

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für allgemeine Kinderheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Michalk

**Kombination von früher endotrachealer Surfactant-Gabe und
nasalem kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (nCPAP):
15 bis 32 Monats-Outcome von Frühgeborenen mit extrem
niedrigem Geburtsgewicht (ELBW)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lara Hoffmann
aus Köln

Promoviert am
21. Oktober 2009

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für allgemeine Kinderheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Michalk

**Kombination von früher endotrachealer Surfactant-Gabe und
nasalem kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (nCPAP):
15 bis 32 Monats-Outcome von Frühgeborenen mit extrem
niedrigem Geburtsgewicht (ELBW)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lara Hoffmann
aus Köln

Promoviert am
21. Oktober 2009

Gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2009

Druck: Print United, Köln

Dekanin/ Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatterin/ Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. B. Roth
2. Berichterstatterin/ Berichterstatter: Unuversitätsprofessor Dr. rer. nat. W. Lehmacher

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Universitätsprofessor Dr. med. B. Roth

Frau Dr. med. Angela Kribs

Frau Dr. med. Gabriele Jopp-Petzinna

Herr Moritz Hahn

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen. Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, den 03.03.2009

(Unterschrift)

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Entwicklungsdaten wurden von mir aus den Patientendokumentationen der Klinik für Kinderheilkunde der Universität zu Köln entnommen. Dazu wurde jede Patientenakte des gesamten Studienkollektivs von mir individuell zur Auswertung aufbereitet. Die Krankengeschichten wurden von mir selbst nach entsprechender Anleitung von Frau Dr. G. Jopp-Petzinna und Frau Dr. A. Kribs ausgewertet.

Die Nachuntersuchungen wurden teilweise gemeinsam mit Frau Dr. G. Jopp-Petzinna am Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln durchgeführt.

Das gewonnene Datenmaterial wurde von mir selbst in eine eigens von mir entwickelte EXCEL-Datenbank (EXCEL 2000) übertragen.

Die Statistischen Berechnungen wurden von mir selbst durchgeführt, ebenso wurden die entsprechenden graphischen Darstellungen von mir selbst erstellt. Dazu wurde das Programm SPSS 11.0 (SPSS Inc.) eingesetzt.

Die statistische Beratung erfolgte im Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln durch Herrn M. Hahn.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Neonataldaten wurden von Frau Dr. A. Kribs und anderen Ärzten und Pflegepersonal des Perinatalzentrums der Universitätskinderklinik Köln ermittelt und dokumentiert. Die Bestimmung von laborchemischen Parametern erfolgte im Labor der Klinik.

Danksagung

Für die Ermöglichung der Doktorarbeit am Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Roth bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Angela Kribs für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für ihre engagierte und menschliche Betreuung der Arbeit und für ihre große Geduld, für ihre umfassende wissenschaftliche Betreuung, ihre Diskussionsbereitschaft und ihre Anregungen und Ratschläge.

Ich danke Frau Dr. Jopp-Petzinna für Ihre wertvollen Ratschläge während der Planung der Arbeit und der Datenerhebung am Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln.

Ich bedanke mich bei Frau Annette Pögerl aus dem Team des Perinatalzentrums für Ihre Hilfe bei den Anschreiben an Eltern und Kinderärzte unserer kleinen Patienten und ihre immer freundliche und aufbauende Unterstützung.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeiterinnen Frau N. Themel und Frau T. Orkan des Sozialpädiatrischen Zentrums der Universitätskinderklinik Köln für Ihre Hilfe bei der Suche nach Patientendokumentationen.

Ich danke Herrn M. Hahn aus dem Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln für die Hilfsbereitschaft in statistischen Fragen und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich danke insbesondere den Eltern unserer kleinen Patienten, die uns Ihr Vertrauen entgegengebracht haben.

Außerdem danke ich sehr herzlich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und ihre Begleitung.

Meiner Mutter Inga Roth-Hoffmann gewidmet

Ungeschützt, die streichholzdünnen Ärmchen ausgebreitet, liegt ein winziges Frühgeborenes im gläsernen Inkubator, dem grellen Licht der Intensivstation, dem Alarmschillen der Überwachungsmonitore ausgesetzt. Verbunden mit Kabeln und Schläuchen. Feine dunkle Haare bedecken den kleinen Körper. Die Haut ist durchsichtig, Gefäße sind darunter zu erkennen. Bei jedem Atemzug zeichnen sich scharf die Rippen des kleinen Brustkorbes ab. Es erinnert an ein Geschöpf oder Wesen und ist doch ein kleiner Mensch. 960 Gramm ist es schwer, in der 29. Schwangerschaftswoche geboren. Früh in die Welt geboren, viel zu klein für den Start ins Leben?

Der rührende Anblick eines zu früh geborenen Babys ist der gleiche geblieben. Die Überlebenschancen und die zu erwartende Lebensqualität von Frühchen sind in den letzten Jahrzehnten um vieles besser geworden. Nicht nur neuartiges Equipment bringt diese Erfolge, sondern auch die größere Erfahrung, die Mediziner und medizinisches Personal haben. Heute achtet man gewissenhafter auf Nebenwirkungen der Intensivmedizin, längst hat sich ein „sanfterer“ Umgang mit den zu früh geborenen Kindern durchgesetzt. Diese sind die „Känguru-Methode“, gedämpftes Licht und geräuscharme Geräte, um einige Beispiele zu nennen.

Chancen hat der Winzling. Noch unter den Kindern, die zwischen der 24. und 28. Woche geboren werden, sind 80 Prozent gesund oder tragen lediglich eine leichte Behinderung davon, 20 Prozent bleiben schwer behindert.

Das derzeit „jüngste“ Frühchen weltweit ist eine kleine US-Amerikanerin, sie kam mit 21 Wochen und einem Gewicht von 280 Gramm auf die Welt.

Leider trifft die Frühgeburtlichkeit immer mehr Patienten. Jährlich kommen in Deutschland mittlerweile über 60.000 Kinder vorzeitig auf die Welt; das sind etwa neun Prozent aller Neugeborenen. Auch die Zahl der „Hochrisikokinder“ unter 1500 Gramm steigt rasant an – seit 1990 um über 20 Prozent auf 8047 im Jahr 2006.

Gründe für den Zuwachs liegen auch im medizinischen Fortschritt. So kommen mehr Zwillingschwangerschaften durch künstliche Befruchtung zustande, das Alter der Schwangeren wird höher. Zudem gibt es wirksame Maßnahmen bei drohenden Fehlgeburten, sodass sie heute häufig in Frühgeburten enden. Hinzu kommen die bekannten Ursachen für zu frühe Geburten wie z.B. Infektionen, Gebärmuttermundinsuffizienz, seelischer Druck, Diabetes, Anämie oder Schwangerschaftsgestose.

Mögliche Folgen der extremen Frühgeburt sind zum Beispiel Cerebralparesen, Lungenkomplikationen, Netzhautablösungen oder Erblindung. Nicht selten ist bei Frühchen die Intelligenz beeinträchtigt, sie haben Wahrnehmungs- und Verhaltensprobleme.

Umso wichtiger ist es, die angewandten Methoden der Behandlung von Frühgeborenen kritisch zu beleuchten, weiter zu entwickeln, gegebenenfalls zu verbessern und den Bedürfnissen der zu früh geborenen Kinder anzupassen.

(Internetrecherche und persönlicher Eindruck)

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1. Definition der Frühgeburtlichkeit und Terminologie	2
1.2. Folgen der Frühgeburtlichkeit	2
1.3. Strategien der Beatmung von Frühgeborenen	4
1.3.1. Mechanische Ventilation	5
1.3.1.1. Endotracheale Intubation/ Beatmung	7
1.3.2. Nasaler kontinuierlicher positiver Beatmungsdruck (nCPAP)	8
1.3.3. Surfactant-Substitutions-Therapie	9
1.4. Zusammenfassung	12
1.5. Fragestellung	13
2. PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1. Art, Ort und Zeitraum der Arbeit	15
2.2. Patientenkollektiv	16
2.3. Untersuchte Parameter	17
2.3.1. Neonataldaten	17
2.3.2. Therapeutische Strategien	19
2.3.2.1 Therapieformen des untersuchten Patientenkollektivs	25
2.3.3. Outcome-Kriterien: Somatische, funktionelle, psychomotorische und psychomentele Entwicklung	27
2.3.3.1. Größe, Gewicht und Kopfumfang	30
2.3.3.2. Sehen	31
2.3.3.3. Hören	31
2.3.3.4. Bronchialsystem	32
2.3.3.5. Hydrozephalus	32
2.3.3.6. Anfallsleiden	32
2.3.3.7. Neurologie	33
2.3.3.8. Cerebralparese	34
2.3.3.9. Motorische und mentale Entwicklung	35
2.3.3.10. Sprachentwicklung	37
2.4. Fehlende Daten	38

2.5. Statistische Verfahren und Datenverarbeitung	38
2.5.1. Deskriptive Statistik	38
2.5.2. Univariate Analyse	39
2.5.3. Zusammenhangsanalyse	39
2.5.4. Graphische Darstellungen	40
2.5.5. Angaben von Zahlenwerten	41
2.6. Patientenkollektiv mit Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$	41
3. ERGEBNISSE	42
3.1. Anzahl der untersuchten Patienten und Alter zu den Nachuntersuchungsterminen	42
3.2. Neonatale Ausgangsparameter	44
3.2.1. Untersuchte Patientengruppen und Anzahl	44
3.2.2. Geburtsort	45
3.2.3. Geschlecht	45
3.2.4. Mehrlingsgeburt	45
3.2.5. Gestationsalter	46
3.2.6. Geburtsgewicht	48
3.2.6.1. Mangelgeboren/ Small for Gestational Age (SGA)	50
3.2.9. 5-Minuten Apgar, NS-Arterien-pH und CRIB-Score	53
3.2.10. Früher vorzeitiger Blasensprung (FvBS), feto-fetales-Transfusionssyndrom (ffTS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS)	54
3.2.11. Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und Frühgeborenenretinopathie (ROP)	55
3.2.12. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und sterile Darmperforation	55
3.2.13. Pulmonales interstitielles Emphysem (PiE), Pneumothorax und Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	55
3.2.14. Persistierender Ductus arteriosus botalli (PDA)	56
3.2.15. Neonatale Ausgangsparameter zu T4 nicht untersuchter Patienten	56
3.3. Therapieform	57
3.3.1. Beatmungsdauer, CPAP-Dauer und Dauer des Sauerstoff-Bedarfs	59
3.3.2. Lungenreifungsbehandlung und postnatale Steroidtherapie	61
3.4. Outcome zum Nachuntersuchungstermin	66
3.4.1 Anzahl, Untersucher, standardisierte Diagnostik	66
3.4.2. Alter	67
3.4.3. Somatische Entwicklung	68
3.4.3.1. Körpergewicht	68
3.4.3.2. Körperlänge	70
3.4.3.3. Kopfumfang	71

3.4.4. Funktionelle Entwicklung	72
3.4.4.1. Sehen	72
3.4.4.2. Hören	74
3.4.4.3. Motorische Entwicklung	75
3.4.4.4. Mentale Entwicklung	76
3.4.4.5. Sprache	77
3.4.4.6. Neurologie/ Zentrale Tonus- und Koordinationsstörung (ZTKS)	78
3.4.4.7. Cerebralparese (CP)	79
3.4.4.8. Hyperexzitabilitätssyndrom	80
3.4.4.9. Hydrozephalus	81
3.4.4.10. Bronchialsystem	82
3.4.4.11. Anfallsleiden	82
3.5. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse	87
3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	87
3.6.1. Statistische Ergebnisse	87
3.6.2. Klinisch relevante Ergebnisse	88
4. DISKUSSION	90
4.1. Diskussion der Ergebnisse	90
4.1.1. Entwicklungsauffälligkeiten von Frühgeborenen im Literaturvergleich	91
4.1.2. Zusammenhänge zwischen Faktoren in der Neonatalzeit und späteren Entwicklungsauffälligkeiten	95
4.1.2.1. Geburtsgewicht und Gestationsalter	96
4.1.2.2. Kopfumfang bei Geburt	97
4.1.2.3. Apgar und Nabelschnur-Arterien-pH	98
4.1.2.4. CRIB-Score	100
4.1.2.5. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	101
4.1.2.6. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)	102
4.1.2.7. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	104
4.1.2.8. Beatmungsdauer, CPAP-Dauer, Dauer des Sauerstoffbedarfs	105
4.1.3. Perinatale Therapiestrategie	106
4.1.4. Entwicklung der Patienten zum Nachuntersuchungstermin	113
4.1.4.1. Körpergewicht und Körperlänge zum Nachuntersuchungstermin	113
4.1.4.2. Kopfumfang zum Nachuntersuchungstermin	115
4.1.4.3. Sehen	117
4.1.4.4. Hören	118
4.1.4.5. Motorische und mentale Entwicklung	118
4.1.4.6. Neurologie und Cerebralparese	121
4.1.4.7. Sprachentwicklung	123
4.1.4.8. Bronchialsystem	123

4.1.5. Weitere Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Frühgeborenen	125
4.1.5.1. Soziales Umfeld	125
4.1.5.2. Intensität von Interventionen	126
4.1.5.3. Ernährung	127
4.1.6. Zusammenfassung	128
4.3. Kritische Beurteilung der Methodik	129
4.3.1. Patientenkollektiv	129
4.3.2. Entwicklungsneurologische Diagnostik	129
4.3.3. Wachstumsdiagnostik	132
4.3.4. Lungenfunktionsdiagnostik	132
4.3.5. Probandenverluste	133
5. SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE PRAXIS	135
6. ZUSAMMENFASSUNG	137
7. LITERATURVERZEICHNIS	138
8. ANHANG	151
9. LEBENSLAUF	160

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Co2	Kohlendioxid
chr.	chronologisches Alter
CP	Zerebralparese
CPAP	Continous positive airway pressure
CRIB	Clinikal Risk Index for Babies
d	Tag (e)
EEG	Elektroenzephalogramm
ELBW	Extremely low birthweight (extrem niedriges Geburtsgewicht)
EKG	Elektrokardiogramm
EQ	Entwicklungsquotient
FG	Frühgeborene(s)
FiO2	inspiratorische Sauerstofffraktion
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
g	Gramm
HNO	Hals-Nasen-Ohren
h	Stunde (en)
IRDS	Infant respiratory distress syndrom
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
k.A.	keine Angabe
kor.	um Frühgeburtlichkeit korrigiertes Alter
KG	Körpergewicht
KH	Krankenhaus
KL	Körperlänge
KU	Kopfumfang
LA	linkes Auge
LBW	low birthweight
m	männlich
MER	Muskeleigenreflexe
MFED	Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik
Mo	Monate
n	Häufigkeiten/ Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NS	Nabelschnur
n.s.	nicht signifikant
O2	Sauerstoff
o.g.	oben genannt/e/es/er
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck im Blut
pO2	Sauerstoffpartialdruck im Blut
Path.	Pathologisch
PDA	persistierender Ductus arteriosus botalli
RA	rechtes Auge
rez.	rezidivierend
ROP	Retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie)
s	Sekunde

SD	Standart deviation (Standardabweichung)
SGA	Small for gestational age (mangelgeboren)
SIDS	Sudden infant death syndrome (Plötzlicher Kindstod)
sog.	sogenannt/e
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
V.a.	Verdacht auf
VLBW	very low birth weight (sehr niedriges Geburtsgewicht <1.500g)
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w	weiblich
wg	wegen
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
Wo	Woche
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentralnervensystem
ZTKS	zentrale Tonus- und Koordinationsstörung
zw.	zwischen

1. Einleitung und Fragestellung

Die Frühgeburtlichkeit hat in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Trotz großer Bemühungen zur Senkung der Frühgeborenenrate stieg diese in den letzten Jahren weiter an. Dies wird auf das zunehmende Alter der Mütter und eine höhere Anzahl künstlicher Befruchtungen zurückgeführt (53, 162). Früher galten alle Kinder mit einem Geburtsgewicht $>1.000\text{g}$, heute alle Kinder mit einem Geburtsgewicht $>500\text{g}$ als Frühgeborene, was zusätzlich die Zahl der Frühgeborenen erhöhte. Parallel dazu entwickelte sich die neonatologische Intensivmedizin erheblich, so dass die Sterblichkeit der Frühgeborenen zurückging (162). Auch die Überlebenschancen sehr früh geborener und sehr leichtgewichtiger Kinder haben sich drastisch verbessert. Die Grenze der Überlebensfähigkeit von Frühgeborenen liegt heute unter optimalen Bedingungen bei vollendeten 22 Schwangerschaftswochen (128, Urlesberger, 2004 #433, 171). Gemessen an der Anzahl der gewonnenen Lebensjahre ist die Neonatalmedizin und -pflege heutzutage die erfolgreichste medizinische Disziplin (168).

Mit den Fortschritten in der neonatologischen Versorgung und dem Rückgang der Sterblichkeit rückt entsprechend zunehmend die spätere körperliche und geistige Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen in den Vordergrund. Von besonderer Bedeutung ist auch, ob und inwieweit heute geübte perinatale und neonatale Behandlungstechniken die Entwicklungschancen der Frühgeborenen verbessern.

1.1. Definition der Frühgeburtlichkeit und Terminologie

Als Frühgeborenes (FG) bezeichnet man ein Kind, das vor der vollendeten 37.Schwangerschaftswoche bzw. bis einschließlich des 259.Tages nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung entbunden wird. Nach einer Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation kann eine weitere Unterteilung in "extrem kurze" (<28 SSW), "sehr kurze" (28-31 SSW) und "verkürzte" (32-36 SSW) Tragzeit erfolgen (185). Außerdem werden Frühgeborene häufig nach dem in der Praxis einfacher und sicherer zu ermittelndem Geburtsgewicht in verschiedene Klassen eingeteilt. Dabei gelten: Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht: Neugeborene $\leq 2.500\text{g}$ als "low birth weight" (LBW), Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht: Neugeborene $< 1.500\text{g}$ als "very low birthweight" (VLBW) und Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht: Neugeborene $< 1.000\text{g}$ als "extremely low birthweight" (ELBW). In dieser Untersuchung geht es um die ELBWs. Für ihr Gestationsalter zu kleine Reifgeborene werden als sog. Mangelgeborene oder "small for gestational age"- Neugeborene (SGA) bezeichnet.

1.2. Folgen der Frühgeburtlichkeit

Seit dem Jahr 1939, als Monro und Sydney über ein Neugeborenes mit einem Gewicht von 397g am zweiten Lebenstag berichteten (121), überlebten immer mehr extrem kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.500\text{g}$.

Durch die Weiterentwicklung und Einführung spezieller intensivmedizinischer Maßnahmen in Therapie und Überwachung von Frühgeborenen in den frühen Siebzigerjahren sowie einer Verbesserung der prä- und perinatalen Behandlungsmöglichkeiten hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von zu früh geborenen Kindern verbessert. Bei gleicher Inzidenz der Frühgeburtlichkeit konnte die Letalität dieser Kinder in den letzten Jahren gesenkt werden.

Überlebensraten von sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 Wochen konnten in einigen Zentren in den letzten 20 Jahren von 0% auf bis zu 65% erhöht werden. An der Universität Utah, USA wurde gezeigt, dass jede intrauterine Woche nach der 23.Schwangerschaftswoche die Überlebensrate von 6-9% auf 90% in der 27. Woche und auf 95% in der 33. Woche steigert. Verschiedene Faktoren wie zum Beispiel die Versorgung in spezialisierten Zentren, die Hochrisiko Geburts- und

neonatale Intensivmedizin sowie Kortikoidtherapie, postnatale Behandlung mit Surfactant und Stickstoffmonoxid (inhalatives NO) und Verbesserung in Beatmungssystemen und Ausstattung zur Versorgung von extrem unreifen Frühgeborenen haben dazu beigetragen (181).

Mit der steigenden Anzahl an Überlebenden wuchs aber auch die Sorge, dafür eine erhöhte Rate behinderter und schwerstbehinderter Kinder in Kauf zu nehmen.

Zahlreiche Untersuchungen wurden seitdem diesem Thema gewidmet.

Frühgeburtlichkeit ist noch immer mit Risiken assoziiert. Dazu gehören:

Das Respiratory Distress Syndrom, auch Atemnotsyndrom genannt (128), peri- und intraventrikuläre Hirnblutungen, besonders in Assoziation mit der Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus, welche zu neurologischen Langzeitschäden und verminderten Überlebensraten führen kann (18). Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist häufiger bei Frühgeborenen als bei Termingeborenen zu beobachten und ist die häufigste Ursache für ein Kurzdarmsyndrom in der Kindheit. Überlebensraten nach NEC-Operationen sind in den letzten zwei Jahrzehnten gestiegen, aber Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme führen weiterhin zu Langzeit-Problematiken (128, 181).

Die Frühgeborenenretinopathie (ROP) bleibt ein häufiger Grund für neurosensorische Beeinträchtigung extrem unreifer Frühgeborener (181).

Trotz der Anwendung von pränatalen Kortikosteroiden und der postnatalen Surfactant-Gabe, entwickeln viele Frühgeborene eine Bronchopulmonale Dysplasie (63, 181).

Die Beatmung von Frühgeborenen spielt für deren Entwicklung eine Rolle. So ist zum Beispiel bei Feten mit hypoxämisch bedingter Umverteilung des Blutflusses die neurologische und intellektuelle Entwicklung reduziert und somit eine höhere Langzeitmorbidity die Folge (151, 155).

1.3. Strategien der Beatmung von Frühgeborenen

Die ersten Minuten nach der Geburt stellen die schwierigste Phase der physiologischen Adaptation im Leben eines Menschen dar. Der Übergang von intrauterinem Leben zu einem Leben ohne die Unterstützung von plazentarer Zirkulation benötigt gravierende Veränderungen des respiratorischen und zirkulatorischen Systems, um dem Neugeborenen einen adäquaten Gasaustausch zu gewährleisten. Bemerkenswerter Weise vollzieht sich dieses komplexe Zusammenspiel von Adaptionsvorgängen in vielen Fällen unproblematisch. Bei einigen Neugeborenen gestaltet sich dieser Adaptationsprozess jedoch schwieriger und sie benötigen ärztliches Eingreifen und Atemunterstützung.

Die Inflation der Lunge mit Luft, die Freisetzung von Surfactant, der Aufbau der funktionellen Residualkapazität, die Absorption von Lungenflüssigkeit, die Steigerung des pulmonalen Blutflusses und die Entwicklung eines gesunden Atmungsmusters sind nötig für eine erfolgreiche postnatale Adaptation.

Auch wenn jedes Kind Probleme bei diesem komplexen Prozess haben kann, sind besonders die frühgeborenen Kinder gefährdet in dieser kritischen Phase pulmonale und andere Organsysteme betreffende Probleme zu entwickeln.

Im Rahmen der neonatalen intensivmedizinischen Betreuung gibt es für diese Neugeborenen unterschiedliche Möglichkeiten der Unterstützung um eine inadäquate Atmung, Störungen des Surfactant-bildenden-Systems und Schwierigkeiten der Absorption der Lungenflüssigkeit zu kompensieren. Assistierte Beatmung (Ventilation), kontinuierlicher positiver Beatmungsdruck (CPAP) und Surfactant-Substitutions-Therapie werden oft eingesetzt, um die Expansion der Lunge und adäquaten Gasaustausch zu unterstützen. Diese Methoden der Atemunterstützung haben sich als sehr erfolgreich erwiesen. Die höheren Überlebensraten von Frühgeborenen in den letzten Jahrzehnten sind direkt auf die Einführung und Weiterentwicklung der Methoden der Atemunterstützung zurück zu führen.

Während regelmäßiger immer kleinere Frühgeborene überleben, so stellte sich auch heraus, dass viele der Überlebenden an chronischen Lungenerkrankungen (CLD) unterschiedlichen Schweregrades leiden (89). Die Art und Weise auf welche die

Atemunterstützung den Frühgeborenen gewährleistet wird, kann die Inzidenz der chronischen Lungenerkrankungen beeinflussen (33).

Die Lunge der Frühgeborenen ist hoch anfällig für Gewebsverletzungen, die wiederum eine überschießende, unkontrolliert Entzündungsreaktion hervorrufen kann (127). Epithelschäden können schon nach wenigen Minuten von positiver-Druck-Beatmung festgestellt werden (126).

Atemunterstützung der Frühgeborenen kann überlebensnotwendig sein, aber es besteht auch die Gefahr, dass Verfahren angewendet werden, die unnötig sind oder auf eine zu aggressive Art und Weise angewendet werden.

Es gibt verschiedene Strategien der primären Atemunterstützung von Frühgeborenen, die im Folgenden betrachtet werden sollen.

1.3.1. Mechanische Ventilation

Das Atemnotsyndrom (ANS) ist durch Lungenunreife und mangelnde Surfactantproduktion des Neugeborenen charakterisiert. Dies kann zum Kollaps der Alveolen, intrapulmonalen Shunts und mangelnder Lungencompliance führen. Die Hauptziele bei der Behandlung eines Neugeborenen mit ANS sind die Aufrechterhaltung von adäquater Oxigenation und Ventilation unter kleinstmöglicher Traumatisierung durch die Beatmung.

Auch wenn nicht-invasive Techniken angewendet werden können, um den Gasaustausch zu vereinfachen, so wird häufig mechanische Beatmung verwendet, um ein ausreichendes Lungenvolumen und ausreichenden Gasaustausch zu erreichen und zu erhalten.

