perinatalzentrum Dortmund versorgt [105].

Im Perinatalzentrum Dortmund werden sehr viele Frauen mit Risikoschwangerschaften betreut, darunter auch viele zugewiesene Mütter aus anderen geburtshilflichen Einrichtungen niedrigerer Versorgungsstufen. Unter den hier betreuten Kindern sind überproportional viele Mehrlinge vertreten.

In Anbetracht der hohen Fallzahlen und der daraus resultierenden großen Datenmenge ergab sich zunächst die Notwendigkeit einer retrospektiven Analyse mit dem Ziel, einen Überblick zu schaffen, respektive eine Sortierung der Daten vorzunehmen. Dieser retrospektive Ansatz kann als Ausgangspunkt für die Planung weiterer prospektiver Studien genutzt werden.

## **1.2 Erfassungskriterien**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Verlaufes bei einer Kohorte aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von  $<1,5$  kg aus den Jahren 2003 und 2004.

Einschlusskriterium war somit das erste postnatal ermittelte Gewicht. Damit entsprach die eingeschlossene Kohorte von Frühgeborenen der national und international gültigen Definition von very low birth weight infants (VLBW).

Orientiert an der vorliegenden Literatur wurden in dieser Arbeit die mütterlichen und perinatalen Daten, Daten zur Atmung und Beatmung, zum Hör- und RPM (Retinopathia

praematurorum)-Screening, IVH (Intraventrikuläre Hämorrhagie) und PVL (Periventrikuläre Leukomalazie), zur nekrotisierenden Enterokolitis, Infektionen und die Herz-Kreislauf-Parameter erfasst.

Aufgrund früherer Publikationen wurde ein spezieller Schwerpunkt auf die Auswertung der Daten zur Ernährung und zum Säure-Basen- und Knochenstoffwechsel gelegt.

In Dortmund werden alle bis zum 10. Lebenstag in der Kinderklinik aufgenommenen Neugeborenen routinemäßig im Programm Neodok erfasst. Dieses Verfahren, welches zu Beginn der 90er Jahre in allen Bundesländern eingesetzt wurde, gehört zu den ärztlich initiierten, problemorientierten und flächendeckenden Qualitätssicherungsmaßnahmen in der Bundesrepublik und ist das erste dieser Art im Fach Pädiatrie. Kerndaten der eigenen Klinik und von Kliniken des Ärztekammerbezirkes werden regelmäßig den Teilnehmern zur Verfügung gestellt. So besteht eine gute Vergleichsmöglichkeit zwischen den über das Programm Neodok erfassten Daten und einzelnen Ergebnissen der eigenen Auswertung.

### **1.3 Morbiditätskriterien**

#### **1.3.1 Temperatur**

Beim Frühgeborenen und Neugeborenen kann Wärme noch nicht durch Muskelzittern gebildet werden, sondern ausschließlich durch Lipolyse des so genannten braunen Fettgewebes. Aufgrund der in Relation zur Körpermasse großen Körperoberfläche, der verminderten subkutanen Isolierschicht sowie Verdunstung über die nasse Haut des Neu- und Frühgeborenen kommt es zum schnellen Wärmeverlust. Damit sind kleine und unreife Frühgeborene in besonderem Maße gefährdet, eine Untertemperatur zu entwickeln. Weitere mögliche Ursachen für eine Hypothermie sind Hypoxie/Asphyxie, Infektion, Schock und Intraventrikuläre Hämorrhagie.

Die postnatale Temperatur des Frühgeborenen und dessen Aufrechterhaltung stellt eine wichtige Aufgabe in der neonatalen Versorgung des Kindes dar. Postpartale *Hypothermie* ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität [72].

Die Folgen sind u. a. eine metabolische Azidose, eine Hypoglykämie, ein erhöhter Sauerstoffbedarf, Bradykardien, Apnoen, eine Hypoxämie und eine Hypotonie. Postnatale Temperaturverluste und damit eine Hypothermie muss durch entsprechende Raumtemperatur im Erstversorgungsraum, schnelles Abfrottieren des Kindes und nachfolgendes Zudecken entgegengewirkt werden.

Eine *Hyperthermie* in der Postnatalperiode kann ein Indiz sein für eine Infektion, Dehydratation, Hirnschädigung oder für eine erhöhte exogene Wärmezufuhr. Auch hier sind möglichst die Ursachen zu therapieren und die Körpertemperatur auszugleichen, da auch eine Hyperthermie mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht.

### **1.3.2 Respiratory distress syndrome (RDS)**

Das RDS ist eine akute Erkrankung der Lungen während der ersten Lebensstunden und Tage, welche als Folge eines primären Surfactantmangels bei gleichzeitig noch bestehender struktureller Unreife der Lungen häufig beim Frühgeborenen auftritt. Das klinische Erscheinungsbild besteht in Tachy- und/oder Dyspnoe, expiratorischem Stöhnen sowie erhöhtem Sauerstoffbedarf [34]. Die deutsche Bezeichnung lautet Atemnotsyndrom (ANS).

Man unterscheidet radiologisch vier definierte Schweregrade des RDS. Diese Stadien wurden erstmals von Giedion 1973 in die Literatur eingeführt [30].

Die Therapie eines RDS besteht bei Versagen konventioneller Atemunterstützung, wie Sauerstoffapplikation und CPAP, in der Intubation mit nachfolgender Surfactantapplikation.

Zur möglichen Prophylaxe eines RDS bei drohender Frühgeburtlichkeit sollten präpartal Kortikosteroide zur Lungenreifeinduktion appliziert werden [21].

### **1.3.3 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)**

Erstmals wurde die BPD 1967 von Northway beschrieben [79]. Dabei handelt es sich um eine chronische, potentiell reversible Erkrankung beatmeter Frühgeborener [40]. Die BPD beinhaltet eine durch Exposition der unreifen Lungen gegenüber Noxen wie Barotrauma und Hyperoxie induzierte chronische Inflammation mit Arrest der Lungenentwicklung [51, 87, 118].

Klinisch imponiert die BPD u. a. durch Dyspnoe, interkostale Einziehungen, Hyperkapnie, erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarf, gehäufte pulmonale Infekte, obstruktive Bronchitiden. Eingeteilt werden kann sie in leichte, mittelschwere und schwere Stadien.

### **1.3.4 Retinopathia praematurorum (RPM)**

Die Retinopathia praematurorum stellt eine multifaktoriell bedingte vasoproliferative Erkrankung der Retina des Frühgeborenen dar. Als wesentliche Risikofaktoren gelten inadäquat hohe Sauerstoffsättigungswerte bzw. -partialdrücke, starke Oxygenierungsschwankungen, abnehmendes Gestationsalter und die intrauterine Wachstumsretardierung. Weiter wurden Polymorphismen im kodierenden Gen der vaskulären Wachstumsfaktoren (VEGF) als Risikofaktoren für die Progression einer RPM identifiziert [35].

Die Reifung der Retina und die Entwicklung ihrer Gefäße erfolgen zu unterschiedlichen Zeiten. Der Fetus ist pränatal an niedrige pO<sub>2</sub>-Werte adaptiert, wobei der steigende metabolische Bedarf der reifenden Photorezeptoren zu einer physiologischen Hypoxie führt. Konsekutiv kommt es zur Bildung angiogener Faktoren, die das Gefäßwachstum anregen. Postnatal wird dieses Gleichgewicht durch multiple Einflüsse wie Hyperoxämie oder Hyperkapnie gestört. Es kommt zur Downregulierung angiogener Faktoren und damit zu einem Sistieren der Gefäßreifung bei jedoch unverändertem Wachstum der Photorezeptoren. Nach Beendigung der Sauerstofftherapie entsteht hierdurch eine Minderversorgung der avaskulären Region. Dies führt zu vermehrter Produktion von angiogenen Faktoren mit Triggerung einer abnormalen

Neovaskularisation mit Ausdehnung in Retina und Glaskörper und nachfolgender Blutung. Es können Narbenbildung und Retraktion mit Netzhautablösung folgen.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der internationalen Klassifikation der ROP [58].

Stadium I: Demarkationslinie (dünne, nicht erhabene, weiße Linie am Übergang zwischen vaskularisierter und avaskularisierter Retina)

Stadium II: Leiste (erhabene rosige Demarkationslinie)

Stadium III: Wall mit extraretinaler fibrovaskulärer Proliferation

Stadium IVa: Partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung

Stadium IVb: Partielle Netzhautablösung mit Makulabeteiligung

Stadium V: Totale Netzhautablösung

### **1.3.5 Hörstörungen**

Es ist bekannt, dass bei zwei bis fünf Prozent der Früh- und Neugeborenen eine Beeinträchtigung des Hörvermögens vorliegt [70, 74]. Für die Entwicklung einer schweren peri- oder postnatal erworbenen Schwerhörigkeit werden multiple Faktoren wie u. a. konnatale oder postnatale Infektionen, Asphyxie, Hyperbilirubinämie und Hyponatriämie als Risikofaktoren diskutiert [35].

Da es bei Früh- und Neugeborenen klinisch orientierend nur schlecht gelingt, das Hörvermögen durch Schreckreaktion auf ein lautes Geräusch zu testen, sollten zur Abklärung die Otoakustischen Emissionen (OAE) gemessen werden.

### **1.3.6 Peri- und Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)**

Während die Akutphase oftmals mehr von der pulmonalen Morbidität geprägt wird, steht die zerebrale Morbidität, wie z. B. das Erleiden einer Intraventrikulären Hirnblutung oder die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie, hinsichtlich der Entwicklungsprognose von sehr kleinen Frühgeborenen im Vordergrund [35].

Angesiedelt sind die Blutungen zumeist im Bereich der Germinalmatrix, dem subependymalen Keimlager. Gleichzeitig ist häufig der Plexus choroideus betroffen. Dem gegenüber sind periventrikuläre, intracerebrale Hämorrhagien mit Parenchymbeteiligung in der Regel hämorrhagische Infarkte und keine Einbruchblutungen. Der Zeitpunkt, an dem ca. 90% aller Blutungen auftreten, liegt typischerweise zwischen dem ersten und dritten Lebenstag.

Das Risiko für das Auftreten einer Hirnblutung ist umgekehrt proportional zum Geburtsalter und Geburtsgewicht. Hoher Sauerstoffbedarf in den ersten 24 Stunden, das Auftreten eines Pneumothorax, In-Vitro-Fertilisation, eine vaginale Entbindung und eine frühe Sepsis sind mit einem ansteigenden Risiko für eine IVH assoziiert. Demgegenüber führt eine präpartale Steroidgabe zu einem abnehmenden Risiko [21, 65, 81].

Die Stadieneinteilung der Peri- und intraventrikulären Hämorrhagien erfolgt nach Papile [84]:

Grad I: Subependymale Blutung am Übergang des Nucleus-caudatus-Kopfes zum Thalamus

Grad II: Leichte Ventrikeleinbruchblutung, die weniger als 50% des Ventrikelvolumens ausfüllt

Grad III: Schwere Ventrikeleinbruchblutung, die mehr als 50% des Ventrikelvolumens ausfüllt

Grad IV: Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms

### **1.3.7 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)**

Auch die Periventrikuläre Leukomalazie beeinflusst neben der intrakraniellen Blutung die neurologische Entwicklungsprognose sehr kleiner Frühgeborener. Sie wurde erstmals 1962 von Banker und Larroche beschrieben [7]. Pathogenetisch wird die PVL als Folge einer hypoxisch-ischämischen oder inflammatorischen Hirnschädigung angesehen [3]. Beide Schädigungen können sowohl prä- als auch postnatal ein- und

auch z. B. im Rahmen einer Sepsis auftreten [25]. Weder pathophysiologisch noch sonomorphologisch lässt sich die PVL sicher von der periventrikulären Blutung des Frühgeborenen unterscheiden. Häufig ist eine PVL auch mit einer schweren intraventrikulären Blutung assoziiert.

Nach Einführung der zerebralen Ultraschalldiagnostik Ende der 1970er Jahre galt das Hauptaugenmerk zunächst den intrakraniellen Blutungen. Erst 1982 wurde von Hill das sonographische Erscheinungsbild der PVL beschrieben.

Pathologisch anatomisch handelt es sich um Infarkte. Dabei folgt die Koagulationsnekrose der hämorrhagischen Infarzierung, so dass sich multiple periventrikulär lokalisierte Zysten unterschiedlicher Größe ausbilden. Die Folge ist eine Hirnatrophie mit Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume und einer Abnahme der Hirnmasse.

Sonographisch können zwei Stadien unterschieden werden:

Stadium I: Stadium der periventrikulären Echogenitätsvermehrung.

Stadium II: Stadium der periventrikulären Zystenbildung.

### **1.3.8 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**

Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) stellt eine akute, entzündliche, hämorrhagisch-nekrotisierende Erkrankung dar, welche den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen und dort disseminiert bis kontinuierlich auftreten kann. Sie ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500 g und stellt den häufigsten Grund für Notfalloperationen im Neugeborenenalter dar [13].

Die letztlich auslösende Ursache ist nicht bekannt, die Symptome sind unspezifisch und nicht obligat. Veränderungen des Hautkolorits, CRP-Anstieg, Störungen der Atmung, Kreislaufdysregulation, Stuhlverhalt und eine Nahrungsunverträglichkeit können auftreten, beweisen eine NEC jedoch nicht. Diagnostisch stehen Laboruntersuchungen bezüglich einer Infektion und eines Thrombozytenabfalls und radiologisch die Abdomenübersichtsaufnahme, auf der ggf. dilatierte Darmschlingen, Luft im

Pfortaderbaum, freie Luft sowie die Pneumatosis intestinalis darzustellen sind, im Vordergrund [109].

Eine Einteilung erfolgt in drei Stadien nach Bell bzw. Walsch [12, 114]:

NEC Grad I: Verdacht – systemische Manifestation mit Temperaturinstabilität, Lethargie, Bradykardie; gastrointestinale Manifestation mit Fütterungsproblemen, Erbrechen, mäßiger abdomineller Distension, okkultes Blut im Stuhl; im Röntgenbild Distension der Darmschlingen

NEC Grad II: Definitive Erkrankung – zusätzlich persistierende oder größere gastrointestinale Blutung, abdominelle Distension; im Röntgenbild intestinale Distension mit Ileus, Ödeme der Darmwand oder freie abdominelle Flüssigkeit, Pneumatosis intestinalis, Luft in der Pfortader

NEC Grad III: Fortgeschrittene Erkrankung – zusätzlich zu den Kriterien NEC Grad II Verschlechterung des Allgemeinzustandes, septischer Schock oder größere gastrointestinale Blutung; im Röntgenbild Pneumoperitoneum zusätzlich zu den Befunden bei Grad II.

### **1.3.9 Persistierender Ductus Arteriosus (PDA)**

Beim reifen Neugeborenen verschließt sich der Ductus Arteriosus Botalli funktionell innerhalb der ersten 24 bis 72 Lebensstunden. Der Verschluss ist an die ausreichende Entwicklung kontraktionsfähiger Mediamuskulatur gebunden.

Beim Frühgeborenen können sowohl die anatomischen Strukturen als auch die Verschlussfunktion unreif sein. Dies kann zur Folge haben, dass sich der Ductus nicht innerhalb der ersten drei Lebenstage verschließt [108]. Je deutlicher die Unreife der Frühgeborenen ausgeprägt ist, desto häufiger kommt es zum Auftreten eines Persistierenden Ductus arteriosus Botalli.

Von hämodynamischer Relevanz spricht man, wenn es aufgrund des mit einem Rückfluss aus der Aorta einhergehenden links-rechts-Shunts über den offenen PDA zu einer Hyperämie des Lungengefäßsystems, einer verminderten diastolischen Perfusion

der vom Systemkreislauf versorgten Organe oder zu einer Größenzunahme des linken Ventrikels mit Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens kommt.

#### **1.4 Zielsetzung**

Zur Beurteilung des Leistungsniveaus einer Klinik sind eine interne Datenerhebung und ein Vergleich mit anderen Kliniken notwendig.

In dieser retrospektiven Arbeit sollen relevante Daten bezüglich der Mortalität, Morbidität und des „outcome“ übersichtlich dargestellt werden. Dies soll eine Bewertung der Versorgung von Frühgeborenen im Perinatalzentrum Dortmund möglich machen und so zu einer hausinternen Qualitätssicherung beitragen. Hieraus soll eine Transparenz zur kritischen Beurteilung und darüber hinaus eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von nationalen und internationalen Studien anderer Perinatalzentren geschaffen werden. In der abschließenden Diskussion werden die gewonnenen Ergebnisse der aktuellen Literatur gegenüber gestellt.

Daraus können sich Überlegungen zur Überprüfung oder Modifikation einzelner Abläufe ergeben.

Darüber hinaus kann die Arbeit sinnvolle Voraussetzung zur späteren Planung prospektiver Studien zur Steuerung bzw. Management von definierten Arbeitsabläufen sein.

## **2. Methodik**

### **2.1 Kollektiv**

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 167 der im Perinatalzentrum Dortmund versorgten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500 g der Jahre 2003 bis 2004 untersucht.

Zur Datenerhebung wurden folgende Wege gewählt:

1. Zunächst wurden anhand der Aufnahmebücher des Perinatalzentrums alle Kinder ermittelt, welche zwischen dem 01. 01. 2003 und dem 31. 12. 2004 entweder im Perinatalzentrum selbst geboren oder von auswärtigen Kliniken zugewiesen wurden und ein Geburtsgewicht <1.500 g aufwiesen (somit wurden sowohl die „Inborns“ als auch die „Outborns“ berücksichtigt).
2. Die hierdurch ermittelte Aufnahmeliste wurde mit dem Programm Neodok abgeglichen, über das in Dortmund alle bis zum 10. Lebenstag in der Kinderklinik aufgenommenen Neugeborenen routinemäßig erfasst werden. Es ergab sich hier eine hundertprozentige Übereinstimmung der über die Aufnahmebücher sowie der über Neodok erfassten Kinder. Die ermittelte Anzahl betrug 174.
3. Von den so ermittelten Kindern wurden die stationären Krankenakten eingesehen und retrospektiv ausgewertet. Eine vollständige Datenerhebung war möglich bei 167 der Frühgeborenen (insgesamt 96% des Gesamtkollektivs).
4. Anhand eines sehr umfangreichen Erhebungsbogens (siehe Anhang) wurden aus den Patientenakten der 167 Patienten folgende Einzeldaten erhoben:

Personelle Daten: Name, Vorname, Geburtsdatum der Mutter; Name, Vorname, Geburtsdatum des Kindes, Geschlecht, Einling/Anzahl der Mehrlinge.

Mütterliche Daten: Alter der Mutter, Schwangerschaften, Geburten, Schwangerschaftskomplikationen, diesbezüglich spezielle Untersuchungsbefunde, Zigaretten-, Alkohol-, Drogenkonsum. Celestanprophylaxe, wie oft, wann zuletzt. Zeitpunkt des Blasensprungs, antibiotische Therapie der Mutter, errechneter Geburtstermin.

Daten zur Geburt: Errechnete SSW, klinische SSW, Na-pH, Apgar-Werte, erste Temperatur, Spontanpartus oder Sektio, Geburtskomplikationen, Geburtsgewicht und Perzentile, Kopfumfang und Perzentile, Körperlänge und Perzentile, maximales Bilirubin, wie viele Tage Phototherapie.

Atmung: Lag Spontanatmung vor, CO<sub>2</sub> nach 12 Stunden, CO<sub>2</sub> >50 mmHg am 2. bis 7. Tag, wann war das CO<sub>2</sub> zuletzt >50 mmHg; pH nach 12 Stunden, pH <7,25 am 2. bis 7. Tag, wann war der pH zuletzt <7,25; Tage O<sub>2</sub>-Bedarf, letzter Tag mit erhöhtem O<sub>2</sub>-Bedarf, Tage HFO-Beatmung, Tage SIMV-Beatmung, Tage Infantflow/Nasen-CPAP; Grad RDS, Diagnose klinisch, radiologisch, am; BPD Diagnosestellung; Pneumothorax am, Verlauf, Seite; Kortisongabe über wie viele Tage, Furosemidgabe über wie viele Tage.

RPM: Grad links und rechts, Tag der Diagnosestellung, Therapie wann und welche.

Infektionen/Sepsis: Infektion am, CRP, Klinik, Keimnachweis, welche antibiotische Therapie, wie lange, Resepsis am, wie oft, erste am, höchstes CRP.

Herz/Kreislauf: Vitium cordis, diagnostiziert am, Therapie, welche, PDA, diagnostiziert am, Therapie, welche; Katecholamine innerhalb der ersten 24 h, wie lange, wann zuletzt, Arterenol innerhalb der ersten 24 h, wie lange, wann zuletzt, Biseko am, FFP am, Anzahl Erythrozytenkonzentrate, ml insgesamt; erster arterieller Mitteldruck nach 12 h, nach 72 h.

Nahrungsaufbau/Wachstum: MM, Formula, wann 100 ml/kg KG, wann 200 ml/kg KG, wann Geburtsgewicht, wann Geburtsgewicht plus 500/1000 g.

Knochenstoffwechsel: Calcium, Phosphat, Alkalische Phosphatase im Serum je Woche, Calcium, Phosphat, Kreatinin im Beutelurin je Woche.

Komplikationen: Chromosomale-/andere Missbildungen, NEC wann, OP am, Leistenhernie wann, Seite, OP am, IVH Grad, Seite, wann, PVL Seite, wann, Cerebrale Krampfanfälle wann, Dauer, Akutmedikation.

Verlegung: am, wegen, Rückverlegung am.

Hörscreening: Lebenswoche, Befund, Maßnahmen.

Entlassung: am, entspricht errechnetem Termin plus/minus Tage, Gewicht und Perzentile, Kopfumfang und Perzentile, Körperlänge und Perzentile. Verstorben am, Ursache.

## 2.2 Einschlußkriterien

Das Geburtsgewicht von <1.500 g war entsprechend der nationalen und internationalen Definition des very low birth weight infants für die hier vorgestellte Arbeit das entscheidende Auswahlkriterium. Es kann eindeutig bestimmt und damit erfasst werden und weist eine hohe Messgenauigkeit und Trennschärfe auf. Eine Unterscheidung zwischen appropriate size for gestational age (AGA) und small for gestational age (SGA) erfolgte zunächst nicht. Für den Literaturvergleich müssen die Verzerrungen der oftmals divergierende Studienergebnisse bezüglich des Outcome von SGA- und AGA-VLBW-Kindern beachtet werden [8, 9].