Vorteile der elektiven Intubation und mechanischen Beatmung von Frühgeborenen sind:

- Unterstützung der Entwicklung der funktionellen Residualkapazität
- Hilfe bei der Absorption von Lungenflüssigkeit
- Förderung der Freisetzung von Surfactant
- Schaffung einer kontrollierbaren Beatmungssituation bei der Betreuung auf der neonatologischen Intensivstation (NICU) und beim Transport der Frühgeborenen

- Verhinderung von Atelektasen
- Erlaubt die prophylaktische Surfactant-Gabe

Außer den Vorteilen für die Lungenfunktion und die Atemleistung ist ein Grund für die Anwendung dieser Behandlungsstrategie auch, dass das „Handling“ bei beatmeten Neugeborenen einfacher ist. Eine vorrausschauende Herangehensweise, bei der die Atmung gesichert und Atemunterstützung gewährleistet wird bei denjenigen Neugeborenen, bei denen es sehr wahrscheinlich ist, dass sie diese Atemunterstützung auch benötigen, ist möglicherweise verlockend. Ohne Intubation können die Pflege und die Behandlung von Frühgeborenen mit sich entwickelndem ANS schwierige Herausforderungen darstellen. Nachteile der Strategie der elektiven Intubation und mechanischen Beatmung sind zum Beispiel:

- viele Patienten könnten auch ohne endotrachealen Tubus auskommen
- Nebenwirkungen der Laryngoskopie
- mögliche Verletzungen des oberen Atemtraktes
- Verursachung von Baro-/ Volumentrauma
- versehentliche Hyperventilation
- hohe Kosten

Nicht alle Frühgeborenen benötigen Atemunterstützung, deshalb ist es unratsam eine sehr invasive Therapie mit den möglichen Nebenwirkungen aufzuzwingen. Die Laryngoskopie kann weitreichende Veränderungen der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung und des Blutdruckes verursachen (12). Dies sind Veränderungen, die zu Hirnblutung und neuronalen Schäden prädisponieren können. Das zur Beatmung notwendige Einführen des endotrachealen Tubus kann zu Verletzungen des oberen Atemtraktes führen. Assistierte Beatmung, besonders wenn sie extensiv angewandt wird, kann zu Lungenverletzungen und cerebraler Ischämie führen (188). Die akute beatmungsinduzierte, kurz nach der Geburt erlittene Lungenverletzung kann die Entzündungskaskade aktivieren, was wiederum zu chronischer Lungenerkrankung führen kann (127).

Es ist jedoch schwierig zu beurteilen, wie viele Neugeborene signifikante iatrogen herbeigeführte Komplikationen erleiden, nur dadurch, dass sie elektiv intubiert und beatmet werden.

1.3.1.1. Endotracheale Intubation/ Beatmung

Als endotracheale Intubation bezeichnet man das Einführen eines Tubus in die Luftröhre. Anschließend kann die maschinelle Beatmung erfolgen.

Bei der Beatmung von Früh- und Neugeborenen besteht dabei jedoch ein Risiko, ein Baro- oder Volutrauma zu verursachen. Die Atemwege und die Lunge von Säuglingen zeichnen sich durch erhebliche Unterschiede im Vergleich zum Erwachsenen aus. Einige dieser Unterschiede bergen ausgeprägte Risiken. Besonders bei einer oro-, aber auch bei nasotrachealer Intubation kommt es durch Manipulationen am Tubus oder der Lagerung des Kopfes sehr rasch zu Veränderungen der Tubuslage. Aufgrund der kurzen Trachea eines Neugeborenen von 3 cm kann eine geringe Änderung der Tubusposition zu einer Extubation oder einer einseitigen Intubation eines Hauptbronchus führen. Letztere kann zu einer Überdehnung der betroffenen Seite beitragen und dramatische Konsequenzen haben. Auch bei regelrechter Tubusposition ist gerade die frühgeborene Lunge in ihrer Feinstruktur durch einen noch geringen Gehalt an Elastin mechanisch sehr empfindlich. Die Ausbildung eines intrapulmonalen Luftlecks als Manifestation eines Volu- bzw. Barotraumas ist aus diesen Gründen eine bekannte Komplikation bei der Beatmung von Früh- und Neugeborenen, deren Inzidenz mit 10% angegeben wird (5). Dabei können sich ein Pneumothorax, ein Pneumomediastinum oder ein pulmonales interstitielles Emphysem entwickeln. Zusätzlich fehlen dem Lungenparenchym noch intrazelluläre Enzyme zur Sauerstoffdetoxifikation (Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase) sowie zur Epithelregeneration notwendige Faktoren (Vitamin A) (69). Dadurch wird eine pulmonale Inflamationsreaktion begünstigt, die zu einer chronischen Lungenerkrankung führen kann.

Die nasotracheale oder orotracheale Intubation bringt potentielle Risiken mit sich, wie z.B. Verletzungen der Zahnleiste, Verletzungen des Larynx und der Trachea, bronchopulmonale Infektionen und Fluktuationen des zerebralen Blutflusses (30).

1.3.2. Nasaler kontinuierlicher positiver Beatmungsdruck (nCPAP)

G.A. Gregory beschrieb 1971 in der Fachpresse zum ersten Mal eine Konstruktion, die es ermöglicht, beim Neugeborenen während des ganzen Atemzyklus einen Gegendruck aufrechtzuerhalten (67). Der Druck in den Atemwegen ist dabei kontinuierlich positiv und wird beim Ausatmen nicht negativ. Deshalb wird dieses System CPAP (engl. "continuous positive airway pressure"= kontinuierlich positiver Atemwegsdruck) genannt. Der Gegendruck wird beim System von Gregory erzeugt, indem der Ausatmungsschlauch des CPAP-Systems in einen Behälter mit Wasser eingetaucht wird. Je tiefer der Schlauch in das Wasser eingetaucht wird, desto größer ist der Druck, gegen welchen das Kind ausatmen muss.

Um negative Nebeneffekte der künstlichen Beatmung möglichst selten in Kauf nehmen zu müssen, bietet sich das CPAP-System in vielen Fällen als Alternative an. Es unterstützt die Atemfunktion des Neugeborenen.

Beim "Infant Flow"- CPAP-System, welches neben anderen Systemen häufig in der Neonatologie verwendet wird, macht man sich moderne Kenntnisse aus der Strömungslehre zunutze und setzt einen CPAP-Generator ein. Die Ausatmung erfolgt nicht gegen den kontinuierlichen Strömungsfluss des zugeführten Atemgases, sondern dieser Fluss wird während der Ausatmung so abgelenkt, dass er die ausgeatmete Luft abbremst. Genau so, wie es ein Frühgeborenes mit Atemnot durch Stöhnen selber zu machen versucht.

Zahlreiche Zentren, welche das CPAP-System als primäre Atemhilfe einsetzen, konnten zeigen, dass die Neugeborenen deutlich weniger Lungenprobleme aufweisen, als die Neugeborenen jener Zentren, welche hauptsächlich künstlich beatmen. Ferner hat das CPAP-System eine Reihe von sehr erwünschten Nebeneffekten. Unter anderem hält es die noch sehr instabilen Atemwege der Frühgeborenen offen und verhindert damit das Auftreten von obstruktiven Atempausen.

Mögliche Nachteile des CPAP liegen im relativ lauten Rauschen, welches es erzeugt und in der höheren Rate an Pneumothoraces. Ein richtig eingesetztes CPAP-System hat aber im Vergleich zu seinen Vorteilen keine Nachteile, welche seinen Einsatz nicht erlauben würden. Allerdings gibt es Situationen, in welchen die CPAP-Unterstützung

der Atmung nicht ausreicht. In diesen Situationen muss umgehend eine geeignete künstliche Beatmung eingeleitet werden.

Die Pflege der Kinder, welche mit CPAP behandelt werden, ist sehr anspruchsvoll. Das System dauernd wirksam am Kopf des Kindes zu fixieren erfordert eine ständige Beobachtung des Kindes und eine häufige Anpassung der Fixation. Das Nasenstück muss genügend stark angepresst werden, damit im System kein Druck verloren geht. Wird das Nasenstück aber zu fest angedrückt, kann es zu Verletzungen der empfindlichen Nase des Frühgeborenen kommen. Jede Bewegung des Kindes kann zum Verrutschen des Systems führen. Unruhige Kinder können aber nicht einfach mit Medikamenten beruhigt werden, weil beruhigende Medikamente meistens auch den Atemantrieb hemmen. Unter CPAP müssen und dürfen die Kinder selbständig atmen. Das beste Mittel zur Beruhigung ist die körperliche und empathische Zuwendung der Pflegenden. Die Pflege dieser kleinsten Patienten erfordert daher höchstes Geschick, viel Einfühlungsvermögen und größtes Engagement.

Im Bedarfsfall kann das CPAP-System bereits im Gebärsaal angewendet werden. Damit können die kleinen Patienten vom ersten Atemzug an optimal betreut werden.

Die Einführung von kontinuierlichem positivem Beatmungsdruck auf Neonatalstationen stellt eine neue Behandlungsstrategie dar, auch von Kindern, mit weniger als 1500g und besonders weniger als 1000g Geburtsgewicht. Die Anwendung des nasalen kontinuierlichen positiven Atemdruckes (nCPAP) führt zur Stabilisierung des Thorax, Abnahme der Atemarbeit, Erhöhung des Lungenvolumens, Verbesserung der Oxygenation und Zunahme der funktionellen Residualkapazität (150). Diese Methode erlaubt die Erniedrigung des Gebrauchs von Surfactant ohne negativen Effekt für die Prognose der Kinder.

1.3.3. Surfactant-Substitutions-Therapie

Der Begriff Surfactant setzt sich aus den englischen Wörtern Surface active agent zusammen und bedeutet "oberflächenaktive Substanz". Surfactant ist ein Anti-Atelektasefaktor, der im Rahmen der fetalen Lungenreifung ab der 23.SSW in den Pneumozyten Typ II der Lunge gebildet wird. Diese Substanz setzt sich biochemisch aus Phospholipiden (v.a. Lecithin), Dipalmytoylphosphatidylcholin (ca. 90%) und

Proteinen zusammen. Surfactant erleichtert die Entfaltung der kollabierten Alveolen des Neugeborenen beim ersten Atemzug und verhindert den expiratorischen Kollaps von Alveolen und terminalen Bronchiolen durch Minderung der Oberflächenspannung. Von einem Surfactant-Mangel-Syndrom des Neugeborenen spricht man bei einer Entfaltungsstörung der Mehrzahl der Alveolen infolge eines Mangel an Surfactant, der zum Beispiel aus einer mangelnden fetalen Lungenreifung resultiert. Daraus kann sich eine Lungenfunktionsstörung des Neugeborenen, das Atemnotsyndrom (ANS) entwickeln, welches pathologisch-anatomisch durch intraalveoläre hyaline Membranen und klinisch durch eine zunehmende Atemnot mit inspiratorischen Einziehungen der Interkostalräume gekennzeichnet ist (39). Surfactant wird in der Regel von der fetalen Lunge erst ab der 35.SSW in ausreichendem Maße gebildet.

Avery und Mead fanden 1959 eine Beziehung zwischen dem Atemnotsyndrom und dem Mangel von Oberflächenspannung erniedrigenden Substanzen der Lunge (9). Sie zeigten, dass der Surfactantmangel für die Atemprobleme der Frühgeborenen eine zentrale Rolle spielt. Ausgehend von dieser Beobachtung entwickelte sich das Konzept der Surfactant-Substitutions-Therapie. Dieser Aspekt in der Behandlung des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen wurde zu einer der wichtigsten Entwicklungen in der Neonatologie. Es ist erwiesen, dass die Behandlung von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom mit endotrachealer Gabe von exogenem Surfactant das Lungenvolumen und die Lungencompliance erhöht, die Menge von zusätzlicher Sauerstoffgabe und hohen Beatmungsparametern (Bedarf an hohen Spitzendrücken und PEEP) erniedrigt. Die Surfactantgabe senkt die Inzidenz des Air-Leak-Syndromes (Pneumothorax und Pulmonales interstitielles Emphysem), der bronchopulmonalen Dysplasie und die Sterblichkeit (157).

In früheren Studien wurde gezeigt, dass sich Frühgeborene mit Atemnotsyndrom nach Surfactant-Therapie verbesserten (55, 156). Es wurde gezeigt, dass die endotracheale Bolusapplikation von natürlichem Surfactant eine effektive Behandlung des idiopathischen Atemnotsyndromes (IRDS), besonders bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g darstellt.

Verschiedene Wissenschaftler nahmen an, dass eine prophylaktische Herangehensweise wahrscheinlich optimal wäre. Enhorning et al, die Ersten, die die Effektivität von exogenem Surfactant im Frühgeborenen-Tier-Model demonstrieren

konnten, empfehlen, dass Surfactant vor dem ersten Atemzug in die Luft-Flüssigkeitsgrenze des oberen Atemtraktes instilliert werden sollte (45). Diese Studie zeigte auch, dass die Surfactantdeposition in der Luft-Flüssigkeitsgrenze die Absorption von Lungenflüssigkeit unterstützt.

Die Surfactant-Gabe vor dem Beginn der Beatmung wirkt sich protektiv auf die Lunge aus und vermindert Lungenverletzungen (126).

Es ist außerdem gezeigt worden, dass der exogen zugeführte Surfactant eine homogenere Verteilung zeigt, wenn er direkt nach der Geburt appliziert wird als nach einer Zeit von assistierter Atmung (180).

Eine Meta-Analyse von Soll and Morley verglich die Vor- und Nachteile von prophylaktischer mit denen der selektiven Surfactant-Therapie. Diese Studie zeigte eine niedrigere Inzidenz von Pneumothoraces und niedrigere Sterblichkeitsraten bei den Kindern, die prophylaktisch Surfactant erhielten gegenüber den Kindern, die nur Surfactant erhielten, wenn die Diagnose von signifikantem IRDS gesichert war (158).

Einige Kliniker zögern die prophylaktische Surfactant-Gabe standardmäßig bei Frühgeborenen durchzuführen. Bisher war eine elektive endotracheale (nasotracheal oder orotracheale) Intubation und zumindest eine vorübergehende künstliche Beatmung Voraussetzung für eine verlässliche prophylaktische Surfactant-Gabe, weil der Surfactant über einen Tubus in der Atemröhre eingeführt und verteilt werden musste. Dies bringt wie oben beschrieben potentielle Risiken mit sich und kann zu ernsthaften iatrogen hervorgerufenen Komplikationen führen (41).

Neue Methoden der Verabreichung von Surfactant-Faktor während Spontanatmung wurden untersucht. Die Verabreichung mit Aerosol zum Beispiel ist weniger traumatisch und vermeidet die Intubation mit den begleitenden mechanischen und infektiösen Risiken und pathophysiologischen Effekten. Es ist sogar möglich, dass adäquate Ergebnisse mit weniger Surfactantmenge erzielt werden (111).

Durch die Verabreichung von Glukokortikoiden an die werdende Mutter als medikamentöse Lungenreifeförderung für den Fetus kann heute die Surfactantproduktion beim noch ungeborenen Kind angeregt werden.

1.4. Zusammenfassung

Neugeborene Frühgeborene benötigen oft Atmungsunterstützung. Es wurden verschiedene Herangehensweisen entwickelt, um diese Unterstützung zu gewährleisten. Dazu gehören elektive Intubation und Beatmung, prophylaktische Surfactant-Gabe und die Verwendung von kontinuierlichem positiven Beatmungsdruck (CPAP). Elektive Intubation und Beatmung erlauben dem Kliniker die Atmung des Neugeborenen zu kontrollieren und die Unterstützung zu reduzieren, wenn dies toleriert wird. Surfactant kann prophylaktisch gegeben werden, um Lungenverletzung und respiratorische Probleme zu verhindern.

Viele Neonatologen bevorzugen jedoch eine weniger invasive Methode, den frühen nasalen CPAP alleine und setzen Intubation und mechanische Beatmung nur ein, wenn es unbedingt nötig ist. Das Verhindern von Intubation mag die Inzidenz von beatmungsassoziierten Komplikationen minimieren, aber die Vorenthaltung von Surfactant kann nachteilig für das Kind sein.

Viele Kliniker sind der Meinung, dass Frühgeborene viel fähiger sind ohne Intubation und Beatmung auszukommen als man vorher geglaubt hat und dass mit engmaschigem Monitoring und weniger invasiven Formen von Atemunterstützung die Morbidität gesenkt werden kann (140, 146).

1.5. Fragestellung

Viele Kliniken haben aus der praktischen Erfahrung eigene Richtlinien für die tägliche Versorgung Frühgeborener entwickelt.

Sowohl die frühe Anwendung eines nasalen kontinuierlichen positiven Beatmungsdrucks (nCPAP) als auch eine, im allgemeinen an eine Intubation gebundene frühe prophylaktische Surfactant-Gabe sind effiziente Methoden in der Therapie des Atemnotsyndroms kleiner Frühgeborener. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Therapieregime von Frühgeborenen weiter verbessert werden könnte, wenn man mechanische Beatmung vermeiden könnte, indem man frühe oder prophylaktische Surfactant-Gabe mit Atemunterstützung durch weniger invasiven nasalen CPAP kombinieren würde.

Im Perinatalzentrum der Universitätsklinik Köln wurde eine neue Strategie entwickelt, diese zwei Therapieprinzipien zu kombinieren. Dabei wird Surfactant über einen dünnen endotrachealen Katheter während nCPAP- unterstützter Spontanatmung appliziert. In einer Machbarkeitsstudie wurden die Kinder, die im Zeitraum, in dem die Methode zur Verfügung stand, behandelt wurden (n= 42) mit einer historischen Kontrollgruppe (n=34) verglichen. Es zeigte sich hinsichtlich der Mortalität und Kurzzeitmorbidity eine Verbesserung der Ergebnisse.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Hinblick auf die Sicherheit der Methode die im Rahmen der Routinenachsorge und insbesondere die im Alter von 15-32 Monaten erhobenen Befunde der Ursprungskohorte aus Kontroll- und Interventionszeitraum zu vergleichen.

Die Patienten des Interventionszeitraumes (Zeitraum 1) wurden mit der neu entwickelten Strategie behandelt. Die Patienten der historischen Kontrollgruppe (Zeitraum 0) wurden mit frühem nasalem CPAP und Intubation zur Surfactant-Gabe, der so genannten Rescue-Surfactant-Therapie behandelt.

Es soll analysiert werden, ob sich der Anteil der in verschiedenen Outcome-Merkmalen auffälligen Patienten aus Zeitraum 0 vom Anteil der auffälligen Patienten aus Zeitraum 1 unterscheidet.

Hypothesenformulierung:

H0: Die Anteile der in den Outcome-Merkmalen auffälligen Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 *unterscheiden sich nicht*.

H1: Die Anteile der in den Outcome-Merkmalen auffälligen Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 *unterscheiden sich*.

Geht man von gleichen oder ähnlichen Ausgangsbedingungen der Patienten aus und ist:

- das Outcome der Patienten eines Zeitraumes schlechter, so stellt die Therapieform eine schlechtere Methode dar.
- das Outcome der Patienten eines Zeitraumes besser, so ist die Therapieform eine bessere oder zumindest nicht schlechtere Methode der Behandlung.

2. Patienten und Methoden

2.1. Art, Ort und Zeitraum der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse.

Die Arbeit wurde im Perinatalzentrum in Zusammenarbeit mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln durchgeführt.

Die auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Köln übliche engmaschige Dokumentation der Patientendaten durch Schwestern und Ärzte gewährleistete, dass die gewünschten Daten der Perinatalperiode zugänglich waren.

Gemäß der Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit wurde festgelegt, welche zu erhebenden Daten relevant sind und inwieweit sie aus der Aktenlage retrospektiv zur Verfügung stehen.

Retrospektiv konnten aus vorhandenen Patientenakten des Sozialpädiatrischen Zentrums Outcome-Daten erhoben werden.

Grundlage der vorliegenden Arbeit sind Daten von Frühgeborenen, die sich in den Jahren 2001 und 2002 in der Betreuung des Perinatalzentrums der Universitätskinderklinik Köln befanden.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte in den Jahren 2005 und 2006 anhand des Aktenmaterials des Sozialpädiatrischen Zentrums der Universitätskinderklinik Köln.

Die Daten von drei Drillingsgeschwistern wurden in der Arztpraxis von Herrn Dr.med Ladwig, in Leverkusen, erhoben.

Die Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln.

Die Datenerhebung erfolgte mittels selbst entworfener Erhebungsbögen (siehe Anhang Seite 151).

Die erhobenen Informationen wurden später mit Hilfe eines Datenverarbeitungsprogramms (Microsoft® Excel 2000) tabellarisch geordnet, dann in SPSS (SPSS Version 11.5) übertragen und statistisch ausgewertet.

2.2. Patientenkollektiv

Als Kollektiv untersucht wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{g}$ der Geburtsjahre 2001 und 2002.

In die Arbeit aufgenommen wurden Frühgeborene, die im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln innerhalb eines 23-monatigen Beobachtungszeitraumes (Januar 2001 bis Dezember 2002) mit einem Gestationsalter zwischen der 22+0 und 35+0 (Wochen +Tagen) vollendeten SSW sofort nach der Geburt wegen Atemnotsyndrom mit nasalem CPAP oder maschineller Beatmung behandelt wurden und die bis zum ursprünglich ausgerechneten Geburtstermin überlebten. Alle in die Arbeit aufgenommenen Patienten erhielten neonatale Erstversorgung.

Für die vorliegende Arbeit wurde eine retrospektive Kohortenanalyse von am Institut für Neonatologie der Kinderklinik des Universitätsklinikums Köln behandelten Frühgeborenen durchgeführt. Patienten, von denen Entwicklungsdaten durch Nachuntersuchungen erhoben werden konnten, wurden in die Datenanalyse aufgenommen. Dabei setzt sich das Kollektiv zusammen aus Patienten, die im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln nachuntersucht wurden und aus Patienten, die von externen Ärzten beurteilt wurden.

Einbezogen wurden zusammenfassend die Kinder, die folgende **Einschlusskriterien** erfüllten:

- In Zeitraum 0 geboren: 1. Januar 2001 bis 15. November 2001 oder
- In Zeitraum 1 geboren: 16. November 2001 bis 31. Dezember 2002
- Geburtsgewicht ≥ 390 und ≤ 1500
- Gestationsalter $\geq 22 + 0$ Wochen und $\leq 35 + 0$ Wochen
- Vorhandene Daten zum Nachuntersuchungstermin

Das Einverständnis der Eltern zu allen Therapiemethoden und invasiven Techniken inklusive Intubation und Insertion des trachealen Katheters wurde vor der Geburt eingeholt.

Voraussetzung der Arbeit war außerdem das Einverständnis beider Elternteile zur Durchführung der geplanten Datenerhebung.

Ausschlusskriterium war Geburt mit schwerwiegenden (angeborenen) Missbildungen.

2.3. Untersuchte Parameter

2.3.1. Neonataldaten

Die Konzeption der Arbeit sah vor, alle peri- und postnatalen Daten mit voraussichtlicher Relevanz für die spätere Entwicklung der Kinder zu erheben. Hierzu wurden die Informationen über den Verlauf der Perinatalzeit und mögliche Risikofaktoren für die spätere Entwicklung der Kinder aus Patientenakten des Perinatalzentrums der Universitätskinderklinik Köln entnommen. Diese wurden mir freundlicher Weise für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

Neben den allgemeinen anamnestischen Daten wie Schwangerschaftswoche bei Geburt (Gestationsalter in Wochen), Geburtsgewicht [g], fronto-occipitaler Kopfumfang bei Geburt [cm], Körperlänge bei Geburt [cm], Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Nabelschnur-Arterien-pH wurde auch der Apgar-Score 5 Minuten nach der Geburt angegeben. Ein 5-Minuten-Apgar von 0-3 wurde definiert als perinatale Asphyxie. Außerdem wurde nach der Geburt der CRIB-Score berechnet. Der CRIB (Clinical Risk Index For Babies) Score bewertet den körperlichen Zustand eines Kindes – einmalig, 12 Stunden nach der Geburt -. Bewertet wird das Geburtsgewicht, das Gestationsalter, angeborene Missbildungen, der maximale Basenüberschuss in den ersten 12 Lebensstunden, die minimal und maximal verwendete inspiratorische Sauerstofffraktion (FIO₂) in den ersten 12 Lebensstunden (72). Für den CRIB-Score gilt, je mehr Punkte gegeben werden, desto schlechter ist der körperliche Zustand des Kindes und desto höher ist das Mortalitätsrisiko.

Außerdem wurde beurteilt, ob ein Patient "small for gestational age" war. "Small for gestational age" (SGA) wird ein Kind bezeichnet, wenn sein Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile der Norm des entsprechenden Gestationsalters liegt.

"Inborn" wurden im Kreißsaal der Universitätskinderklinik Köln geborene Patienten genannt, "Outborn" bezeichnet dagegen Patienten, die an anderen Orten geboren wurden und erst nach der Geburt ins Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln verlegt und dann dort behandelt wurden.

Als Komplikationen wurden ein früher vorzeitiger Blasensprung (Blasensprung vor der vollendeten 23. Schwangerschaftswoche $\leq 23+0$), ein Feto-Fetales-Transfusionssyndrom und ein Amnioninfektionssyndrom erfasst.

Die Bronchopulmonale Dysplasie wurde nach der gängigen Definition bei typischem radiologischem Befund oder bei O₂-Gabe (FiO₂>0,21) im Alter von 36 Wochen angenommen und dokumentiert (93).

Als weitere Morbiditätsfaktoren wurden außerdem dokumentiert: intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH °I/°II oder °III/°IV nach der Papile-Klassifikation (132), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Vorhandensein einer Frühgeborenenretinopathie (ROP) > oder = Grad III+ nach der internationalen Klassifikation, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) mit Indikation einer chirurgischen Intervention, sterile Darmperforation, Mekoniumileus, persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) und die Diagnosen eines pulmonalen interstitiellen Emphysem oder eines Pneumothorax, zusammengefasst als „Air-Leak-Syndrom“.