Alternativ wäre eine Auswahl der Patienten anhand des Gestationsalters denkbar gewesen. Hier existieren allerdings ausgeprägte Probleme in der Bestimmung der definitiven Schwangerschaftswoche respektive dem Zeitpunkt der Konzeption. Die Trennschärfe liegt hier im Wochenbereich, was die Zuordnung unsicherer macht.

In der Literatur und bei entsprechenden Studien wird oft die Zuordnung der Patienten nach dem Geburtsgewicht und nicht nach der Schwangerschaftswoche gewählt. Somit sind die von uns erhobenen Daten besser mit diesen Veröffentlichungen vergleichbar.

Neben dem Geburtsgewicht <1.500 g waren Einschlusskriterien das Geburtsdatum zwischen dem 01. 01. 2003 und dem 31. 12. 2004 und die primäre und weitere medizinische Betreuung im Perinatalzentrum Dortmund.

Berücksichtigt wurde in der weiteren Auswertung neben dem Geburtsgewicht oft auch das Reifealter. Als Gliederungsprinzip erfolgte in diesen Fällen neben der fortlaufenden Nummerierung der Tabellen eine Erweiterung um a und b, entsprechend einer Berücksichtigung des Geburtsgewichtes bzw. des Gestationsalters.

## **2.3 Ausgewertete Parameter (Morbiditätskriterien)**

### **2.3.1 Behandelte Kinder**

In zahlreichen Studien wird aufgezeigt, dass die Prognose von Frühgeborenen erheblich von deren Geburtsgewicht und Gestationsalter abhängig ist [35, 73, 91, 103]. Es gilt allgemein, dass das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko mit sinkendem Geburtsgewicht und Gestationsalter steigen.

Um die Abhängigkeit des Gestationsalters auf das Outcome der Frühgeborenen darzustellen, erfolgte eine Unterteilung des ausgewerteten Kollektivs in fünf Gestationsaltersklassen:

kleiner 26 SSW

26 bis 28 SSW

29 bis 31 SSW

32 bis 34 SSW

35 SSW (ein Patient).

Zur Bestimmung der Schwangerschaftswoche wurde die internationale Definition gewählt. So befinden sich beispielsweise in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 26 SSW alle Kinder bis inklusive 25+6 SSW. In der Gestationsaltersgruppe von 26 bis 28 SSW finden sich alle Frühgeborenen zwischen 26+0 bis 28+6 SSW, und so fort.

Um den Einfluss des Geburtsgewichtes auf das Outcome der Frühgeborenen zu verdeutlichen, erfolgte eine Unterteilung in ebenfalls fünf Gewichtsgruppen:

kleiner 500 g

500 bis 749 g

750 bis 999 g

1000 bis 1249 g

1250 bis 1499 g.

### **2.3.2 Mütterliche und perinatale Daten**

#### **Alter der Mütter, Geburtsmodi, Graviditätshäufigkeit**

In der vorliegenden Arbeit wurden auch mütterliche Daten den Krankenakten entnommen und ausgewertet. Hierzu zählten insbesondere der Geburtsmodus in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht und in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche.

Es wurden Altersgruppen für die Mütter gebildet und darauf die mittlere Anzahl von Graviditäten und Entbindungsmodi bezogen. Es wurden das Durchschnittsalter der Mütter der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von  $<1.500$  g und die Spannweite des mütterlichen Alters ermittelt.

#### **Temperatur**

In die Auswertung aufgenommen wurde die auf der Patientenkurve oder in der Patientenakte notierte erste postpartal rektal gemessene Temperatur. Diese wurde in praktisch allen Fällen im Primärversorgungsraum bei einer Umgebungstemperatur von  $\geq 30^{\circ}\text{C}$  ermittelt. Bei den nicht im Hause geborenen Frühgeborenen zählte die erste in der Geburtsklinik durch die dortigen Geburtshelfer oder die bei der Primärversorgung durch unser Team ermittelte Temperatur.

### **2.3.3 Atmung und Beatmung**

In der hier vorgestellten Arbeit wurden Werte für den kapillären  $\text{CO}_2$ -Druck und pH im Alter von 12 Stunden tabellarisch erfasst. Weiterhin wurde aufgeführt, welche Patienten noch einen kapillären  $\text{CO}_2$  Wert über 50 mmHg bzw. einen kapillären pH-Wert von  $<7,25$  jeweils am zweiten bis siebten Tag hatten. Zuletzt wurde das postnatale Alter ermittelt, an dem die Kinder letztmalig einen pH-Wert  $<7,25$  bzw. einen  $\text{pCO}_2$ -Wert von  $>50$  mmHG hatten.

### **2.3.3.1 RDS (Respiratory distress syndrome)**

Die radiologische Stadieneinteilung erfolgte nach Giedion [30].

Stadium I entspricht einem feingranulärem Lungenmuster.

Beim Stadium II kommt ein über die Herzkonturen hinausreichendes Aerobronchogramm hinzu.

Das Stadium III entspricht dem Stadium II mit zusätzlicher Unschärfe oder partieller Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen.

Stadium IV entspricht einer weißen Lunge.

Die in der Arbeit erhobenen Daten stammen aus den schriftlichen Röntgenbefunden der Patientenakten und den Arztbriefen.

### **2.3.3.2 BPD (Bronchopulmonale Dysplasie)**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte keine Differenzierung in leichte, mittelschwere oder schwere BPD. Untersucht wurde das absolute bzw. prozentuale Auftreten einer BPD. Hierfür maßgeblich waren ein erhöhter Sauerstoffbedarf jenseits von 36 Wochen postmenstruellen Alters und der röntgenologische sowie klinische Befund. Für die tabellarische Erfassung waren die schriftlichen Röntgenbefunde bzw. das Erwähnen in den Arztbriefen und Patientenakten maßgeblich.

## **2.3.4 Wahrnehmungsstörungen**

### **2.3.4.1 Retinopathia praematurorum (RPM)**

Im Perinatalzentrum Dortmund findet entsprechend den Vorgaben der Leitlinien [58] die erste Augenärztliche Untersuchung ab dem 36. Lebenstag bzw. in der sechsten postnatalen Woche durch Oberärzte der Augenklinik Dortmund statt. Untersucht werden alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen und

<1.500 g Geburtsgewicht. Frühgeborene zwischen 32 und 36 Wochen Gestationsalter, die postnatal mehr als drei Tage vermehrt Sauerstoff erhalten haben, wurden ebenfalls untersucht.

Alle Kinder unseres Kollektivs, die die sechste Lebenswoche erreichten und stabil genug waren, wurden der Untersuchung zugeführt. Nachuntersuchungen folgten entsprechend internationalen Empfehlungen und anhand der Vorbefunde der Augenärzte.

Die entsprechenden Diagnosen wurden den Augenärztlichen Befunden bzw. den Arztbriefen entnommen, wobei nicht das Ergebnis der Erstuntersuchung, sondern die mindestens einseitige höchstgradige RPM im Krankheitsverlauf zur Auswertung kam.

#### **2.3.4.2 Hörstörungen**

Ein Hörscreening wurde insgesamt bei 124 der 167 Kinder unseres Kollektivs durchgeführt. 19 Kinder verstarben und 20 Kinder wurden verlegt, bevor die Untersuchung durchgeführt werden konnte. Vier Kinder wurden nicht untersucht.

In Dortmund wird mit Hilfe des Gerätes „Echo-Screen TE, SW-Rev. 6.8, fisher-zoth“ der Nachweis transient evozierter otoakustischer Emissionen geführt. Dabei wird zwischen unauffälligem und auffälligem Messergebnis unterschieden. Ein unauffälliges Ergebnis bedeutet, dass eine spracherwerbsrelevante Hörstörung weitgehend auszuschließen ist. Bei auffälligem Messergebnis müssen zunächst technische Ursachen (fehlende Durchgängigkeit der Sonde, Verlegung durch Cerumen) ausgeschlossen, die Kinder ggf. erneut getestet oder weiterer Diagnostik zugeführt werden.

Die Untersuchungen werden von hierfür speziell geschulten Kinderkrankenschwestern durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Auswertung, welche aus den Patientenakten bzw. Arztbriefen gewonnen wurden, beziehen sich auf o. g. Untersuchung. Weiterführende Diagnostik, wie z. B. die Durchführung einer BERA (brainstem evoked response audiometry) wurden nicht in die Analyse aufgenommen.

### **2.3.5 Peri- und Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)/Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)**

Im Perinatalzentrum Dortmund wird standardisiert am ersten, dritten und 10. Lebenstag eine Ultraschalluntersuchung des Gehirns durch die offene große Fontanelle durchgeführt. Die Bewertung etwaiger Hämorrhagien erfolgt anhand der Stadieneinteilung nach Papile [84].

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Ergebnisse entsprechen den jeweils angegebenen höchstgradigen Hämorrhagien einer jeden Seite, die entsprechend in der Patientenakte oder dem Arztbrief notiert wurden. Bezüglich der Periventrikulären Leukomalazie wurde auf eine seitengetrennte Auswertung verzichtet. Es erfolgte für die PVL keine Stadieneinteilung.

Während des weiteren Klinikaufenthaltes wurden regelmäßige, mindestens ein- bis zweiwöchige Kontrollen von pathologischen Befunden, insbesondere mit der Fragestellung einer Periventrikulären Leukomalazie durchgeführt.

### **2.3.6 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**

Im Klinikum Dortmund werden Frühgeborene bei entsprechendem klinischen Verdacht auf eine Nekrotisierende Enterokolitis in enger Abstimmung mit der hiesigen Kinderchirurgischen Klinik betreut. Liegt eine Indikation für eine OP vor, können die Kinder je nach Stabilität in den kinderchirurgischen Operationssälen oder direkt auf der Intensivstation operativ versorgt werden.

In die Analyse der Nekrotisierenden Enterokolitis wurden nur Kinder aufgenommen, die an einer operationsbedürftigen NEC erkrankt waren, welche durch den intraoperativen Befund bestätigt werden konnte. Der Operationsbefund wurde dem OP-Bericht der Krankenakten entnommen. Es erfolgte eine Unterscheidung nach Geschlecht. Des Weiteren wurde erfasst, welches der Kinder, das mit einer ausgeprägten NEC erkrankte, im weiteren Verlauf verstorben ist.

### **2.3.7 Sepsis**

Für Erwachsene sind diverse Definitionen für eine Sepsis (z. B. „...syn. Septikämie, sog. Blutvergiftung; Allgemeininfektion mit Krankheitserscheinungen, die inf. konstanter od. periodischer Aussaat von Mikroorganismen (meist Bakterien, seltener Pilze, Viren oder Parasiten) von einem Herd aus in die Blutbahn (Bakteriämie, Fungämie, Virämie, Parasitämie) auftreten;...“ lt. Pschyrembel, 259. Auflage) veröffentlicht worden. Im Unterschied dazu findet sich eine solche nicht für die kindliche Population. Physiologische und laborchemische Variablen wurden genutzt, um das systemic inflammatory response syndrome (SIRS) zu definieren. Ein internationaler Ausschuss von 20 Experten aus fünf Ländern modifizierte das SIRS für Erwachsene um Kriterien eines SIRS für Kinder zu bekommen. Damit sollte eine erste Definition entstehen und Raum für weitere klinische Studien geschaffen werden [32].

Im Klinikum Dortmund wird bei allen Frühgeborenen eine Blutkultur abgenommen, und es werden Abstriche des Ohres und des Anus und ein Magensaftaspirat vorgenommen. Ergänzend werden ein Blutbild mit Differential-Blutbild und das C(Capsel)-reaktive Protein sowie das IgM bestimmt.

Ausgehend vom klinischen Zustand des Kindes und ggf. in Zusammenschau mit den laborchemischen Ergebnissen wird eine antibiotische Therapie bereits bei dem Verdacht auf eine Infektion erwogen, insbesondere wenn der Allgemeinzustand bei sehr unreifen Frühgeborenen noch wenig stabil ist.

In der vorgestellten Arbeit wurden anhand der Arztbriefe und Krankenakten ausgewertet, welche Kinder einmalig, zweimalig oder größer-gleich dreimalig eine antibiotische Therapie erhielten. Ausgewertet wurden die CRP-Werte, die Ergebnisse der Blutkulturen und Abstriche sowie das spezielle Keimspektrum.

### **2.3.8 Herz/Kreislauf**

Auf der Intensivstation werden die Vital- und Kreislaufparameter bei jedem Kind permanent erfasst. Nach Erstversorgung erfolgt primär eine Blutdruckmessung aller vier

Extremitäten, dann werden zunächst im Abstand von einer halben Stunde (bei Bedarf auch in kürzeren Abständen) der systolische und der diastolische Blutdruck mittels Oszillographie gemessen und der Mitteldruck wird berechnet. Im weiteren Verlauf wird die Frequenz der Messungen dem klinischen Zustand des Kindes angepasst.

Zur besseren Vergleichbarkeit und zur Objektivierung wurden in der vorliegenden Studie Mitteldrücke nach 12 und nach 72 Stunden tabellarisch ausgewertet. Mit dem 12 Stunden Wert sind die Blutdruckbefunde nach der ersten Stabilisierung erfasst. Mit den Werten nach 72 Stunden kann ein Verlauf bereits gut dokumentiert und erfasst werden. Entnommen wurden die jeweiligen Werte den Kurvenblättern der Krankenakten. Für die Erfassung wurden jene Werte genommen, die jeweils am nächsten der 12. und 72. Lebensstunde des Kindes gemessen wurden.

Bei einer arteriellen Hypotension wurde für das Gestationsalter bzw. das Geburtsgewicht bei Bedarf mit Katecholaminen (Dopamin und Dobutamin) und/oder Arterenol therapiert. In dieser Arbeit wurden zum einen an Hand der Verordnungsbögen die Kinder erfasst, welche innerhalb der ersten 24 Lebensstunden Katecholamine bzw. Arterenol erhalten haben. In einem weiteren Schritt wurde die Dauer der Katecholamin-/Arterenolgabe in Tagen berechnet.

Abhängig vom klinischen Zustand der Kinder, den Hämatokrit- und Hämoglobinwerten und den Kreislaufverhältnissen erfolgten Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen. Tabellarisch ausgewertet wurden hier die Anzahl und der prozentuale Anteil der transfundierten Kinder; außerdem die Zahl der Transfusionen und die Menge der verabreichten Erythrozyten-Konzentrate in ml.

Bei klinisch auffälligen Kindern, welche durch ein Herzgeräusch oder Insuffizienzzeichen imponierten, wurde durch unsere Kinderkardiologische Abteilung eine Echokardiographie durchgeführt. Entsprechende Befunde sind den schriftlichen Befunden der Konsilscheine entnommen und weiter tabellarisch erfasst worden.

### 2.3.9 Ernährung und Wachstum

Prinzipiell gilt Muttermilch (MM) als die beste Nahrung für den Säugling und bietet neben ihren ernährungsphysiologischen Eigenschaften vermutlich viele Vorteile, wie Schutz vor gastrointestinalen Infektionen, bessere Darmverträglichkeit, geringere Inzidenz einer nekrotisierenden Enterokolitis und möglicherweise eine günstige Entwicklung des ZNS [28]. Wie aus der Literatur bekannt, liefert die Muttermilch für Frühgeborene jedoch nur unzureichende Mengen an Protein, Energie, Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen, was zu einem verminderten Wachstum führen kann [68].

Um die vermuteten Vorteile der MM auch für das Frühgeborene nutzen zu können und gleichzeitig die fehlenden Substrate zu ersetzen, wurden Frauenmilchsupplemente entwickelt.

In den Fällen, in denen eine Ernährung mit Muttermilch nicht möglich ist, wurden spezielle Frühgeborennahrungen hergestellt, die dem Nährstoffbedarf des Frühgeborenen am ehesten gerecht werden. Sie haben einen höheren Gehalt an Energie, Protein, Elektrolyten und Spurenelementen als Säuglingsnahrungen [18].

In der hier vorgestellten Untersuchung wurden die Kinder erfasst, bei denen der Nahrungsaufbau über Muttermilch begonnen wurde; analysiert wurde dann welche Kinder zunächst Muttermilch erhielten und im weiteren Verlauf über Formula ernährt wurden. Weiter wurde an Hand der Kurven aus den Patientenakten tabellarisch erfasst, wann die Kinder erstmals 100 ml/kg KG/d vertragen haben und wann sie mit ca. 170 ml/kg KG/d ausgesteigert waren. Es wurde berechnet, wann im Mittel das Geburtsgewicht wieder erreicht und wann dieses um 500 g bzw. 1000 g überschritten wurde.

Die wesentliche Ursache für postnatalen Minderwuchs bei Frühgeborenen ist eine unzureichende Ernährung (Energie- und Proteinzufuhr). Postnataler Minderwuchs ist mit geringerem Gehirnwachstum, geringer Intelligenz und wahrscheinlich auch einem erhöhten Risiko für einen Typ-2-Diabetes, koronarer Herzkrankheit und Bluthochdruck assoziiert [75].

Im Perinatalzentrum Dortmund werden alle Kinder postnatal vermessen und die jeweiligen Werte für den Kopfumfang (KU), das Gewicht (G) und die Körperlänge (KL) in die nach Geschlechtern getrennten Perzentilenkurven [112] eingetragen. Es folgten in der Regel tägliche Messungen des Gewichtes und wöchentliche Messungen des KU und der KL, welche wiederum in den entsprechenden Perzentilen notiert werden.

Gegenübergestellt wurden in unserer Auswertung die gemittelten Gewichte, Körperlängen und Kopfumfänge und die jeweiligen Perzentilenwerte bei der Geburt und bei der Entlassung aus der stationären Betreuung.

In den letzten Jahren wird zunehmend über den Versuch eines zügigen oralen Nahrungsaufbaus auch bei sehr kleinen Frühgeborenen berichtet. Bei guter Nahrungsverträglichkeit von Frühgeborenenformula bzw. Muttermilch mit Supplement sind zumindest lang anhaltende Mangelzustände von Calcium oder Phosphat selten. Zur Kontrolle des Mineralstoffwechsels sind prinzipiell mehrere Parameter denkbar. Das Körperwachstum und die Knochenstabilität zeigen jeweils erst spät Folgen einer unzureichenden Mineralisation, sind also als Verlaufparameter ungünstig, da etwaige Fehler in der Zufuhr von Mineralstoffen zu spät erkannt werden. Auch regelmäßige Röntgenuntersuchungen zur Abschätzung der Röntgendichte von Knochen sind insbesondere aufgrund der Strahlenbelastung für den Patienten obsolet.

Für eine Osteomalazie/Rachitis sprechen z. B. eine niedrige Calziurie, eine nicht eingeschränkte Phosphaturie bei niedrigem Phosphatspiegel im Serum (als Hinweis auf z. B. einen Hyperparathyreoidismus) und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Erste Versuche von Bilanzuntersuchungen von Stuhl und Urin (jeweils gesammelt) stellten sich als unpraktikabel heraus und sind eher Forschungsprojekten vorbehalten. Möglicherweise könnten nicht invasive Untersuchungen aus Spontanurinproben geeignet sein, um die renale Calcium- und Phosphatausscheidung abschätzen zu können [57, 98].

In Dortmund wird frühzeitig zunächst in der Regel parenteral, später dann oral mit Calcium und Phosphat substituiert. Mit zunehmender oraler Ernährung erfolgen vierzehntägige Kontrollen des Calciums, Phosphats und der Alkalischen Phosphatase

im Serum und des Calciums, des Phosphats und des Kreatinins im Beutelurin. Diese Werte wurden tabellarisch erfasst und Quotienten aus Calcium/Kreatinin bzw. Phosphat/Kreatinin berechnet.

## **2.4 Labormethoden**

Die Laboruntersuchungen wurden im Klinikum Dortmund durchgeführt (kapilläre Blutgasanalysen, Routineblutparameter).

Die Bestimmung von pH-Wert, pCO<sub>2</sub>, Bikarbonat und Basenüberschuss aus Kapillarblut erfolgte mit dem vollautomatischen Blutgassystem Corning 278 (Ciba-Corning, Gießen).

Natrium und Calcium im Serum wurden flammenphotometrisch bestimmt. Phosphat im Serum wurde photometrisch anhand der Bildung des gelben Phosphor-Molybdo-Vanadat Komplexes (Estrin und Boland, 1976) gemessen. Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase wurde mit dem optimierten UV-Test (Boehringer, Mannheim) erfasst.

Die Kreatininbestimmung im Urin erfolgte mit dem Kreatinin-Analysator 2 (Beckmann, München) durch Ermittlung der Reaktionskinetik der Bildung des orange-gelben Komplexes, den Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrat bildet [10].

Calcium im Urin wurden mit dem Absorptionsspektrophotometer 1100 der Firma Perkin Elmer, Überlingen, bestimmt. Für die Bestimmung des Phosphats im Urin wurde der Dionex 10 Ion Chromatograph der Dionex GmbH, Weiterstadt, benutzt.

## **2.5 Statistik**

Die Daten eines jeden Patienten wurden den Patientenakten und Arztbriefen entnommen, mit einem einheitlichen Erhebungsbogen erfasst (siehe Anhang) und dann

in das Programm Microsoft Office Excel 2003 tabellarisch eingegeben. Die Textverarbeitung erfolgte über Microsoft Office Word 2003.

Die Beschreibung kategorialer Merkmale erfolgte durch die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten (Prozente). Metrische Merkmale wurden durch die Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen beschrieben.