Diese Daten wurden in die Analyse der Patientencharakteristika und des neonatalen Outcomes mit einbezogen, in anbetracht dessen, dass sie Prognosefaktoren für die spätere Entwicklung von Frühgeborenen darstellen (76, 134, 139).

Von den Atemhilfen wurden CPAP, maschinelle Beatmung und Surfactant-Gabe erfasst. Es wurden die Tage der Beatmungsdauer [d], des Sauerstoffbedarfs [d] und der CPAP-Dauer [d] dokumentiert. Bei den Angaben zur Beatmungsdauer wurde immer dann ein Tag als Beatmungstag gewertet, wenn an diesem Tag mindestens eine Stunde lang maschinell beatmet wurde. Es wurde dokumentiert, ob eine Lungenreifungsbehandlung durchgeführt wurde und ob diese begonnen oder vollständig war. Dabei bedeutet begonnen, dass während der Schwangerschaft mindestens eine Gabe Betamethason gegeben wurde und falls 2 Gaben, dann wurde die 2.Gabe in Abstand von 12 Stunden zur 1.Gabe aber nicht 24 Stunden vor Geburt gegeben. Eine vollständig durchgeführte Lungenreifungsbehandlung ist definiert als 2 Gaben in Abstand von 12 Stunden und ein Verstreichen von mindestens 24 Stunden zwischen 2.Gabe und Geburt. Außerdem wurde angegeben, ob postnatal eine systemische Steroidtherapie nötig gewesen war.

2.3.2. Therapeutische Strategien

Kreissaalmanagement

Die Frühgeborenen beider zu beobachteten Zeiträume erhielten sofort nach der Geburt standardisierte Erstversorgung im Entbindungssaal mit Zufuhr von variablem nasalem CPAP-Fluss. Nach oralem Absaugen wurde nCPAP durch das Positionieren einer Gesichtsmaske (Laerdal Medical, München, Deutschland), verbunden mit einem Benveniste-Ventil (Dameca, Kopenhagen, Dänemark) (16) mit einer Flussgeschwindigkeit von 15l/min, entsprechend einem PEEP von 8-9cm H₂O begonnen. Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) wurde so eingestellt, dass eine Sauerstoffsättigung von $\geq 88\%$ erreicht wurde. Die Atmungsleistung wurde mit dem Silvermanscore (8) alle 10min ausgewertet.

Kinder, die während den ersten zwei Minuten nach der Geburt keine spontane Atmungsbemühungen zeigten, wurden mit Maske und Beutel (Laerdal Medical, München, Deutschland) mit einem PEEP von 8cm H₂O für eine Minute ventiliert. Der angewandte Druck wurde mit einem Manometer gemessen (Dräger, Lübeck, Deutschland) und sollte 25cm H₂O betragen. Kinder, die länger als 5 Minuten Atmungsunterstützung durch Maske und Beutel benötigten, wurden intubiert.

In Zeitraum 0 wurden auch die Kinder intubiert, wenn der FiO₂ $\geq 0,4$ und/oder nach 30 Minuten der Silvermanscore > 5 betrug. Diese Kinder erhielten als Prämedikation 0,0025 mg/kg Atropin, als Analgetikum 0,05mg/kg Piritramid und falls nötig 1-3mg/kg Thiopental vor der Intubation. Sofort nach Intubation erhielten diese Kinder endotracheal 100mg/kg Surfactant. Die mechanische Ventilation wurde begonnen.

In Zeitraum 1 wurden die Kinder, die einen FiO₂ $\geq 0,4$ aufwiesen oder bei denen nach 30 Minuten oder später der Silvermanscore > 5 betrug, nur mit einem dünnen endotrachealen Katheter (0,04 CH) intubiert. Dazu wurden ein Laryngoskop mit Miller-Spatel (Heyne, Deutschland) und eine Magill-Zange benutzt. Die Gesichtsmaske wurde durch einen nasopharyngealen Tubus, der mit dem Benveniste-Ventil verbunden war, getauscht, so dass CPAP während der Surfactantapplikation fortgeführt werden konnte. Es wurden 100mg/kg Surfactant endotracheal als Bolus innerhalb 1-3 Minuten verabreicht und der Katheter wurde sofort im Anschluss entfernt. Diese Kinder erhielten als Prämedikation nur 0,0025 mg/kg Atropin.

Abbildung 1 zeigt das Kreissaalmanagement der Universitätsklinik Köln in Zeitraum 0 und Zeitraum 1.

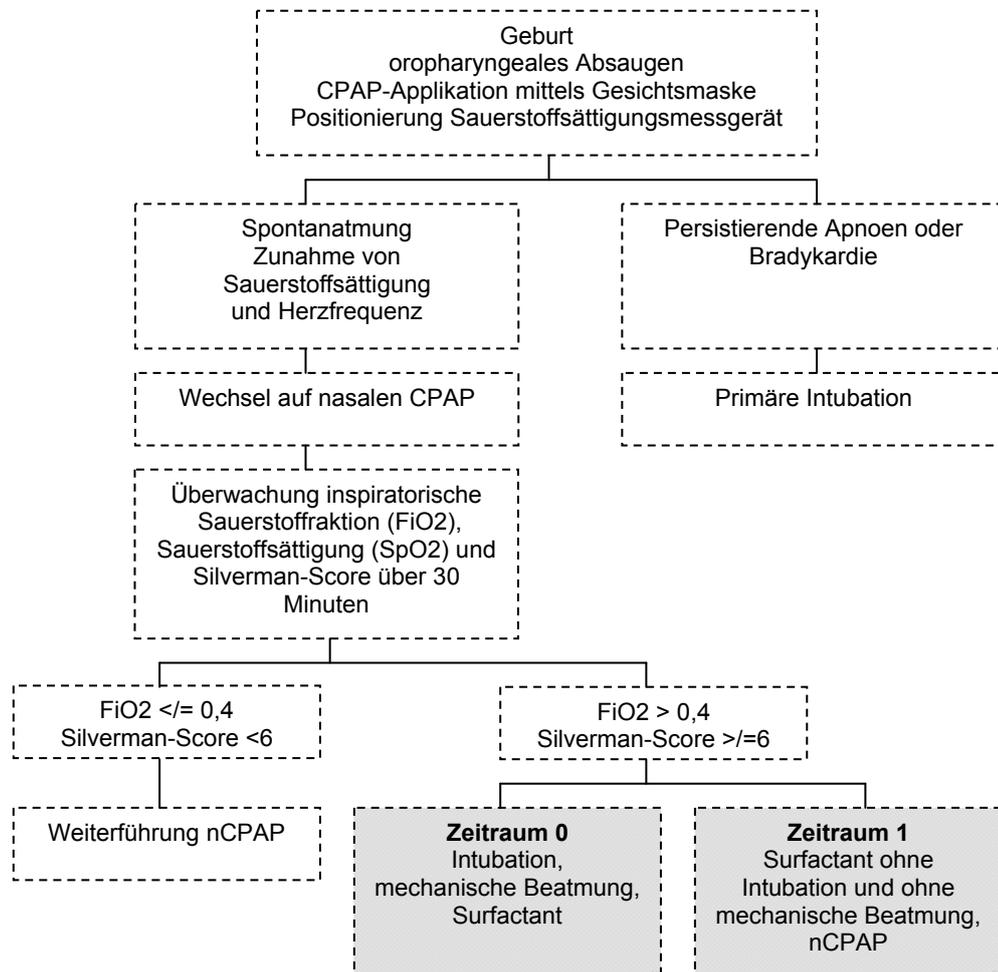


Abbildung 1: Kreissaal-Management in Zeitraum 0 und Zeitraum 1

nCPAP Strategie

Auf der Neonatologischen Intensivstation (NICU) wurde nCPAP mit dem Infant-Flow-System (eme, Brighton, England), mit einem Flow von 8-12l/min, entsprechend einem PEEP von 5-7 cmH₂O durchgeführt. Die Kinder erhielten dabei nCPAP über eine nasale Maske oder einen Prong.

Um Intubation und mechanische Ventilation zu vermeiden, wurden pCO₂-Drücke bis zu 75 mmHg toleriert, wenn die Frühgeborenen eine ausreichende Sauerstoffsättigung (SpO₂ ≥ 88%), einen pH >7,15, weniger als 6 schwere Apnoen mit Interventionsbedarf (taktile Stimulation) pro Tag und einen Silvermanscore <6 aufwiesen.

Kinder mit schwerer Dyspnoe (Silvermanscore ≥6), schweren Apnoen oder einer FiO₂ ≥0,6 wurden sekundär beatmet wegen Atemnotsyndrom (IRDS).

Surfactant-Therapie

Es wurde ein Präparat aus natürlichem Surfactant-Faktor aus Rinderlunge (Survanta®, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) mit einer Initialdosis von 100mg/kg Körpergewicht und, wenn nötig, mit einer zweiten und dritten Dosis von 50mg/kg verwendet.

Eine weitere Surfactantdosis wurde 12 Stunden nach der letzten gegeben, wenn die FiO₂ ≥ 0,45 betrug. Kriterium für die Gabe des Surfactant-Präparates war, wenn die Kinder eine FiO₂ ≥ 0,4 benötigten, um eine Sauerstoffsättigung zwischen 85% und 93% zu erreichen oder wenn sie einen Sauerstoffbedarf von >35% benötigten oder wenn sie im Alter von 30 Min oder älter klinische Zeichen von mäßiger oder schwerer Dyspnoe zeigten.

Zeichen der Dyspnoe wurden anhand des Silvermanscores (8) beurteilt und wurden als mäßig oder schwer eingestuft, wenn der Silvermanscore > 4 war.

Kinder, die diese Kriterien nicht aufwiesen, erhielten nCPAP ohne Surfactant-Faktor.

Endotracheale Surfactant-Applikation

Der Kopf der Kinder wurde in Intubationshaltung gelagert. Eine Spritze wurde mit Surfactant-Faktor gefüllt und auf Körpertemperatur erwärmt. Ein 0,04 Ch Katheter mit einer Öffnung an der Spitze wurde 1,5cm über der Spitze mit einer wasserfesten Markierung versehen, mit der Spritze verbunden und mit der Surfactant-Präparation gefüllt. Der Katheter wurde mit einer Magill-Zange in einem Winkel von 120° abgeklemmt.

Nach der intravenösen Gabe von 0,025 mg/kg KG Atropin wurde der Katheter mit Hilfe eines Laryngoskops ähnlich wie bei der trachealen Intubation in die Luftröhre eingeführt. Entsprechend den Markierungen, die für die tracheale Intubation bekannt sind, wurde der Katheter so positioniert, dass die Markierung auf Höhe der Stimmbänder sichtbar war. Unter Fixierung des Katheters mit 2 Fingern wurde das Laryngoskop entfernt und innerhalb 1-3 Minuten Surfactant injiziert. Zum Schluss wurde die Nahrungssonde abgesaugt, um zu sichern, dass nicht versehentlich Surfactant in den Magen gegeben wurde.

Das Vorgehen wurde abgebrochen, wenn die Herzfrequenz unter 100 Schläge/Minute oder die Sauerstoffsättigung unter 80% sank oder das Kind begann schwer zu husten oder zu würgen. In diesem Fall wurde die Methode nach Stabilisierung mit Beutel und Masken-Ventilation erneut begonnen.

Während der Durchführung des Verfahrens wurden Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Anzahl der Versuche der korrekten Positionierung des Katheters dokumentiert.

Eine zusätzliche Gabe von Surfactant wurde innerhalb 12-24 Stunden nach der ersten Gabe appliziert, wenn immer noch eine $FiO_2 \geq 0,4$ benötigt wurde, um eine Sauerstoffsättigung von $> 85\%$ aufrecht zu erhalten.

Neugeborene, bei denen die FiO_2 mehr als 12 h lang $\geq 0,45$ oder 2h lang über 0,6 blieb oder die an schweren Apnoen litten wurden intubiert und mechanisch beatmet.

Komplikationen während des Verfahrens wie Husten, Würgen, Bradykardie von <100 Schlägen/Minute, Tachykardie von >200 Schlägen/Minute, Sättigungsabfälle $<80\%$ und die Notwendigkeit von Intubation und mechanischer Beatmung während der ersten 72 Lebensstunden wurden dokumentiert.

Indikationen für sekundäre Intubation

In beiden Beobachtungseinheiten wurden die Kinder sekundär wegen Atemnotsyndrom (IRDS) während den ersten 96 Lebensstunden beatmet, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

- mehr als 5 Apnoen pro Tag mit Interventionsbedarf (taktile Stimulation über 30 Sekunden oder Masken-Beutel-Beatmung)
- Schwere Dyspnoe mit einem Silvermanscore ≥ 6 für mehr als 4 Stunden
- $FiO_2 > 0,6$ für mehr als 6 Stunden
- $FiO_2 > 0,45$ für mehr als 12 Stunden

Wenn sekundäre Intubation nötig war, erhielten die Kinder nach der Intubation eine weitere Surfactantdosis und mechanische Beatmung wurde begonnen, um ein optimales Lungenvolumen zu erzielen.

Mechanische Beatmung

Alle intubierten Kinder erhielten Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV) mit Babylog 8000 (Dräger, Lübeck, Deutschland), mit einer Hochvolumenstrategie (unter Einsatz von hohen PEEP und Mitteldrücken wird die Lunge auch nach Expiration über die funktionelle Residualkapazität gebläht) wie sie vorher beschrieben wurde. (102)

Während der mechanischen Beatmung war das Ziel einen Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) von 45-60 mmHg und einen Sauerstoffpartialdruck (pO_2) von 45-60 mmHg und einen pH von $\geq 7,25$ zu erreichen.

Die Kinder wurden extubiert und auf nCPAP umgestellt, wenn eine inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) $\leq 0,3$ mit einem mittleren Beatmungsdruck von ≤ 7 cm H₂O erreicht war.

Zusätzliche therapeutische Strategien

Es gab keine Unterschiede während der zwei Zeiträume hinsichtlich Beginn der enteralen Ernährung, Flüssigkeitsaufnahme, Antibiotikagebrauch und Diuretikagabe.

In beiden Zeiträumen erhielten spontanatmende Kinder Theophyllin- oder Koffeintherapie mit einer Dosis von 5-10 mg/kg. Bei schwerwiegenden Apnoen wurde Doxapram mit einer Dosis von 0,5-2 mg/kg/Stunde eingesetzt.

Es wurde ein peripherer venöser Zugang und eine Sonde zur Ernährung gelegt.

Während der ersten drei Lebenstage wurden die Kinder regelmäßig auf einen persistierenden Ductus Arteriosus Botalli untersucht. Wenn ein Links-Rechts-Shunt erkennbar war, erhielten die Kinder drei Dosen von 0,1 mg/kg Indomethazin im 12-Stunden-Interwall, um einen Verschluss zu induzieren. Patienten, bei denen diese Therapie nicht zum Verschluss führte, erhielten Indomethazin Therapie mit einer Dosis von 0,2 mg/kg alle 24 Stunden, dies bis zu fünf mal.

Über einen Monitor wurden kontinuierlich Herzfrequenz, Hauttemperatur und Sauerstoffsättigung kontrolliert.

Der Blutdruck wurde während den ersten drei Lebenstagen einmal pro Stunde per Oszillometrie gemessen.

Wenn es möglich war, erhielten die Kinder einen peripheren arteriellen Zugang, um kontinuierlich den Blutdruck zu messen und um den körperlichen Stress zu minimieren. Eine Blutprobe zur Blutgasanalyse wurde dreimal pro Tag durch den peripheren arteriellen Zugang oder durch Kapillarpunktion entnommen.

Die generelle Behandlungsstrategie der Neugeborenen im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln ist gemäß der Strategie des "minimal Handlings" (91, 114).

2.3.2.1 Therapieformen des untersuchten Patientenkollektivs

Das folgende Flussdiagramm zeigt die Aufteilung nach der Geburt und in der Neonatalperiode angewandten Therapieschemata auf die Patienten beider Zeiträume.

Die angewandten Therapieschemata, in dieser Arbeit „Therapieform“ genannt, wurden in fünf Gruppen eingeteilt:

- Initial CPAP/ nur CPAP: Patienten, die initial, das bedeutet direkt nach der Geburt zur Atemunterstützung nur eine nasale CPAP-Beatmung erhielten
- Initial CPAP und Surfactant: Patienten, die initial nur eine nasale CPAP-Beatmung und wegen oben genannten Kriterien Surfactant in oben beschriebener Weise über einen endotrachealen Katheter erhielten.
- Initial CPAP, sekundär beatmet: Patienten, die initial CPAP erhielten und sekundär in den ersten 96 Stunden wegen IRDS intubiert und beatmet wurden.
- Initial CPAP und Surfactant, sekundär beatmet: Patienten, die initial CPAP und Surfactant über einen endotrachealen Katheter erhielten und innerhalb der ersten 96 Stunden wegen IRDS intubiert und beatmet wurden.
- Initial beatmet: Patienten, die direkt nach der Geburt intubiert und maschinell beatmet wurden.

An dieser Stelle soll noch einmal darauf hin gewiesen werden, dass es sich in der vorliegenden Arbeit um den Vergleich des Outcomes der Patienten vor (=Zeitraum 0) und nach (=Zeitraum 1) Änderung des Prinzips der Frühversorgung (“early management changes“) handelt. Dabei war “early management change“ in Zeitraum 1 die Möglichkeit der Surfactant-Substitution unter nCPAP-Atemunterstützung.

Die folgenden Abbildungen (Abb.2a und 2b) zeigen die Verteilung des Patientenkollektivs auf die verschiedenen Therapieformen.

Abbildung 2 a

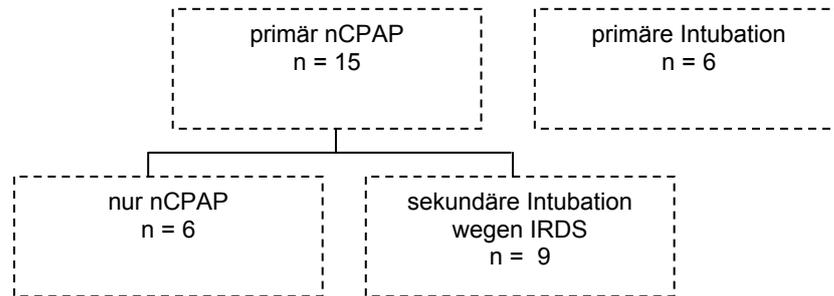
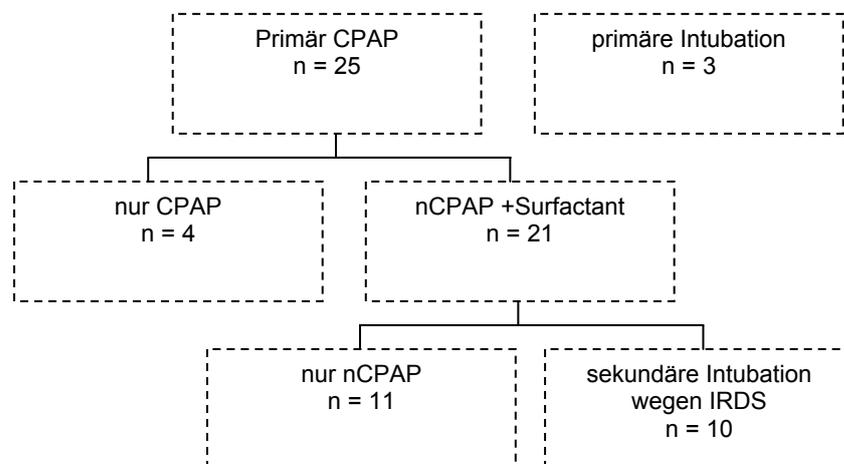


Abbildung 2 b



Abbildungen 2a und 2b: Therapieformen in der Neonatalversorgung während der Beobachtungszeiträume a) Zeitraum (n=21) 0, b) Zeitraum 1 (n=28)

2.3.3. Outcome-Kriterien: Somatische, funktionelle, psychomotorische und psychomentale Entwicklung

Vorgehensweise

Die Outcome-Kriterien der Patienten des Zeitraumes 1 (nach Änderung in der Primärversorgung) wurden mit denen der Kontrollgruppe von Patienten, die innerhalb 11 Monaten vor dem Beobachtungszeitraum behandelt wurden (Zeitraum 0, vor Änderung in der Primärversorgung) verglichen.

Den Eltern der Frühgeborenen, die im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln geboren oder postpartal behandelt werden, wird die Nachsorge Ihres Kindes im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln empfohlen und nahegelegt. Bei der Entlassung aus dem Perinatalzentrum wird ein Nachsorgeuntersuchungstermin im korrigiertem Alter von ca. 2 Monaten vereinbart. Die strukturierte Nachsorge der Frühgeborenen am Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln besteht aus regelmäßigen, im ersten Lebensjahr 2-3-monatigen pädiatrisch-ärztlichen und neurologischen Untersuchungen. Zusätzlich finden bedarfsorientierte Untersuchungen statt.

Um den Verlauf der Entwicklung der Kinder beobachten zu können, wurden die für die Arbeit relevanten Daten der Nachuntersuchungen aus den Patientenakten des Sozialpädiatrischen Zentrums gesichert. Daten wurden erhoben aus Arztbriefen, dem „Untersuchungsheft für Kinder“ (Gelbes U-Heft) und dem Impfkalender.

Die aus den o.g. Dokumentationen entnommenen Informationen wurden in einer selbst erstellten Excel-Datei je Patient erfasst (siehe Anhang Seite 152).

Die Datenerhebung beinhaltete folgende Teilaspekte:

- Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang
- Entwicklungsneurologische, Krankheits-, psychosoziale Anamnese,
- Anamnese der Ernährung und des Impfstatus
- Klinische, neurologische und entwicklungsneurologische Untersuchung
- Lagereaktionen und neuro-kinesiologische Diagnostik nach Vojta
- Sehscreening und augenärztliche Untersuchung

- Hörscreening und HNO-ärztliche Untersuchung/Audiometrie
- Auffällige EEG- Befunde, Anfallsleiden
- Sonographiebefunde der Universitätskinderklinik Köln
- Anamnestische Angaben zu rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden
- Nebendiagnosen

Die Methode der Einteilung in Schweregrade wird auf den folgenden Seiten erläutert.

Die Eltern der Patienten, die im oben beschriebenen Beobachtungszeiträumen im Neonatalzentrum versorgt wurden und niemals einen Nachsorgetermin im SPZ wahrnahmen, wurden angeschrieben, wenn die Anschrift ermittelt werden konnte.

Es wurde das Einverständnis der Eltern erbeten und nach Name und Anschrift des behandelnden (niedergelassenen) Kinderarztes gefragt. Es wurde ein Anschreiben und ein Fragebogen erstellt (siehe Anhang Seiten 152 - 154) und an die Kinderärzte gesendet. 6 Kinderärzte sendeten den Fragebogen ausgefüllt zurück. Die Daten von 3 Kindern dokumentierte ich selbst in der Praxis eines Kinderarztes. Insgesamt wurden Daten zur Entwicklung von 9 Patienten (6,3%) des Ausgangskollektivs (n=144) von externen/niedergelassenen Kinderärzten erhoben.

Die Datenerhebung erfolgte für jeden Patienten des Kollektivs (n=144) zu folgenden Untersuchungszeitpunkten:

- T1: um den 2. Lebensmonat
- T2: um den 6. Lebensmonat
- T3: um den 12. Lebensmonat
- T4: um den 18. Lebensmonat
- T5: um den 24. Lebensmonat
- T6: um den 30. Lebensmonat
- T7: um den 36. Lebensmonat
- T8: um den 42. Lebensmonat
- T9: um den 48. Lebensmonat

Bis zum 3.Lebensjahr wurde die Entwicklung der Kinder anhand ihres korrigierten Alters beurteilt. Nach dem 3. Lebensjahr wurde das chronologische Alter als altersentsprechend vorausgesetzt.

Aufgrund der durch diese Einteilung erhaltenen kleinen Fallzahlen und nach den Kriterien der Meilensteine der kindlichen Entwicklung wurden die Untersuchungszeitpunkte in der Beurteilung folgendermaßen zusammengefasst:

- T1
- T2
- T3
- T4+T5+T6: neu T4
- T7+T8: neu T5
- T9: neu T6

Zur genaueren Analyse wurde der Termin (T4/T5/T6) gewählt, bei dem die Patienten im Mittel 18,73 (Median 18) \pm 3,4 Monate alt waren. Diese Altersgruppe wurde als beispielhaft ausgewählt, da um das 1,5.-2,5. Lebensjahr die Meilensteine der Entwicklung erreicht sein sollten und Abweichungen in diesem Alter diagnostiziert werden können.

Von den 144 Patienten des Ursprungskollektivs konnten zu diesem Nachuntersuchungstermin (T4/T5/T6) 83 Patienten untersucht werden.

Von den 83 Patienten hatten 49 Patienten ein Geburtsgewicht kleiner oder gleich 1.000g. Das Outcome dieser Gruppe von 49 Patienten wurde in der vorliegenden Arbeit genau untersucht. Der Termin wird nachfolgend mit T4 bezeichnet.

Frühgeborenen-Nachsorgeuntersuchungen im SPZ (Follow-Up)

Die Frühgeborenen-Nachuntersuchungen im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln werden von Fachärzten/innen für Kinder- und Jugendmedizin und Neuropädiatern/innen durchgeführt.

Die meisten der Kinder wurden von Frau Dr. med. G. Jopp-Petzinna untersucht, sodass eine personelle Kontinuität der ärztlich-neurologischen Diagnostik gewährleistet wurde.

Die Entwicklungsdiagnostiken wurden in Form einer entwicklungsneurologischen Untersuchung durchgeführt oder/und durch ergänzende Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED). Untersucher der MFED waren Kinderpsychologen, Heilpädagogen und Ergotherapeuten.

Bei einem Kind aus Zeitraum 0 stammen die Daten der Entwicklungsdiagnostik zum Nachuntersuchungstermin aus den Denver-Screening Test der kindlichen Entwicklung (52). Diese Diagnostik wurde von dem betreuenden niedergelassenen Kinderarzt durchgeführt.

Die für die vorliegende Arbeit relevanten Informationen wurden ausgewählt und in einer Excel-Datei pro Patient dokumentiert.

Informationen über die Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt von niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten/innen untersucht wurden, erhielt ich über die von den Ärzten/innen ausgefüllten Fragebögen.

2.3.3.1. Größe, Gewicht und Kopfumfang

Für die Kinder wurden zu jedem Untersuchungstermin die Körpermaße bestimmt. Zur Beurteilung und zum Vergleich mit der Normverteilung wurden die Körperlänge, das Körpergewicht und der fronto-occipitale Kopfumfang in Perzentilkurven eingetragen. (22). Ein Kind, dessen Körperlänge und Körpergewicht in der Gaußschen Normalverteilung innerhalb des Zwei-Sigma-Bereichs (das sind 97,7% der in einem bestimmten Alter gemessenen Werte) liegt, gilt in der Regel als normal. Bei Abweichungen des Längenwachstums nach unten sprechen wir von Kleinwuchs, bei Abweichungen des Gewichtswachstums unterhalb des Zwei-Sigma-Bereichs von Untergewicht. Anhand der Werte wurden Untergewicht, Kleinwuchs und Mikrozephalus in drei Schweregrade eingeteilt:

- im altersentsprechenden Normbereich
- zwischen 3. -10.Perzentile
- unter 3. Perzentile

2.3.3.2. Sehen

Im Sozialpädiatrischen Zentrum wird im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen ein Sehscreening durchgeführt. Dies findet durch eine Orthoptistin statt. Es wird die Sehschärfe, die Okkulomotorik, die Lichtreaktion der Pupillen und die Qualität der beidäugigen Zusammenarbeit untersucht. Zusätzlich zum Sehscreening wird bei den Frühgeborenen eine routinemäßige augenärztliche Untersuchung zur Verlaufskontrolle im Alter von 6 Wochen durchgeführt. Eine Sehtestung im Alter von ½ Jahr findet bei einem niedergelassenem Augenarzt statt.

Anhand der Ergebnisse der Untersuchungen wurde die Sehfähigkeit in vier Kategorien eingeteilt:

- unauffällig
- auffälliges Sehscreening / kontrollbedürftiger Befund
- brillenbedürftig
- Amaurose links oder rechts (Z.n Lensektomie/Blindheit)

Außerdem wurde dokumentiert, ob ein Strabismus vorlag:

- nein
- Strabismus (einseitig, zweiseitig, convergens, alternans)

2.3.3.3. Hören

Bei den ehemaligen Frühgeborenen wird im Perinatalzentrum und im Alter von 6 Monaten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung ein Hörscreening mittels otoakustischer Emissionen (OAE), Hirnstammaudiometrie ("brainstem electric response audiometry", BERA) und Frühen akustisch evozierten Potentialen (FAEP) durchgeführt (124).

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden in vier Kategorien unterteilt:

- unauffällig
- auffälliges Hörscreening
- Schalleitungsstörung
- Schallempfindungsstörung

2.3.3.4. Bronchialsystem

Anhand von anamnestischen Angaben und klinischer Untersuchung des Bronchialsystems wurde der Gesundheits- oder Krankheitsgrad des Bronchialsystems in vier Kategorien eingeteilt:

- unauffällig
- einmalige schwere Bronchitis
- anamnestische Angaben zu rezidivierenden/obstruktiven Bronchitiden
- Dauertherapie-bedürftige/chronische Bronchial- oder Lungenerkrankung

2.3.3.5. Hydrozephalus

Die Entwicklung eines Hydrozephalus stellt eine mit Frühgeburtlichkeit assoziierte Komplikation dar, die die Prognose der Patienten verschlechtern kann.

Die Schweregrade eines vorliegenden Hydrozephalus wurden wie folgt eingeteilt:

0= kein Hydrozephalus

- ja, ohne Shunt versorgt
- ja, mit ventrikulo-peritonealem (VP) Shunt versorgt
- mit Rickham-Reservoir versorgter Hydrozephalus

Außerdem wurde festgehalten, ob eine periventrikuläre Leukomalazie bestand oder nicht:

- nein
- ja

Eine PVL bestand in dem Kernkollektiv (n=49) nicht.

2.3.3.6. Anfallsleiden

Das Vorkommen von zerebralen Anfällen wurde aus der Anamnese, den Befunden der EEGs und den Diagnosen entnommen. Dabei wurde folgende Einteilung gewählt:

- kein Anfallsleiden
- auffälliges EEG
- rezidivierende Anfälle, Dauertherapie-bedürftiges Anfallsleiden

2.3.3.7. Neurologie

Die neurologische Untersuchung und Beurteilung der Patienten im SPZ basiert auf einer klassischen neurologischen Untersuchung und auf der entwicklungsneurologischen und neurokinesiologischen Diagnostik nach Vojta (auch zentrale Koordinationsstörungs-Kriterien genannt).

Die neurologische Untersuchung gliedert sich auf in die genaue Betrachtung des Patienten, eine kurze allgemeine internistische Untersuchung, das Untersuchen der Hirnnerven, die Sensibilitätsprüfung (Druck, Berührung, Temperaturempfinden, Vibrationsempfinden, Schmerzempfinden), Untersuchung der sensorischen Fähigkeiten (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken), die Untersuchung der vegetativen Funktionen und die Feststellung des psychischen Befundes, die Prüfung der Reflexe und der Bewegungsabläufe. Weiterhin wird die Motorik in Ihren Komponenten grobe Kraft, Feinbeweglichkeit, Koordinationsvermögen, Möglichkeit zu raschen Alternativbewegungen, Muskelgrundspannung (Tonus) und Ermüdbarkeit getestet. Es erfolgt außerdem die Testung von Gang und Stand sowie der Gleichgewichtskontrolle. Schließlich wird auch nach Appetit, Wasserlassen und Stuhlgang gefragt. Zusätzlich werden Fragen zur Befindlichkeit bzw. Stimmung und zum Schlaf gestellt.

Die Untersuchung nach Vojtas zentralen Koordinationsstörungs-Kriterien beinhaltet die Beurteilung der spontanen Bewegungen, der posturalen Reaktionen (Vojta Lagereaktionen) und der primitiven Reflexe (177).

Vojta teilt die Zentrale Koordinationsstörung (ZKS) anhand der Zahl von abnormal verlaufenden Lagereaktionen in 4 Schweregrade ein, dabei gilt:

- Grad 1 = leichteste ZKS: 1-3 Lagereaktionen verlaufen abnormal
- Grad 2 = leichte ZKS: 4-5 auffällige Reaktionen
- Grad 3 = mittelschwere ZKS: 6 -7 auffällige Reaktionen
- Grad 4 = schwere ZKS: 6 -7 auffällige Lagereaktionen und zusätzlich auffallend gesteigerter oder geschwächter Muskeltonus vorhanden (177).

Von den Untersuchern im SPZ wurden die zentralen Tonus- und Koordinationsstörungen der Patienten in drei Schweregrade unterteilt und als Diagnosen dokumentiert. Diese Einteilung wurde in die vorliegende Arbeit übernommen:

- unauffällige, altersentsprechende Neurologie
- leichte zentrale Tonus-/Koordinationsstörung
- mittelschwere zentrale Tonus-/Koordinationsstörung
- schwere zentrale Tonus-/Koordinationsstörung

2.3.3.8. Cerebralparese

Die Cerebralparesen werden im Sozialpädiatrischen Zentrum anhand der Diagnosekriterien der Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie eingeteilt. (97)

Im Rahmen der klinischen Versorgung im SPZ wurden folgende neurologische Diagnosen zur Klassifizierung der Cerebralparesen verwendet, die in die vorliegende Arbeit übernommen wurden:

- keine CP
- präspastisches Syndrom
- spastische Hemiparese
- Tetraparese (bein-, tribetont und komplett)
- spastische Diparese
- Tetraspastik mit Hemiparese
- Hypotoniesyndrom

Außerdem wurde evaluiert, ob ein Hyperexzitabilitätssyndrom bestand oder nicht. Dieses ist nach Prechtl eine Übererregbarkeit des Neugeborenen als Zeichen der Schädigung des Zentralnervensystems vor oder nach der Geburt. Die aus dem Schaden resultierende Anhebung der Vigilanz äußert sich demnach in Unruhe, Mangel an Schlaf, häufigem Schreien (mit Masseterklonus bei allg. Steigerung der Reflexe), Nystagmus (170).

- nein
- ja

2.3.3.9. Motorische und mentale Entwicklung

Im Rahmen der Nachuntersuchungen wird zu jedem Untersuchungszeitpunkt die motorische und mentale Entwicklung des Kindes beurteilt. Die Entwicklung wird durch klinische und neurologische Untersuchung und Beobachtung der Kinder bei Bewegung und Spiel eingeschätzt. Hierzu werden die Kriterien der „Meilen- oder Grenzsteine“ der Entwicklung verwendet.

Bei den Nachuntersuchungen der Patienten im Sozialpädiatrischen Zentrum wird in der Patientenakte angegeben, welchem Lebensalter (in Monaten) die Entwicklung des Kindes entspricht.

Ergänzend werden zur Beurteilung von Kindern bis zum 3.Lebensjahr eine Münchner Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (im Folgenden beschrieben) und von Kindern ab dem 3,6. Lebensjahr die Kaufmann-Assessment-Battery for Children (K-ABC) in Kombination mit dem Snijders-Oomen non-verbalem Intelligenztest (SON) durchgeführt.

Durch die Untersuchungen und die standardisierten Testungen wird im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln beurteilt welchem Lebensalter (in Monaten) die Entwicklung des Kindes entspricht. Das zu den entsprechenden Nachuntersuchungsterminen dokumentierte Entwicklungsalter wurde für jeden Patienten in die vorliegende Arbeit übernommen.

Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED)

Bei der Münchener funktionellen Entwicklungsdiagnostik handelt es sich um einen allgemeinen Entwicklungstest.

Der Test stützt sich auf das Prinzip der ethologischen Entwicklungsdiagnostik, im Rahmen derer über das Registrieren von Verhaltensweisen psychomotorische Funktionen beschrieben werden. Es werden dabei in der Entwicklungsdiagnostik gängige Funktionsbereiche überprüft.

Das Verfahren gliedert im MFED1 für das 1.Lebensjahr die Entwicklung des Säuglings in acht Funktionsbereiche auf, innerhalb derer die Testaufgaben nach dem Stufenleiterprinzip angeordnet sind:

- Körperdrehung und Kriechen (Krabbelalter),

- Sitzen (Sitzalter),
- Stehen und Gehen (Laufalter),
- Greifen und Handbeherrschung (Greifalter),
- Sinnesorgane und Spielverhalten (Perzeptionsalter),
- Sprachäußerungen (Sprechalter),
- Sprachverständnis (Sprachverständnisalter) und
- Sozialentwicklung (Sozialalter).

Die einzelnen Aufgaben stehen mit Entwicklungsaltern in Beziehung. Zu jedem Bereich wird jeweils ein spezifisches Entwicklungsalter (in Monaten) ermittelt.

Das Verfahren wird als Einzeluntersuchung durchgeführt. Es wird die Anwesenheit einer Bezugsperson des Säuglings, um diese gegebenenfalls in die Untersuchung einzubeziehen, empfohlen. Der Testeinstieg innerhalb der Stufenleitern ist prinzipiell in das Ermessen des Diagnostikers gestellt, nahe liegend ist dabei die Orientierung am Alter des Kindes, dabei sollen die ersten Aufgaben aber zumindest eine Monatsstufe unter dem chronologischen (bei Frühgeborenen korrigierten) Alter liegen. Es werden dann schrittweise die Aufgaben so lange weiter durchgeführt, bis keine Aufgaben der höheren Altersstufen mehr gelöst werden können. Die Aufgaben sind so formuliert, dass grundsätzlich eine zweikategorielle Notierung (gelöst bzw. nicht gelöst) erfolgen kann. Je nach Alter des Kindes, der Positionierung des Testeinstiegs und des Testverlaufs dauert der Test etwa 20 bis 40 Minuten.

Zu jedem Funktionsbereich wird entweder das entsprechende Entwicklungsalter ermittelt oder, bei „streuenden Leistungen“, innerhalb des betreffenden Funktionsbereichs der entsprechende Altersbereich gekennzeichnet, innerhalb dessen sich das Entwicklungsalter des Kindes bewegt. Im zweiten Fall werden die entsprechenden Bereiche von der Profildarstellung ausgespart. Ein bereichsspezifisches Entwicklungsalter kennzeichnet dabei den Zeitpunkt, zu dem 90% der von den Autoren untersuchten Kinder die zugeordnete Aufgabe erfüllt hatten („Mindestnorm“). Bleibt ein Kind in einem spezifischen Entwicklungsalter hinter dem errechneten chronologischen Alter zurück, wird dies als auffällig angesehen. Die Auswertung erfordert ungefähr fünf Minuten.

Als "Normen" wird lediglich die Reihenfolge der Aufgaben pro Altersgruppe angegeben. Die Daten haben sich grob an einer Auswahl von 85 somatisch und psychisch unauffällig befundenen Säuglingen und Kleinkindern orientiert, welche in den Jahren 1971 bis 1974 im Rahmen der Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie untersucht wurden (82, 83). Als Ergebnis erhält man bereichsspezifische Entwicklungsalter, die wiederum zu einem allgemeinen Entwicklungsalter zusammengefasst werden können.

Für alle Patienten des gewählten Kollektivs wurde aus dem Quotient von Lebensalter / Entwicklungsalter ein Entwicklungsquotient gebildet.

Entwicklungsquotient für motorische und geistige Entwicklung:

- $EQ (\%) = \text{Entwicklungsalter (Mo)} \times 100 / \text{Lebensalter (Mo)}$

Beim Lebensalter wurde bis einschließlich dem 30. Lebensmonat (T6) mit dem korrigierten Alter gerechnet.

Anhand des Entwicklungsquotienten wurden Kategorien gebildet, wobei:

- $EQ \geq 100\%$: unauffällig
- $EQ 99\%-67\%$: leichte Entwicklungsverzögerung (bis ein Drittel des Lebensalters)
- $EQ 67\%-50\%$: mäßige Entwicklungsverzögerung (zwischen einem Drittel bis der Hälfte des Lebensalters)
- EQ unter 50% : schwergradige Entwicklungsverzögerung (um mehr als die Hälfte des Lebensalters)

Der Grad der Entwicklungsverzögerung wurde jeweils für die psychomotorische und die mentale Entwicklung getrennt angegeben.

2.3.3.10. Sprachentwicklung

Ab dem Nachsorgeuntersuchungstermin um den 12. Lebensmonat (T3) wurde angegeben, ob die Sprache des Kindes altersgemäß entwickelt war oder nicht:

- Sprache altersgerecht
- Sprachentwicklungsverzögerung

Zu jedem Termin wurden außerdem somatische Diagnosen, sozialpsychologische Daten und Angaben zur Ernährung und zum Impfstatus festgehalten.

2.4. Fehlende Daten

Bei der Durchsicht der Akten wurde festgestellt, dass teilweise Angaben zu den oben genannten Merkmalen fehlten. Dies wurde bei der statistischen Auswertung in SPSS entsprechend berücksichtigt.

Wenn zu der motorischen, neurologischen, mentalen und sprachlichen Entwicklung und zum Sehen, Hören, Bronchialsystem, Anfallsleiden, Hydrozephalus keine auffällige Diagnose dokumentiert war, wurde davon ausgegangen, dass die Kinder in dem entsprechenden Merkmal unauffällig waren, bzw. die Entwicklung im altersentsprechenden Normbereich lag.

2.5. Statistische Verfahren und Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden aus den Krankenakten der Kinder entnommen. Die Daten wurden in einer selbst erstellten Excel-Datei je Patient dokumentiert.

Aus den klinischen Dokumentationen wurden oben beschriebene Kategorien gebildet. Anschließend wurden die Daten zur Auswertung in EXCEL (Microsoft Office 2000 Premium) und in das SPSS-Programm (SPSS, Chicago, Illinois), Version 11.5.1 für Windows importiert. Die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung der Graphiken wurde dann ebenfalls in SPSS durchgeführt.

2.5.1. Deskriptive Statistik

Bei den metrischen Merkmalen Geburtsgewicht, Gestationsalter, Kopfumfang bei Geburt, Körperlänge bei Geburt, 5-Min-Apgar, NS-Arterien-pH und CRIB-Score, Beatmungsdauer, CPAP-Dauer und Dauer des Sauerstoffbedarfs wurde der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung (SD) und die Spannweite (Minimum-Maximum) angegeben.

2.5.2. Univariate Analyse

Im Anschluss wurden

1. Neonatale Ausgangsparameter, pränatale Risiken und Daten des neonatalen Outcomes bei Ende des stationären Aufenthaltes im Perinatalzentrum und
2. die Outcome-Kriterien zum Nachuntersuchungstermin (T4)

der Patienten der beiden Zeiträume verglichen.

Anzahl und Verteilung der kategoriellen Merkmale auf Zeitraum 0 und Zeitraum 1 wurden mittels Kreuztabellen dargestellt und anhand der Chi-Quadrat-Statistik und dem exakten Test nach Fischer auf Unterschiede untersucht. Exakte Tests liefern bei kleinen Fallzahlen verlässlicher interpretierbare Resultate. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Metrische Merkmale wurden anhand des Mann-Whitney-U-Test für 2 unabhängige Stichproben auf Signifikanz überprüft. Signifikante p-Werte sind aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung explorativ zu betrachten und dienen zur Hypothesengenerierung.

2.5.3. Zusammenhangsanalyse

Um den Zusammenhang zwischen einer gewählten abhängigen Variablen und mehreren unabhängigen Variablen zu analysieren wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell berechnet. In diesem wurde als Zielparameter (abhängige Variable) die Variable unauffällig/auffällig in mindestens einem Merkmal zum Nachuntersuchungstermin (T4) gewählt.

In die logistische Regression einbezogene unabhängige Variablen sind diejenigen Merkmale, die laut Literatur und klinischer Einschätzung möglicherweise einen bedeutsamen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben können. Kategoriale Merkmale der Outcome-Kriterien wurden zur weiteren statistischen Auswertung mittels logistischer Regressionsanalyse in dichotome Variablen umcodiert (siehe Anhang Seite 158).

Diese Merkmale wurden je Patient so zusammengefasst, dass ein Patient als unauffällig galt, wenn er in allen diesen Merkmalen zum Nachuntersuchungstermin

unauffällig war. Auffällig bedeutet, wenn ein Patient in mindestens einem oder in mehreren der oben genannten Merkmale auffällig war.

Es wurden folgende erhobene Variablen als mögliche Einflussparameter auf das Outcome der Patienten angenommen und mittels der multiplen Regressionsanalyse hinsichtlich Zusammenhang überprüft:

Gestationsalter [w], Geburtsgewicht [g], Beatmungsdauer [d] , Zeitraum 0/ Zeitraum 1 , Therapieform, Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVL) Grad I oder II, IVL Grad III oder IV, Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) Frühgeborenenretinopathie (ROP) > Grad III+, Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).

Die Variablen Geburtsgewicht, Gestationsalter und Beatmungsdauer wurden zur Auswertung in gebräuchliche Klassen unterteilt (siehe Anhang Seite 159).

Das aus der logistischen Regressionsanalyse errechnete Odds Ratio ist Maß für das Risiko unter entsprechendem Einflussparameter auffällig zu sein.

2.5.4. Graphische Darstellungen

1. Kreuztabellen: in Kreuztabellen werden Häufigkeiten, Prozentsätze der Verteilung und Anzahl der Fälle sichtbar gemacht. Statistiken mit Zusammenhangsmaßen (in der vorliegenden Arbeit Exakter Test nach Fischer) wurden anhand von den Kreuztabellen berechnet.

2. Diagramme: Es wurden Kreisdiagramme und gestapelte Balkendiagramme zur Visualisierung der Anzahl und der Verteilung von Merkmalen auf unterschiedliche Kategorien erstellt. Histogramme stellen die Verteilung einer einzelnen numerischen Variable graphisch dar.

3. Box-Plot: das Box-Plot liefert eine komprimierte Darstellung der Verteilung einer Variablen. Die Box ist genau einen Quartilsabstand hoch und wird oben und unten durch das 75.- bzw. 25.-Perzentil begrenzt. Die mittleren 50% aller Messwerte liegen demnach im mittleren Bereich der Box, während die kleinsten und größten 25% jeweils unter bzw. über der Box liegen. Der Median wird durch einen Querstrich in der Box dargestellt. Werte, die mehr als den 1,5-fachen Quartilsabstand von der Box abweichen, sind Ausreißer und werden durch ein O gekennzeichnet. Werte, die mehr als 3 Quartilsabstände von der Box abweichen, werden durch ein * (Extremwerte)

gekennzeichnet. Ausreißer und Extremwerte sind mit der jeweiligen Fallnummer beschriftet.

2.5.5. Angaben von Zahlenwerten

Ausgewertete Zahlendaten werden wie folgt angegeben:

- Mittelwert (Median) \pm Standardabweichung (Minimum-Maximum)
- Anzahl (n) der Patienten des Zeitraumes und Prozentwerte (%) als Anteil von Patienten des Zeitraumes

2.6. Patientenkollektiv mit Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$

1. Ausführlich untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit das Patientenkollektiv mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{ g}$. Die Ergebnisse für das Patientenkollektiv mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{ g}$ sind im Folgenden dargestellt
2. Ergebnisse aller Nachuntersuchungstermine des Patientenkollektivs mit Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$ Alle Ergebnisse wurden auch zu den Nachuntersuchungsterminen Termin 1 bis Termin 7 berechnet. Diese liegen der Verfasserin dieser Arbeit vor und sind auf Anfrage einsehbar.
3. Patientenkollektiv mit Geburtsgewicht $\leq 1.500\text{g}$: Auch die Ergebnisse zu dem Patientenkollektiv mit Geburtsgewicht $\leq 1.500\text{g}$ sind bei Bedarf einsehbar.

3. Ergebnisse

Von den Patienten mit einem GG $\leq 1.000\text{g}$ erschienen 49 Patienten zu dem Nachuntersuchungstermin bei dem die Patienten im Mittel 18 Monate alt waren.

Über die Entwicklung der Patienten in diesem Alter lagen somit die Daten von 49 Patienten vor, die im Folgenden beschrieben werden. Die entsprechenden Kreuztabellen zu allen Ergebnissen (20 Seiten) liegen der Verfasserin der Arbeit vor und sind bei Interesse einsehbar.

3.1. Anzahl der untersuchten Patienten und Alter zu den Nachuntersuchungsterminen

Die folgenden Abbildungen zeigen die Anzahl und das Alter der 49 Patienten bei allen Nachsorgeuntersuchungsterminen.