Insgesamt wurden in dieser retrospektiven Arbeit 167 Patienten vollständig ausgewertet. Diese Anzahl wurde auch für die prozentualen Berechnungen verwendet, wenn das Auftreten einzelner Merkmale mit dem Auftreten der Merkmale im Gesamtkollektiv verglichen wurde.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Behandelte Kinder

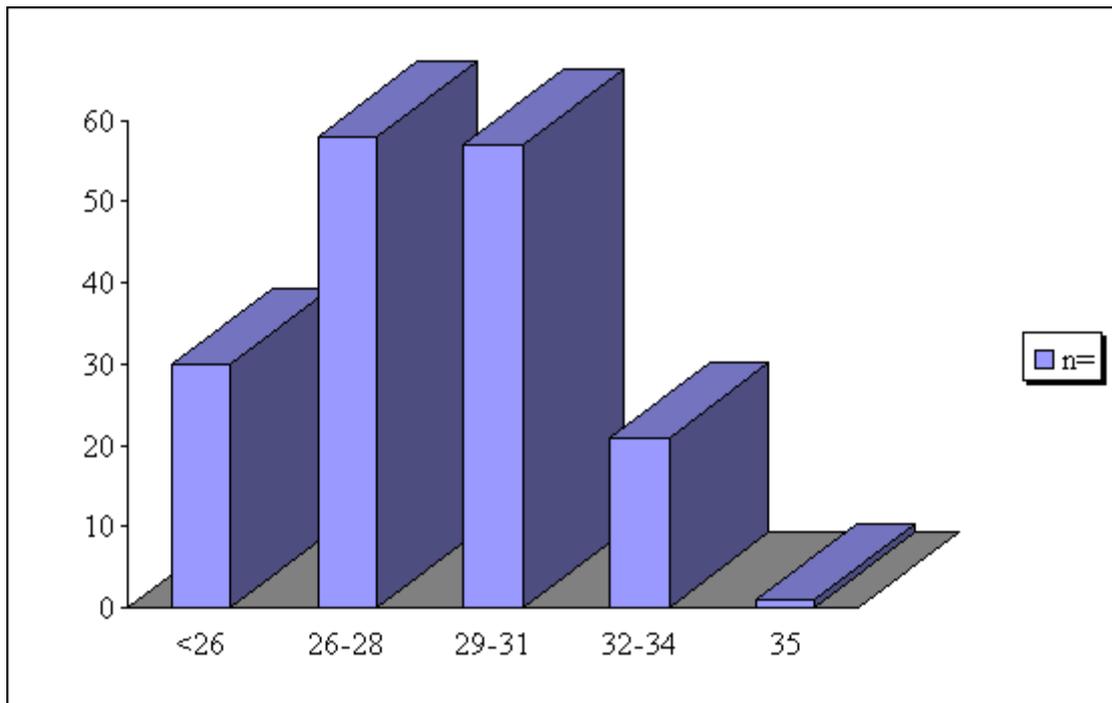
##### 3.1.1 Anzahl, Reifealter, Geschlechtsverteilung, Mortalität und Liegedauer

**Tabelle 1a**

Geschlechtsverteilung sowie Werte für Geburtsgewicht, Mortalität und Liegedauer (Mittelwerte, SD) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	∑ 167
%	18	34,7	34,1	12,6	0,6	100
Jungen	18	27	32	9	1	∑ 87
%	10,8	16,2	19,2	5,4	0,6	52,2
Mädchen	12	31	25	12	0	∑ 80
%	7,2	18,6	15	7,2	0	48
durchschn. GG (g)	672	965	1250	1375	1435	1064*
SD	124	236	206	111	0	306
verstorben/verlegt	11/4	5/7	7/6	0/2	0/0	23/19
%	6,6/2,4	3/4,2	4,2/3,6	0/1,2	0/0	13,8/11,4
Liegedauer (d)	127 (n=15)	88 (n=46)	62 (n=44)	46 (n=19)	34 (n=1)	77 (n=125)
SD	25,8	31,6	14,1	8,9	0	33,3

\*Das Durchschnittsgewicht aller erfassten Kinder beträgt 1.064 g, die Spanne reichte von 322 bis 1.490 g.



**Abb. 1**  
Reifealter in SSW der 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg

### 3.1.2 Mortalität, Anzahl (nach Gestationsalter und Geburtsgewicht)

**Tabelle 1b**

Mortalität von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg in Abhängigkeit von Geburtsgewichtsklassen und Reifealter (relativ hohe Mortalität bei 29-31 SSW im Wesentlichen aufgrund schwerer angeborener Fehlbildungen/Vitien, s. u.)

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
<500g	3	2	0	0	0	5
verstorben	2	2	0	0	0	4
500-749g	20	7	2	0	0	29
verstorben	9	1	0	0	0	10
750-999g	7	22	8	0	0	37
verstorben	0	1	2*	0	0	3
1000-1249g	0	19	13	2	0	34
verstorben	0	1	2**	0	0	3
1250-1500g	0	8	34	19	1	62
verstorben	0	0	3***	0	0	3
verstorben bezogen auf RA	11	5	7	0	0	
%	36,7	8,6	12,3	0	0	

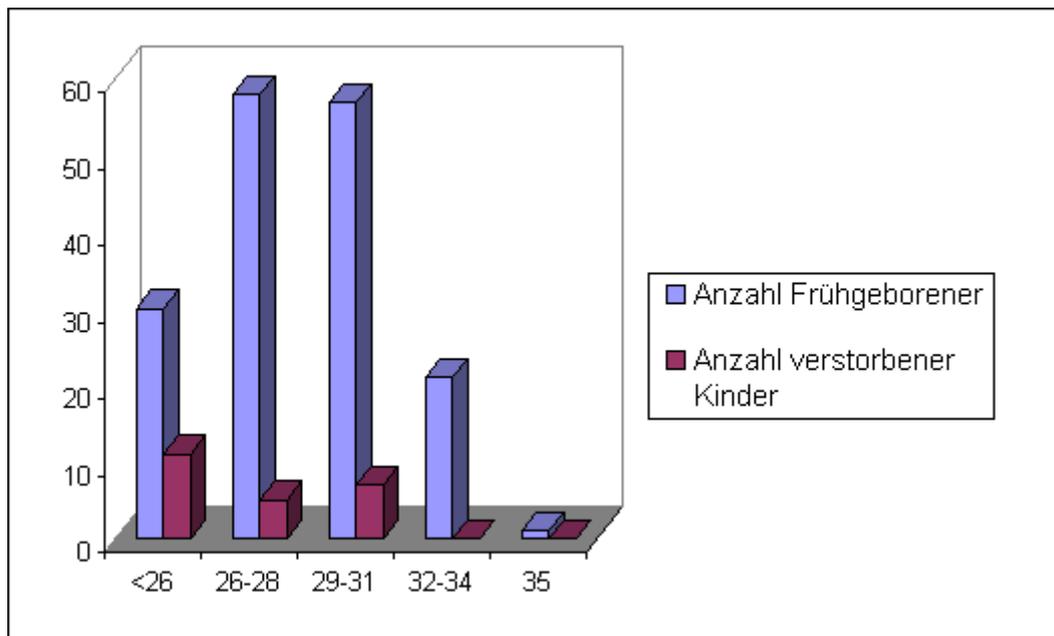
\*29-31 u. 750-999: 1x unklarer Stoffwechseldefekt;

1x Kardiomyopathie, V. a. Endocardfibroelastose, Microcephalie, Kleinhirnhypoplasie

\*\*1000-1249: 1x Totalatresie des Darmes, V. a. Gallengangsatresie; 1x freie Trisomie 21 mit Vitium und Volvulus

\*\*\*1250-1500: Herzinsuff. bei bicuspidaler Aortenklappe mit Stenose, Aortenisthmusstenose, VSD, akute myelomonocytäre Leukämie; 2x ausgeprägte Lungenhypoplasie

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
Anzahl Frühgeborener	30	58	57	21	1	167
Anzahl verstorbener Kinder	11	5	7	0	0	23
gesamt verstorben %	47,8	21,7	30,4	0	0	13,8



**Abb. 2**

Mortalität von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg nach dem Reifealter

Unter den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g finden sich zu je einem guten Drittel Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 26 bis 28 SSW (davon ca. 70% mit einem Gewicht von 750 bis 1249 g) bzw. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29 bis 31 SSW (davon gut 70% mit einem Geburtsgewicht von 1000 bis 1499 g). Von den sehr unreifen Kindern (<26 SSW) wogen 67% zwischen 500 bis 749 g; in der Gruppe der eher reiferen Kinder (32 bis 34 SSW) boten 90% ein Geburtsgewicht von 1250-1499 g.

Erwartungsgemäß nahmen mit zunehmender Unreife der Frühgeborenen die durchschnittliche Liegedauer bzw. Mortalität jeweils zu.

### 3.1.3 Einlinge, Zwillinge und höhergradige Mehrlinge

**Tabelle 2**

Mortalität von Einlingen, Zwillingen und höhergradigen Mehrlingen (19 x Zwillinge, 4 x Drillinge, 1 x Vierlinge) unter 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach Reifealter (nicht berücksichtigt wurden intrauterin verstorbene Mehrlinge sowie Mehrlinge mit einem Geburtsgewicht  $\geq 1,5$  kg; genauere Angaben s. u.)

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
Einling	21	44	40	18	1	124
%	70	75,9	70,2	85,7	100	74,3
verstorben	7	5	6	0	0	18
%	33,3	11,4	15	0	0	14,5
Zwilling*	8	10	14	1	0	33
%	26,7	17,2	24,6	4,8	0	19,8
verstorben	3	0	1	0	0	4
%	37,5	0	7,1	0	0	12,1
$\geq$ Drilling**	1	4	3	2	0	10
%	3,3	6,9	5,3	9,5	0	6
verstorben	1	0	0	0	0	1
%	100	0	0	0	0	10

\*insgesamt 19 Zwillingsschwangerschaften, entsprechend 38 Kindern; davon 33 lebend geboren und <1.500 g, 5 >1.500 g, keines präpartal verstorben

\*\*insgesamt 4 Drillingschwangerschaften, entsprechend 12 Kindern; davon 6 lebend geboren und <1.500 g, 4 >1.500 g, 2 präpartal verstorben;  
1 Vierlingsschwangerschaft; 4 Kinder lebend geboren und <1.500 g

Unter den 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500 g fanden sich 43 Mehrlingskinder, also mehr als 25%. Für alle Reifealter lag die Mortalität der Mehrlinge nicht signifikant höher als die der Einlinge.

### 3.1.4 Operationshäufigkeit und Mortalität (nach Diagnosen)

**Tabelle 3**

Operationshäufigkeit und Mortalität (aufgegliedert für Leistenhernie (LH), Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Retinopathia praematurorum (RPM), Persistierender Ductus Arteriosus (PDA) sowie hypertrophe Pylorusstenose (HP)) bei 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
insgesamt operierte Kinder	11	7	5	0	0	23
%	36,7	12,1	8,8	0	0	13,8
verstorben	1	2	0	0	0	3
%	9,1	28,6	0	0	0	13
davon LH	3	3	4	0	0	10
%	10	5,2	7	0	0	6
verstorben	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
davon NEC	3	3	0	0	0	6
%	10	5,2	0	0	0	3,6
verstorben	1	1	0	0	0	2
%	33,3	33,3	0	0	0	33,3
RPM	2	0	1	0	0	3
%	6,7	0	1,8	0	0	1,8
verstorben	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
PDA	2	1	0	0	0	3
%	6,6	1,7	0	0	0	1,8
verstorben	0	1	0	0	0	1
%	0	100	0	0	0	33,3
HP	1	0	0	0	0	1
%	3,3	0	0	0	0	0,6
verstorben	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0

Eine Nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation als schwerer Komplikation beobachteten wir bei insgesamt sechs sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 29 SSW (insgesamt nur bei 3,6% aller Frühgeborenen mit einem Gewicht von <1.500 g). Zwei dieser sechs operierten Patienten verstarben im Zusammenhang mit diesem schweren Krankheitsbild.

Die Patienten mit weiteren operationswürdigen Diagnosen waren durch die operativen Eingriffe nicht unmittelbar gefährdet; lediglich ein Frühgeborenes von 27 SSW mit einem anderen operativen Eingriff in der Krankheitsgeschichte (Operation eines PDA) verstarb an respiratorischem Versagen.

### 3.2 Mütterliche und perinatale Daten

#### 3.2.1 Gravitätshäufigkeit und Entbindungsmodus nach dem Alter der Mutter

**Tabelle 4**

Gravitätshäufigkeit (Mittelwert, SD) sowie Entbindungsmodus der 148 Mütter von 167 Frühgeborenen (16 Mehrlingsgeburten) mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Alter der Mütter

Alter der Mutter (J)*	18-22	23-27	28-32	33-37	38-42	>42	gesamt
n=	20	37	36	43	11	1	148**
mittlere Gravitätzahl	2,2	2,2	2,4	3	2,4	7	2,5
SD	1,3	1,2	1,7	1,9	1,8	0	1,7
Spontanpartus	4	6	3	0	2	0	15
%	20	16,2	8,3	0	18,2	0	10,1
Sektio	16	31	33	43	9	1	133
%	80	83,8	91,7	100	81,8	100	89,9

\*gemitteltes Alter der Mütter 29,5 J; SD 5,9; jüngste Mutter 18 J, älteste 45 J

\*\*148 Mütter im Gegensatz zu 167 Geburten, da 14 x Zwillinge, 1 x Drillinge und 1 x Vierlinge, ergo  $167 - 14 - 2 - 3 = 148$

### 3.2.2 Entbindungsmodus nach Reifealter und Geburtsgewicht

**Tabelle 5a**

Entbindungsmodus von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	gesamt	Spontanpartus	%	Sektio	%
<26	30	14	46,7	16	53,3
26-28	58	1	1,7	57	98,3
29-31	57	1	1,8	56	98,2
32-34	21	1	4,8	20	95,2
35	1	1	100	0	0
gesamt*	167	18	10,8	149	89,2

\*auch jeder Mehrling zählt

**Tabelle 5b**

Geburtsmodus von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Geburtsgewicht

GG	gesamt	Spontanpartus	%	Sektio	%
<500	5	0	0	5	100
500-749	29	9	31	20	69
750-999	37	5	13,5	32	86,5
1000-1249	36	0	0	36	100
1250-1500	60	4	6,7	56	93,3
gesamt	167	18	10,8	149	89,2

In allen mütterlichen Altersgruppen wurden die Risikoentbindungen in mindestens 80% als Sektio durchgeführt. Lediglich sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW wurden in knapp 50% spontan entbunden; im Durchschnitt aller Reifealter lag die Rate der Spontanentbindung bei 10%.

### 3.2.3 Körpertemperatur nach Reifealter und Geburtsgewicht

**Tabelle 6a**

Körpertemperatur (rektal) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
Temp. <34.6°C	4	1	0	0	0	5
%	13,3	1,7	0	0	0	3
34.6 - 36.0°C	8	6	3	3	1	21
%	26,7	10,3	5,3	14,3	100	12,6
36.1 - 37.5°C	17	46	53	15	0	131
%	56,7	79,3	93	71,4	0	78,4
37.6 - 39.0°C	1	5	1	3	0	10
%	3,3	8,6	1,8	14,3	0	6

**Tabelle 6b**

Körpertemperatur (rektal) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Geburtsgewicht

GG	<500	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	gesamt
n=	5	29	37	36	60	167
Temp. <34.6°C	1	2	2	0	0	5
%	20	6,9	5,4	0	0	3
34.6 - 36.0°C	2	7	5	2	5	21
%	40	24,1	13,5	5,6	8,3	12,6
36.1 - 37.5°C	2	18	30	32	49	131
%	40	62,1	81,1	88,9	81,7	78,4
37.6 - 39.0°C	0	2	0	2	6	10
%	0	6,9	0	5,6	10	6

Insgesamt zeigten knapp 80% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g bei der Primärversorgung eine Körpertemperatur zwischen 36.1 und 37.5°C; ca. 16% wiesen eine erniedrigte bzw. 6% eine erhöhte Körpertemperatur auf. In der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen war das Risiko für eine Untertemperatur besonders hoch, insbesondere bei sehr niedrigem Geburtsgewicht. Mit einem Geburtsgewicht von >1.000 g nahm die Häufigkeit einer Untertemperatur deutlich ab.

### 3.3 Atmung/Beatmung

#### 3.3.1 Kapillärer CO<sub>2</sub>-Druck nach Reifealter und Lebensalter

**Tabelle 7**

Werte für den kapillären CO<sub>2</sub>-Druck (mm Hg) bei Frühgeborenen im Alter von 12 Stunden (Mittelwerte, SD), sowie Patienten mit kapillärem CO<sub>2</sub>-Wert über 50 mm Hg, angegeben jeweils für den zweiten bis siebten Lebenstag (Anzahl der Patienten, prozentualer Anteil für das jeweilige Reifealter) und postnatales Alter bei letztmalig ermitteltem CO<sub>2</sub>-Wert von über 50 mm Hg (Mittelwert, SD) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=*	28	56	55	19	1	159
durchschnittl. CO <sub>2</sub> nach 12 h (mmHg)	37	37	37	34	23	37
SD	4,7	6,1	6,2	8,5	0	6,3
Kinder mit CO <sub>2</sub> >50 mmHg am 2. LT	12	14	12	1	0	39
%	42,9	25,0	21,8	5,3	0	24,5
3. LT	13	14	9	1	0	37
%	46,4	25,0	16,4	5,3	0	23,3
4. LT	11	8	8	0	0	27
%	39,3	14,3	14,6	0	0	17,0
5. LT	8	13	6	0	0	25
%	28,6	0,23	10,9	0	0	15,7
6. LT	10	11	7	0	0	28
%	35,7	19,6	12,7	0	0	17,6
7. LT	9	11	8	0	0	28
%	32,1	19,6	14,6	0	0	17,6
durchschnittl. letzter Tag CO <sub>2</sub> >50 mmHg	36	26	15	0	0	28
SD	17	21	7	0	0	19

\*n=159 statt 167, da von 8 Kindern 2 vor Ablauf von 12 Stunden verstorben sind und 6 respiratorisch „so gut“ waren, dass eine 12 Stunden BGA nicht mehr durchgeführt wurde

### 3.3.2 Kapillärer pH nach Reifealter und Lebensalter

**Tabelle 8**

Werte für den kapillären pH bei Frühgeborenen im Alter von 12 Stunden (Mittelwert, SD), sowie Patienten mit kapillärem pH-Wert von <7,25, angegeben jeweils für den zweiten bis siebten Lebenstag (Anzahl der Patienten, prozentualer Anteil für das jeweilige Reifealter) und postnatales Alter bei letztmalig ermitteltem pH-Wert von <7,25 (Mittelwert, SD) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=*	28	56	55	19	1	159
durchschnittl. pH nach 12 h	7,38	7,37	7,38	7,41	7,43	7,38
SD	0,06	0,06	0,06	0,05	0	0,06
Kinder mit pH<7,25 am 2. LT	7	11	9	0	0	27
%	0,25	19,6	16,4	0	0	17,0
3. LT	4	8	2	0	0	14
%	14,3	14,3	3,6	0	0	8,8
4. LT	6	5	2	0	0	13
%	2,1	8,9	3,6	0	0	8,2
5. LT	3	2	3	0	0	8
%	10,7	3,6	5,5	0	0	5,0
6. LT	7	4	0	0	0	11
%	0,25	7,1	0	0	0	6,9
7. LT	5	2	2	0	0	9
%	17,6	3,6	3,6	0	0	5,7
durchschnittl. letzter Tag pH<7,25	26	25	16	0	0	24
SD	13	24	8	0	0	16

\*n=159 statt 167, da von 8 Kindern 2 vor Ablauf von 12 Stunden verstorben sind und 6 respiratorisch „so gut“ waren, dass eine 12 Stunden BGA nicht mehr durchgeführt wurde

In den ersten 12 Stunden nach Geburt, also nach Primärversorgung und erster Adaptation, zeigten die Frühgeborenen unabhängig vom Gestationsalter im Mittel jeweils keine Zeichen einer respiratorischen Azidose ( $\text{CO}_2$ -Retention) bzw. einer systemischen Azidose. Im weiteren Verlauf der ersten Lebenswoche hielten fast alle Frühgeborenen mit einem Reifealter ab 32 SSW diesen ausgeglichenen Säure-Basen Status aufrecht. Im Unterschied dazu waren bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 32 SSW sowohl erhöhte  $\text{CO}_2$ -Werte wie auch Zeichen einer systemischen Azidose zu beobachten; erwartungsgemäß häufiger und auch länger im Verlauf bei besonderer Unreife der Frühgeborenen.

### 3.3.3 Formen und Dauer der Atemunterstützung nach Gestationsalter

**Tabelle 9**

Werte (Mittelwerte, SD) für den Anteil von Patienten mit unterschiedlichen Formen der Atemunterstützung (maschinelle Beatmung insgesamt, Beatmung mit Hochfrequenzoszillation (HFO), CPAP-Atemhilfe bzw. zusätzliche Sauerstoffzufuhr) und für die jeweilige Dauer der entsprechenden Atemunterstützung von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
maschin. beatmete Kinder *	30	44	32	4	0	110
%	100	75,9	56,1	19,1	0	65,9
durchschnittliche Dauer (d)(SD)	25(21)	12(17)	8(6)	4(2)	0(0)	14(17)
HFO-beatmete Kinder	22	30	15	1	0	68
%	73,3	52,2	26,3	4,8	0	40,7
durchschnittliche Dauer (d)(SD)	18(15)	8(10)	8(6)	4(0)	0(0)	11(12)
CPAP nach maschin. Beatmung	21	40	27	3	0	91
%	70,0	69,0	47,4	14,3	0	54,5
durchschnittliche Dauer (d)(SD)	33(13)	30(14)	14(11)	7(5)	0(0)	25(15)
CPAP ohne vorherige maschin. Beatmung	0	13	14	5	0	32
%	0	22,4	24,6	23,8	0	19,2
durchschnittliche Dauer (d)(SD)	0(0)	16(13)	9(7)	4(4)	0(0)	12(11)
O2-Bedarf ohne vorherige maschin. Beatmung oder CPAP	0	0	9	6	0	15
%	0	0	15,8	28,6	0	9,0
durchschnittliche Dauer (d)(SD)	0(0)	0(0)	3(5)	18(0)	0(0)	2(4)
O2-Bedarf insgesamt	30	54	54	15	0	153
%	100	93,1	94,7	71,4	0	91,6
durchschnittliche Dauer (d)(SD)	54(52)	22(29)	8(9)	3(5)	0(0)	21(34)
Keine Atemhilfe, kein erhöhter O2-Bedarf	0	1	2	6	1	10
%	0	1,7	3,5	28,6	100	6,0

\*maschinell: SIMV- oder HFO-Beatmung, nicht CPAP

Insgesamt benötigten ca. 2/3 der ausgewerteten 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g eine Form der maschinellen Beatmung. Erwartungsgemäß waren Häufigkeit und Intensität der Beatmung zunehmend mit zunehmender Unreife; von den sehr unreif geborenen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW mussten alle maschinell beatmet werden, über 70% zumindest vorübergehend mit Hochfrequenzoszillation.

Beatmungsdauer wie auch Dauer eines erhöhten Sauerstoffbedarfs waren länger bei besonderer Unreife der Frühgeborenen.

Frühgeborene mit einem Gestationsalter von über 32 SSW benötigten in über 70% zumindest vorübergehend eine leichte Atemunterstützung mit CPAP bzw. Sauerstoffanreicherung; eine maschinelle Beatmung wurde bei nur knapp 20% dieser reiferen Frühgeborenen notwendig.