Abbildung 3 a

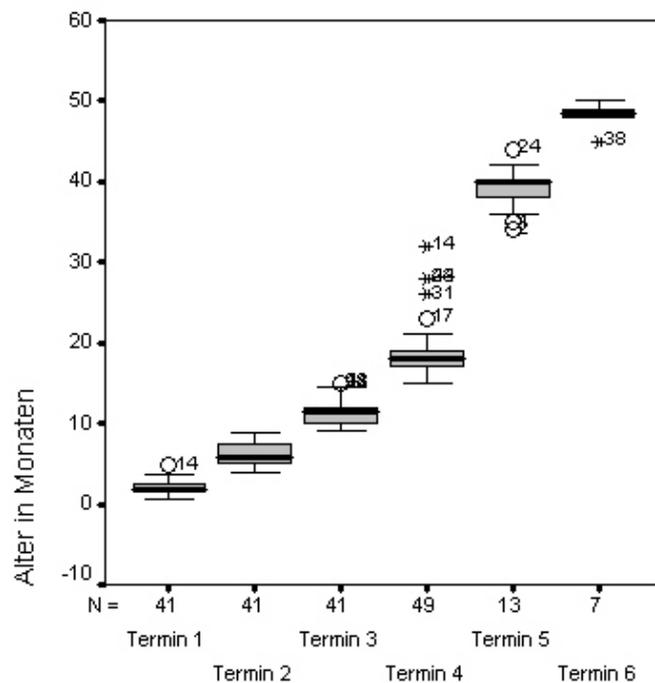


Abbildung 3 b

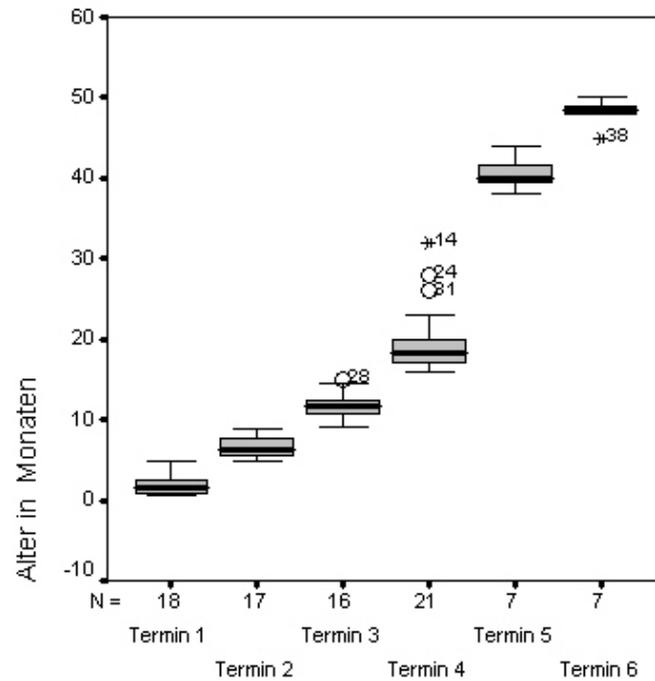
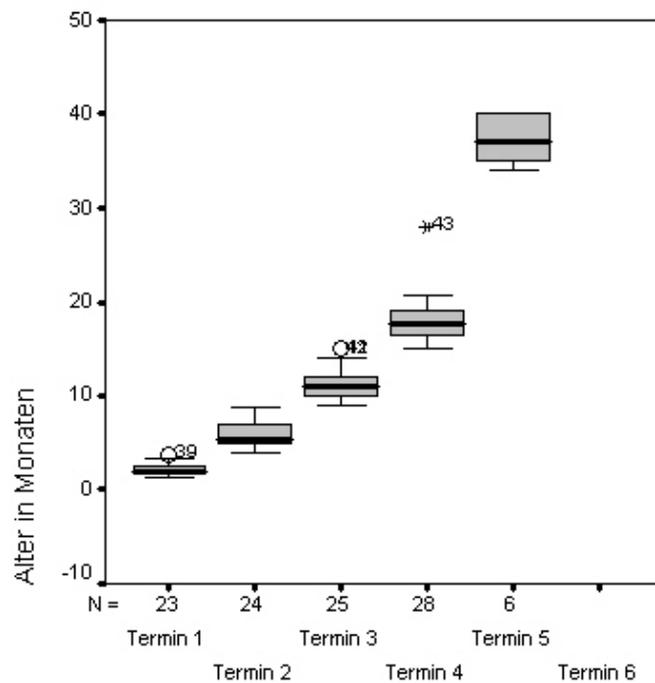


Abbildung 3 c



Abbildungen 3: Alter* der Patienten zu den Nachuntersuchungsterminen: a) Alle Patienten, die zu T4 nachuntersucht wurden, b) Patienten Zeitraum 0, c) Patienten Zeitraum 1

*Altersangaben bis einschließlich Termin 4 in Monaten um die Frühgeburtlichkeit korrigiert. Termin 5 und 6 in chronologischem Alter in Monaten.

Zur genaueren Analyse wurde der Termin (T4) gewählt, bei dem die Patienten im Mittel 18,73 (18) \pm 3,4 Monate alt waren. Der/die jüngste Patient/in dieses Untersuchungszeitpunktes war 15 Monate alt, der/die älteste war 32 Monate alt.

Von den 144 Patienten des Ursprungskollektivs konnten zum Nachuntersuchungstermin (T4) 83 Patienten untersucht werden, davon hatten 49 ein Geburtsgewicht \leq 1.000g.

Tabelle 1: Nachuntersuchungstermin T4: Anzahl und Alter der untersuchten Patienten

	Patientenkollektiv GG \leq 1.500g	Patientenkollektiv GG \leq 1.000g
n	83	49
fehlend	61	27
Alter [Mo]		
Mittelwert	19,09	18,73
Median	18,0	18,0
Standartabweichung	3,43	3,40
Minimum	14,75	15
Maximum	32	32

3.2. Neonatale Ausgangsparameter

3.2.1. Untersuchte Patientengruppen und Anzahl

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde aus zwei Behandlungszeiträumen rekrutiert. Dabei ist Zeitraum 0 definiert als derjenige Zeitraum zwischen einem Geburtstermin vom 1. Januar 2001 bis 15. November 2001. Diese Gruppe der Patienten, die in Zeitraum 0 therapiert und beobachtet wurden, stellt die historische Kontrollgruppe dar. Der Zeitraum 1 definiert sich als Zeitraum zwischen einem Geburtstermin vom 16. November 2001 bis zum 31. Dezember 2002.

Es waren 76 Patienten mit einem Geburtsgewicht \leq 1.000g, die nach der Geburt im Perinatalzentrum behandelt wurden und bis zum ausgerechneten Geburtstermin überlebten. Von diesem Ausgangskollektiv erschienen 15 Patienten niemals im SPZ der Universitätskinderklinik Köln und wurden zur Datenerhebung auch nicht erreicht. Von den 76 Patienten wurden zum Nachuntersuchungstermin (T4) 49 Patienten untersucht. Von den 49 Patienten wurden 21 (42,9%) in Zeitraum 0 behandelt und 28 Patienten (57,1%) in Zeitraum 1. Es handelt sich folglich um 21 Patienten aus der

historischen Kontrollgruppe und 28 Patienten aus dem Zeitraum nach Einführung der endotrachealen Surfactant-Gabe.

3.2.2. Geburtsort

Von den 49 Patienten wurden in Zeitraum 0 alle Patienten (n=21) im Kreißaal der Universitätsklinik Köln geboren.

In Zeitraum 1 wurden 27 Patienten in der Uniklinik Köln und 1 Patient (2% der Gesamtzahl) außerhalb der Universitätsklinik Köln geboren.

3.2.3. Geschlecht

In Zeitraum 0 waren 11 (52,4% des Zeitraumes) der Patienten weiblich und 10 (47,6% des Zeitraumes) der Patienten männlich.

In Zeitraum 1 waren 13 (46,4% des Zeitraumes) der Patienten weiblich und 15 (53,6% des Zeitraumes) der Patienten männlich.

Dies bedeutet, dass insgesamt 24 (49% der Gesamtzahl) der beobachteten Patienten weiblich waren und 25 (51% der Gesamtzahl) der Patienten männlichen Geschlechts waren.

3.2.4. Mehrlingsgeburt

In Zeitraum 0 waren 5 Kinder (23,8% des Zeitraumes) Zwillinge aus 4 Zwillingspaaren und ein Kind (4,8% des Zeitraumes) Drilling aus einer Drillingsgeburt.

In Zeitraum 1 waren 6 Kinder (21,4% des Zeitraumes) Zwillinge aus 4 Zwillingspaaren. Im Kollektiv diesen Zeitraums gab es kein Drillingskind.

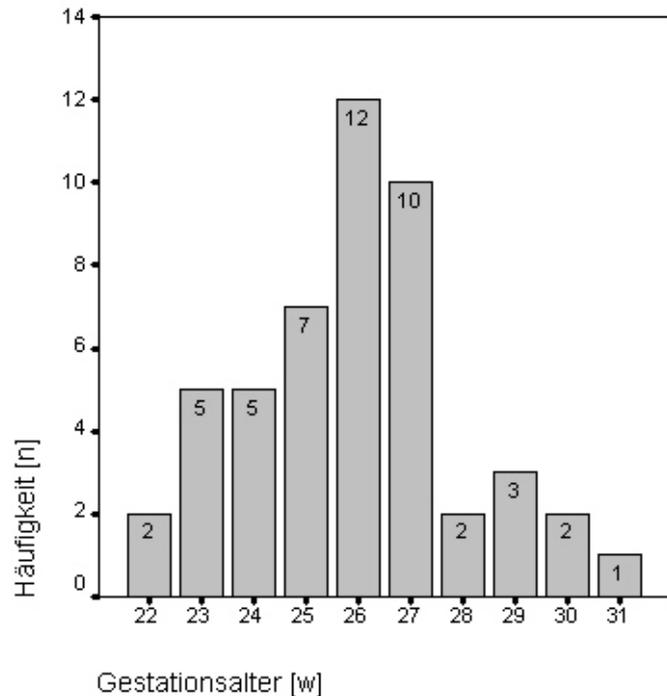
Die anderen Zwillinge und Drillingskinder waren entweder nicht ins Patientenkollektiv aufgenommen, da sie kurz nach der Geburt verstorben sind oder, da ihr Geburtsgewicht über 1.000g lag. Die Patienten wurden unabhängig von dem Merkmal Mehrlingsgeburt in die Auswertung einbezogen.

3.2.5. Gestationsalter

Das mittlere Gestationsalter der 49 Patienten bei Geburt war $25,9 (26) \pm 2,1$ Wochen. Der/die jüngste Patient/in wurde in der 22. Schwangerschaftswoche geboren. Der/die älteste/r Patient/in wurde in der 31. Schwangerschaftswoche geboren.

Die Verteilung des Gestationsalters auf die 49 Patienten ist in Abbildung 4 dargestellt.

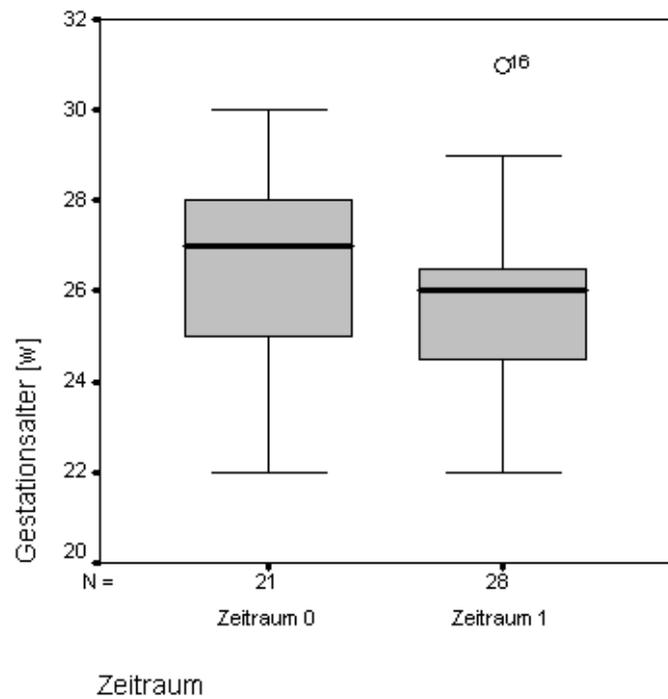
Abbildung 4: Häufigkeit [n] des Gestationsalters [w] bei Geburt (n=49)



Die Patienten aus Zeitraum 0 hatten bei Geburt ein mittleres Gestationsalter von $26,4 (27) \pm 2,3$ Wochen, wobei das Gestationsalter von der 22. bis zur 30. Schwangerschaftswoche reichte. Die Patienten aus Zeitraum 1 waren bei Geburt im Mittel $25,6 (26) \pm 1,1 (22-31)$ Wochen alt.

In Abbildung 5 ist das Gestationsalter der Patienten der beiden Zeiträume nebeneinander aufgetragen.

Abbildung 5: Gestationsalter [w] in Bezug auf Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n= 49)

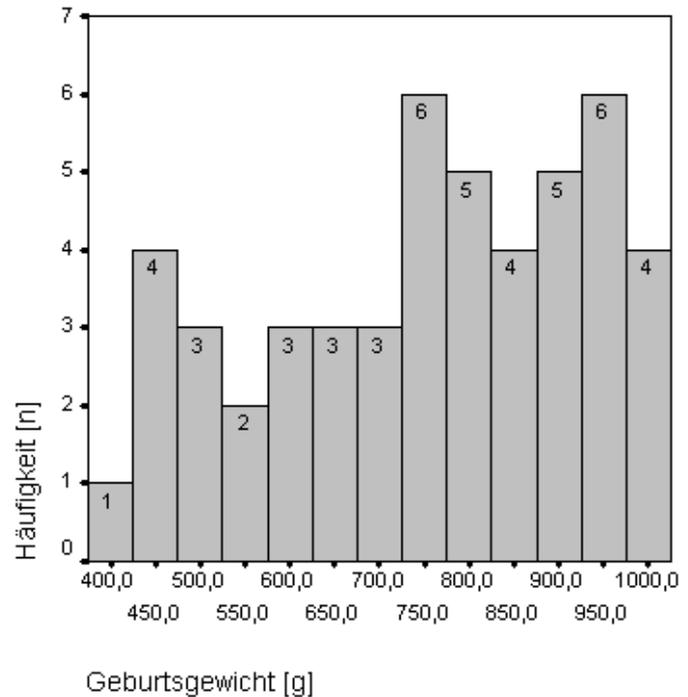


Die Patienten aus Zeitraum 1 waren bei Geburt im Mittel 0,81 Wochen, im Median 1 Woche jünger als Patienten aus Zeitraum 0.

3.2.6. Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht aller beobachteten Patienten (n=49) betrug 745,1 (790) \pm 176,5 Gramm. Das Geburtsgewicht reichte von einem Minimum von 390 Gramm bis zu einem Maximum von 1000 Gramm.

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung [n] des Geburtsgewichtes [g] (n=49)

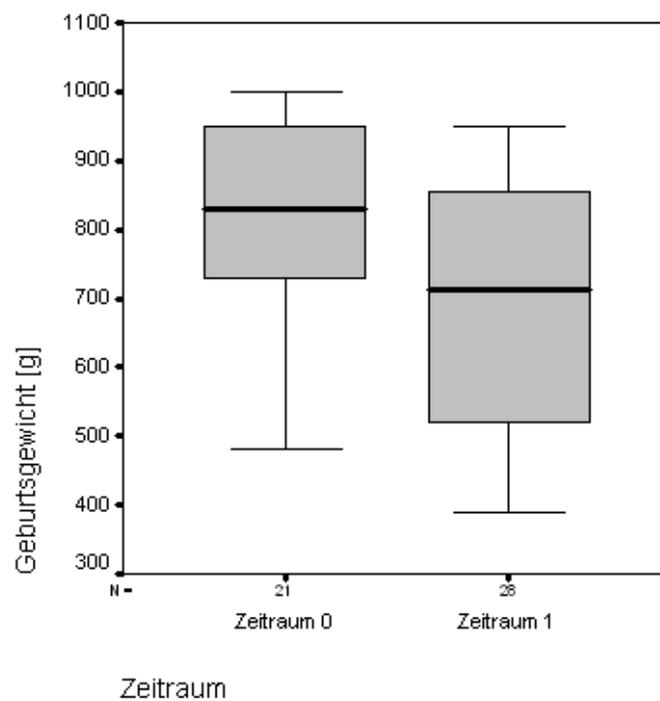


Patienten aus Zeitraum 0 hatten im Mittel ein Geburtsgewicht von 823,6 (830) \pm 139,6 Gramm. Dabei reichte es von 480 Gramm bis 1000 Gramm. Bei Patienten aus Zeitraum 1 betrug das Geburtsgewicht im Mittel 686,3 (713) \pm 180,4 Gramm. Dabei reichte es von 390 bis 950 Gramm.

In Zeitraum 1 hatten demzufolge die Patienten im Mittel ein um 137,4 Gramm niedrigeres Geburtsgewicht als Patienten aus Zeitraum 0. Den Median betrachtend unterschied sich das Geburtsgewicht um 117 Gramm.

In Abbildung 7 ist das Geburtsgewicht der Patienten der beiden Zeiträume nebeneinander aufgetragen.

**Abbildung 7: Geburtsgewicht [g]
in Bezug auf Zeitraum 0 und Zeitraum1
(n=49)**



3.2.6.1. Mangelgeboren/ Small for Gestational Age (SGA)

In Zeitraum 0 hatten 3 Kinder (14,3% des Zeitraumes) bei Geburt ein Gewicht, welches unter der 3. Perzentile der Normverteilung von Patienten Ihres Gestationsalters lag.

In Zeitraum 1 waren 11 Kinder (39,3% des Zeitraumes) bei Geburt „small for gestational age“. Insgesamt waren 28,6% der 49 Patienten SGA.

In Zeitraum 1 wurden also mehr Kinder behandelt, die mit Ihrem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile lagen, also bei Geburt dystroph waren. Abbildung 5 zeigt die Verteilung von „small for gestational age“ auf Patienten aus Zeitraum 0 und Patienten aus Zeitraum 1.

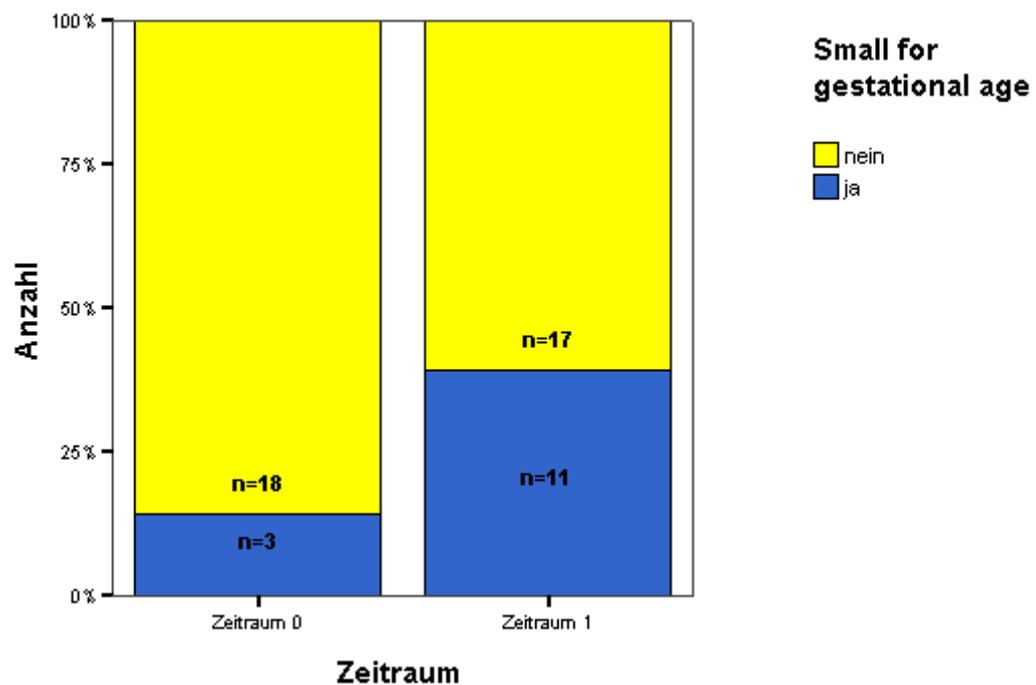


Abbildung 8: Verteilung von „Small for gestational age bei Geburt“ auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.2.7. Körperlänge bei Geburt

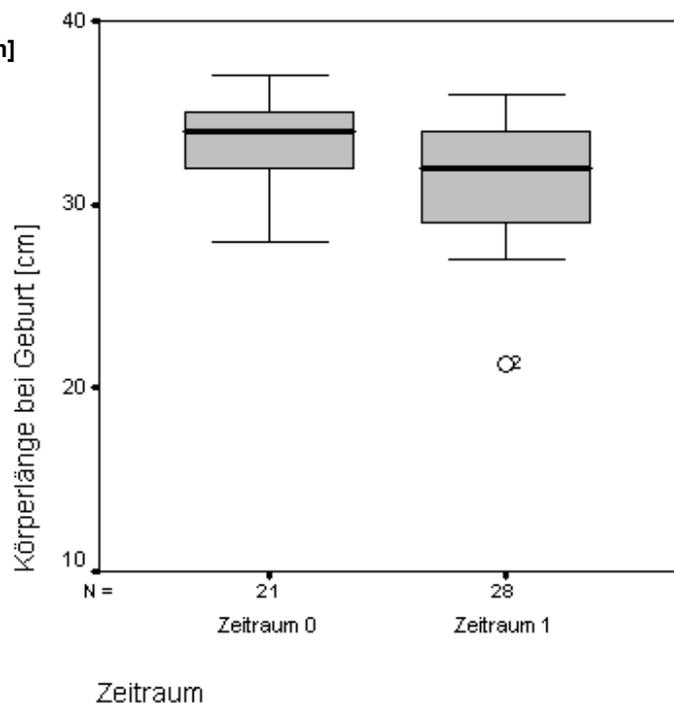
Die Patienten hatten im Mittel bei Geburt eine Körperlänge von 32,4 (33) \pm 3,1 cm. Dabei reichte die Körperlänge von 21,3 bis 37 cm.

Patienten in Zeitraum 0 hatten im Mittel bei Geburt eine Körperlänge von 33,5 (34) \pm 2,4 cm. Sie reichte von 28 bis 37 cm.

Patienten in Zeitraum 1 waren im Mittel bei Geburt 31,6 (32) \pm 3,3 cm lang. Die Körperlänge dieses Kollektivs reichte von 21,3 bis 36 cm. Die Körperlänge bei Geburt war bei Patienten aus Zeitraum 1 im Median um 2 cm kürzer als bei Patienten aus Zeitraum 0. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Körperlänge bei Geburt. ($p= 0,038$). In Ihrer Körperlänge unter der 3. Perzentile der Normverteilung der Gruppe von Patienten mit gleichem Gestationsalter waren aus Zeitraum 0 3 (14,3%) der Patienten und aus Zeitraum 1 6 (21,4%) der Patienten.

In Abbildung 9 ist die Körperlänge bei Geburt der Patienten aus Zeitraum 0 im Vergleich zu der Körperlänge der Patienten aus Zeitraum 1 abgebildet.

Abbildung 9: Körperlänge bei Geburt [cm] bei Patienten aus Zeitraum 0 und 1 (n=49)



3.2.8. Kopfumfang bei Geburt

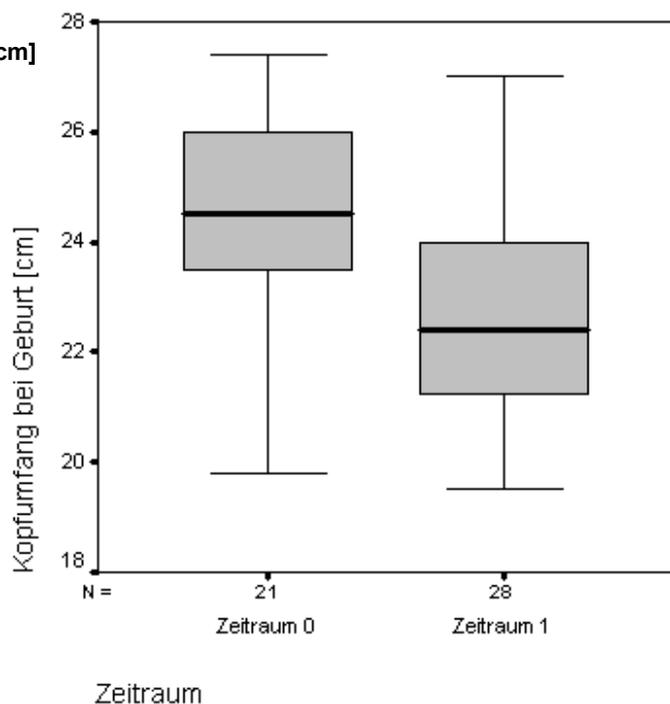
Die Patienten hatten im Mittel bei Geburt einen Kopfumfang von 23,4 (23,5) \pm 2 cm. Der Patient/die Patientin mit dem kleinsten Kopfumfang hatte einen Kopfumfang von 19,5 cm, der Patient/die Patientin mit dem größten Kopfumfang hatte einen Kopfumfang von 27,4 cm.

In Zeitraum 0 war der Kopfumfang der Patienten bei Geburt im Mittel 24,4 (24,5) \pm 1,9 cm. Er reichte von 19,8 bis 27,4 cm.

In Zeitraum 1 hatten die Patienten bei Geburt einen Kopfumfang von im Mittel 22,7 (22,4) \pm 1,9 cm. Er reichte von 19,5 bis 27 cm. Im Median unterschieden sich die Kopfumfänge der Patienten aus Zeitraum 0 und 1 folglich um 2,1 cm. Patienten aus Zeitraum 1 hatten bei Geburt einen signifikant ($p=0,003$) kleineren Kopfumfang im Vergleich zu Patienten aus Zeitraum 0. Mikrozephal (KU<3.Perzentile der Altersnorm) waren bei Geburt 1 (4,8%) der Patienten aus Zeitraum 0 und 8 (28,6%) der Patienten aus Zeitraum 1.

Aus Abbildung 10 ist der Kopfumfang bei Geburt der Patienten aus Zeitraum 0 und 1 ersichtlich.

Abbildung 10: Kopfumfang bei Geburt [cm] bei Patienten aus Zeitraum 0 und 1 (n=49)



3.2.9. 5-Minuten Apgar, NS-Arterien-pH und CRIB-Score

Patienten aus Zeitraum 0 hatten im Mittel einen 5-Min-Apgar von 7,81. Der mittlere Nabelschnur-Arterien-pH lag bei diesen Patienten bei 7,29. Der mittlere CRIB-Score war 4,63.

Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel einen 5-Minuten-Apgar von 7,14, einen Nabelschnur-Arterien-pH von 7,26 und einen CRIB-Score von 6,8. Abbildungen 11, 12 und 13 zeigen die Boxplots der Verteilung der Merkmale 5-Minuten-Apgar, NS-Arterien-pH und CRIB-Score der Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1.