### **3.3.4 Anzahl RDS (Respiratory distress syndrome), Surfactantgabe (nach Häufigkeit der Gaben), Pneumothorax sowie BPD (Bronchopulmonale Dysplasie)**

**Tabelle 10**

Anzahl sowie prozentualer Anteil von Patienten mit Atemnotsyndrom (RDS, gegliedert nach Schweregrad), mit Gabe von Surfactant (gegliedert nach Häufigkeit der Gaben), mit Pneumothorax sowie mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
Anzahl RDS	26	41	35	4	0	106
%	86,7	70,7	61,4	19,1	0	63,5
I°	4	7	9	2	0	22
%	15,4	17,1	25,7	50	0	20,8
II°	7	13	12	1	0	33
%	26,9	31,7	34,3	25,0	0	31,1
III°	6	16	11	1	0	34
%	23,1	39,0	31,4	25,0	0	32,1
IV°	9	5	3	0	0	17
%	34,6	12,2	8,6	0	0	16,0
Kinder mit Surfactantgaben	22	33	18	1	0	74
%	73,3	56,9	31,6	4,8	0	44,3
einmalig	7	19	11	1	0	38
%	31,8	57,6	61,1	100	0	51,4
LT (SD)	3 (4)	1 (1)	2 (1)	1 (0)	0 (0)	2 (2)
zweimalig	7	11	4	0	0	22
%	31,8	33,3	22,2	0	0	29,7
2. Gabe LT (SD)	5 (5)	2 (1)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
≥ dreimalig	8	3	3	0	0	14
%	36,4	9,1	16,7	0	0	18,9
3. Gabe LT (SD)	5 (5)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	5 (3)
Pneumothorax	2	3	3	0	0	8
%	6,7	5,2	5,3	0	0	4,8
wann LT (SD) nachfolgende Beatmungstage (SD)	2 (1) 7 (8)	3 (2) 8 (11)	23*(37) 3 (4)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	10 (22) 6 (8)
BPD	16	8	4	0	0	28
%	53,3	13,8	7,0	0	0	16,8
Diagnosestellung LT (SD)	31 (24)	61 (55)	66 (21)	0 (0)	0 (0)	45 (38)

\*späte Diagnosestellung wegen Feststellung eines klinisch irrelevanten Mantelpneumothorax am 65. LT

Ein Atemnotsyndrom (RDS) zeigten knapp 2/3 der untersuchten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g; darunter befanden sich zur Hälfte leichtere Formen (Stadium I und II). Mit zunehmender Unreife nahmen sowohl die Häufigkeit eines RDS wie auch der Schweregrad zu. Knapp 40% aller FG wurden mit Surfactant behandelt (entsprechend ca. 70% der Patienten mit RDS), besonders unreife Patienten benötigten mehrfache Gaben von Surfactant.

Einen Pneumothorax zeigten insgesamt nur 8 Patienten. 5 Pneumothoraces wurden rechtsseitig, 2 auf der linken Seite und einer beidseits gefunden.

Eine Bronchopulmonale Dysplasie wurde unter den sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW in etwas über der Hälfte der Patienten diagnostiziert; bei Patienten mit einem Gestationsalter von 26-28 bzw. 29-31 SSW war das Auftreten einer BPD mit knapp 14% bzw. 7% bereits deutlich seltener. Keiner der Patienten mit einem Gestationsalter ab 32 SSW entwickelte eine BPD.

### 3.4 Wahrnehmungsstörungen

#### Retinopathia praematurorum (RPM)

**Tabelle 11**

Anzahl sowie prozentualer Anteil von Patienten mit Retinopathie (RPM, gegliedert nach Schweregrad) von 134 untersuchten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter (unter Angabe der Dauer verschiedener Formen der Atemunterstützung (Mittelwerte, SD) für das jeweilige Reifealter)

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
Screening insgesamt	21	54	47	12	0	134
nicht untersucht	9	4	10	9	1	33*
1. Screening (LT)(SD)	43(9)	41(5)	40(9)	38(6)	0(0)	41(7)
RPM gesamt	18	37	21	1**	0	77
%	85,7	68,5	44,7	8,3	0	57,5
I°	1	4	2	0	0	7
%	4,8	7,4	4,3	0	0	5,2
II°	14	31	18	1	0	64
%	66,7	57,4	38,3	8,3	0	47,8
III°	3	2	1	0	0	6
%	14,3	3,7	2,1	0	0	4,5
IV°	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
V°	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
durchschnittliche Beatmungsdauer (d)(SD)	33(21)	10(18)	6(7)	0(0)	0(0)	14(20)
durchschnittliche CPAP-Zeit (d)(SD)	34(9)	27(15)	15(13)	0(0)	0(0)	25(15)
durchschnittlicher O <sub>2</sub> -Bedarf (d)(SD)	79(52)	17(23)	12(11)	0(0)	0(0)	30(40)
therapierte Kinder	2	0	1	0	0	3***

\*diese 33 nicht untersuchten Kinder setzen sich ausschließlich aus vor der Untersuchung verstorbenen oder vor dem 36. LT verlegten Kindern zusammen

\*\*dieses Kind hatte keinerlei Beatmung und keinerlei zusätzlichen Sauerstoffbedarf  
\*\*\*Kryotherapie bei 2 Kinder mit RPM II° mit Plussymptomatik, 1 Kind mit  
RPM III° mit Plussymptomatik

Alle ausgewerteten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g, die nach dem 35. Lebenstag stationär waren, wurden augenärztlich untersucht, wobei die Erstuntersuchung in der sechsten Lebenswoche stattfand. Dabei fand sich eine RPM häufiger mit zunehmender Unreife der Frühgeborenen, in der Gruppe der sehr unreifen Patienten mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW in knapp 86%. Als Konsequenz der zunehmenden Häufigkeit einer RPM mit zunehmender Unreife der Patienten ergab sich auch eine Korrelation zwischen RDS-Risiko und Beatmungsdauer bzw. Dauer der Sauerstoffzufuhr (Vergleiche Ergebnisse 3.3.3 und 3.3.4).

Im Auswertungszeitraum fanden sich keine Patienten mit einer RPM Stadium IV bzw. V (funktionell entsprechend einem vollständigen Visusverlust). Bei insgesamt drei Patienten wurde eine Kryotherapie notwendig (zwei Patienten aus der 24+3. SSW bzw. 29+4. SSW mit jeweils RPM Stadium III, ein Patient aus der 23+4. SSW mit RPM Stadium II mit Plussymptomatik).

Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter  $\geq 32$  SSW wurde eine RPM nur selten diagnostiziert (nur ein Patient mit RPM Stadium II mit einem Gestationsalter von 33+6 SSW).

## Hörstörungen

**Tabelle 12**

Ergebnisse des Hörscreenings mittels transient evozierter otoakustischer Emissionen (Patientenzahlen, prozentualer Anteil) und Zeitpunkt der Screening-Untersuchung bei 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n =	30	58	57	21	1	167
untersuchte Kinder n=	16	48	43	16	1	124*
nicht auffällig %	10 62,5	42 87,5	41 95,4	15 93,8	1 100	109 87,9
auffällig %	6 37,5	6 12,5	2 4,7	1 6,3	0 0	15 12,1
Untersuchung (LW) SD	15 4	11 4	7 2	6 1	5 0	9 4

\*von den 43 nicht untersuchten Kindern sind 20 zuvor verlegt worden bzw. 19 vor der Untersuchung verstorben

Ein Hörtest vor Entlassung aus der stationären Behandlung wurde bei 97% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g durchgeführt, im Mittel im Alter von neun Wochen. Dabei waren fast 90% der Patienten unauffällig. Kontrollbedürftige Befunde nahmen mit zunehmender Unreife zu, besonders häufig beobachtet mit knapp 38% in der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW.

### 3.5 Peri- und Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)/Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

**Tabelle 13**

Anzahl sowie prozentualer Anteil von Patienten mit Peri-/Intraventrikulärer Hämorrhagie (IVH, gegliedert nach Schweregrad) sowie mit periventrikulärer Leukomalazie (PVL) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	28	56	57	20	1	162*
IVH IV°	7	5	1	0	0	13
%	25,0	8,9	1,7	0	0	8,0
IVH III°	2	3	0	0	0	5
%	7,1	5,4	0	0	0	3,1
∑ ≥IVH III°	9	8	1	0	0	18
%	32,1	14,3	1,8	0	0	11,1
IVH II°	4	5	5	1	0	15
%	14,3	8,9	8,8	5,0	0	9,3
IVH I°	3	8	3	3	0	17
%	10,7	14,3	5,3	15,0	0	10,5
∑ ≤ IVH II°	7	13	8	4	0	32
%	25,0	23,2	14,0	20,0	0	19,2
∑ IVH ges.	16	21	9	4	0	50
%	57,1	37,5	15,8	20,0	0	30,9
beidseitig	12	16	5	2	0	35
einseitig	4	5	4	2	0	15
li./re.	4/0	2/3	4/0	2/0	0/0	12/3
PVL ges.	1	5	2	1	0	9
%	3,6	8,9	3,5	5,0	0	5,6
mit IVH	1	4	2	1	0	8
%	100	80,0	100	100	0	88,9
ohne IVH	0	1	0	0	0	1
%	0	20,0	0	0	0	11,1

\*von 167 differierend, da in der Gruppe bis incl. der 31. SSW Kinder vor der Untersuchung verstorben sind und eines der Gruppe 32-34 SSW verlegt wurde

Eine Peri- oder Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) mit fast sicherer klinischer Relevanz (ab Stadium III) wurde diagnostiziert bei insgesamt 11% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g; 50% dieser Patienten waren unter den extrem unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW.

Eine leichtere Form der IVH (bis Stadium II) fand sich bei ca. 19% der Patienten, davon zeigten mehr als 50% lediglich eine allenfalls beginnende IVH des Stadium I. Patienten mit diesen leichteren Stadien fanden sich in einer Häufigkeit zwischen 14% und 25% in den Gestationsaltersgruppen von unter 26 SSW bis hin zu 34 SSW.

Eine Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wurde bei knapp 6% der Frühgeborenen festgestellt, dabei mit der Ausnahme eines Patienten jeweils in Kombination mit einer IVH. 2/3 der Patienten mit PVL waren sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 29 SSW.

### 3.6 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

#### Tabelle 14a

Anzahl sowie prozentualer Anteil von Patienten mit Nekrotisierender Enterokolitis (NEC), mit Angabe der Geschlechtszuordnung von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
NEC	3	3	0	0	0	6
%	10,0	5,2	0	0	0	3,6
männlich	3	2	0	0	0	5
%	100	66,7	0	0	0	83,3
weiblich	0	1	0	0	0	1
%	0,0	33,3	0	0	0	16,7
verstorben	1	1	0	0	0	2
%	33,3	33,3	0	0	0	33,3

**Tabelle 14b**

Anzahl sowie prozentualer Anteil von Patienten mit Nekrotisierender Enterokolitis (NEC), mit Angabe der Geschlechtszuordnung von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Geburtsgewicht.

GG (g)	<500	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	gesamt
n=	5	29	37	36	60	167
NEC	1	1	4	0	0	6
%	20,0	3,5	10,8	0	0	3,6
männlich	1	1	3	0	0	5
%	100	100	75	0	0	83,3
weiblich	0	0	1	0	0	1
%	0	0	25	0	0	16,7
verstorben	1	1	0	0	0	2
%	100	100	0	0	0	33,3

Eine Nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation als schwerer Komplikation beobachteten wir bei insgesamt sechs sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 29 SSW (insgesamt nur bei 3,6% aller Frühgeborenen mit einem Gewicht von <1.500 g). Zwei dieser sechs operierten Kinder verstarben im Zusammenhang mit diesem schweren Krankheitsbild.

### 3.7 Sepsis

#### 3.7.1 Anzahl der antibiotischen Therapien, Anzahl und Mittelwerte der CRP-Erhöhungen

**Tabelle 15**

Anzahl sowie prozentualer Anteil von Patienten mit einmalig bzw. mehrfach erfolgter systemischer Antibiotikatherapie (für die zweite Therapiephase unter Angabe des Lebensalters) sowie Angaben zum Nachweis von C-reaktivem Protein (CRP; Patientenzahl, prozentualer Anteil mit erhöhten CRP-Werten, Durchschnittswert des CRP bei diesen Patienten) sowie zum Keimnachweis in Abstrichen bzw. Blutkulturen von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
≥1x systemische Antibiotikatherapie	30	57	51	14	1	153
%	100	98,3	89,5	66,7	100	91,6
≥2x systemische Antibiotikatherapie	22	36	17	2	0	77
am LT	14	22	15	19	0	18
SD	14	17	7	6	0	13
≥3x systemische Antibiotikatherapie	12	7	1	0	0	20
Anzahl CRP-Erhöhung ≥1 mg/dl	11	26	17	6	1	61
%	36,7	44,9	29,8	28,6	100	36,5
durchschnittliches CRP (mg/dl)	2,6	2,5	3,2	3,1	1,4	2,8
SD	2,2	2,0	2,2	1,6	0	2,0
Keimnachweis in Abstrichen	5	10	7	3	0	25
%	16,7	17,2	12,3	14,3	0	15,0
Keimnachweis in Blutkulturen	1	0	3	0	0	4
%	3,3	0	5,3	0	0	2,4

### 3.7.2 Keimnachweise in Abstrichen und Blutkulturen

**Tabelle 16**

Keimnachweise von insgesamt 170 Abstrichen von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, mit Angabe der nachgewiesenen Keime (geordnet nach Häufigkeit des Nachweises)

ohne Keimnachweis	142
insgesamt bewachsen	28
Escherichia coli	6
vergrünende Streptokokken	3
Streptococcus agalactiae	2
sonstige Streptokokken	1
Staphylococcus aureus	2
Staphylococcus haemolyticus	2
sonstige Staphylokokken	3
sonstige grampositive Kokken	1
Enterococcus faecalis	2
Klebsiellen	2
Citrobacter koseri	1
Corynebacterium amycolatum	1
Candida albicans	1
Hefen	1

**Tabelle 17**

Keimnachweise von insgesamt 167 Blutkulturen von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, mit Angabe der Keimnachweise

ohne Keimnachweis	163
insgesamt nachgewiesen	4
Escherichia coli	1
Staphylococcus aureus	1
Citrobacter koseri	1
Hefen	1

Über 90% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g erhielt bei Nachweis einer Sepsis bzw. bei klinischen Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) eine systemische Antibiotikatherapie, knapp 50% der Patienten wurden mehrfach antibiotisch behandelt. Dabei wurden alle extrem unreifen Frühgeborenen behandelt im Unterschied zur antibiotischen Therapie von ca. 2/3 der reiferen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 32 SSW.

Im Durchschnitt zeigten knapp 37% der Frühgeborenen einen (meist leicht) erhöhten Wert für das C-reaktive Protein (CRP).

Ein Keimnachweis in Abstrichen gelang bei 15% der Frühgeborenen, führender Keim war mit sechs Nachweisen *Escherichia coli*. Bei lediglich 4 Patienten gelang ein Keimnachweis über eine Blutkultur.

### 3.8 Herz-Kreislauf

#### 3.8.1 Vitium cordis und weitere kardiale Auffälligkeiten nach Häufigkeit und Gestationsalter

**Tabelle 18**

Vitien und weitere kardiale Auffälligkeiten (Anzahl, prozentualer Anteil) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
ASD II	2	5	2	3	0	12
%	6,7	8,6	3,5	14,3	0	7,2
VSD	1	2	1	0	0	4
%	3,3	3,4	1,8	0	0	2,4
AV-Kanal	0	0	1	0	0	1
%	0	0	1,8	0	0	0,6
Aortenstenose	0	0	1	0	0	1
%	0	0	1,8	0	0	0,6
Fallot	0	1	0	0	0	1
%	0	1,7	0	0	0	0,6
Sonstige*	1	1	2	0	0	4
%	3,3	1,7	3,5	0	0	2,4
PFO	9	23	19	4	1	56
%	30,0	40,0	33,3	19,0	100	33,5
PDA	9	16	23	5	0	53
%	30,0	27,6	40,4	23,8	0	31,7
Pulmonalstenose	1	2	6	3	0	12
%	3,3	3,4	10,5	14,3	0	7,2
Mitralinsuffizienz	1	1	1	0	0	3
%	3,3	1,7	1,8	0	0	1,8
Trikuspidalinsuffizienz	0	0	1	0	0	1
%	0	0	1,8	0	0	0,6

PDA bei kleiner 26 SSW 5x Indometacin, 2x OP

PDA bei 26-28 SSW 1x Indometacin, 1x OP

\*Unter den „Sonstigen“ befanden sich einmal eine Septumhypertrophie, einmal eine Endokardfibroelastose und zweimal eine aortopulmonale Kollaterale

Strukturelle Herzveränderungen fanden sich bei 23 der 167 ausgewerteten Frühgeborenen; darunter etwas mehr als 50% (12 Patienten) mit ASD Typ II (entsprechend ca. 7% der Population). Deutlich geringere Prävalenz sahen wir für Ventrikelseptumdefekte (4 Patienten, damit gut 2% der Population), bzw. für Vitien wie AV-Kanal, Aortenstenose und Fallot-Tetralogie (je ein Patient). Wir konnten keine signifikante Abhängigkeit zum Gestationsalter der Patienten beobachten.

Erwartungsgemäß wurden persistierende fetale Verhältnisse (PFO, PDA) unter den Frühgeborenen wesentlich häufiger diagnostiziert (um 30% der Population) als bei reifen Neugeborenen beschrieben; hier tendenziell etwas seltener bei den wenigen älteren Frühgeborenen ab 32 SSW. Insbesondere bei den sehr unreifen Frühgeborenen führten diese funktionellen Veränderungen bei relevanten klinischen Symptomen in mehreren Fällen zur Einleitung einer medikamentösen Therapie (Indometacin) bzw. zur definitiven operativen Versorgung.

### 3.8.2 Arterielle Mitteldrücke und herzwirksame Medikamente

**Tabelle 19**

Arterieller Mitteldruck im Alter von 12 bzw. 72 h (Mittelwerte, SD) sowie Medikation mit Katecholaminen (Dopamin, Dobutamin) bzw. mit Arterenol in den ersten 24 Lebensstunden (Patientenzahl, prozentualer Anteil und durchschnittliche Dauer der Medikation) von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
gemessene Kinder n=*	28	56	55	18	1	158
art. Mitteldruck nach 12 h	32	37	40	44	48	38
SD	7	8	7	9	0	8
gemessene Kinder n=*	26	54	55	18	1	154
art. Mitteldruck nach 72 h	41	47	48	48	67	47
SD	8	11	9	8	0	10
Kinder mit Katecholamingabe innerhalb der ersten 24 h	11	13	10	0	0	34
%	36,7	22,4	17,5	0	0	20,4
durchschnittliche Dauer (d)	6	4	5	0	0	5
SD	4	6	4	0	0	5
Kinder mit Arterenolgabe innerhalb der ersten 24 h	5	2	2	0	0	9
%	16,7	3,4	3,5	0	0	5,4
durchschnittliche Dauer (d)	3	3	4	0	0	3
SD	1	1	2	0	0	1

\* weniger Kinder gemessen, da zuvor verstorben oder in einem Falle nicht messbar

### 3.8.3 Erythrozytenkonzentrat-Transfusion

**Tabelle 20**

Angaben zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (Patientenzahl und prozentualer Anteil, Anzahl von Transfusionen, kumulativ gegebenes Volumen, Lebenstag der ersten Transfusion) bei 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	30	58	57	21	1	167
transfundierte Kinder	28	28	10	0	0	66
%	93,3	48,3	17,5	0	0	39,5
Gaben	2,7	1,9	1,2	0	0	2,1
SD	1,4	1,5	0,4	0	0	1,4
ml insgesamt	43	42	31	0	0	41
SD	28	32	19	0	0	28
erste am LT	7	15	17	0	0	12
SD	9	13	14	0	0	12

Erwartungsgemäß nahmen die gemessenen Werte für den arteriellen Mitteldruck mit zunehmender Unreife ab. Zur Verbesserung der Kreislaufsituation erhielten insgesamt 34 Frühgeborene, alle mit einem Gestationsalter von unter 32 SSW, in den ersten 24 Lebensstunden Katecholamine, 9 dieser Frühgeborenen benötigten zusätzlich Arterenol.

Eine Gabe von Erythrozytenkonzentrat im Verlauf benötigten ebenfalls nur Patienten mit einem Gestationsalter von unter 32 SSW; besonders in der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen waren z. T. auch mehrfache Gaben von Erythrozytenkonzentrat notwendig.

### 3.9 Nahrungsaufbau /Knochenstoffwechsel/Wachstum

#### 3.9.1 Art der Ernährung, Nahrungsaufbau/-verträglichkeit und Erreichen des Geburtsgewichtes und Überschreiten des Geburtsgewichtes um 500 g bzw. um 1000 g

**Tabelle 21**

Angaben zu Ernährung (Patienten mit Muttermilch bzw. Frühgeborenenformula), zum Nahrungsaufbau (Erreichen von 100 bzw. von 170 ml/kg KG/d) und zur Gewichtsentwicklung (Erreichen des Geburtsgewichtes, Überschreiten des Geburtsgewichtes um 500 g bzw. um 1.000 g) bei 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n=	28	55	55	20	1	159
Beginn des Nahrungsaufbaus mit MM oder SM	28	54	48	16	0	146
%	100	98,2	87,3	80,0	0	91,8
Erst MM/SM dann Formula ernährte Kinder	8	30	39	17	1	95
%	28,6	54,5	70,9	85,0	100	59,8
n=	20	54	51	20	1	146
erstmals 100 ml/kg KG (LT)	14	12	13	8	5	12
SD	5	5	8	5	0	6
n=	20	53	47	20	1	141
erstmals 170 ml/kg KG (LT)	24	30	31	22	9	28
SD	9	17	14	12	0	14
n=	25	56	56	20	1	158
GG erreicht (LT)	11	14	12	9	5	12
SD	9	7	6	5	0	7
n=	21	54	50	19	1	145
GG + 500g (LT)	49	43	35	27	22	39
SD	11	9	8	4	0	11
n=	18	50	44	15	1	128
GG + 1000g (LT)	74	61	50	41	34	56
SD	9	12	10	6	0	14

Insgesamt sind gut 90% der Patienten mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g mit Muttermilch (selten auch Beginn über Spenderinnenmilch) ernährt worden. Frühgeborene von unter 35 SSW benötigten bis zum Erreichen einer vollständigen oralen Ernährung (170 ml/kg KG/d) im Mittel vier Wochen (mit recht geringen Unterschieden der Reifealterstufen).

Das Geburtsgewicht wurde nach postnataler Gewichtsabnahme im Mittel nach 12 Tagen erreicht; mit geringen Schwankungen in Abhängigkeit vom Reifegrad. Weitere Gewichtszunahmen von dann 500 bzw. 1.000 weiteren Gramm sahen wir im Mittel nach 39 bzw. 56 Tagen; für dieses weitere Wachstum zeigte sich erwartungsgemäß eine deutliche Abhängigkeit von Reifealter bzw. Ausgangsgewicht.

### 3.9.2 Vergleich der Körpermaße bei Geburt/Entlassung

**Tabelle 22**

Werte (Mittelwert, SD; Angabe der altersbezogenen Perzentilen) für Körpergewicht (KG, g), Körperlänge (KL, cm) und Kopfumfang (KU, cm) bei Geburt und bei Entlassung aus der stationären Betreuung bei 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	35	gesamt
n Geburt=	30	58	57	21	1	167
KG bei Geburt (g)	672	965	1250	1375	1435	1064
SD	124	236	206	111	0	306
Perzentile	35	35	27	9	1	29
SD	21	24	17	8	0	21
KU bei Geburt (cm)	23	25	28	29	28	26
SD	2	2	2	1	0	3
Perzentile	47	43	44	19	1	41
SD	27	27	28	18	0	27
KL bei Geburt (cm)	32	36	40	41	38	37
SD	2	3	3	2	0	4
Perzentile	44	44	40	17	1	39
SD	23	26	26	15	0	26
n Entlassung=*	11	42	41	19	1	114
KG bei Entlassung (g)	3024	2844	2628	2626	2460	2744
SD	617	225	297	284	0	444
Perzentile	11	15	11	4	1	11
SD	20	19	16	4	0	16
KU bei Entlassung (cm)	35	34	34	34	33	34
SD	2	2	1	1	0	2
Perzentile	22	30	26	24	1	27
SD	24	27	23	21	0	24
KL bei Entlassung (cm)	48	48	47	47	48	47
SD	4	3	2	2	0	2
Perzentile	5	10	10	4	1	9
SD	6	11	15	6	0	12

\*Differenz zwischen Geburt und Entlassung aufgrund verstorbener oder zuvor verlegter Kinder; bei Perzentile <3 mit 1 und bei >97 mit 100 gerechnet

Bereits bei Geburt lagen die Körpermaße im Durchschnitt zwischen der 29. (Körpergewicht) bis 41. (Körperlänge) Perzentile, d. h. die ausgewerteten Patienten waren als Risikopopulation bereits intrauterin unterdurchschnittlich gediehen. Erwartungsgemäß waren unter den reiferen Patienten mit einem Gestationsalter ab 32 SSW besonders viele hypotrophe (<10. Perzentile für das Körpergewicht) Patienten.

Zur Entlassung waren Körperlänge und auch Körpergewicht im Mittel gesunken bis in den Bereich der altersentsprechenden 10%-Perzentile, der Kopfumfang lag zur Entlassung im Mittel knapp unter der altersentsprechenden 30%-Perzentile.

### **3.9.3 Calcium, Phosphat und Kreatinin im Beutelurin**

#### **Tabelle 23**

Werte (mmol/l; Mittelwerte, SD) für Calcium (Ca), Phosphat (P) und Kreatinin (Crea) im Beutelurin, gemessen in zwei-wöchentlichen Intervallen von der 3.-4. bis zur 11.-12. Lebenswoche bei 166 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	gesamt	Quotient
n Geburt=	30	58	57	21	166*	
3-4 LW						
Ca (n)	1,25 (16)	1,86 (43)	1,37 (35)	1,62 (9)	1,57 (104)	Ca/Krea
SD	0,81	1,35	1,17	1,18	1,21	0,12
P (n)	4,81 (17)	4,16 (43)	8,17 (35)	11,58 (9)	6,27 (105)	P/Krea
SD	5,03	4,34	8,82	18,93	8,42	0,49
Krea (n)	1,30 (1)	11 (1)	14,67 (14)	9,17 (4)	12,69 (21)	
SD	0	0	8,56	5,62	8,02	
5-6 LW						
Ca (n)	2,24 (20)	2,0 (40)	2,01 (30)	0,71 (6)	2,02 (96)	Ca/Krea
SD	1,3	1,79	3,34	0,33	2,28	0,14
P (n)	5,10 (19)	6,44 (40)	7,6 (34)	7,33 (6)	6,63 (99)	P/Krea
SD	4,23	4,49	6,77	3,24	5,51	0,45
Krea (n)	**	15,84 (10)	15,08 (23)	11,64 (5)	14,82 (38)	
SD	**	20,61	12,39	7,44	14,23	
7-8 LW						
Ca (n)	2,05 (17)	1,81 (39)	1,62 (17)	**	1,84 (73)	Ca/Krea
SD	1,48	1,57	1,37	**	1,48	0,12
P (n)	5,30 (17)	8,74 (39)	8,18 (15)	**	7,8 (71)	P/Krea
SD	4,3	9,11	6,96	**	7,81	0,50
Krea (n)	**	16,29 (16)	14,03 (12)	**	15,5 (28)	
SD	**	9,65	9,72	**	9,59	
9-10 LW						
Ca (n)	2,12 (17)	1,97 (17)	4,05 (5)	**	2,3 (39)	Ca/Krea
SD	1,48	1,87	7,1	**	2,86	0,22
P (n)	4,49 (17)	4,41 (17)	3,5 (4)	**	4,44 (38)	P/Krea
SD	3,24	4,1	2,96	**	3,79	0,44
Krea (n)	10,16 (4)	10,36 (11)	9,65 (4)	**	10,17 (19)	
SD	1,35	5,37	8,32	**	5,29	
11-12 LW						
Ca (n)	2,0 (13)	1,96 (9)	1,5 (3)	**	1,93 (25)	Ca/Krea
SD	1,13	1,11	1,4	**	1,21	0,14
P (n)	4,52 (13)	5,69 (7)	9,31 (3)	**	5,5 (23)	P/Krea
SD	3,57	4,88	11,11	**	5,21	0,4
Krea (n)	16,87 (8)	11,42 (6)	10,32 (3)	**	13,65 (17)	
SD	13,38	8,36	9,48	**	10,92	

\*166 statt 167 Patienten, da bei dem Patient der 35. SSW nicht ausreichend Daten erfasst worden sind

\*\*keine Befunde

Ausreichende Daten zur Auswertung lagen vor für Frühgeborene ab einem Lebensalter von 3-4 Wochen.

Bei ausreichender Probenzahl (Ausschluss singulärer Befunde) lag die Kreatininkonzentration im Spontanurin meist recht konstant im Bereich von 10 – 15 mmol/l (Spannweite 9,65 – 16,87 mmol/l). Die Calciumkonzentration im Urin nahm ebenso wie die Phosphatkonzentration im Urin für Frühgeborene von unter 32 SSW tendenziell zu bis zum Alter von 5-6 Wochen. Die Werte für die Calciumkonzentration lagen in der Folge im Mittel zwischen 1,84 und 2,3 mmol/l. Die Phosphatkonzentration im Beutelurin stieg tendenziell an bis zum Alter von 7-8 Lebenswochen (im Mittel dann 7,8 mmol/l); für ältere Frühgeborene fanden sich eher leicht rückläufige Werte, im Mittel um 5 mmol/l.

Die Normierung der Calciumkonzentration bzw. der Phosphatkonzentration auf die jeweilige Kreatininkonzentration der gleichen Spontanurinprobe führt zur Stabilisierung dieser Urinbefunde. Für die Mittelwerte aller Gestationsaltersklassen zeigen die Quotienten recht geringe Schwankungen zwischen dem Alter von 3-4 und 11-12 Lebenswochen (Ca/Kreatinin von 0,12-0,22 und P/Kreatinin 0,4-0,5).

### **3.9.4 Calcium, Phosphat und Alkalische Phosphatase im Serum**

#### **Tabelle 24**

Werte (Mittelwerte, SD) für Calcium (Ca, mmol/l), Phosphat (P, mmol/l) und Alkalische Phosphatase (AP, U/l) im Serum, gemessen in zweiwöchigen Intervallen von der 3.-4 bis zur 11.-12. Lebenswoche bei 166 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg, geordnet nach dem Reifealter.

SSW	<26	26-28	29-31	32-34	gesamt
n Geburt=	30	58	57	21	166*
3-4 LW					
Ca (n)	2,3 (11)	2,45 (37)	2,49 (41)	2,47 (12)	2,45 (102)
SD	0,15	0,15	0,17	0,14	0,16
P (n)	5,76 (15)	5,54 (44)	5,7 (46)	4,53 (14)	5,49 (120)
SD	1,06	1,53	1,77	2,18	1,7
AP (n)	804 (15)	474 (45)	317 (46)	340 (13)	439 (120)
SD	290	210	105	155	239
5-6 LW					
Ca (n)	2,46 (10)	2,50 (26)	2,45 (23)	2,45 (7)	2,47 (67)
SD	0,18	0,13	0,17	0,12	0,15
P (n)	6,43 (13)	6,11 (29)	4,78 (24)	4,6 (8)	5,52 (75)
SD	1,17	1,3	2,24	2,62	1,95
AP (n)	482 (13)	322 (29)	317 (24)	399 (8)	359 (75)
SD	261	169	167	159	192
7-8 LW					
Ca (n)	2,3 (7)	2,40 (30)	2,44 (15)	2,42 (2)	2,4 (54)
SD	0,18	0,14	0,13	0,04	0,14
P (n)	5,59 (10)	5,19 (30)	4,44 (15)	4,62 (2)	5,08 (57)
SD	1,45	1,8	1,95	3,4	1,83
AP (n)	463 (10)	286 (31)	382 (14)	400 (2)	342 (57)
SD	220	95	227	214	170
9-10 LW					
Ca (n)	2,44 (8)	2,43 (18)	2,51 (4)	**	2,44 (30)
SD	0,16	0,13	0,14	**	0,13
P (n)	4,79 (12)	4,49 (18)	5,29 (4)	**	4,69 (34)
SD	1,93	2,12	2,22	**	2,02
AP (n)	412 (13)	303 (19)	241 (4)	**	335 (36)
SD	240	136	123	**	185
11-12 LW					
Ca (n)	2,49 (9)	2,52 (13)	2,34 (2)	**	2,49 (24)
SD	0,14	0,2	0,01	**	0,17
P (n)	4,19 (12)	4,23 (13)	4,07 (2)	**	4,20 (27)
SD	2,12	2,13	2,59	**	2,06
AP (n)	370 (11)	343 (13)	428 (2)	**	361 (26)
SD	225	80	90	**	156

\*166 statt 167 Patienten, da bei dem Patient der 35. SSW nicht ausreichend Daten erfasst worden sind

\*\*nicht mehr ermittelt in dieser Woche

Unter vorwiegend Muttermilchernahrung (mit Verstärker) sahen wir in allen Gestationsaltersgruppen regelrechte Serumwerte für Calcium und im Mittel auch für die Alkalische Phosphatase; die Phosphatwerte lagen im unteren angegebenen Normbereich für Frühgeborene. Lediglich die sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW zeigten in der 3-4. Lebenswoche einen erhöhten Serumwert für die Alkalische Phosphatase, mit regelrechten Werten ab der 5.-6. Lebenswoche und im weiteren Verlauf.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Bedarf an perinatalen Verlaufszahlen**

Ein Ziel der Arbeit war die zuverlässige Erfassung und Zusammenstellung aktueller Daten bezüglich der Morbidität und der Mortalität der im Perinatalzentrum Dortmund versorgten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g der Jahre 2003 und 2004. Einerseits wird so ein Vergleich mit anderen in nationalen und internationalen Studien beschriebenen Perinatalzentren möglich. Die so gewonnenen Informationen können einen Anhalt für weitere Planungen im Hinblick auf die pflegerische und ärztliche Versorgung der Frühgeborenen im Perinatalzentrum Dortmund ergeben. Des Weiteren kann diese Arbeit Ausgangspunkt für einzelne gezielte prospektive Studien in den kommenden Jahren sein.

Mehrere neuere Studien zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der in einem Perinatalzentrum versorgten Kinder und dem Outcome der in diesen Kliniken behandelten Kinder gibt [22, 35, 88, 115].

Da das Perinatalzentrum Dortmund zu den größten Zentren in Deutschland zählt, ist es im Rahmen der Qualitätssicherung wichtig, hier erhobene perinatale Daten mit denen anderer vergleichbar strukturierten Zentren zu vergleichen, um eine Grundlage zur kurzfristigen Planung und Therapieoptimierung zu haben.

### **4.2 Probanden**

In den zwei ausgewerteten Jahrgängen vom 01. 01. 2003 bis 31. 12. 2004 wurden in Dortmund insgesamt 174 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1.500 g geboren bzw. aus umliegenden Kliniken niedrigerer Versorgungsstufen hierher verlegt und behandelt. Es wurden somit 1,1% der im gleichen Zeitraum in Deutschland <1.500 g geborenen Lebendgeborenen [105] im Perinatalzentrum Dortmund versorgt. Dies stellt im innerdeutschen Vergleich von einzelnen Perinatalzentren einen sehr großen Anteil dar.

Insgesamt konnten die Daten von 167 Frühgeborenen vollständig retrospektiv erfasst werden. Bei dieser Kohorte handelt es sich um eine ausreichend große Zahl, um statistisch relevante Aussagen treffen zu können.

Mit den Einschlusskriterien (erstes postnatal ermitteltes Gewicht von <1.500 g, ein Geburtstermin zwischen dem 01. 01. 2003 und 31. 12. 2004 und primäre Betreuung im Perinatalzentrum Dortmund) entspricht die untersuchte Kohorte von Frühgeborenen der national und international gültigen Definition von very low birth weight infants (VLBW) und war daher gut mit der entsprechenden Literatur vergleichbar.

### **4.3 Darstellung und Statistik**

Die hier vorgestellte Arbeit zeigt eine retrospektive Analyse des Verlaufes bei einer Kohorte von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1,5 kg aus den Jahren 2003 und 2004.

Es wurden die Morbidität und die Mortalität bestimmende Faktoren, insbesondere die Temperaturregulationsstörungen (Hypothermie, Hyperthermie), Ateminsuffizienz (Asphyxie, Atemnotsyndrom, Bronchopulmonale Dysplasie), Wahrnehmungsstörungen (Retinopathia praematurorum, Minderung des Hörvermögens), zentrale Komplikationen (Intraventrikuläre Hämorrhagie, Periventrikuläre Leukomalazie), Nekrotisierende Enterokolitis, eingeschränkte Immunreaktion (SIRS, Infektionen) und kardiale Auffälligkeiten sowie Kreislaufregulationsstörungen (Hypotonie, Ductus arteriosus Botalli und Vitien) untersucht.

Entsprechend bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten aus der Klinik [45, 55, 56] wurde ein spezieller Schwerpunkt auf die Auswertung der Daten zur Ernährung und zum Säure-Basen- und Knochenstoffwechsel gelegt.

## 4.4 Kritische Wertung der Ergebnisse

### 4.4.1 Behandelte Kinder/Mortalität

Die in dieser Studie untersuchten und analysierten 167 Patienten erfüllen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g die internationale Definition der very low birth weight infants (VLBW). Darüber hinaus befand sich hierunter ein hoher Anteil (>50%) mit einem sehr niedrigen Gestationsalter von unter 29. SSW, knapp 45% zeigten ein Geburtsgewicht <1.000 g. Damit handelt es sich hier um ein Hochrisikokollektiv. Da Dortmund ein ausgewiesenes Perinatalzentrum ist, kommt es zu Zuweisungen aus der Region von Geburtshilflichen Kliniken eines niedrigeren Versorgungslevels.

Der Anteil an Mehrlingsgeborenen lag mit über 1/4 des Gesamtkollektivs sehr hoch. In einer großen Studie von Ballabh [4], in der über sieben Jahre von 1993 bis 2000

348 Drillingsgeborene mit 232 Zwillingen und 116 Einlingen, allesamt mit einem Gestationsalter zwischen 33 und 36 SSW, verglichen wurden, konnten bezüglich einer höheren Inzidenz für ein RDS, die Anwendung von Surfactant, notwendige Intubationen, Pneumothoraces, Sepsen, IVH, PVL, RPM und NEC keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Es fand sich auch keine erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe der Zwillingen- oder Drillingsgeborenen.

In einer anderen sehr großen Studie wurden von 1995 bis 1999 3.717 Einlinge mit 1.394 Zwillingen und 483 Drillingen verglichen. Bei allen Kindern handelte es sich um VLBW-infants. Es wurde herausgearbeitet, dass die Drillingsgeborenen ein erhöhtes Risiko haben zu versterben als die Zwillinge und Einlinge. Weiter haben die Zwillinge und Drillinge ein höheres Risiko an einem RDS zu erkranken als die Einlinge. In dieser Studie betrug die Sterblichkeit für die Einlinge 20% und für die Zwillinge und Drillinge je etwa 22%.

In dem von uns untersuchten Kollektiv ergab sich bezogen auf das Gestationsalter keine erhöhte Sterblichkeitsrate für Mehrlingsgeborene im Vergleich zu den Einlingen. In unserem Kollektiv lagen die Zahlen für die Sterblichkeit bei knapp 15% für die Einlinge, 12% bei den Zwillingen und 10% bei den Drillingen. Für jede der drei Gruppen entspricht dies bezüglich der Mortalität einem guten Ergebnis.

Vom ausgewerteten Kollektiv mussten sich insgesamt 23 oder knapp 14% der Kinder einer Operation unterziehen. Hierunter waren 10 Herniotomien, sechs Operationen einer NEC, je drei PDA- und RPM-Operationen und eine Pyloromyotomie zu finden. Zwei der an einer NEC operierten Kinder und eines nach Ductus-Verschluss verstarben im weiteren Verlauf.

Insgesamt lag die Sterblichkeit aller ausgewerteten Kinder bei <14%, wobei erwartungsgemäß der größte Anteil bei den Kindern mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW respektive einem Geburtsgewicht <750 g lag. Auch diese Zahlen sind gut mit denen anderer großer Studien vergleichbar; hier werden Mortalitätszahlen von 14,3% [115], 33,5% für SGA VLBW-infants und 20% für AGA VLBW-infants [92], zwischen 14,2 und 18,1% [49] und 13% [63] angegeben.

#### **4.4.2 Mütterliche und perinatale Daten**

##### **Geburtsmodus**

Sowohl das Risikoneugeborene wie auch das Frühgeborene profitieren von einer Regionalisierung und dem pränatalen Transport der Mutter in ein Perinatalzentrum [38, 88]. Bereits präpartal können durch Schaffung optimaler Bedingungen seitens des Geburtshelfers, wie den rechtzeitigen Einsatz einer Lungenreifebehandlung, einer Tokolyse und die Wahl des Entbindungsmodus, für das Frühgeborene die späteren Überlebenschancen positiv beeinflusst werden.

Der Entbindungsmodus und dessen Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität war Ausgangspunkt für zahlreiche Diskussionen und Studien. So wird von Vanhaesebrouck in der EPIBEL-Studie beschrieben, dass eine vaginale Entbindung mit einer höheren Sterblichkeit bei den Extremfrühgeborenen mit einem Gestationsalter von kleiner 26 SSW einhergeht [111]. In der gleichen Gestationsaltersgruppe fand Bauer hingegen signifikant schlechtere Werte des CRIB-Score der Gruppe von Frühgeborenen, die per Sektio entbunden worden waren [11]. Weitere Multicenterstudien zeigten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für eine Spontanentbindung

sehr unreifer Frühgeborener. Im Gegenteil konnte zum Teil sogar ein signifikant vermindertes Mortalitätsrisiko für die spontan geborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht <1.500 g aufgezeigt werden [86].

Der prozentuale Anteil der Sektionen bei Frühgeborenen wird von Horbar für die Jahre 1991 bis 1999 zwischen 55 und 61% angegeben [49]. Regev unterscheidet den prozentualen Anteil nach SGA mit 85% und AGA mit 55% [92]. In einer Differenzierung nach dem Gestationsalter gibt Lee die Rate für Kaiserschnitte bei den Frühgeborenen von weniger als 28 SSW mit 25 bis 55% und bei Kindern mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 32 SSW mit 40 bis 62% an [63]. In einer nationalen Studie wird von Langlitz die Rate mit 83% angegeben [62].

Bei der hier vorgestellten Auswertung liegen die Zahlen für eine Entbindung per Sektio höher. Spontan wurden in unserem Kollektiv 10% und per Kaiserschnitt 90% der Kinder entbunden.

## **Temperatur**

Die Aufrechterhaltung der postpartalen Körpertemperatur bzw. das Vermeiden von Wärmeverlust stellen in der Neonatologie eine große Herausforderung dar. Eine Hypothermie ist mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate behaftet [72]. Laut einer aktuellen Studie von Bartels haben sowohl SGA (small for gestational age) als auch AGA (appropriate for gestational age) bei einer Temperatur kleiner 35.5°C ein erhöhtes Risiko sowohl für eine IVH als auch ein RDS [8]. Um einen postnatalen Wärmeverlust zu verhindern, sollte an erster Stelle die Raumtemperatur des Primärversorgungsraumes mindestens 28°C betragen. Weitere Maßnahmen sind das zügige Abfrottieren und anschließendes Bedecken des Kindes mit warmen Tüchern, Vermeidung von Zugluft und ggf. exogene Wärmezufuhr.

In der oben genannten aktuellen großen Übersichtsarbeit [72] wird dargestellt, dass mit Plastikfolien der Wärmeverlust bei Frühgeborenen unter der 28 SSW reduziert werden konnte, dies jedoch bei einem GA von 28-31 SSW keinen Effekt auf den späteren Verlauf hatte. Es gab keine eindeutigen Hinweise, dass das postnatale Versorgen mit

Plastikfolien das Sterblichkeitsrisiko, große zentrale Schäden und Dauer der Sauerstofftherapie reduzieren konnte.

Dem gegenüber konnte gezeigt werden, dass Wärmematratzen bei FG <1.500 g die Inzidenz von Hypothermien reduzieren konnten. Allerdings können aufgrund kleiner Fallzahlen und fehlender Langzeitbeobachtungen, keine neuen festen Empfehlungen bezüglich des generellen Anwendens von Wärmematratzen oder Plastikfolien zur Abdeckung der Frühgeborenen ausgesprochen werden [72].

Im Dortmunder Primärversorgungsraum wird eine ständige Raumtemperatur von  $\geq 30^{\circ}\text{C}$  permanent aufrechterhalten. Er befindet sich praktisch „Tür-an-Tür“ zum Sektio-OP.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die überwiegende Mehrzahl der versorgten FG (knapp 80%) im angestrebten Temperaturbereich von  $36.1$  bis  $37.5^{\circ}\text{C}$  lagen. Lediglich 6% der Kinder wiesen eine Temperatur von mehr als  $37.5^{\circ}\text{C}$  und nur ca. 16% eine Hypothermie von kleiner  $36.1^{\circ}\text{C}$  auf.