Abbildung 11: 5-Min-Apgar bei Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

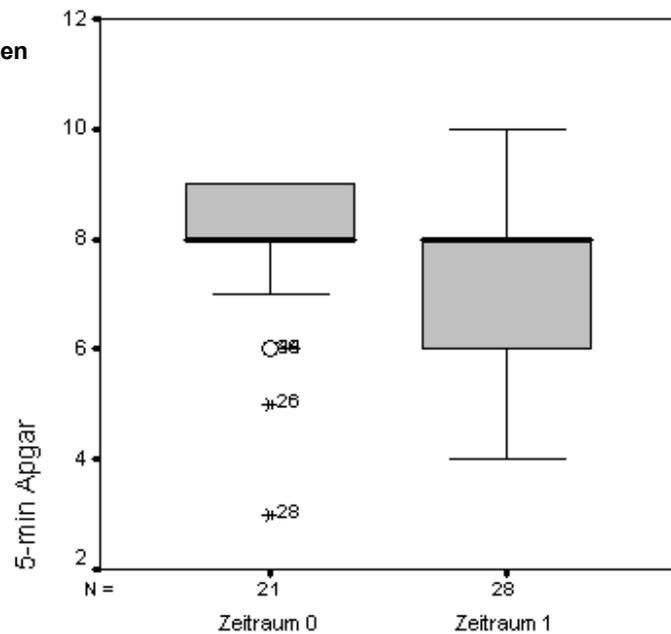


Abbildung 12: Nabelschnur-Arterien-pH-Wert bei Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=32, 17 fehlend)

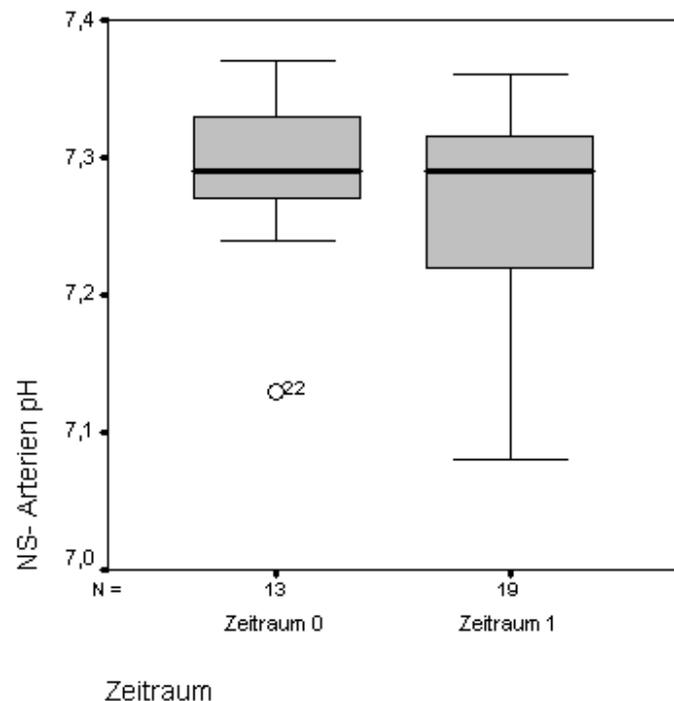
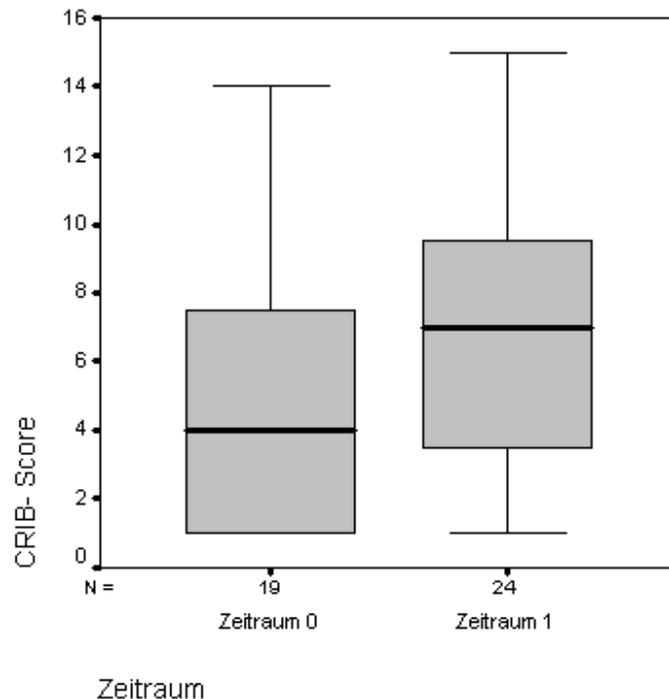


Abbildung 13: CRIB-Score der Patienten aus Zeitraum 0 und 1 (n=43, 6 fehlend)



Der 5-Min-Apgar und der NS-Arterien-pH der Patienten der beiden Zeiträume zeigten keinen bemerkenswerten Unterschied.

Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel einen höheren CRIB-Score als Patienten aus Zeitraum 0. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich für die Verteilung der Merkmale auf die Zeiträume kein signifikanter Unterschied.

3.2.10. Früher vorzeitiger Blasensprung (FvBS), feto-fetales-Transfusionssyndrom (ffTS) und Amnioninfektionssyndrom (AIS)

In Zeitraum 0 hatten die Mütter von 2 Patienten (9,5% des Zeitraumes) einen frühen vorzeitigen Blasensprung $\leq 23+0$ Schwangerschaftswoche.

In Zeitraum 1 wurde der frühe vorzeitige Blasensprung bei 4 (14,3% des Zeitraumes) der Mütter der Patienten diagnostiziert.

In Zeitraum 0 hatten 2 Patienten (9,5% des Zeitraumes), in Zeitraum 1 hatten 3 Patienten (10,7% des Zeitraumes) ein feto-fetales-Transfusionssyndrom.

In Zeitraum 0 hatten 7 Patienten (33,3% des Zeitraumes), in Zeitraum 1 hatten 6 Patienten (21,4% des Zeitraumes) ein Amnioninfektionssyndrom.

3.2.11. Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und Frühgeborenenretinopathie (ROP)

In Zeitraum 0 hatten 3 Patienten (14,3% des Zeitraumes), in Zeitraum 1 hatte 1 Patient (3,6% des Zeitraumes) eine intraventrikuläre Hirnblutung Grad I oder II.

In Zeitraum 0 hatten 4 Patienten (19,0% des Zeitraumes) eine intraventrikuläre Hirnblutung Grad III oder IV. In Zeitraum 1 wurde die IVH Grad III oder IV bei 1 Patienten (3,6% des Zeitraumes) diagnostiziert.

Keiner der Patienten aus dem Kollektiv, weder aus Zeitraum 0 noch aus Zeitraum 1 hatte eine periventrikuläre Leukomalazie.

In Zeitraum 0 wurde bei 2 Patienten (10% des Zeitraumes), in Zeitraum 1 keiner der Patienten des Kollektivs eine Frühgeborenenretinopathie Grad III plus oder höhergradig diagnostiziert.

3.2.12. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und sterile Darmperforation

In Zeitraum 0 hatte kein Patient eine nekrotisierende Enterokolitis.

In Zeitraum 1 hatten 2 Patienten (7,1% des Zeitraumes) eine NEC.

In Zeitraum 0 hatte kein Patient eine sterile Darmperforation. In Zeitraum 1 hatten 2 Patienten (7,1% des Zeitraumes) eine sterile Darmperforation.

3.2.13. Pulmonales interstitielles Emphysem (PiE), Pneumothorax und Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

In Zeitraum 0 hatte 1 Patient (4,8% des Zeitraumes) ein pulmonales interstitielles Emphysem. In Zeitraum 1 hatte kein Patient ein PiE.

In Zeitraum 0 und Zeitraum 1 hatten jeweils 2 Patienten einen Pneumothorax. In Zeitraum 0 machte dies 9,5% der Patienten aus, in Zeitraum 1 7,1% der Patienten des Zeitraumes.

In Zeitraum 0 hatten 3 Patienten (14,3% des Zeitraumes) eine Bronchopulmonale Dysplasie. In Zeitraum 1 hatten 3 Patienten (10,7% des Zeitraumes) eine Bronchopulmonale Dysplasie.

3.2.14. Persistierender Ductus arteriosus botalli (PDA)

In Zeitraum 0 hatten 17 (81%) der Patienten einen persistierenden Ductus arteriosus botalli. In Zeitraum 1 hatten 25 (89,3%) der Patienten einen PDA.

3.2.15. Neonatale Ausgangsparameter zu T4 nicht untersuchter Patienten

Für die Ausgangsparameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, Apgar, CRIB-Score und Nabelschnurarterien- pH zeigte sich zwischen den Patienten, die nachuntersucht wurden und denen, die zum gewählten Zeitpunkt nicht erschienen sind (n=42, davon 15 niemals im SPZ der Universitätskinderklinik Köln untersucht und 27 Patienten zu einem anderen Termin, aber nicht zu T4 untersucht) kein signifikanter Unterschied.

Auch in den Häufigkeiten der Parameter Geburtsort, Geschlecht, SGA, Lungenreifungsbehandlung, FvBS, fTS, AIS, IVH °I od.°II und IVH °III od.°IV, PVL, ROP \geq Grad III+, BPD, NEC, OGIB, Sterile DP, MI, PDA, Pneu, PiE zeigten die Patienten, die zu T4 nicht untersucht wurden eine ähnliche Verteilung.

3.3. Therapieform

Abbildungen 14 a, b und c zeigen die Häufigkeitsverteilung der 5 Therapieformen auf das Patientenkollektiv.

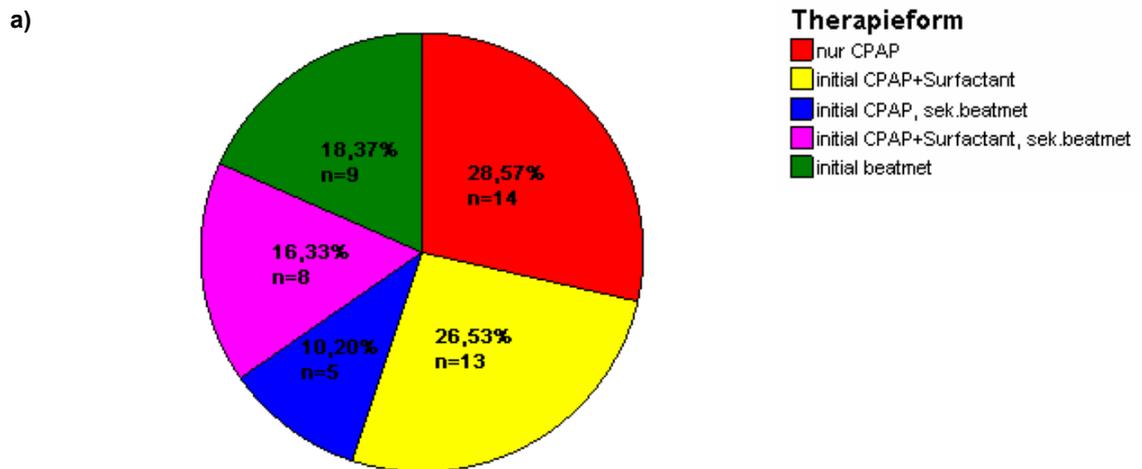
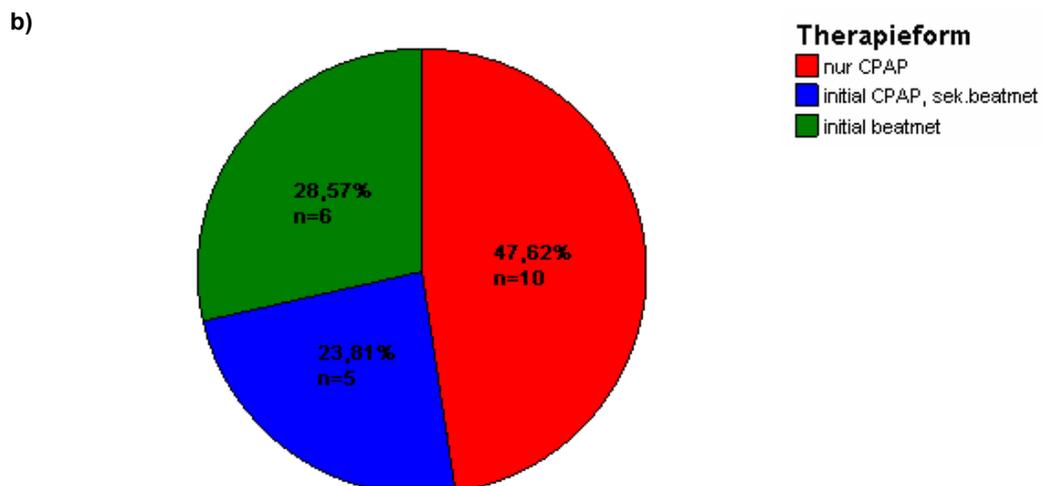


Abbildung 14: Häufigkeiten [n] und Verteilung (%) der Therapieformen auf das Patientenkollektiv
a) Gesamtkollektiv (n=49)



Bei Patienten der historischen Kontrollgruppe (Zeitraum 0) wurden 3 verschiedene Therapieformen angewandt. Der größte Teil der Patienten wurde mit nCPAP beatmet. 5 der Patienten (23,81%) dieser Gruppe erhielten initial CPAP, wurden jedoch sekundär beatmet. 6 (28,57%) der Patienten dieser Gruppe wurden initial maschinell beatmet.

c)

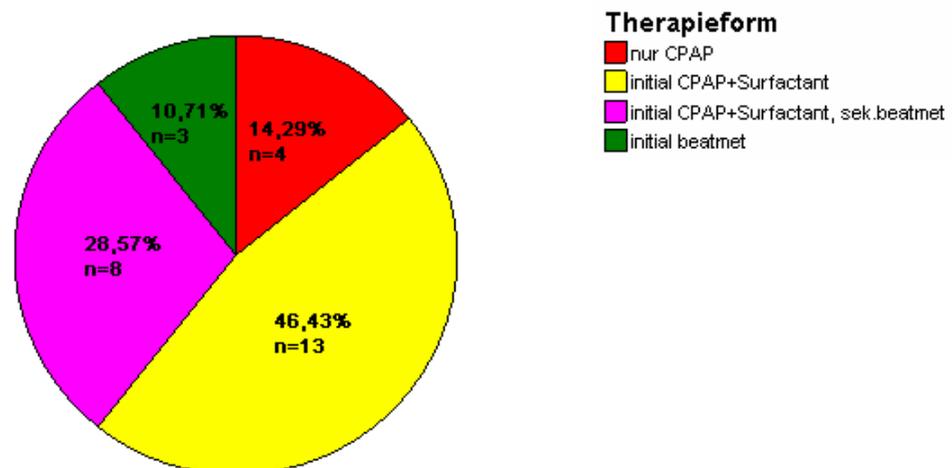


Abbildung 14: Häufigkeiten [n] und Verteilung (%) der Therapieformen auf das Patientenkollektiv
 b) Zeitraum 0 (n=21)
 c) Zeitraum 1 (n=28)

In Zeitraum 1 wurden bei den Patienten vier verschiedene Therapieformen angewandt. In dieser Beobachtungseinheit erhielten weniger Patienten (n=4, 14,29%) nur nCPAP. Die größte Anzahl dieser Gruppe (n=13, 46,43%) erhielt initial CPAP und durch das bei dieser Beobachtungseinheit eingeführte Verfahren der endotrachealen Surfactantapplikation zusätzlich Surfactant-Faktor. 8 (28,57%) der Patienten erhielten initial nCPAP und zusätzlich Surfactant-Faktor, wurden dann sekundär beatmet. 3 (10,71%) der Patienten wurde initial beatmet.

Im exakten Test nach Fischer errechnete sich ein p-Wert von $<0,001$. Damit liegt ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Therapieformen zwischen Zeitraum 0 und Zeitraum 1 vor.

3.3.1. Beatmungsdauer, CPAP-Dauer und Dauer des Sauerstoff-Bedarfs

In Zeitraum 0 wurden die Patienten im Mittel $5,9 (1) \pm 8,8$ (minimal 0 und maximal 29) Tage beatmet. In Zeitraum 1 wurden die Patienten im Mittel $6,3 (4) \pm 9,4$ (minimal 0 maximal 41) Tage beatmet.

In Zeitraum 0 erhielten die Patienten im Mittel $19,2 (21) \pm 14,3$ (1,0-45,0) Tage CPAP. In Zeitraum 1 erhielten sie $28,1 (32) \pm 13,8$ (1-49) Tage lang CPAP.

In Zeitraum 0 hatten die Patienten im Mittel einen Sauerstoffbedarf von $35,8 (24) \pm 34,6$ (1-113) Tagen. In Zeitraum 1 war der mittlere Sauerstoffbedarf $47,0 (49,5) \pm 29,0$ (0-126) Tage lang.

Beatmungsdauer und CPAP Dauer zeigten zwischen Zeitraum 0 und Zeitraum 1 einen signifikanten Unterschied, wohingegen der Unterschied in der Dauer des Sauerstoffbedarfs nicht signifikant war.

Abbildungen 15, 16 und 17 zeigen die Verteilung von Beatmungsdauer, CPAP-Dauer und Dauer des Sauerstoffbedarfs auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1.

Abbildung 15: Beatmungsdauer [d] der Patienten in Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

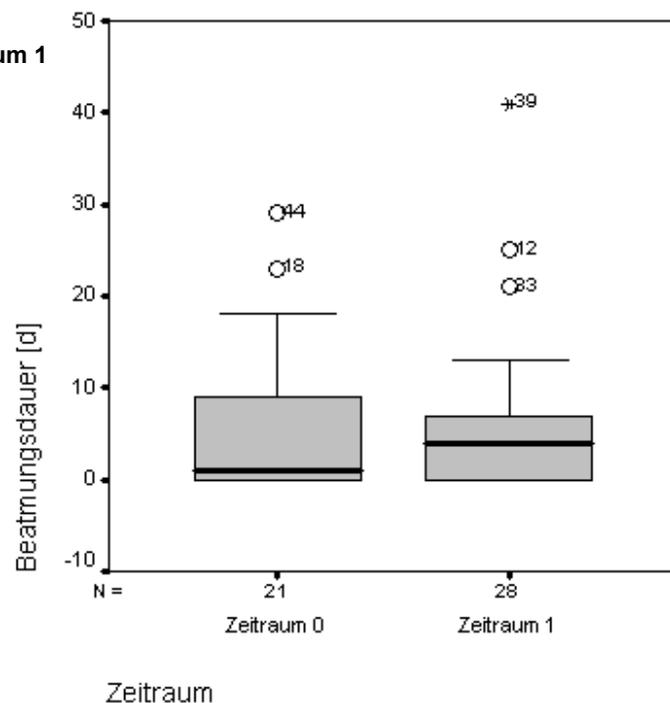


Abbildung 16: CPAP-Dauer [d] der Patienten in Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

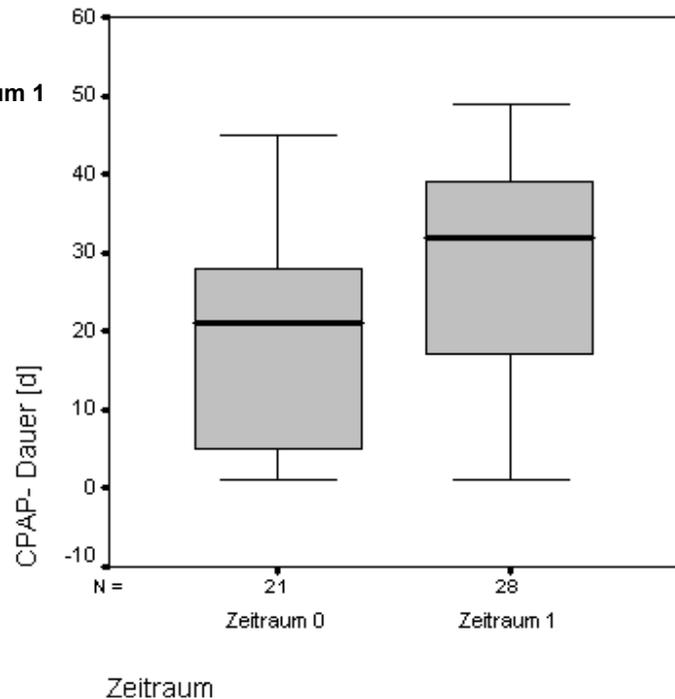
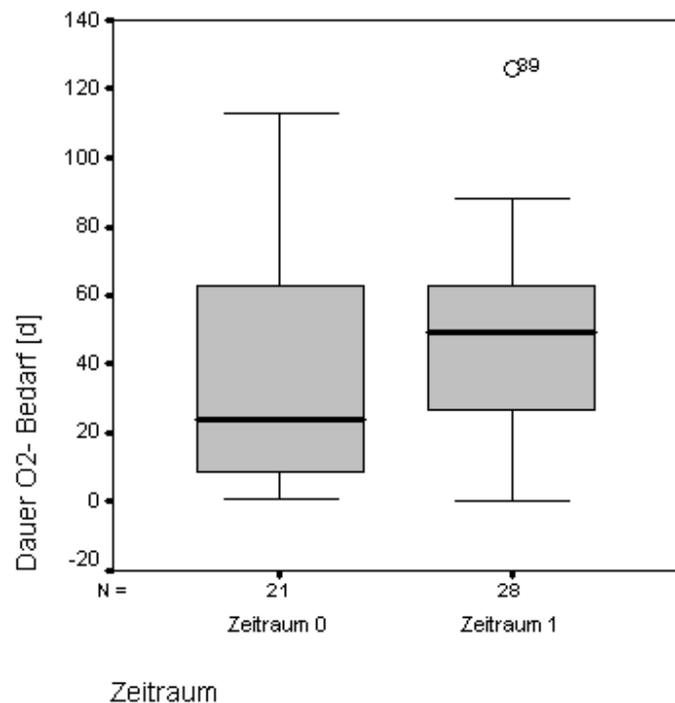


Abbildung 17: Dauer des Sauerstoff-Bedarfs [d] der Patienten in Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)



Die deskriptive Statistik zu den Merkmalen Beatmungsdauer, CPAP-Dauer, Dauer des O₂-Bedarfs, Alter bei letzter O₂-Substitution, Lebensalter bei erster Surfactant-Applikation, Anzahl und kumulative Dosis der Surfactant-Gaben und ist im Anhang Seite 155 tabellarisch abgebildet.

3.3.2. Lungenreifungsbehandlung und postnatale Steroidtherapie

In Zeitraum 0 wurde bei 5 Patienten (23,8% des Zeitraumes) keine Lungenreifungsbehandlung durchgeführt. Bei 4 Patienten (19% des Zeitraumes) wurde die Lungenreifungsbehandlung begonnen. Bei 12 Patienten (57,1%) des Zeitraumes) wurde eine vollständige Lungenreifungsbehandlung durchgeführt.

In Zeitraum 1 erhielten 4 Patienten (14,3% des Zeitraumes) keine Lungenreifungstherapie. Bei 4 Patienten (14,3% des Zeitraumes) wurde die Therapie begonnen und bei 20 Patienten (71,4% des Zeitraumes) wurde eine vollständige Lungereifungstherapie durchgeführt.

Postnatal erhielten 8 Patienten (38,1% des Zeitraumes) in Zeitraum 0 und 5 Patienten (17,9% des Zeitraumes) in Zeitraum 1 systemische Steroide.

Folgende Tabellen 2, 3, 4 und 5 zeigen zusammenfassend Ausgangsparameter bei Geburt, pränatale Risikofaktoren und neonatale Outcomeparameter der Patienten zum Ende des stationären Aufenthaltes.

Diese Merkmale stellen Prognosefaktoren für die Entwicklung der Patienten dar.