Bei den unter  $36.1^{\circ}\text{C}$  Aufnahmetemperatur gemessenen Frühgeborenen machte der Anteil der Kinder unter 26 SSW 46% und der Anteil der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 26 und 28 SSW 27% aus.

Unsere Befunde bestätigen einerseits, dass das Risiko für eine niedrige Körpertemperatur nach der Primärversorgung mit abnehmendem Gestationsalter oder Geburtsgewicht zunimmt. Andererseits konnte durch die oben genannten Maßnahmen der Primärversorgung eine Hypothermie bei dem Großteil der versorgten kleinen Frühgeborenen vermieden werden. Im Vergleich mit der Neonatalerhebung der Perinatalzentren in Westfalen-Lippe als auch mit einer amerikanischen Studie an 100 Frühgeborenen <1.500 g Geburtsgewicht, in welcher ausschließlich die primäre Hypothermie bei Aufnahme und deren Folgen untersucht wurde [66], sind die Ergebnisse gut.

### 4.4.3 Atmung/Beatmung

#### Ergebnisse der Blutgasanalyse

Die Säure-Basen-Regulation des Organismus hat als primäres Ziel, den Ionisationsgrad und somit die Funktionsfähigkeit von Eiweißen zu erhalten [56].

Frühgeborene weisen eingeschränkte StoffwechsellLeistungen sowie limitierte renale Ausscheidungskapazitäten z. B. für Säureüberschüsse auf. Deshalb sind sie anfällig für Störungen im Säure-Basen-Gleichgewicht mit Prädisposition für metabolische Azidosen [55]. Ein normaler Säure-Basen-Status ist keine Garantie für einen ungestörten Säure-Basen-Haushalt. Die Entwicklung einer drohenden späten metabolischen Azidose wird durch einen Urin-pH <5,4 angezeigt [55].

Frühgeborene mit einer drohenden späten metabolischen Azidose zeigen Atemreaktionen in Form von leichtem Anstieg der Ventilation, verminderte Retention von Natrium und Kalzium und konsekutiver CO<sub>2</sub>-Abgabe; durch eine vorübergehende Gabe von Natriumbikarbonat kann dieser Zustand meist ausreichend therapiert werden.

In der Perinatalogie wird das pCO<sub>2</sub> deutlich weniger beachtet als der aktuelle pH [95]. Die Vermutung, dass extrem hohe pCO<sub>2</sub>-Werte (>100 mmHg) toxisch für das Nervengewebe des Neugeborenen sein könnten, konnte, wenn auch nicht vollständig, entkräftet werden [81]. Seit 1956 wird das pCO<sub>2</sub> in den Blutgasanalysatoren obligat mitbestimmt, da ohne dessen Kenntnis die rechnerische Bestimmung des BE nicht möglich ist. In einer großen Studie an 7.804 reifen Neugeborenen wurde für die CO<sub>2</sub>-Werte des Nabelarterienblutes ein Mittelwert von 50,5 (+/- 9,3) mmHg und für das Nabelvenenblut von 36,5 (+/- 6,9) mmHg ermittelt [95].

Es zeigte sich, dass im Alter von 12 Lebensstunden, also nach Primärversorgung und erster Adaptation die Frühgeborenen unabhängig vom Gestationsalter im Mittel jeweils keine Zeichen einer respiratorischen Azidose (CO<sub>2</sub>-Retention) bzw. einer systemischen Azidose aufwiesen. Im Verlauf der ersten Lebenswoche hielten fast alle Frühgeborenen mit einem Reifealter ab der 32. SSW diesen ausgeglichenen Säure-Basen-Status aufrecht. Dahingegen zeigten die Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 32

SSW sowohl eine CO<sub>2</sub>-Retention als auch Zeichen einer systemischen Azidose. Erwartungsgemäß war diese umso ausgeprägter, je unreifer die Kinder waren.

### **Beatmung:**

Es ist bekannt, dass ein erheblicher Prozentsatz kleiner Frühgeborener postpartal eine maschinelle Atemunterstützung benötigt.

Nach den Ergebnissen der Neonatalerhebung der Perinatalzentren in Westfalen-Lippe ist eine maschinelle Beatmung im Jahre 2004 für 91% der <26 SSW und für 44% der zwischen der 26 und 31 SSW geborenen Frühgeborenen notwendig gewesen. Ohne einen erhöhten Sauerstoffbedarf kam keines der Kinder unter 26 SSW GA aus.

Auch nationale [62] und große internationale [23, 63, 70] Erhebungen bestätigen diesen hohen Anteil von Frühgeborenen mit zumindest vorübergehender Beatmungsnotwendigkeit. Insgesamt fällt auf, dass nur wenige wissenschaftliche Arbeiten mit genauen Angaben zur Beatmungsdauer, unterteilt nach maschinell (konventionell Beatmung oder Hochfrequenzoszillation) und Atemunterstützung mittels Nasen-CPAP, zu finden sind. Dies macht eine exakte Vergleichbarkeit sehr schwierig.

Eine in den vergangenen Jahren deutlich zunehmende Rolle kommt dem N-CPAP als weniger invasive Beatmungsform zu. Hiermit können die Zeiten der maschinellen Beatmung verkürzt und die durch diese entstehenden Traumata vermindert werden. Die Häufigkeit einer Sepsis nimmt ab und der tägliche Gewichtszuwachs steigt. Kein signifikanter Unterschied ist bei der Inzidenz der Intraventrikulären Hämorrhagie und der Nekrotisierenden Enterokolitis zu beobachten [2].

Eine differenzierte Betrachtung unserer Ergebnisse zeigt folgende Charakteristika.

Nur mit CPAP ohne vorherige maschinelle Beatmung für eine Durchschnittsdauer von 12 Tagen konnten knapp 1/5 aller ausgewerteten Frühgeborenen versorgt werden. Lediglich unter den sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter kleiner 26 SSW war keine ausschließliche CPAP-Versorgung ohne vorherige maschinelle Beatmung möglich. Nach maschineller Beatmung benötigten noch etwas mehr als die

Hälfte der Kinder für eine durchschnittliche Dauer von 25 Tagen anschließende Atemunterstützung mittels Nasen-CPAP.

Mit ausschließlich einem erhöhten Sauerstoffbedarf ohne vorherige maschinelle- oder CPAP-Beatmung kamen lediglich 9% und auch erst ab einem Gestationsalter von vollendeten 29 SSW aus. Keinerlei Atemhilfe und keinen erhöhten Sauerstoffbedarf hatten angefangen in der Gruppe der Frühgeborenen mit 26-28 SSW und dann zunehmend mit zunehmendem Gestationsalter 10 Kinder, was einem prozentualen Anteil von 6% beträgt. Bei sehr unreifen FG kleiner 26 SSW waren alle Kinder mindestens einmalig und im Mittel für 25 Tage beatmet.

Damit spiegeln unsere Daten insgesamt einen guten Durchschnitt im Vergleich mit Beobachtungen anderer großer Zentren. Als Besonderheit im nationalen und internationalen Vergleich finden sich in unserer Arbeit kurze Beatmungszeiten.

Als eine typische Komplikation maschineller Beatmung erlitten in unserem Kollektiv nur insgesamt 8 Kinder oder 4,8% einen Pneumothorax. Damit liegen die Ergebnisse im internationalen Vergleich günstig [49, 63].

## **RDS**

Gerade in den ersten Stunden nach der Geburt stellt das RDS eines der häufigsten Probleme in der Versorgung und Behandlung von Frühgeborenen dar. Ursachen für die Entstehung eines RDS sind niedriges Gestationsalter, männliches Geschlecht, Mehrgeburtschaftigkeit, ein Apgar nach fünf Minuten von kleiner fünf, eine Hypothermie von kleiner 35.5°C bei Aufnahme, eine Sepsis, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli und die Geburt per Sektio [8].

Beim Versagen der konventionellen Therapie ist oftmals die Intubation mit nachfolgender Beatmung und Surfactantapplikation notwendig. Die Surfactanttherapie hat bei den Frühgeborenen <1.500 g zu einer erheblichen Reduktion der Letalität aufgrund des RDS geführt [106].

Die aus Rinder- oder Schweinelungen isolierten Surfactantpräparate zeigen gegenüber den synthetisch hergestellten eine Überlegenheit hinsichtlich der Überlebensrate und

des Gasaustausches. Die Initialdosis beträgt für beide Präparate 100 mg/kg KG. Folgedosen sollten 50-100 mg/kg KG nicht unterschreiten. Diese sind indiziert bei einem inspiratorischem Sauerstoffbedarf von >40-60% ca. acht Stunden nach erster Surfactantapplikation. Hierdurch sind eine signifikante Verbesserung des Gasaustausches, eine Reduktion der Pneumothoraxhäufigkeit sowie eine reduzierte Mortalität beschrieben worden.

Bislang gibt es noch keine allgemein gültigen Kriterien zur Indikation der Surfactantapplikation [34]. Für eine Interventionsbehandlung mit Surfactant ist bei klinischen und/oder radiologischen Zeichen des RDS eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von  $\geq 40\%$  ausschlaggebend.

In unserem Kollektiv hatten insgesamt weniger als 2/3 der untersuchten Frühgeborenen ein RDS. Dies gliederte sich in 1/5 I°, je knapp 1/3 II° und III° und 16% IV°. Zum Vergleich hierzu betrug in einer Auswertung aus Deutschland von insgesamt 1623 Kindern mit den Ausschlußkriterien eines Gestationsalters von kleiner 25 und größer 29 SSW der Jahre 1991 bis 1996 die Anzahl der an RDS erkrankten Frühgeborenen 80,3% [8]. Rechnet man in unserer Arbeit die Gruppen mit dem Gestationsalter von kleiner 26 SSW und 26 bis 28 SSW zusammen, ergibt sich ein prozentualer Anteil von 76,1%.

Für die Jahre 1995 bis 1999 ergab eine israelische Studie an 2764 Einlingsgeborenen zwischen 24 und 31 SSW einen Anteil von 71,4% für SGA und 68,4% für AGA.

Zu beiden Studien besteht eine gute Vergleichbarkeit. Dementsprechend sind unsere Zahlen auch im internationalen Vergleich als günstig anzusehen.

Gut 2/5 aller von uns ausgewerteten Kinder erhielten mindestens einmalig Surfactant. Mit wachsendem Gestationsalter nahm erwartungsgemäß die Anzahl der Kinder, welche einer Surfactanttherapie unterzogen wurden, sowie die Anzahl der Gaben pro Kind ab. In klinischen Studien wurden verschiedene Therapieansätze in Bezug auf den Zeitpunkt der Applikation prospektiv untersucht [36, 104]. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist eine frühe Surfactantapplikation besonders bei Frühgeborenen unter 27 SSW indiziert. Bei weniger unreifen Frühgeborenen, welche zum einen antenatal keine Kortikosteroide erhalten haben und zum anderen Beatmungsbedarf besteht, ist diese ebenfalls angezeigt. Laut Soll werden durch die frühe prophylaktische Surfactantgabe die Inzidenzen für das

Auftreten eines Pneumothorax oder eines pulmonalen interstitiellen Emphysems, eines RDS oder der Mortalität gesenkt [104]. Genaue Kriterien der Einteilung in so genannte Risiko-Frühgeborene, welche eine prophylaktische Surfactantgabe erhalten sollen, werden nicht genannt.

In einer Metaanalyse von vier Studien zur Kombination von früher intratrachealer Surfactantapplikation mit unmittelbar nachfolgender CPAP-Atemhilfe (InSurE) verglichen mit konventioneller Surfactantapplikation im Sinne der Interventionsbehandlung und Beatmung, gab es für die InSurE keinen Vorteil hinsichtlich der Inzidenz einer BPD (Bronchopulmonale Dysplasie). Es reduzierte sich jedoch die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung. Die Häufigkeit der Surfactantapplikationen war jedoch erhöht [106].

Bereits antenatal können durch Gabe von Kortikosteroiden zur Induktion der Lungenreife bei sehr kleinen Frühgeborenen das Mortalitäts- sowie das RDS-Risiko um 50% gesenkt werden. Ebenso ist das Risiko für eine Intraventrikuläre Hämorrhagie vermindert [21]. Auch die Tokolyse soll einen protektiven Effekt in Bezug auf das Auftreten eines RDS haben [8]. An dieser Stelle sei erneut die Wichtigkeit der Zusammenarbeit aller perinatologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte hingewiesen.

Dementsprechend wird im Perinatalzentrum Dortmund nach gemeinsamer Besprechung mit den Geburtshelfern regelrecht die antenatale Kortikoidgabe bei drohender Geburt sehr unreifer Frühgeborener durchgeführt.

## **BPD**

Als Folge der Unreife besteht für kleine Frühgeborene ein erhebliches Risiko zur Entwicklung einer BPD. Das klinische und histologische Bild der BPD hat sich seit ihrer Erstbeschreibung vor fast 40 Jahren [79] aufgrund von Fortschritten in der Behandlung und Beatmung sehr kleiner Frühgeborener erheblich gewandelt. Damals standen Überdehnungszonen im Wechsel mit Atelektasen, Fibrose und Hyperplasie der Bronchialmuskulatur im Vordergrund. Demgegenüber zeichnet sich die „neue BPD“

vorwiegend durch eine Reifungsstörung der Lunge mit Arrest im kanalikulären Stadium aus, die zu reduzierter Alveolarisierung und vereinfachtem Aufbau der terminalen Atemwege mit der Folge einer reduzierten Gasaustauschfläche führt [51, 87]. Pathogenetisch stehen weniger als früher Hyperoxie und Barotrauma, sondern perinatale Infektion und Inflammation als Auslöser im Vordergrund [87, 118].

Ältere Definitionen nach Bancalari ( $F_iO_2 > 0,21$  im Alter von 28 Lebenstagen, persistierende Atemnotsymptomatik und charakteristische radiologische Lungenveränderungen) [6] und Shennan ( $F_iO_2 > 0,21$  im postmenstruellem Alter von 36 Wochen) [101] wurden durch eine neue abgelöst. Aktuell wird eine BPD diagnostiziert, wenn ein Kind im Reifealter von 36 Wochen postmenstruellen Alters noch  $>30\%$   $O_2$  braucht oder nach einem schrittweisen Entwöhnungsversuch die pulsoxymetrische  $O_2$ -Sättigung ( $SpO_2$ ) nicht für 30 min  $\geq 90\%$  halten kann [114]. Aufgrund dieser Definition kommt es zu einem deutlichen Rückgang in den Unterschieden der BPD-Rate zwischen verschiedenen Zentren. Ob sie im klinischen Alltag praktikabel ist, muss sich noch zeigen.

Eine BPD entwickelten in unserer Analyse nur weniger als 17% der Kinder. Die Diagnosestellung erfolgte durchschnittlich am 45. Lebenstag. Andere große Arbeiten geben für die Gesamtheit der  $<1.500$  g Geburtsgewicht geborenen Kinder BPD-Anteile von 16-29% an [23, 92].

In mehreren Studien schwankt der prozentuale Anteil der Kinder, die unter der 26 SSW geboren wurden und eine BPD entwickelt haben zwischen 35 und 80% [19, 26, 48, 61]. Das entsprechende Kollektiv bei uns wies einen Anteil von 53% auf.

Insgesamt liegen diese Ergebnisse im Vergleich mit großen nationalen und internationalen Studien gut.

Neben der Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie kommt der Prophylaxe eine immer entscheidendere Bedeutung zu. Die wichtigsten Maßnahmen erfolgen prä- und unmittelbar postnatal in der Behandlung mit pränatalen Steroiden, einem frühen Einsatz von nasalem CPAP mit weitestgehender Vermeidung der maschinellen Beatmung und nosokomialer Infektionen [2, 41].

Medikamentös ist Vitamin A die einzige Substanz mit nachgewiesener präventiver Wirksamkeit [87]. Die regelhafte Anwendung hat sich bisher in der klinischen Routine nicht durchgesetzt.

#### **4.4.4 Wahrnehmungsstörungen**

##### **Retinopathia praematurorum (RPM)**

Erstmalig beschrieb Terry 1942 die RPM unter dem Begriff retrolentale Fibroplasie [110]. Sie ist in industrialisierten Ländern einer der wenigen und häufigsten Gründe für Blindheit im Kindesalter [43]. Sowohl pränatale Risikofaktoren wie niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter, intrauterine Wachstumsretardierung und männliches Geschlecht als auch postnatale Ursachen wie hohe Sauerstoffsättigungswerte und starke Oxygenierungsschwankungen können für die Entwicklung einer RPM mit verantwortlich sein [24, 35].

Auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Kindern zeigte sich, dass mit zunehmender Unreife und damit auch längerer Beatmungsdauer bzw. längerem O<sub>2</sub>-Bedarf die Inzidenz einer RPM steigt. So war diese bei den sehr unreifen Kindern von weniger als 26 SSW noch in fast 86% zu finden. Bei den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32 bis 34 SSW fand sich nur noch sehr selten eine RPM.

Insgesamt trat im Perinatalzentrum Dortmund eine RPM bei 77 Patienten oder knapp 58% der untersuchten Kinder auf. Good beziffert in seiner Studie die Rate von insgesamt auftretenden RPM mit 68%. Hier wurden in 26 Zentren insgesamt 6998 Kinder untersucht. Einschlusskriterium war hier allerdings ein Geburtsgewicht von <1251 g, was z. B. den Unterschied in den Ergebnissen begründen könnte [33].

In anderen nationalen und internationalen Studien werden hauptsächlich die Inzidenzen für eine RPM Stadium III bis Stadium V genannt. So wird von Regev bei einem Kollektiv von 2764 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 31 Wochen der Jahre 1995 bis 1999 die Zahl der RPM Stadium III und IV mit insgesamt 10,5% für SGA- und 8,9% für AGA-Frühgeborene angegeben [92]. In anderen Studien Schwanken die Angaben zwischen 1 und 12% [24, 43, 59]. In unserer Analyse fanden

sich nur in weniger als 5% eine RPM Stadium III. Erfreulicherweise war bei keinem Frühgeborenen ein Stadium IV oder V nachzuweisen. Insgesamt mussten nur drei Kinder (2%) einer Therapie zugeführt werden. Im Vergleich mit anderen großen Studien, die die Zahl der therapiepflichtigen RPM mit 3 bis 4% angeben, ist dieses Ergebnis gut [70].

Der teilweise oder vollständige Visusverlust aufgrund einer RPM stellt eine schwere Behinderung für einige der in Perinatalzentren behandelten Frühgeborenen dar [43]. Zur Vermeidung dieser Erkrankung sollten Beatmungstherapien stets optimiert und Sauerstoffsättigungsgrenzen exakt eingehalten werden. Das augenärztliche Screening anhand der internationalen Empfehlungen zur Entdeckung und ggf. Einleitung einer entsprechenden Therapie ist hier von entscheidender Bedeutung. Zur Sicherung einer optimalen Diagnostik und Therapie sollten Frühgeborene in einem Perinatalzentrum mit angeschlossener Augenklinik versorgt werden. In Dortmund besteht eine entsprechende Kooperation mit der Augenklinik.

## **Hörstörungen**

Zusammen mit den Sehstörungen spielen Störungen des Hörvermögen eine zentrale Rolle hinsichtlich der Lebensqualität überlebender Frühgeborener [35].

Bezüglich der Ursachen für die Entstehung von Hörstörungen ist in den letzten Jahren ein Wandel eingetreten [35]. In den vergangenen Dekaden wurde eine Therapie mit Aminoglykosiden sehr häufig als ursächlich für eine cochleäre Hörstörung angesehen. Heute misst man dieser Therapie keine sehr große Bedeutung in der Entstehung einer Schwerhörigkeit mehr bei, sofern regelmäßige Spiegelkontrollen des verwendeten Medikaments durchgeführt werden [46]. Des weiteren wurde in einer Studie von Marlow, in der Frühgeborene mit Hörminderung solchen ohne Beeinträchtigung des Hörvermögens gegenübergestellt wurden, herausgefunden, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Konzentrationen von Aminoglykosiden, dem Auftreten einer Gelbsucht oder der Bilirubinkonzentration im Serum ergab. Dagegen waren die Kinder mit Hörminderung im Vergleich mit der Kontrollgruppe länger intubiert und

beatmet, hatten über eine längere Zeit einen erhöhten Sauerstoffbedarf, häufiger eine Azidose und wurden häufiger mit Furosemid oder Dopamin behandelt. In der genannten Studie wird herausgearbeitet, dass weniger Einzelfaktoren als vielmehr die Koexistenz verschiedener Risikofaktoren (so z. B. hohe Bilirubinsерumwerte mit der Anwendung von Netilmicin oder bei gleichzeitig bestehender Azidose; Gebrauch von Furosemid bei hohen Serumkreatininwerten oder bei gleichzeitigem Gebrauch von Netilmicin) eine Hörminderung verursachen [71]. In einer weiteren Studie wird eine schwere Hyponatriämie sowie eine extreme Alkalose für die Entstehung einer Schwerhörigkeit verantwortlich gemacht [64]. Weitere heute bekannte Risikofaktoren sind die familiäre Schwerhörigkeit, bakterielle Infektionen sowie kraniofaziale Missbildungen [74].

In unserer Auswertung wurden 97% der Kinder bezüglich einer Schwerhörigkeit im Mittel im Alter von neun Wochen untersucht. Kontrollbedürftige Befunde nahmen mit abnehmendem Gestationsalter zu. Insgesamt betragen sie ca. 12%. In weiterführenden Arbeiten könnte untersucht werden, wie viele der kontrollbedürftigen Befunde tatsächlich einer Schwerhörigkeit entsprechen.

Wichtig ist es, auch in Zukunft möglichst bei allen Risikokindern ein Hörscreening durchzuführen, um sie bei auffälligen Befunden weiterer Diagnostik bzw. Therapie zuzuführen.

#### **4.4.5 Peri- und Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)**

Die IVH ist eine der gefürchteten typischen Erkrankung des Früh- und Neugeborenen, da sie häufig schwere neurologische Schäden nach sich zieht. Für die Prognose der betroffenen Kinder ist der Schweregrad der Hirnblutung ausschlaggebend. Während nach erst- und zweitgradigen, d. h. subependymalen oder kleinen ventrikulären Blutungen, in aller Regel keine wesentlichen Residuen zu erwarten sind, sind dritt- und im Besonderen viertgradige Blutungen Ursache schwerer neurologischer Folgezustände [35, 100]. Wesentliche Folgezustände einer höhergradigen IVH sind Störungen der Liquorzirkulation mit Ausbildung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus und nach Blutungen mit Parenchymbeteiligung das Auftreten einer Halbseitensymptomatik, eine

allgemein verzögerte psychomotorische Entwicklung sowie zerebrale Krampfanfälle [35, 117].

Bei der hier vorgestellten Arbeit kam es insgesamt bei 30% der untersuchten Kinder zu einer IVH. Blutungen von sicherer klinischer Relevanz traten bei 11% der untersuchten Frühgeborenen auf. Sowohl die Gesamtzahl der IVH als auch die höhergradigen Blutungen stiegen mit abnehmendem Gestationsalter.

In der nationalen und internationalen Literatur werden die Ergebnisse für die Gesamtzahl der Blutungen/die der Blutungen  $\geq$  Grad III wie folgt angegeben: Horbar über einen Vergleichszeitraum von 1991 bis 1999 zwischen 23,2 und 28,5%/zwischen 6,8 und 9,7% [49], Regev k. A./10,4% für SGA und 14,8% für AGA [92], Warner k. A./8,4 bis 15,0% [115], Langlitz 31,4 %/9,9 % [62].

Da es nicht möglich ist, eine stattgehabte IVH zu therapieren, steht die Prävention im Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses.

Erfreulicherweise ist im Verlauf der vergangenen 15 Jahre ein deutlicher Abfall sowohl der Gesamtzahl der IVH als auch der schweren Hirnblutungen bei den sehr kleinen Frühgeborenen festzustellen. Dies ist auf die Fortschritte der Frühgeborenenversorgung zurückzuführen.

### **Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)**

Die klinischen Konsequenzen der periventrikulären zystischen Leukomalazie sind von der Lokalisation der Läsionen abhängig. So sind Veränderungen im frontalen Bereich der periventrikulären Zone oft ohne große Residuen folgenlos. Sind die Läsionen hingegen im Korpus- und/oder im Occipitalbereich zu finden, gehen sie in der Regel mit einer Hemiplegie sowie einer deutlich eingeschränkten motorischen und intellektuellen Entwicklung der betroffenen Frühgeborenen einher [83].

Die akute Phase bzw. akute Läsionen sind oftmals symptomarm. Die Diagnose per Ultraschall ist zumeist erst nach Wochen möglich.

Im Vergleich mit den Auswertungen für die IVH finden sich seltener Angaben zum Auftreten einer PVL. In der Studie von Regev, in der insgesamt 2.764 israelische

Einlinge mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 31 SSW der Jahre 1995 bis 1999 mit der besonderen Gegenüberstellung von SGA und AGA untersucht wurden, zeigte sich für die Gruppe der SGA in 6,8% und für die Gruppe der AGA in 8,8% der Fälle eine PVL [92].

In der tabellarischen Auswertung der hier untersuchten Frühgeborenen ergab sich ein prozentualer Anteil von knapp 6%. Wie bereits eingangs beschrieben, fand sich auch in dieser Untersuchung mit der Ausnahme nur eines Patienten eine Kombination von PVL und IVH.

Ebenso wie die IVH ist auch die PVL, nachdem sie sich entwickelt hat, nicht mehr zu beeinflussen. Somit muss auch hier der Schwerpunkt in der Prävention liegen. Pharmakologische Therapieversuche, wie etwa die Therapie mit Katecholaminen bei Hypotension haben sich als nicht wirksam gezeigt [85].

Ein wiederholt nachgewiesener Grund für die Entstehung einer PVL sind hypokapnische Blutgaswerte. Der Zusammenhang wird auf die vasokonstriktive Wirkung mit daraus resultierender verminderter zerebraler Zirkulation zurückgeführt [39]. Eine Hypokapnie sollte daher unbedingt vermieden werden.

Während schwere Hirnblutungen als unmittelbare Todesursachen angesehen werden können, sind periventrikuläre Leukomalazien in der Regel nur für die langfristige Überlebensprognose der betroffenen Kinder relevant [35].

#### **4.4.6 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**

Die Frühgeburtlichkeit stellt den entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten einer Nekrotisierenden Enterokolitis dar. Je unreifer die Frühgeborenen und je geringer das Geburtsgewicht, desto schwerer verläuft die Erkrankung. Vergleichsweise reifere Frühgeborene erkranken früher als unreifere [109]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen fünf und 30 Tagen.

Auch in unserer Analyse zeigte sich ein deutlich häufigeres Auftreten einer NEC bei niedrigem Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht. So fand man kein Auftreten einer NEC mehr ab dem Beginn der 29 SSW und ebenfalls keine Erkrankung ab einem

Geburtsgewicht von 1000 g. Insgesamt erkrankten in unserem Kollektiv unter 4% an einer schweren NEC.

In der großen Studie von Horbar, in der in neun Jahren von 1991 bis 1999 insgesamt 118.448 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500 g untersucht wurden, wird das Auftreten einer NEC mit zwischen 6,2% und 8,4% angegeben. Über den Schweregrad der NEC wurden keine Angaben gemacht [49]. Lee gibt bei einem Kollektiv von 20.488 Kinder <1.500 g Geburtsgewicht der Jahre 1996 bis 1997 den prozentualen Anteil der operierten Nekrotisierenden Enterokolitiden mit 3% an [63].

Taraks gibt die Sterblichkeit der in Göttingen geborenen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht bis 1.500 g der Jahre 1990 bis 2000, welche sich einer Operation aufgrund einer NEC unterziehen mussten mit 46,2% an [109]. In unserer Untersuchung verstarben 33,3% der operativ therapierten Kinder.

Nach heutigem Verständnis kann das Risiko für das Auftreten einer NEC bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht z. B. durch eine adäquate Erstversorgung mit anschließender optimaler intensivmedizinischer Betreuung verringert werden. Die Rolle des Nahrungsaufbaus ist aktuell noch in Diskussion. Nannten Illing et al. die "zu frühe enterale Ernährung" noch einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung der NEC [50], beschrieb Hallström 2003 in einer prospektiven Studie bei 140 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 33 SSW einen protektiven Effekt für einen frühen Beginn des Nahrungsaufbaus [44]. Einigkeit besteht darüber, dass Muttermilch zur Prävention einer NEC beiträgt und dass die Inzidenz der NEC bei Zunahme von Muttermilch-Ernährung sinkt [14, 42].

#### **4.4.7 Sepsis**

Eine invasive bakterielle Infektion im Neugeborenenalter und im Besonderen bei Frühgeborenen ist eine oftmals lebensbedrohliche Situation. Zu Beginn ist die Symptomatik oftmals unspezifisch und entspricht einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS). Eine rasche Progredienz zum septischen Schock innerhalb von Stunden ist möglich und bei nicht zeitgerechter adäquater Therapie häufig [97].

Bereits präpartal kann der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom geäußert werden, wenn ein vorzeitiger Blasensprung (insbesondere bei länger als 18 Stunden Dauer), vorzeitige Wehentätigkeit, Fieber unter der Geburt (insbesondere bei mehr als 38.5°C) oder ein Anstieg des CRP (insbesondere bei >2,0 mg/dl) vorliegen.

Die klinischen Symptome von Infektionen beim Früh- und Neugeborenen sind zumeist unspezifisch. Sie können zusammen, einzeln oder gar nicht vorhanden sein. Zu nennen sind eine Veränderung des Hautkolorits (von rosig nach blass-grau), Verschlechterung der Kreislaufsituation (Abfall des arteriellen Mitteldruckes, Tachykardie, Zentralisation mit eingeschränkter Mikrozirkulation), Verschlechterung der Atmung oder Beatmung (Tachypnoe, Dyspnoe, Apnoen, erhöhter Beatmungsbedarf). Hinzu können begleitende Symptome auftreten wie Temperaturinstabilität, muskuläre Hypotonie, Lethargie oder Hyperexzitabilität, Trinkschwäche und Nahrungsunverträglichkeit.

Im Verlauf sind Risikofaktoren zum Erwerb einer nosokomialen Infektion insbesondere zentrale Venenverweilkatheter und eine intratracheale Beatmung [107].

Man unterscheidet eine Infektion, die innerhalb der ersten drei Lebenstage auftritt von der mit dem Beginn nach dem dritten Lebenstag. Bei der erstgenannten Infektion entstammen die Keime meist der mütterlichen Vaginalflora, derzeit meist Streptokokken der Gruppe B und Escherichia coli. Es kommen hier aber auch Staphylococcus aureus, Listerien und vereinzelt Anaerobier vor [76].

Bei Infektionen nach dem dritten Lebenstag handelt es sich per definitionem um nosokomiale Infektion. Hauptkeime sind hier koagulase-negative Staphylokokken, Enterobacter sp., Enterokokken und Klebsiellen [5].

In der Auswertung der Primärabstriche unseres Kollektivs fanden sich in 15% der Fälle Keimnachweise und hier in absteigender Reihenfolge Escherichia coli, Staphylokokken und Streptokokken. Insgesamt erhielten über 90% der behandelten Frühgeborenen <1.500 g Geburtsgewicht beim Nachweis einer Sepsis oder bei klinischen Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion eine systemische Antibiotikatherapie. Bei gut einem Drittel der ausgewerteten Kinder fand sich eine CRP-Erhöhung, der gemittelte Wert lag bei 2,8 mg/dl.

In der von Lee vorgestellten großen Studie werden die Zahlen für die in den Jahren 1996 bis 1997 behandelten Frühgeborenen von unter 28 SSW mit 89% und für die Gruppe der Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 32 SSW mit 87%

angegeben [63]. Auch mit der Neonatalerhebung der Perinatalzentren in Westfalen-Lippe sind die Zahlen in der hier vorgelegten Arbeit gut vergleichbar. Laut der Neonatalerhebung erhielten 98% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 26 SSW eine antibiotische Therapie. In der Gruppe der Kinder von 28 bis 31 SSW Gestationsalter sind es noch 81%.

Große Studien zeigten, dass weder die Gabe von Immunglobulinen oder hämatologischen Wachstumsfaktoren noch eine antibiotische Prophylaxe einen protektiven Effekt auf die Prävention nosokomialer Infektionen hat [16, 20, 80]. Diese beruht daher weiterhin auf der Etablierung, Einhaltung und Überwachung strenger Hygienestandards beim Umgang mit sehr kleinen Frühgeborenen [35].

#### **4.4.8 Herz-Kreislauf**

Angeborene Herzfehler treten bei Neugeborenen mit einer Inzidenz von <1% auf.

Aufgrund erheblicher Umstellungsvorgänge des Kreislaufs können einige der in utero gut tolerierten angeborenen Vitien unmittelbar postnatal symptomatisch werden. Daher stellen gerade bei Neu- und Frühgeborenen Herzerkrankungen oftmals eine vitale Bedrohung dar.

Bei Früh- und Neugeborenen sind Herzgeräusche zumeist uncharakteristisch und ihr Auftreten unzuverlässig. Gerade am Anfang stehen vielmehr die Symptome wie die Zyanose und die Zeichen der Herzinsuffizienz im Vordergrund. Die Echokardiographie hat gerade bei Früh- und Neugeborenen die kardiologische Diagnostik revolutioniert.

In unserem Kollektiv findet sich ein deutlich gehäuftes Auftreten von Vitien bei fast 14% der Frühgeborenen. Auch in anderen Perinatalzentren wird ein gehäuftes Auftreten von Viten bei Frühgeborenen beobachtet. Einer der Gründe mag sein, dass bei einigen Patienten auch kardiale Auffälligkeiten zu einer vorzeitigen Geburt geführt haben.

Ein Persistierender Ductus Arteriosus Botalli (PDA) wurde in der vorgelegten Arbeit bei knapp 1/3 aller ausgewerteten Frühgeborenen gefunden. Evans beschreibt, dass 1/3 von Frühgeborenen <1.500 g Geburtsgewicht einen symptomatische PDA entwickeln [27].

Nicht differenziert wurde die hämodynamische Relevanz der PDA und welche Therapien im Einzelnen angewandt wurden. In der aktuellen Literatur besteht Uneinigkeit darüber, ob die chirurgische oder die medikamentöse Ductusligatur zu bevorzugen ist [69]. Einigkeit jedoch besteht darin, dass eine prophylaktische Ibuprofen-Therapie zwar eine Abnahme von Patienten mit einem offenen Ductus Arteriosus nach sich zieht und den Bedarf an chirurgischen Ligaturen vermindert, aber dass dadurch weder die Hirnblutungsrate noch die sonstige Morbidität und Mortalität vermindert werden kann. So kann für den prophylaktischen Einsatz von Ibuprofen keine allgemeine Empfehlung anstelle eines kurativen Einsatzes ausgesprochen werden [37, 69, 82, 99, 108]. In einer jüngst veröffentlichten Studie wurde bei ELBW- (extremely low birth weight) Frühgeborenen gezeigt, dass es bei 34% der untersuchten Kinder zu einem Spontanverschluss des Ductus am im Mittel vierten Tag kam. Auch aus dieser Studie konnte keine direkte Therapieempfehlung abgeleitet werden [60].

#### **4.4.9 Nahrungsaufbau/Knochenstoffwechsel/Wachstum**

Die Stoffwechselsituation Frühgeborener mit sehr niedrigem Geburtsgewicht ist gekennzeichnet durch niedrige Energiereserven, höheren Energieumsatz, höheren Protein-, Fett- und Glucosebedarf, hohe Flüssigkeits- und Mineralstoffverluste über den Urin, niedrige Calciumresorption, geringe gastrointestinale Peristaltik, hohe Inzidenz von Stressfaktoren und abnormale neurologische Folgen bei inadäquater Nahrungszufuhr [28].

Primäres Ziel muss es sein, die fetale Situation einer vollständigen parenteralen Ernährung so schnell wie möglich wiederherzustellen und dann schrittweise auf eine enterale Ernährung umzustellen [75].

Das Auftreten einer Nekrotisierenden Enterokolitis fast ausschließlich bei gefütterten Kindern, hat viele Neonatologen dazu bewogen erst nach Wochen mit dem Nahrungsaufbau zu beginnen [31]. Dem stehen Ergebnisse randomisierter Interventionsstudien gegenüber, in denen eine frühe Fütterung nicht mit gehäuften NEC assoziiert war [116].

Im hier untersuchten Kollektiv wurde eine Nekrotisierende Enterokolitis mit Perforation als schwerer Komplikation beobachtet nur bei insgesamt sechs sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 29 SSW (insgesamt nur bei 3,6% aller Frühgeborenen mit einem Gewicht von <1.500 g).

Frühgeborene benötigen eine höhere Nährstoffzufuhr als Reifgeborene [77]. Sie müssen also entweder mit angereicherter Muttermilch oder mit Frühgeborennahrung ernährt werden. Diese nährstoffreiche Nahrung sollte mindestens bis zum rechnerischen Geburtstermin und bei Wachstumsretardierung (< 10. Perzentile) bis zu einem Alter von 6-10 Monaten beibehalten werden [17].

Bereits bei Geburt lagen die Körpermaße der ausgewerteten Frühgeborenen im Durchschnitt zwischen der 29. (Körpergewicht) bis 41. (Körperlänge) Perzentile, d. h. die ausgewerteten Patienten waren als Risikopopulation bereits intrauterin unterdurchschnittlich gediehen. Zur Entlassung waren Körperlänge und auch Körpergewicht im Mittel gesunken bis in den Bereich der altersentsprechenden 10%-Perzentile, der Kopfumfang lag zur Entlassung im Mittel knapp unter der altersentsprechenden 30%-Perzentile. Somit wurde auch für die meisten Kinder unseres Kollektivs ein Fortführen der Frühgeborennahrung empfohlen.

Calcium, Phosphor und Magnesium sind für die Gewebeneubildung sowie Knochenstrukturen und deren Funktionen essentiell [55, 67]. Der Bedarf extrem kleiner Frühgeborener für Calcium, Phosphor und Magnesium ist hoch wegen des raschen Wachstums und der geringen enteralen Absorption von Calcium [89].

Bei dem vorliegenden Kollektiv wurde die Calcium-, Phosphat- und Kreatininausscheidung im Beutelurin regelmäßig kontrolliert. Die Kreatininkonzentration im Spontanurin lag recht konstant im Bereich von 10 – 15 mmol/l.

Die Normierung der Calciumkonzentration bzw. der Phosphatkonzentration auf die jeweilige Kreatininkonzentration der gleichen Spontanurinprobe führt zur Stabilisierung dieser Urinbefunde.

Die Urinausscheidung für einzelne Mineralstoffe ergibt sich aus Absorption (Zufuhr x Absorptionskoeffizient + parenterale Zufuhr) abzüglich der inkorporierten Menge (Retention).

Eine Übersicht und Diskussion vorliegender Daten für Frühgeborene geben Kalhoff und Manz [53]. Als weitere Vergleichsmöglichkeiten für die Werte bieten sich Zielbereiche an bei Kalhoff [45, 55]; eine alternative Quelle findet sich noch bei Aladangady [1].

Generell empfehlen wir die Durchführung eines Mineralstoffscreenings im Spontanurin mit anschließender Standardisierung der Werte auf Kreatinin; eine Orientierung zur Interpretation finden sich z. B. bei Kalhoff [54].

#### **4. 5 Schlussfolgerungen**

Die Daten von 167 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1.500 g aus den Jahren 2003 und 2004 wurden ausgewertet. Über den Vergleich mit den Zahlen anderer Jahrgänge und den Ergebnissen anderer Perinatalzentren kann und soll einen Beitrag zur hausinternen Qualitätssicherung geleistet werden.

Aus den Ergebnissen dieser Dissertation wird ersichtlich, dass die Morbidität und Mortalität des untersuchten Kollektivs im Vergleich mit anderen nationalen und internationalen Studien auf einem guten Niveau liegt. In der Einzelanalyse sind die weiteren Parameter ähnlich ausgeprägt wie in den herangezogenen Vergleichskollektiven. Eher günstig sind unseres Erachtens die ausgewerteten Daten zur Atmung/Beatmung zu werten, es zeigen sich kurze Beatmungszeiten, ein niedriges Auftreten sowohl für ein Respiratory Distress Syndrome als auch eine Bronchopulmonale Dysplasie und nur wenige Pneumothoraces bei den hier untersuchten Kindern.

Auch bei der primär gemessenen Aufnahmetemperatur wurden gute Ergebnisse im Vergleich [66] erzielt.

Einen Schwerpunkt stellt im Perinatalzentrum Dortmund die Ernährung und die Vermeidung einer späten Azidose [55] mittels regelmäßiger Kontrollen des Urin-pH dar.

Mehrere Studien konnten belegen, dass ein Spontanpartus nicht mit einer Steigerung der Morbidität und Mortalität einhergeht [11]. Auffallend war eine relativ große Zahl von Sektionen. Insgesamt können diese Zahlen zunächst die Grundlage sein, für weiterführende Untersuchungen.

Die sehr kleinen Frühgeborenen repräsentieren 1,1% aller Neugeborenen. Diese Patienten tragen ein hohes Risiko, was sich z. B. über einen Anteil von 60% der neonatalen Sterblichkeit und einen großen Anteil von lebenslangen Behinderungen zeigt [115]. Viele Studien konnten beweisen, dass eine Regionalisierung der noch intrauterinen Kinder in große Zentren zur optimalen Betreuung sowohl der Mütter als auch der Kinder zwingend notwendig ist. Sowohl die Morbidität als auch die Mortalität kann hierdurch signifikant gesenkt werden [88]. Es ist zu hoffen, dass die fortschreitende strukturierte Zentralisierung von Risikogeburten (siehe dazu auch die aktuellen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses [29]) zur weiteren Verbesserung der Prognose gerade der sehr kleinen Frühgeborenen beitragen kann.