Tabelle 2: Deskriptive Statistiken neonataler Ausgangsparameter der Patienten in Zeitraum 0 und in Zeitraum 1: Geburtsgewicht, Gestationsalter, Körperlänge und Kopfumfang

n=49	Zeitraum 0	Zeitraum 1	Insgesamt	p-Wert aus Mann-Whitney-U-Test	Signifikant, wenn $p < 0,05$
Geburtsgewicht [g]				0,010	Signifikant
Mittelwert	823,62	686,25	745,12		
n	21	28	49		
Standardabweichung	139,553	180,442	176,485		
Median	830	713	790		
Minimum	480	390	390		
Maximum	1000	950	1000		
Spannweite	520	650	610		
Gestationsalter [w]				0,116	n.s.
Mittelwert	26,38	25,57	25,92		
n	21	28	49		
Standardabweichung	2,269	1,874	2,070		
Median	27	26,00	26,00		
Minimum	22	22	22		
Maximum	30	31	31		
Spannweite	8	9	9		
Körperlänge bei Geburt [cm]				0,038	Signifikant
Mittelwert	33,52	31,58	32,41		
n	21	28	49		
Standardabweichung	2,4	3,34	3,099		
Median	34	32	33		
Minimum	28	21,3	21,3		
Maximum	37	36	37		
Spannweite	9	14,7	15,7		
Kopfumfang bei Geburt [cm]				0,003	Signifikant
Mittelwert	24,38	22,71	23,43		
n	21	28	49		
Standardabweichung	1,86	1,86	2,023		
Median	24,5	22,4	23,5		
Minimum	19,8	19,5	19,5		
Maximum	27,4	27	27,4		
Spannweite	7,6	7,5	7,9		

Tabelle 3: Deskriptive Statistiken neonataler Ausgangparameter der Patienten in Zeitraum 0 und in Zeitraum 1: 5-min-Apgar, NS-Arterien-pH und CRIB-Score

	Zeitraum 0	Zeitraum 1	Insgesamt	p-Wert aus Mann-Whitney U-Test	Signifikant, wenn $p < 0,05$
5-Min-Apgar				0,098	n.s.
Mittelwert	7,8	7,1	7,4		
n	21	28	49		
Standardabweichung	1,6	1,7	1,7		
Median	8	8	8		
Minimum	3	4	3		
Maximum	9	10	10		
Spannweite	6	6	7		
NS-Arterien-pH				0,327	n.s.
Mittelwert	7,29	7,26	7,27		
n	13 (8 fehlend)	19 (9 fehlend)	32		
Standardabweichung	0,06	0,07	0,07		
Median	7,29	7,29	7,29		
Minimum	7,13	7,08	7,08		
Maximum	7,37	7,36	7,37		
Spannweite	0,24	0,28	0,29		
CRIB-Score				0,097	n.s.
Mittelwert	4,63	6,83	5,86		
n	19 (2 fehlend)	24 (4 fehlend)	43		
Standardabweichung	3,73	4,29	4,16		
Median	4	7	5		
Minimum	1	1	1		
Maximum	14	15	15		
Spannweite	13	14	14		

Tabelle 4: Verteilung neonataler Ausgangparameter der Patienten in Zeitraum 0 und in Zeitraum 1

n= 49	Zeitraum 0 (n=21) n/% des Zeitraumes	Zeitraum 1 (n= 28) n/% des Zeitraumes	fehlend	p-Wert aus exaktem Test nach Fischer	Signifikant, wenn $p < 0,05$
Geburtsort			0	>0,999	n.s.
inborn	21 (100%)	27 (96,4%)			
outborn	0 (0%)	1 (3,6%)			
Geschlecht			0	0,776	n.s.
weiblich	11 (52,4%)	13 (46,4%)			
männlich	10 (47,6%)	15 (53,6%)			
Mehrlingsgeburt			0	0,713	n.s.
Zwilling	5 (23,8%)	6 (21,4%)			
Drilling	1 (4,8%)	0 (0%)			
SGA (GG <3.P.)	3 (14,3%)	11 (39,3%)	0	0,066	n.s.
Körperlänge bei Geburt <3.P.	3 (14,3%)	6 (21,4%)	0	0,714	n.s.
Mikrozephal (KU <3.P)	1 (4,8%)	8 (28,6%)	0	0,059	n.s.
Lungenreifungsbehandlung			0	0,583	n.s.
keine	5 (28,3%)	4 (14,3%)			
begonnen	4 (19%)	4 (14,3%)			
vollständig	12 (57,1%)	20 (71,4%)			

Tabelle 5: Verteilung pränataler Risikofaktoren und neonataler Outcomeparameter bei Ende des stationären Aufenthaltes der Patienten in Zeitraum 0 und in Zeitraum 1

n= 49	Zeitraum 0 (n=21) n/% des Zeitraumes	Zeitraum 1 (n= 28) n/ % des Zeitraumes	fehlend	p-Wert aus exaktem Test nach Fischer	Signifikant, wenn p<0,05
FvBS*	2 (9,5%)	4 (14,3%)	0	0,688	n.s.
ff TS**	2 (9,5%)	3 (10,7%)	0	>0,999	n.s.
AIS***	7 (33,3%)	6 (21,4%)	0	0,514	n.s.
IVH °I od.°II	3 (14,3%)	1 (3,6%)	0	0,301	n.s.
IVH °III od.°IV	4 (19%)	1 (3,6%)	0	0,150	n.s.
PVL	0	0	0	-	-
ROP >/=III+	2 (10%)	0	1	0,168	n.s.
BPD	3 (14,3%)	3 (10,7%)	0	>0,999	n.s.
NEC	0	2 (7,1%)	0	0,500	n.s.
OGIB	0	0	0	-	-
Sterile DP	0	2 (7,1%)	0	0,500	n.s.
MI	0	0	0	-	-
PDA	17 (81%)	25 (89,3%)	0	0,443	n.s.
PiE	1 (4,8%)	0	0	0,429	n.s.
Pneu	2 (9,5%)	2 (7,1%)	0	>0,999	n.s.
Postnat. syst.St.Th	8 (38,1%)	5 (17,9%)	0	0,190	n.s.

1. Das mittlere Geburtsgewicht der Patienten aus Zeitraum 0 betrug 823, 62 g. Das mittlere Geburtsgewicht der Patienten aus Zeitraum 1 betrug 686,25 g und war damit im Mittel 137,37 Gramm niedriger als bei Patienten aus Zeitraum 0. Im Median unterschied sich das Geburtsgewicht um 117 Gramm. Der Unterschied im mittleren Geburtsgewicht war in Zeitraum 1 signifikant niedriger im Vergleich zum Geburtsgewicht der Patienten aus Zeitraum 0.
2. Patienten aus Zeitraum 1 hatten eine signifikant kürzere Körperlänge und einen signifikant kleineren Kopfumfang als Patienten aus Zeitraum 0. Der Unterschied im Anteil der Patienten mit einer Körperlänge unter der 3. Perzentile und der Anteil der Patienten mit einem Kopfumfang unter der 3. Perzentile war jedoch nicht signifikant.
3. Die anderen neonatalen Ausgangsparameter, pränatale Risikofaktoren und Kriterien des neonatalen Outcomes bei Ende des stationären Aufenthaltes wiesen in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

3.4. Outcome zum Nachuntersuchungstermin

Im folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt, die die retrospektive Datenanalyse der Patienten ergab, die zum gewählten Nachuntersuchungstermin (Mittleres Alter von 18 Monaten) erhoben wurden.

3.4.1 Anzahl, Untersucher, standardisierte Diagnostik

Zum Nachuntersuchungstermin erschienen 49 Patienten des gewählten Kollektivs.

Davon waren 21 Patienten aus dem Zeitraum 0 und 28 Patienten aus Zeitraum 1.

Von den Patienten wurden 3 (6,1% des Kollektivs) von einem externen Arzt nachuntersucht. Diese 3 Patienten wurden alle ehemals in Zeitraum 0 behandelt.

Bei 11 Patienten aus Zeitraum 0 und bei 12 Patienten aus Zeitraum 1 wurde eine Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED) durchgeführt. Somit stammen die Angaben zur Entwicklung bei insgesamt 23 Patienten des Kollektivs aus den Befunden, die zusätzlich zur klinischen Nachsorgeuntersuchung durch die Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik erhoben wurden.

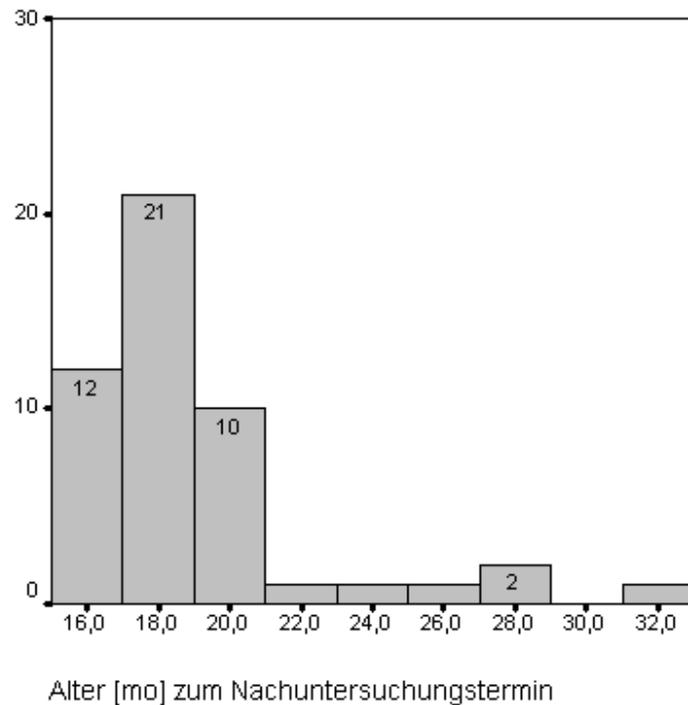
Bei einer Patientin aus Zeitraum 0 wurden zur Entwicklungsdiagnostik die Denver Skalen verwendet. Diese Entwicklungsdiagnostik fand nicht am Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln, sondern bei einem externen Arzt statt.

Insgesamt wurde bei 24 (48,98%) der 49 Patienten eine Diagnostik mittels standardisiertem Entwicklungstest durchgeführt.

3.4.2. Alter

Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten im Mittel $18,73 (18) \pm 3,4$ Monate alt. Der/die jüngste Patient/in war 15 Monate, der/die älteste 32 Monate alt.

Abbildung 18: Häufigkeit [n] des korrigierten Alters [Mo] der Patienten bei Nachuntersuchungstermin (n=49)



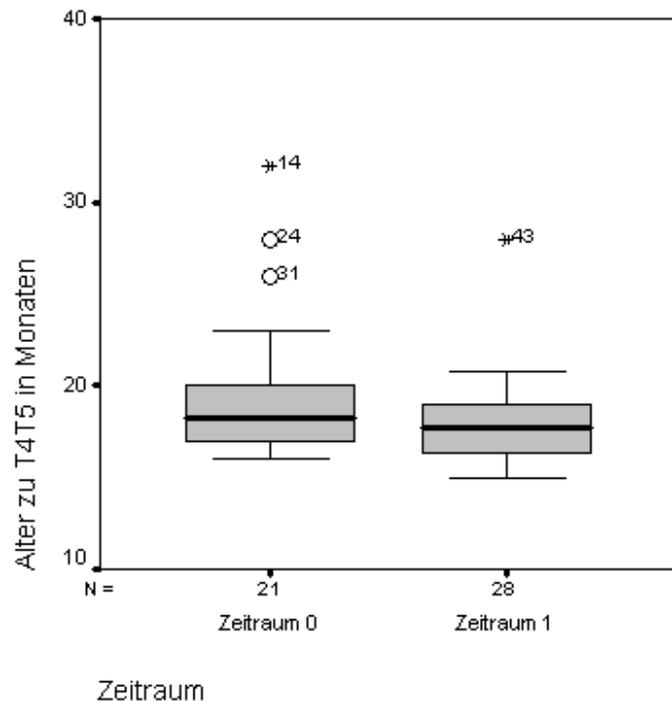
Patienten aus Zeitraum 0 waren beim Nachuntersuchungstermin im Mittel $19,61 (18,25) \pm 4,3 (16-32)$ Monate alt.

Patienten aus Zeitraum 1 waren im Mittel $18,07 (17,75) \pm 2,5 (15-28)$ Monate alt. Das bedeutet, dass die Patienten aus Beobachtungszeitraum 0 im Mittel zum Untersuchungstermin älter waren.

Bei den Nachuntersuchungsterminen wurde die Entwicklung jedes einzelnen Patienten anhand der Normverteilung der Entwicklung von Patienten im selben Alter bewertet.

Abbildung 19 zeigt das Alter der Patienten aus Zeitraum 0 und aus Zeitraum 1 zum Nachuntersuchungstermin.

Abbildung 19: korrigiertes Alter [Mo] bei Nachuntersuchungstermin der Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)



3.4.3. Somatische Entwicklung

3.4.3.1. Körpergewicht

Aus Zeitraum 0 hatten 10 (47,6%) der Patienten ein altersentsprechendes oder über Ihrer Altersnorm liegendes Körpergewicht. 4 (19%) Patienten hatten ein Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile der Normverteilung. 7 (33,3%) der Patienten hatten ein Körpergewicht unter der 3. Perzentile der Altersnorm und waren somit definitionsgemäß untergewichtig.

In Zeitraum 1 zeigten 13 (46,4%) der Patienten ein normales Körpergewicht. 3 (10,7%) der Patienten hatten ein Gewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile. 12 (42,9%) der Patienten hatten ein Körpergewicht unter der 3. Perzentile und waren somit untergewichtig.

Knapp die Hälfte der Patienten aus beiden Beobachtungszeiträumen waren also in Ihrem Körpergewicht der Altersnorm entsprechend entwickelt. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten aus Beobachtungszeitraum 1 waren untergewichtig.

Von diesen 12 Patienten hatten 8 Patienten bei Geburt bereits ein unter der Norm des Gestationsalter liegendes Gewicht, waren also „small for gestational age“. 3 der Patienten aus Beobachtungszeitraum 1, die bei Geburt SGA-Frühgeborene waren, waren in Ihrem Körpergewicht zum Nachuntersuchungstermin altersentsprechend entwickelt.

Von den 14 bei Geburt SGA-Patienten waren 12 zum Nachuntersuchungstermin in mindestens einem der untersuchten Outcome-Merkmale auffällig. Von diesen 12 wurden 3 in Zeitraum 0 und 9 in Zeitraum 1 behandelt.

2 der ehemals SGA-Patienten waren zum Nachuntersuchungstermin in allen Merkmalen unauffällig bzw. altersentsprechend entwickelt. Diese beiden Patienten wurden in Zeitraum 1 behandelt.

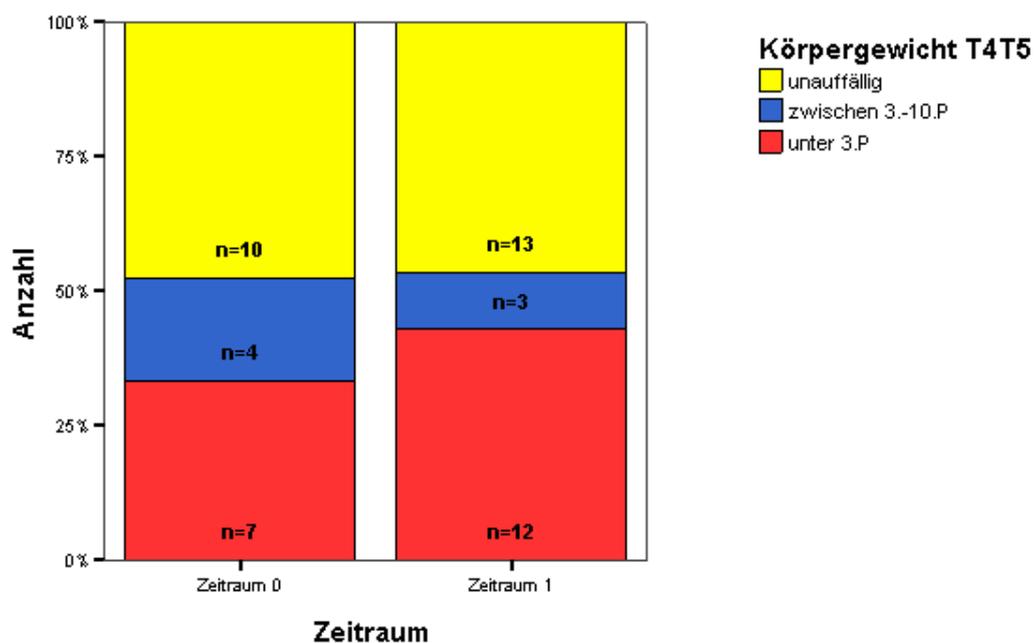


Abbildung 20: Verteilung des Merkmals Körpergewicht bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.3.2. Körperlänge

Aus Zeitraum 0 waren 15 (71,4%) der Patienten unauffällig hinsichtlich Ihres Längenwachstums. 4 (19%) der Patienten lagen mit Ihrem Längenwachstum zwischen der 3. und 10. Perzentile. 2 (9,5%) hatten ein Längenwachstum unter der 3. Perzentile und waren somit minderwüchsig.

Aus Zeitraum 1 waren 16 (57,1%) hinsichtlich diesen Merkmals unauffällig. 7 (25%) hatten eine Länge zwischen der 3. und 10. Perzentile. 5 (17,9%) waren minderwüchsig. Über die Hälfte der Patienten in beiden Zeiträumen hat sich also im Längenwachstum altersentsprechend entwickelt.

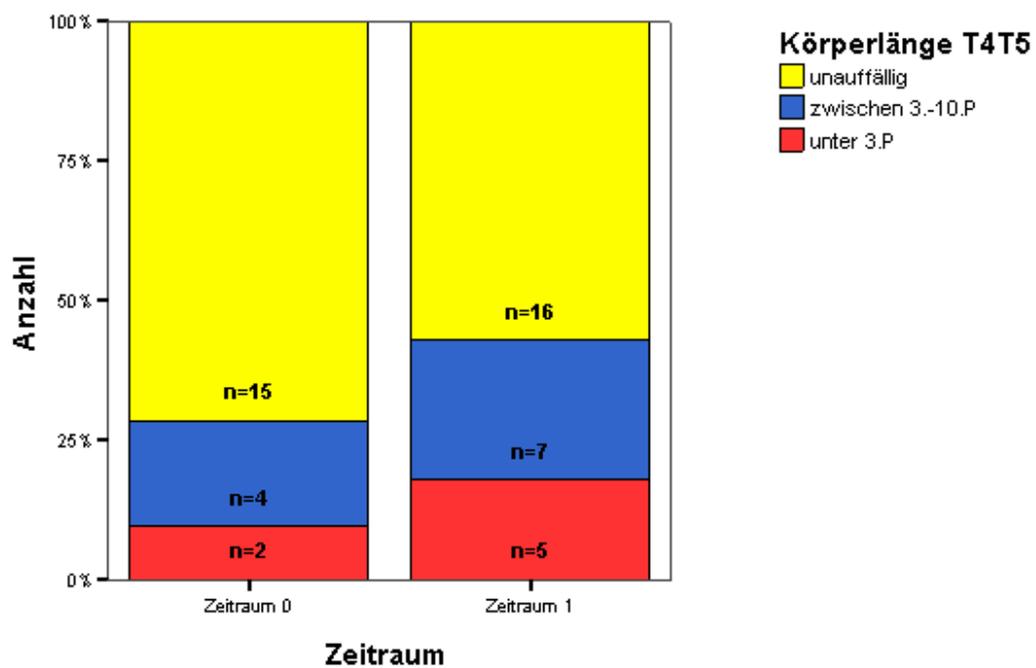


Abbildung 21: Verteilung des Merkmals Körperlänge bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.3.3. Kopfumfang

Aus Zeitraum 0 waren 16 (76,2%) der Patienten unauffällig hinsichtlich Ihres Kopfumfanges. 1 (4,8%) Patient hatte einen Kopfumfang zwischen der 3. und 10. Perzentile. 4 (19%) der Patienten zeigten einen Kopfumfang unter der 3. Perzentile, waren also mikrozephal.

Aus Zeitraum 1 waren 13 (46,4%) der Patienten hinsichtlich diesen Merkmals unauffällig. 4 (14,3%) der Patienten hatten einen Kopfumfang zwischen der 3. und 10. Perzentile. 11 (39,3%) der Patienten waren mikrozephal.

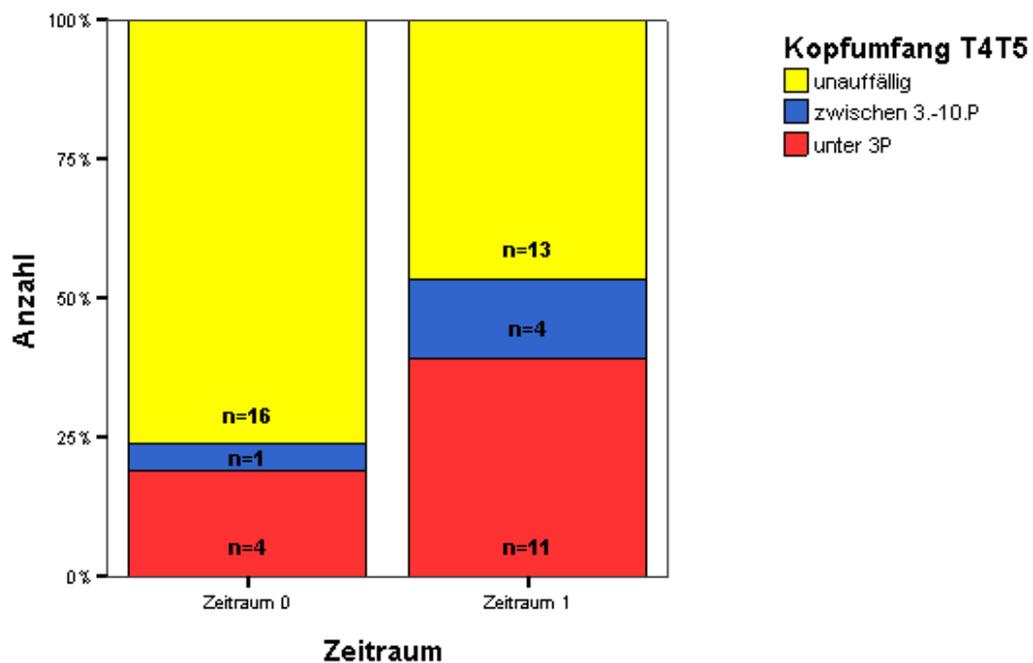


Abbildung 22: Verteilung des Merkmals Kopfumfang bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4. Funktionelle Entwicklung

3.4.4.1. Sehen

Von 2 Patienten lag keine Angabe zur Sehfähigkeit vor, sodass die Daten zur Sehfähigkeit von 47 Patienten in folgende Auswertung einbezogen wurden.

Aus Zeitraum 0 zeigten zum Untersuchungszeitpunkt 15 Patienten (75% des Zeitraumes) des Kollektivs keine Auffälligkeiten hinsichtlich Ihrer Sehfähigkeit. 2 Patienten (10%) hatten Auffälligkeiten im Sehscreening gezeigt. Brillenbedürftig war ein Patient (5%). 2 Kinder (10%) waren blind auf einem oder beiden Augen. Dies bedeutet, dass 3 Patienten aus Zeitraum 0 (15% des Zeitraumes und 6,4% des Kollektivs) eine schwere Sehstörung aufzeigten. Die 2 Patienten, die beim Nachuntersuchungstermin eine Amaurose hatten, hatten in der Neonatalperiode eine Frühgeborenenretinopathie. Patient Nr. 18 hatte links eine ROP Grad IV+ mit einer Fehlsichtigkeit von -13dpt und rechts eine ROP Grad II bei Zustand nach Laserbehandlung und Vitrektomie.

Patient Nummer 44 hatte auf dem linken Auge eine ROP Grad IV und auf dem rechten Auge eine ROP Grad V und Zustand nach Lensektomie.

Patient Nr. 13 war zum Nachuntersuchungstermin brillenbedürftig bei Hyperopie und Astigmatismus. Dieser Patient hatte in der Neonatalperiode eine ROP Grad II.

Aus Zeitraum 1 waren 23 (85,2% des Zeitraumes) der Patienten hinsichtlich des Sehens unauffällig. 2 (7,4%) hatten ein auffälliges Sehscreening. 2 Patienten (7,4%) waren brillenbedürftig. Ein Patient (Nr. 5) war brillenbedürftig bei Hyperopie und Zustand nach ROP Grad II. Ein weiterer Patient (Nr. 12) war brillenbedürftig bei Amblyopie und Strabismus und Zustand nach ROP Grad II. Aus Zeitraum 1 litt kein Patient an Amaurose. Keiner war blind.

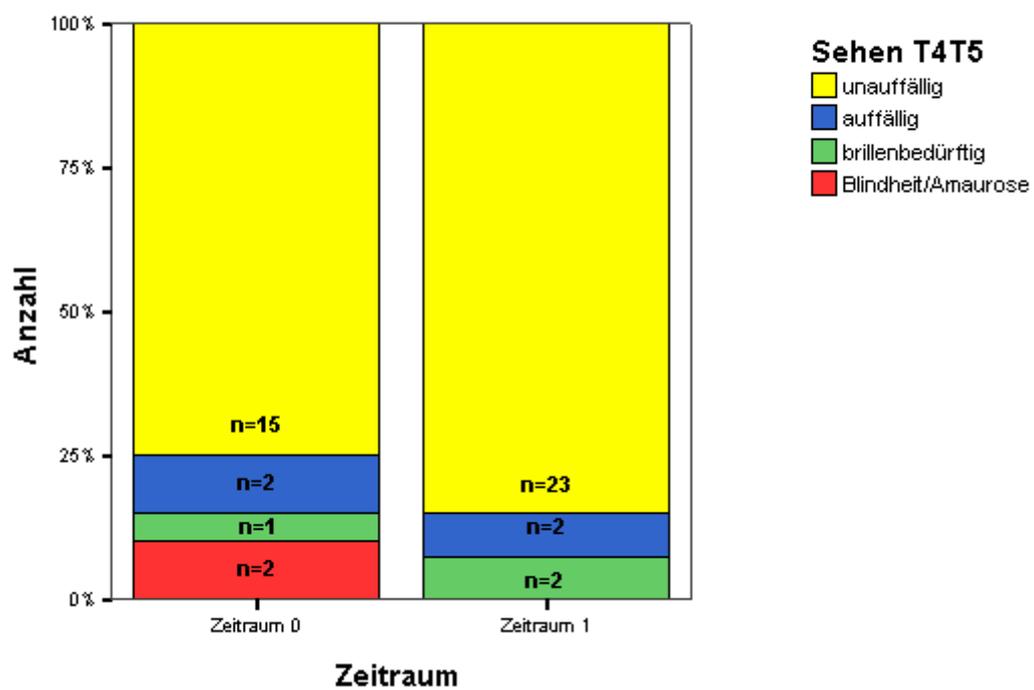


Abbildung 23: Verteilung des Merkmals Sehen bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 (n= 20) und Zeitraum 1 (n=27)

3.4.4.2. Hören

Aus Zeitraum 0 waren 20 (95,2% des Zeitraumes) der Patienten hinsichtlich des Hörens unauffällig. 1 Patient (Nr.24) (4,8%) hatte eine Schalleitungshörstörung bei Zustand nach rezidivierenden Paukenergüssen und Paukenröhrcheneinlage. Keiner der Patienten zeigte eine Schallempfindungsstörung.

Aus Zeitraum 1 waren 27 (96,4%) der Patienten unauffällig. 1 Patient (Nr. 46) (3,6%) zeigte ein auffälliges Hörscreening bei rezidivierenden Paukenergüssen. Keiner der Patienten des Zeitraumes 1 hatte weder eine Schalleitungsstörung noch eine Schallempfindungsstörung.