## 5. Anhang

### Erfassungsbogen Neonatologie Dortmund

2003  
2004

	Mutter	Kind
Name	_____	_____
Vorname	_____	_____m/w
Geburtsdatum	_____	_____
		Einling/Mehrling ___Anzahl

#### Mutter

Alter \_\_\_\_\_ Jahre, \_\_\_ Gravida, \_\_\_ Para  
Schwangerschaft: Komplikationen \_\_\_\_\_  
Spezielle Unters./US-Befunde mitgeteilt nein/ ja, am \_\_\_\_\_  
welche \_\_\_\_\_  
Zigaretten \_\_\_\_\_/Tag, Alkohol nein/ja, Drogen nein/ja, welche \_\_\_\_\_  
Celestan nein/ja, \_\_\_\_\_ mal, zuletzt \_\_\_\_\_  
Blasensprung vor \_\_\_\_\_ h, >24 h nein/ja; antib. Th. nein/ja \_\_\_\_\_  
ET \_\_\_\_\_

#### Geburt

SSW err. \_\_\_\_\_, klinisch \_\_\_\_\_, Na-pH \_\_\_\_\_, Apgar (1', 5', 10') \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Temperatur \_\_\_\_\_ °C  
spontan; Sectio wegen \_\_\_\_\_  
Geburtskomplikationen nein/ja \_\_\_\_\_  
GG \_\_\_\_\_ g, \_\_\_\_\_ Perz.; KU \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_ Perz.; KL \_\_\_\_\_ cm, \_\_\_\_\_ Perz.  
maximales Bilirubin \_\_\_\_\_ mg/dl, Phototherapie nein/ja, \_\_\_\_\_ Tage

#### Verlauf/Therapie

**Atmung** spontan; CO<sub>2</sub> n. 12 Lh \_\_\_\_\_ mmHg; >50 mmHg am 2 3 4 5 6 7 → \_\_\_ LT  
pH n. 12 Lh \_\_\_\_\_; <7,25 am 2 3 4 5 6 7 → \_\_\_ LT  
O<sub>2</sub>-Bed. \_\_\_\_\_ Tage, zuletzt \_\_\_\_\_ LT;  
HFO \_\_\_\_\_ Tage, SIMV \_\_\_\_\_ Tage, IF/CPAP \_\_\_\_\_ Tage  
RDS nein/ja, Grad \_\_\_\_\_, Diagnose klinisch, radiol., Diagnosestellung \_\_\_\_\_ LT  
BPD nein/ja, Grad \_\_\_\_\_, Diagnosestellung \_\_\_\_\_ LT, Kriterien \_\_\_\_\_  
Pneumothorax nein/ja, li./re, am \_\_\_\_\_ LT, Verlauf \_\_\_\_\_  
Surfactantgabe nein/ja, Anzahl \_\_\_\_\_, Zeiten \_\_\_\_\_  
Cortisongaben nein/ja, insgesamt \_\_\_\_\_ Tage, Standarddosis nein/ja  
Furosemidgaben nein/ja, insgesamt \_\_\_\_\_ Tage, Standarddosis nein/ja

**RPM** nein/ja Grad \_\_\_ li, \_\_\_ re; erste Untersuchung \_\_\_\_\_ LT, \_\_\_\_\_ LW  
Therapie nein/ja, wann \_\_\_\_\_ LW, welche \_\_\_\_\_

**Infektionen/Sepsis** am \_\_\_\_\_ LT, höchstes CRP \_\_\_\_\_ mg/dl  
 Klinik \_\_\_\_\_  
 Keimnachweis Abstrich \_\_\_\_\_, Blutkultur \_\_\_\_\_  
 Antib. Therapie mit \_\_\_\_\_, Dauer \_\_\_\_\_ Tage  
 Resepsis nein/ja, wie oft \_\_\_\_\_; erste am \_\_\_\_\_ LT,  
 höchstes CRP \_\_\_\_\_ mg/dl

**Herz/Kreislauf** Vitium cordis nein/ja, welches \_\_\_\_\_, Diagnose \_\_\_\_\_ LT,  
 Therapie keine/med. mit \_\_\_\_\_ am \_\_\_\_\_ LT, OP \_\_\_\_\_ LT  
 PDA nein/ja, Diagnose \_\_\_\_\_ LT, Therapie keine/med. mit \_\_\_\_\_,  
 am \_\_\_\_\_ LT, OP \_\_\_\_\_ LT  
 Katecholamine innerh d. ersten 24 h nein/ja, \_\_\_\_\_ Tage, zuletzt \_\_\_\_\_ LT  
 Arterenol innerh. d. ersten 24 h nein/ja, \_\_\_\_\_ Tage, zuletzt \_\_\_\_\_ LT  
 Biseko nein/ja, \_\_\_\_\_ LT, FFP nein/ja, \_\_\_\_\_ LT  
 Erykonzentrat nein/ja, Anzahl Gaben \_\_\_\_\_, ml insgesamt \_\_\_\_\_  
 Erster art. Mitteldruck nach 12 Lh \_\_\_\_\_, nach 72 Lh \_\_\_\_\_

**Nahrungsaufbau/Wachstum** MM; Formula, welche \_\_\_\_\_  
 wann 100 ml/kg KG \_\_\_\_\_ LT  
 wann 170 ml/kg KG \_\_\_\_\_ LT  
 wann Geburtsgewicht erreicht \_\_\_\_\_ LT  
 wann Geburtsgewicht + 500g/1000 g \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ LT

<b>Knochenstoffwechsel</b>	LW	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Serum	Ca	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	P	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	AP	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	LW	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Beutelurin	Ca	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	P	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	Crea	_____	_____	_____	_____	_____	_____

**Komplikationen** Chromosomale -/andere Missbildungen \_\_\_\_\_  
 NEC nein/ja, Diagnosestellung \_\_\_\_\_ LT OP nein/ja, am \_\_\_\_\_ LT  
 LH nein/ja, li./re., Diagnosestellung \_\_\_\_\_ LT, OP nein/ja, am \_\_\_\_\_ LT  
 IVH nein/ja, li. Grad \_\_\_\_\_/re. Grad \_\_\_\_\_, Diagnosestellung \_\_\_\_\_ LT  
 PVL nein/ja, li./re, Diagnosestellung \_\_\_\_\_ LT  
 Cerebrale Krampfanfälle nein/ja, LT \_\_\_\_\_, Dauer(min) \_\_\_\_\_  
 Akutmedikation \_\_\_\_\_; einmalig/mehrfach

**Verlegung** am \_\_\_\_\_ LT, wegen \_\_\_\_\_, Rückverlegung am \_\_\_\_\_ LT

**Hörscreening** nein/ja, \_\_\_\_\_ LW, Befund \_\_\_\_\_  
 Maßnahmen \_\_\_\_\_

**Entlassung** am \_\_\_\_\_ Lebenstag, entspr. ET - \_\_\_\_\_/ + \_\_\_\_\_ Tage  
 Gew. \_\_\_\_\_ g/\_\_\_\_\_ Perz., KU \_\_\_\_\_ cm/\_\_\_\_\_ Perz., KL \_\_\_\_\_ cm/\_\_\_\_\_ Perz.  
 Verstorben nein/ja, am \_\_\_\_\_ LT, Ursache \_\_\_\_\_

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aladangady N, Coen PG, White MP, Rae MD, Beattie TJ (2004)  
Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants.  
*Pediatr Nephrol* 19(11):1225-31
2. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA (2004)  
Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure  
improve over time in extremely low birth weight infants?  
*Paediatrics* 114(3):697-702
3. Back SA, Rivkees SA (2004)  
Emerging concepts in periventricular white matter injury  
*Semin Perinatol* 28(6):405-14
4. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosewaks Z, Krauss  
AN (2003)  
Neonatal outcome of triple versus twins and singleton pregnancies: a matched  
case control study.  
*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 107(1):28-36
5. Baltimore RS (1998)  
Neonatal nosocomial infections.  
*Semin Perinatol* 22(1):25-32
6. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979)  
Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation.  
*J Pediatr* 95(5 Pt 29):819-23

7. Banker BQ, Larroche JC (1962)  
Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy.  
Arch Neurol 7:386-410
8. Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF (2005)  
Population based study on the outcome of small for gestational age newborns  
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 90:F53-F59
9. Bartels DB, Wenzlaff P, Poets CF (2005)  
Können Daten aus Qualitätssicherungsprogrammen wie der Peri-/Neonatalerhebung für sekundär-epidemiologische Untersuchungen genutzt werden?  
Z Geburt Neonatol 209:8-13
10. Bartels H, Bohmer M, Heierli C (1972)  
Serum creatinine determination without protein precipitation  
Clin Chim Acta 37:193-7
11. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, Karck U, Linderkamp O (2003)  
Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely low birth weight infants below 26 weeks of gestational age.  
Am J Perinatol 20(4):181-8
12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978)  
Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging.  
Ann Surg 187:1-7

13. Bury RG, Tudehope D (1998)  
Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants  
Cochrane Library CD 000405
14. Caplan MS, Jilling T (2001)  
New concepts in necrotizing enterocolitis.  
Curr Opin Pediatr 13:111-115
15. Caple J, Armentrout D, Haseby V, Halbadier B, Garcia J (2004)  
Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants  
Pediatrics 114:1597-1600
16. Carr R, Modi N, Dore C (2003)  
G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections.  
Cochrane Database Syst Rev CD003066
17. Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, Baggs G, Auestad N, Lloyd B (2001)  
Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge  
Pediatrics 107:683-689
18. Chan DKL (2001)  
Enteral nutrition of the very low birth weight (VLBW) infant  
Ann Acad Med Singapore 30:174-82

19. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT (2000)  
The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability  
Pediatrics 106:650-671
20. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ (2000)  
Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates  
Cochrane Database Syst Rev (2):CD001971
21. Crowley P (2000)  
Prophylactic corticosteroids for preterm birth.  
Cochrane Database Syst Rev (2):CD000065
22. Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA (2003)  
Outcome for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study  
Arch Dis in Child Fetal and Neonatal Ed 88:F15-F22
23. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA (2003)  
Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand population based data  
Arch Dis Child 88:23-28
24. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ (2005)  
Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand neonatal network  
Pediatrics 115:990-996

25. Duncan JR, Cock ML, Scheerlinck JP, Westcott KT, Mclean C, Harding R, Rees SM (2002)  
White matter injury after repeated endotoxin exposure in the preterm ovine fetus.  
Pediatr Res 52:941-949
26. El-Metwally D, Vohr B, Tucker R (2000)  
Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 weeks.  
J Pediatr 137:6616-622
27. Evans NJ (1993)  
Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn.  
Arch Dis Child 68:58-61
28. Frank Ch, Linderkamp O, Pohlandt F (2005)  
Frühgeborene optimal ernähren und pflegen  
Verlag Kirchheim, Mainz
29. Gemeinsamer Bundesausschuß (2005)  
Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen (z. B. unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de))
30. Giedion A, Haefliger H, Dangel P (1973)  
Acute pulmonary x-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (pep)  
Pediatr Radiol 1(3):145-152
31. Glass EJ, Ilume R, Lang MA, Forwar JO (1984)  
Parental nutrition compared with transpyloric feeding  
Arch Dis Child 59(2):131-5

32. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005)  
International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.  
Pediatr Crit Care Med. 6(1):83-4
  
33. Good WV, Hardy RJ, Dobson v, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B (2005)  
The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study  
Pediatrics 116(1):15-23
  
34. Gortner L (2005)  
Surfactanttherapie des neonatalen Atemnotsyndroms-RDS des Frühgeborenen  
AWMF (z. B. unter [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
  
35. Gortner L, Landmann E (2005)  
Prognose extrem unreifer Frühgeborener  
Monatsschrift Kinderheilkd 153:1148-1156
  
36. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL, Kühl PG, Möller JC, Friedrich HJ, Reiss I, Hentschel R, Jorch G, Hieronimi G, Kuhls E (1998)  
Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks` gestational age: a multicenter controlled clinical trial  
Pediatrics 102:1153-1160
  
37. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, Chamboux C, Blanc T, Fichtner C, Savagner C, Gouyon JB, Flurin V, Thiriez G (2004)  
Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind. placebo-controlled trial  
Lancet 364(9449):1939-44

38. Grauel L, Dudenhausen JW, Versmold HAT (1997)  
Leitlinien zum antepartalen Transport von Risiko-Schwangeren  
Perinatal Medizin 9:68
39. Greisen G, Vannucci RC (2001)  
Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic ischaemic injury? hypocapnia and preterm brain.  
Biol Neonate 79(3-4):194-200
40. Groneck, Poets, Speer, Bartmann (2003)  
Diagnostik und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener  
AWMF (z. B. unter [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
41. Groneck P, Speer CP (2005)  
Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der Bronchopulmonalen Dysplasie  
Z Geburtshilfe Neonatol 209:119-127
42. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH (2003)  
Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States.  
J Perinatol 23:278-285
43. Haines L, Fiedler AR, Baker H, Wilkison AR (2005)  
UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome  
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 90(3):40-4
44. Hallsröm M, Koivisto AM, Janas M, Tammela (2003)  
Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation.  
Acta Paediatr 92:111-113

45. Hein G, Richter D, Manz E, Weitzel D, Kalhoff H (2004)  
Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants  
*Pediatr Nephrol* 19(6):616-20
46. Hess M, Finckh-Kramer U, Bartsch M, Versmold H, Gross M (1998)  
Hearing screening in at-risk neonate cohort.  
*Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 46(1-2):81-9
47. Hill A, Melson GI, Clark HB, Volpe JJ (1982)  
Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by real time ultrasound  
and correlation with autopsy findings  
*Pediatrics* 69(3):282-4
48. Hintz SR, Poole WK, Wright LL (2005)  
Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks  
during the post-surfactant era.  
*Arch Dis Child* 90:F128-F133
49. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M,  
Phibbs R, Soll RF (2002)  
Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants 1991-1999  
*Pediatrics* 110:143-151
50. Illing P, Hecker WC, Holzer KH, Kooten HJ v (1991)  
Die operative Therapie der neonatalen nekrotisierenden Enterokolitis  
*Chirurg* 62:42-46
51. Jobe AJ (1999)  
The new BPD: an arrest of lung development.  
*Pediatr Res* 46(6):641-3

52. Jonas HA, Lumley JM (1997)  
The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: caesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants.  
Paediatr Perinat Epidemiol 11(2):181-99
53. Kalhoff H, Manz F (2005)  
Estimation of dietary acid load of formulas for preterm infants  
Eur Food Res Technol 220:96-100
54. Kalhoff H (2003)  
Osteomalazie- (Rachitis-)Prophylaxe bei Frühgeborenen  
Evidenzbasierte Pädiatrie, Thieme
55. Kalhoff H, Manz F (2001)  
Nutrition, acid-base status and growth in early childhood.  
Eur J Nutr 40:221-30
56. Kalhoff H (2001/2002)  
Lebensmittel mit „basischer“ bzw. „saurer“ Wirkung  
Pädiatr Prax 60:282-284
57. Kalhoff H (2003)  
Mild dehydration: a risk factor of broncho-pulmonary disorders?  
Eur J Clin Nutr 57(2):81-87
58. Kellner (1998)  
Leitlinie: Augenärztliche Untersuchungen zur Erkennung einer Frühgeborenenretinopathie  
AWMF (z. B. unter [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))

59. Kirchner L, Weninger M, Unterasinger L, Birnbacher R, Hayde M, Krepler R, Pollak A (2005)  
Is the use of early nasal CPAP associated with lower rates of chronic lung disease and retinopathy of prematurity? Nine years of experience with the Vermont Oxford Neonatal Network  
J Perinat Med 33(1):60-6
60. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld C (2006)  
Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at birth weight of 1000 grams or less  
Pediatrics 117:1113-1121
61. Landmann E, Misselwitz B, Bober M (2003)  
Mortality and morbidity at the threshold of viability. A German population-based study  
Biol Neonate 84:268
62. Langlitz (2005)  
Morbidity und Mortalität der in der Universitätsklinik Münster zur Welt gekommenen Frühgeborenen bis zur vollendeten 32. Schwangerschaftswoche der Jahre 1992 – 1996  
Dissertation Universität Münster 2005
63. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J (2000)  
Variation in practice and outcome in the Canadian NICU Network: 1996-1997  
Pediatrics 106:1070-1079
64. Leslie GI, Kalaw MB, Bowen, JR, Arnold JD (1995)  
Risk factors for sensorineural hearing loss in extremely premature infants.  
J Pediatr Child Health 31(4):312-6

65. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L (2003)  
Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study  
*Pediatrics* 111(5):590-595
66. Loughead MK, Loughead JL, Reinhart MJ (1997)  
Incidence and physiologic characteristics of hypothermia in the very low birth weight infant  
*Pediatr Nurs* 23(1):11-5
67. Loui A, Raab A, Obladen M, Bratter P (2002)  
Calcium, phosphorus and magnesium balance: FM 85 fortification of human milk does not meet mineral needs of extremely low birthweight infants  
*Eur J Clin Nutr* 56(3):228-35
68. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Licas PJ, Baker BA, Lister G, Bishop NJ (1996)  
Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants  
*Am J Clin Nutr* 64:142-51
69. Malviya M, Ohlsson A, Shah S (2006)  
Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants  
*Cochrane Database Syst Rev*:CD003951

70. Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, Zanussi G, Englund IE, Polit C, Skjaerven R, Irgens LM (2005)  
Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants  
Pediatrics 115(5):1289-98
71. Marlow ES, Hunt LP, Marlow N (2000)  
Sensorineural hearing loss and Prematurity  
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 82:141-144
72. McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S (2005)  
Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birtweight babies  
Cochrane Database Sys Rev 25(1):CD004210
73. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ (1999)  
Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants  
N Engl J Med 340(16):1234-8
74. Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L (1999)  
Neonatal Sreening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up  
Pediatrics 104:900-904
75. Mihatsch WA, Pohlandt F (2005)  
Enterale Ernährung von Frühgeborenen  
Monatsschr Kinderheilkd 153:1165-1171

76. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A (2003)  
Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis  
Lancet Infect Dis 3(4):201-213
77. Morley R, Lucas A (2000)  
Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children  
Am J Clin Nutr 71:822-8
78. Myers RE (1981)  
Brain damage due to asphyxia: mechanism of causation  
J Perinat Med 9:78-86
79. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967)  
Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia.  
N Engl J Med 276(7):357-68
80. Ohlsson A, Lacy JB (2004)  
Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates.  
Cochrane Database Syst Rev:CD001239
81. Osborn DA, Evans N, Kluckow M (2003)  
Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular hemorrhage in premature infants  
Pediatrics 112:33-39

82. Overmeire B van, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A, Weyler J, Harrewijn I, Langhendries JP (2004)  
Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.  
Lancet 364(9449):1920-2
83. Pal BR, Preston PR, Morgan ME, Rushton DI, Durbin GM (2001)  
Frontal horn thin walled cysts in preterm neonates are benign  
Arch Dis Child 85:F187-F193
84. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Keffer H (1978)  
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm.  
J Pediatr 92(4):529-34
85. Paradisis M, Osborn DA (2004)  
Adrenalin for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise.  
Cochrane Database Syst Rev:CD 003958
86. Paul DA, Sciscione A, Leef KH, Stefano JL (2002)  
Caesarean delivery and outcome in very low birthweight infants  
Aus N Z J Obstet Gynaecol 42(1):41-5
87. Poets CF (2005)  
Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie  
Monatsschrift Kinderheilkd 153:1140-1147

88. Poets CF, Bartels DB, Wallwiener D (2004)  
Volumen- und Ausstattungsmerkmale als peri- und neonatale  
Qualitätsindikatoren: Eine Übersicht über Daten der letzten 4 Jahre  
Z Geburtshilfe Neonatol 208:220-225
89. Pohlandt F (1984)  
Prevention of postnatal bone demineralization in very low birth weight infants  
by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus.  
Pediatr Res 35:125-129
90. Pohlandt F, Gortner L, Schweizer P (1996)  
Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)  
Perinatal Medizin 9;87-88
91. Pohlandt, Stockhausen von, Hepp, Holzgreve, Dudenhausen, Grauel, Gründel,  
Wolfslast (1999)  
Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes  
AWMF (z. B. unter [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
92. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichmann B (2003)  
Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature  
infants: a population-based study  
J Pediatr 143:186-91
93. Rich W, Finer NN, Vaucher YE (2003)  
Ten-year trends in neonatal assisted ventilation of very low-birthweight infants  
J Perinatol 23(8):660-3
94. Roemer VM (2005)  
Messgrößen in der Perinatalmedizin – der Basenexzess  
Z Geburtsh Neonatol 209:81-89

95. Roemer VM (2005)  
Messgrößen in der Perinatalmedizin – das pCO<sub>2</sub>  
Z Geburtsh Neonatol 209:90-99
96. Roemer VM (2005)  
Messgrößen in der Perinatalmedizin – pO<sub>2</sub> und SO<sub>2</sub>. Mit Anmerkungen zur  
Pulsoxymetrie  
Z Geburtsh Neonatol 209:173-185
97. Roos R, (2006)  
Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen  
AWMF (z. B. unter [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
98. Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F (2001)  
The development of bone strength at the proximal radius during childhood and  
adolescence  
JCE & M 86(2):613-618
99. Shah S, Ohlsson A (2006)  
Ibuprofen for prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth  
weight infants  
Cochrane Database Syst Rev:CD004213
100. Shalak L, Perlmann JM (2002)  
Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts.  
Clin Perinatol 29(4):745-63
101. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988)  
Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen  
requirement in the neonatal period.  
Pediatrics 82(4):527-32

102. Shinwell ES, Blickstein I, Lusk A, Reichmann B (2003)  
Excess risk of mortality in very low birth weight triplets: a national, population based study  
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88:36-40
103. Singer D (2006)  
Die Langzeitprognose von Frühgeborenen: Was sich hinter den Statistiken verbirgt  
Z Geburtsh Neonatol 210:50-59
104. Soll RF, Morley CJ (2000)  
Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants.  
Cochrane Database Syst Rev(2):CD000510
105. Statistisches Bundesamt (2005)  
Lebend-, Totgeborene und Mehrlingskinder nach Gewicht bei der Geburt 2000-2003 (z. B. unter [www.destatis.de](http://www.destatis.de))
106. Stevens TP, Blennow M, Soll RF (2004)  
Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome.  
Cochrane Database Syst Rev(3):CD003063
107. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA (2002)  
Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network.  
Pediatrics 110(2 Pt 1):285-91

108. Stopfkuchen H (2003)  
Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus Botalli des Frühgeborenen  
AWMF (z. B. unter [www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
109. Taraks (2004)  
Nekrotisierende Enterokolitis an der Universitäts-Kinderklinik Göttingen. Eine Studie an Frühgeborenen unter 1.500 Gramm Geburtsgewicht in den Jahren 1990 bis 2000  
Dissertation Universität Göttingen 2004
110. Terry TL (1942)  
Extreme immaturity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystallin lens  
Am J Ophth 25:203
111. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche Ch, Devlieger H, Docx M, Francois A, Haumont D, Lombet J, Rigo J, Smets K, Vanherreweghe I, Overmeire B van, Reempts P van (2004)  
The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium  
Pediatrics 114:663-675
112. Voigt M, Schneider KTM, Jährig K (1996)  
Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil1: Neue Perzentilenwerte für die Körpermaße von Neugeborenen  
Geburtsh U Frauenheilk 56:550-558
113. Walsh MC, Kliegman RM (1986)  
Necrotising enterocolitis: treatment based on staging criteria.  
Pediatr Clin North Am 33:179-201

114. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G (2004)  
Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates  
*Pediatrics* 114(5):1305-11
115. Warner B, Musial MJ, Chenier T, Dono Edward van (2004)  
The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants  
*Pediatrics* 113:35-41
116. Whilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA (1997)  
Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants  
*Arch Dis Child* 77:F4-F11
117. Whitelaw A (2001)  
Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions.  
*Semin Neonatol* 6(2):135-46
118. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK (1999)  
A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia.  
*Am J Obstet Gynecol* 181(44):773-9

## **7. Danksagung**

Mein Dank gilt in besonderer Weise Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hermann Kalhoff für seine große Unterstützung, sein sehr großes Engagement und Interesse in Verbindung mit stets konstruktiver Kritik und Geduld.

Meiner Ehefrau Annette J. Nordhues gilt mein besonderer Dank für ihre große Geduld und ihr Verständnis, ihre Organisation und tatkräftige Unterstützung und für ihre beständige Motivation.

An dieser Stelle möchte ich mich im Besonderen bei meinen Eltern für ihre ununterbrochene Unterstützung sowohl in Bezug auf meine Ausbildung als auch in jeder anderen Hinsicht bedanken.

Mein besonderes Gedenken gilt meinem Vater Herrn Herbert Nordhues. Er verstarb kurz vor der Fertigstellung dieser Dissertation.

## 8. Lebenslauf

Name: Alexander Nordhues  
Geburtstag: 11. 09. 1968  
Geburtsort: Dortmund  
Konfession: römisch-katholisch  
Familienstand: verheiratet  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

1975 – 1979 Weingarten-Grundschule, Dortmund  
1979 – 1988 Phoenix-Gymnasium, Dortmund

### Grundwehrdienst:

1988 – 1989 Rendsburg und Essen

### Hochschulbildung:

1989 – 1991 Ruhruniversität Bochum: Vorklinisches Studium  
1991 – 1995 Universität-GH-Essen: erster und zweiter Klinischer Studienabschnitt  
1995 – 1996 Praktisches Jahr, Klinikum Niederberg/Velbert  
1996 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Arzt im Praktikum:

1997 – 1998 Städtische Kliniken Dortmund, Kinderchirurgie

### Assistenzarzt:

1999 – 2004 Ev. Krankenhaus Bethanien Iserlohn, Kinderklinik  
2003 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

### Neonatologie:

2004 – dato Klinikum Dortmund gGmbH, Perinatalzentrum

Dortmund im Juni 2006

Alexander Nordhues