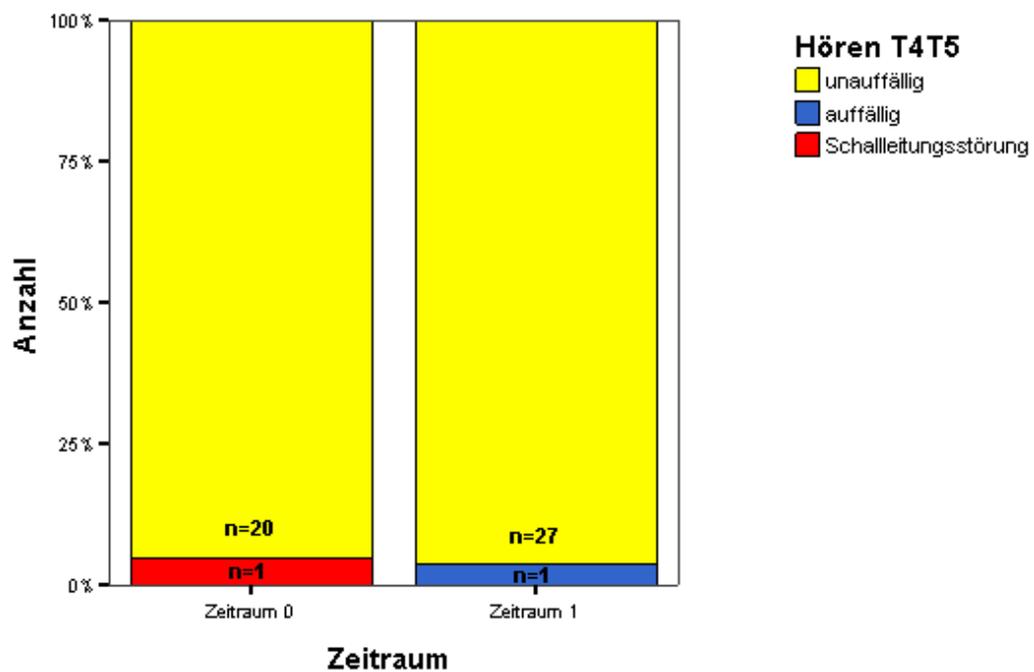


Abbildung 24: Verteilung des Merkmals Hören bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.3. Motorische Entwicklung

Aus Zeitraum 0 waren 14 (66,7%) der Patienten hinsichtlich ihrer motorischen Entwicklung unauffällig. 6 Patienten (28,6%) zeigten eine leichte Entwicklungsverzögerung und 1 Patient (4,8%) eine mittelschwere Entwicklungsverzögerung.

Aus Zeitraum 1 waren 21 Patienten (75%) unauffällig. 5 Patienten (17,2%) hatten eine leichte Entwicklungsverzögerung und 2 Patienten (7,1%) eine mittelschwere Entwicklungsverzögerung.

Keiner der Patienten des Kollektivs hatte eine schwere Entwicklungsverzögerung.

Über die Hälfte der Patienten aus beiden Zeiträumen war motorisch altersentsprechend entwickelt. Die Verteilung der Patienten auf die Kategorien der motorischen Entwicklungsverzögerungen war in beiden Beobachtungszeiträumen fast gleich.

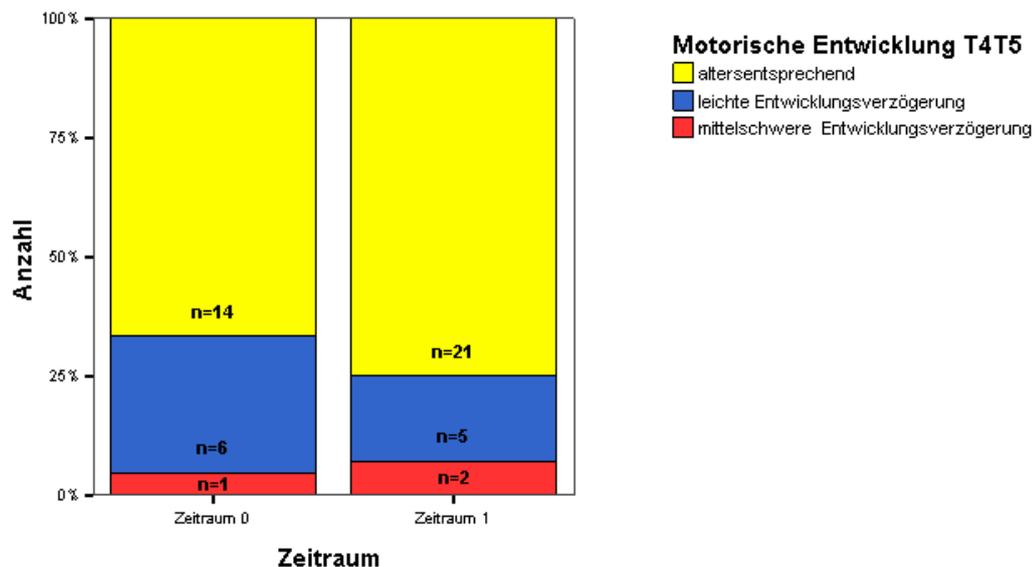


Abbildung 25: Verteilung des Merkmals motorische Entwicklung bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.4. Mentale Entwicklung

Es wurde ermittelt, dass aus Zeitraum 0 hinsichtlich der mentalen Entwicklung 14 Patienten (66,7%) unauffällig, das bedeutet altersentsprechend entwickelt waren. 6 Patienten (28,6%) hatten eine leichte Entwicklungsverzögerung und 1 Patient (4,8%) eine mittelschwere Entwicklungsverzögerung.

Aus Zeitraum 1 waren 24 Patienten (85,7%) mental altersentsprechend entwickelt, 4 Patienten (14,3%) hatten eine leichte Entwicklungsverzögerung und kein Patient eine mittelschwere Entwicklungsverzögerung.

Kein Patient des Kollektivs hatte eine schwere Entwicklungsverzögerung.

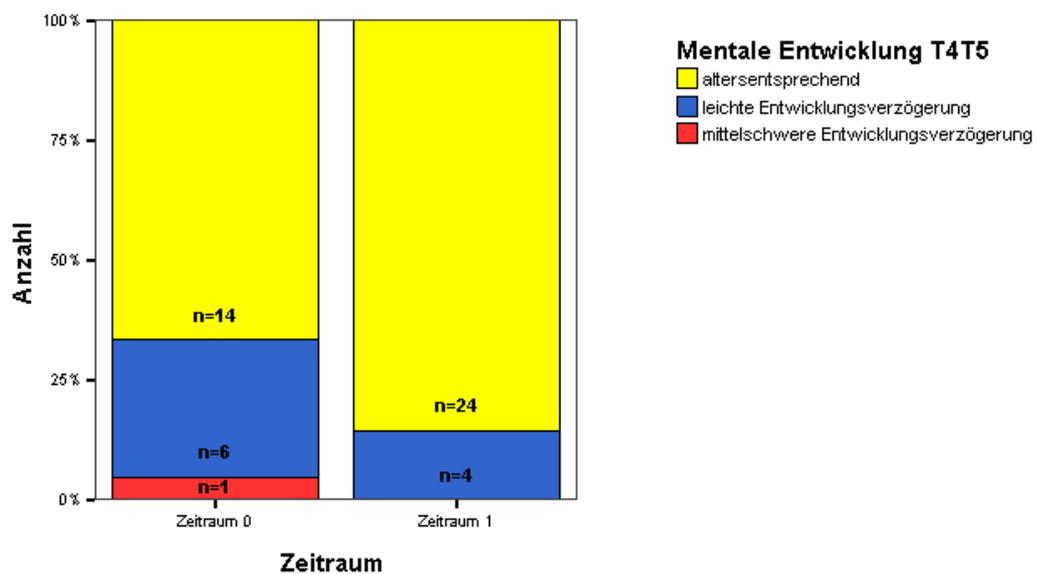


Abbildung 26: Verteilung des Merkmals mentale Entwicklung bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.5. Sprache

In Zeitraum 0 zeigten 15 (71,4%) der Patienten eine altersentsprechende Sprachentwicklung. Bei 6 (28,6%) der Patienten wurde die Diagnose einer Sprachentwicklungsverzögerung gestellt.

In Zeitraum 1 waren 24 (85,7%) der Patienten hinsichtlich der Sprachentwicklung unauffällig. 4 (14,3%) der Patienten zeigten eine Sprachentwicklungsverzögerung.

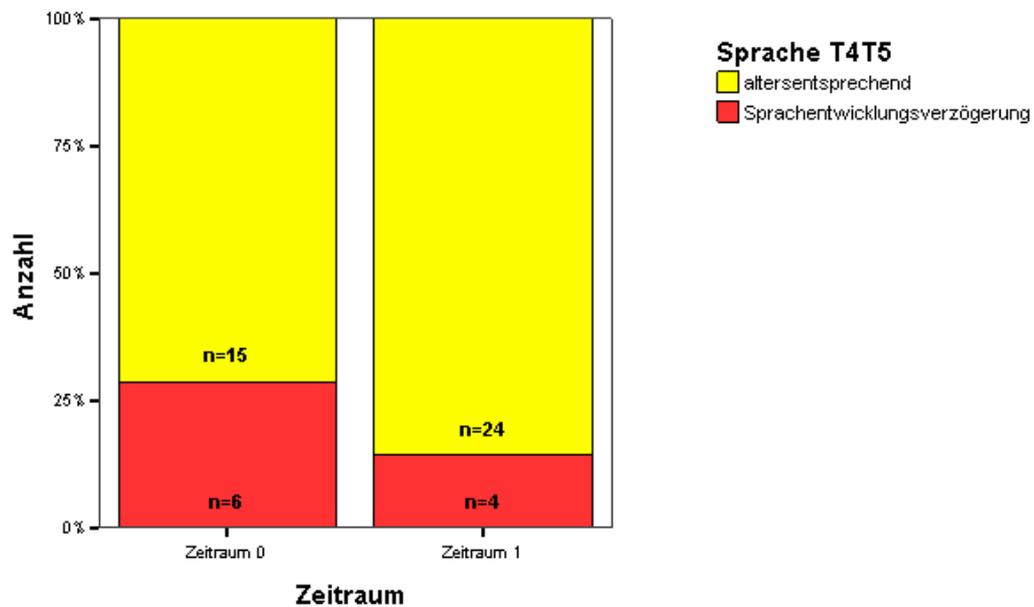


Abbildung 27: Verteilung des Merkmals Sprache bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.6. Neurologie/ Zentrale Tonus- und Koordinationsstörung (ZTKS)

Aus Zeitraum 0 waren 10 (47,6%) der Patienten in der neurologischen Beurteilung unauffällig. 6 Patienten (28,6%) hatten eine leichte ZTKS, 1 Patient (4,8%) eine mittelschwere ZTKS und 4 (19%) der Patienten eine schwere ZTKS.

Dies bedeutet, dass aus diesem Zeitraum 5 Patienten (23,8% des Zeitraumes 0) eine mittelschwere oder schwere ZTKS hatten.

Aus Zeitraum 1 waren 20 (71,4%), also über die Hälfte der Patienten waren neurologisch unauffällig. 4 Patienten (14,3%) hatten eine leichte; 2 Patienten (7,1%) eine mittelschwere und 2 Patienten (7,1%) eine schwere ZTKS. 4 Patienten (14,2% des Zeitraumes 1) hatten eine mittelschwere oder schwere ZTKS.

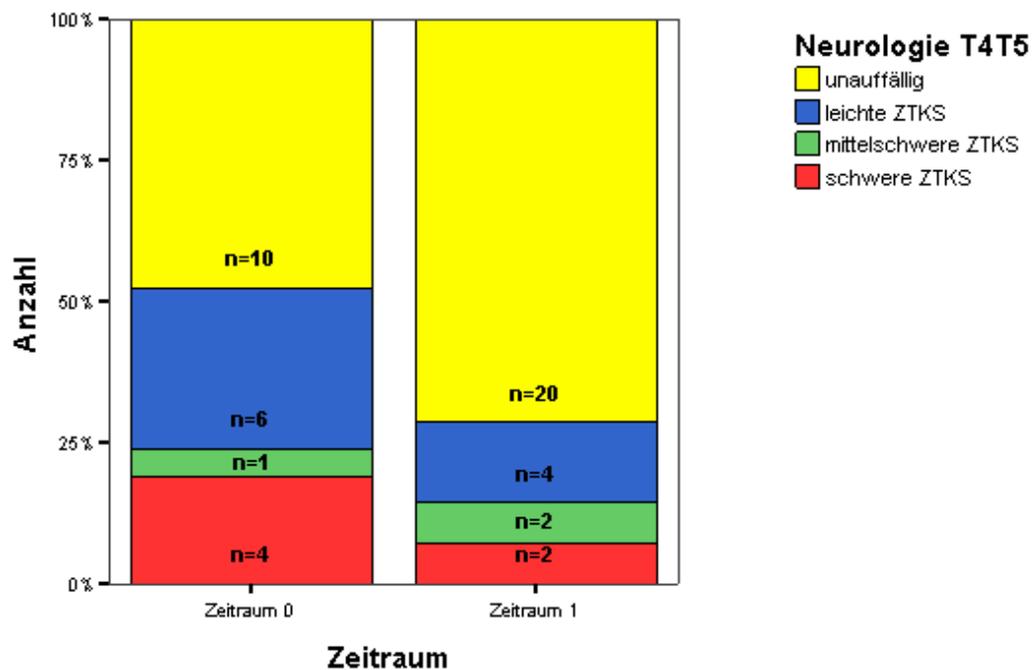


Abbildung 28: Verteilung des Merkmals Neurologie bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.7. Cerebralparese (CP)

Aus Zeitraum 0 hatten 17 (81%) der Patienten keine Cerebralparese.

Ein Patient hatte eine spastische Hemiparese, einer eine Tetraparese, einer eine spastische Diplegie und ein weiterer Patient eine Tetraspastik mit Hemiparese (jeweils 4,8% der Patienten des Zeitraumes). Bei keinem der Patienten aus Zeitraum 0 wurde die Diagnose eines Hypotoniesyndroms gestellt. Dies bedeutet, dass 4 Patienten (19,2% der Patienten des Zeitraumes 0) eine Cerebralparese hatten.

Aus Zeitraum 1 hatten 24 Patienten (85,7%) keine Cerebralparese. 2 Patienten (7,1%) hatten eine spastische Diplegie und 2 Patienten (7,1%) ein Hypotoniesyndrom.

Kein Patient hatte eine spastische Hemiparese, Tetraparese oder Tetraparese mit Hemiparese. Dies bedeutet, dass 4 Patienten (14,2% der Patienten des Zeitraumes 1) eine Cerebralparese hatten.

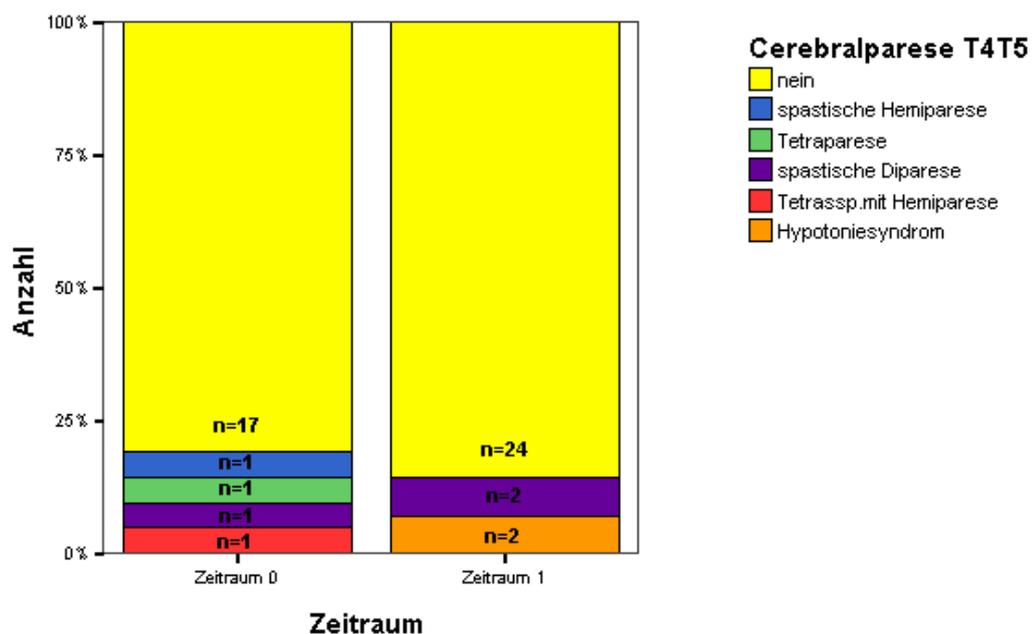


Abbildung 29: Verteilung des Merkmals Cerebralparese bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.8. Hyperexzitabilitätssyndrom

Aus Zeitraum 0 zeigte 1 Patient (4,8% des Zeitraumes) ein Syndrom der Hyperexzitabilität. Diese Diagnose wurde bei keinem Patienten des Zeitraumes 1 gestellt.

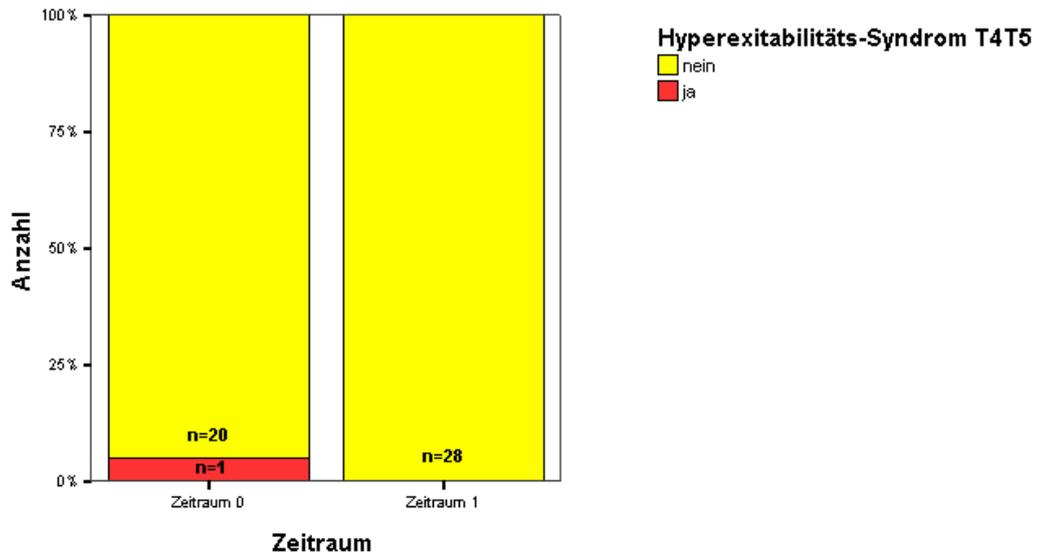


Abbildung 30: Verteilung des Merkmals Hyperexzitabilitätssyndrom bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.9. Hydrozephalus

Aus Zeitraum 0 hatten zum Untersuchungstermin 3 (14,3%) der Patienten einen Hydrozephalus, der mit VP-Shunt versorgt war. Patient Nr.5 und Nr.44. hatten einen mit VP-Shunt versorgten Hydrozephalus bei Zustand nach intraventrikulärer Hämorrhagie Grad III/IV. Beide Patienten waren in der Neonatalperiode initial beatmet worden.

Aus Zeitraum 1 hatten 2 (7,1%) der Patienten einen VP-Shunt-versorgten Hydrozephalus. Patient Nr. 1 hatte keine intraventrikuläre Hämorrhagie. Patient Nr. 12 bei Z.n. IVH Grad III/IV. Beide Patienten waren mit initialem CPAP und endotrachealem Surfactant mit sekundärer Beatmung behandelt worden.

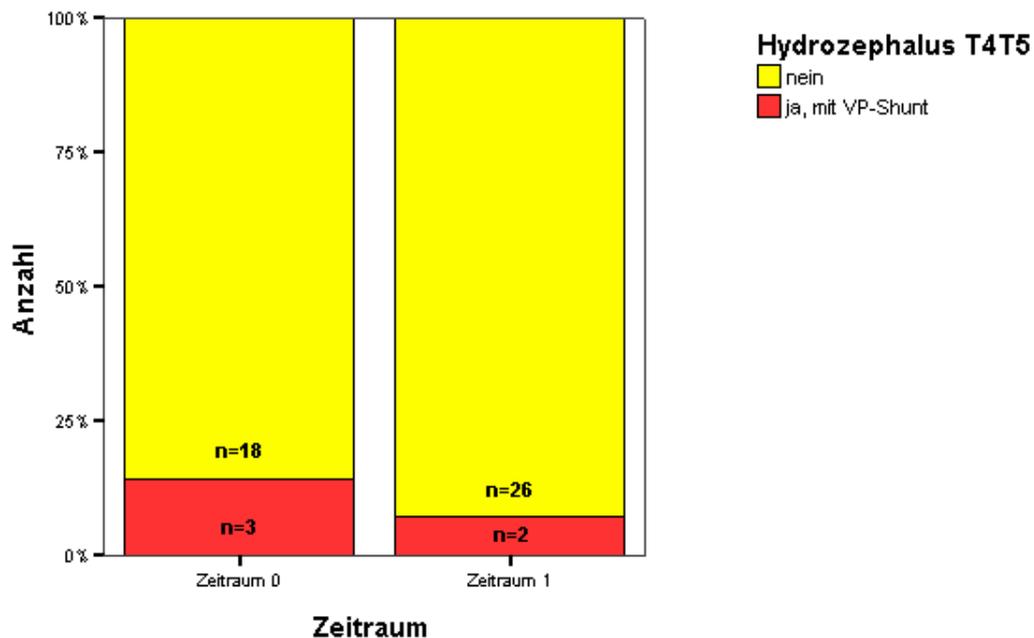


Abbildung 31: Verteilung des Merkmals Hydrozephalus bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.10. Bronchialsystem

Aus Zeitraum 0 waren 19 (90,5%) der Patienten hinsichtlich des Bronchialsystems zum Untersuchungszeitpunkt unauffällig. Bei 2 (9,5%) Patienten lagen anamnestisch Angaben zu gehäuften Infekten vor.

Aus Zeitraum 1 hatten 21 (75%) der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine unauffällige Bronchialsystem-Anamnese. Bei 6 (21,4%) Patienten wurden anamnestisch Angaben zu gehäuften Infekten gemacht und 1 (3,6%) Patient hatte ein therapiebedürftiges Bronchialsystem-Leiden. Dieses äußerte sich in rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden, die bei Bedarf mit Inhalationen behandelt wurden.

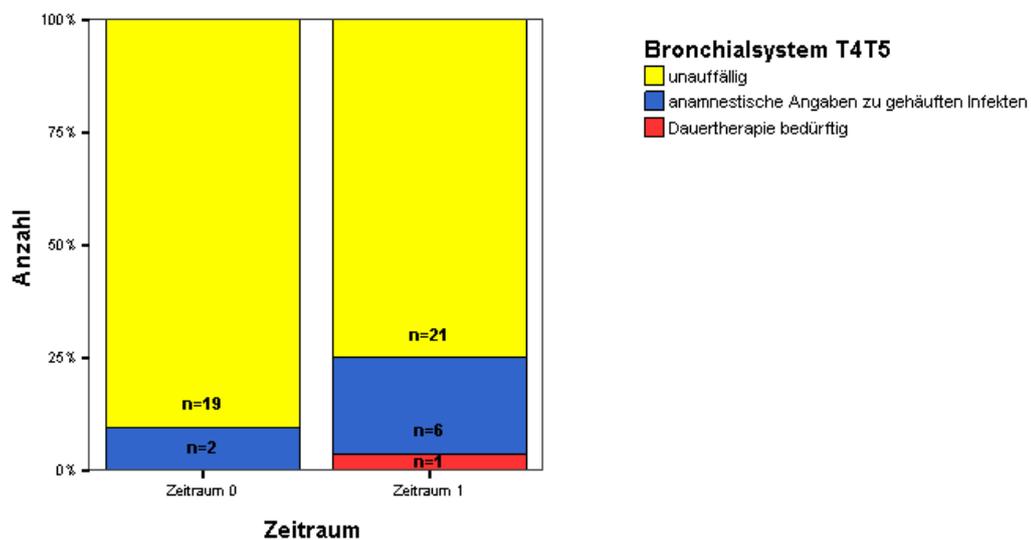


Abbildung 32: Verteilung des Merkmals Bronchialsystem bei Nachuntersuchungstermin auf Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.4.4.11. Anfallsleiden

Zum Untersuchungstermin litt weder aus Zeitraum 0 noch aus Zeitraum 1 ein Patient des Kollektivs an einem therapiebedürftigen Anfallsleiden.

Nachfolgende Tabellen 6 und 7 zeigen zusammenfassend die Ergebnisse der erhobenen Outcome-Merkmale.

Tabelle 6: Somatisches Outcome zum Nachuntersuchungstermin
Alter Mittelwert 18,73 (18)± 3,4 Monate, Min.15 Monate, Max.32 Monate

n= 49	Zeitraum 0 (n=21) Anzahl/ % der Patienten des Zeitraumes	Zeitraum 1 (n=28) Anzahl/ % der Patienten des Zeitraumes	p-Wert aus exaktem Test nach Fischer	Signifikant, wenn p<0,05
Körpergewicht* unauffällig zw. 3.-10.P <3.P	10 (47,6%) 4 (19%) 7 (33,3%)	13 (46,4%) 3 (10,7%) 12 (42,9%)	0,627	n.s.
Körperlänge** unauffällig zw. 3.-10.P <3.P	15 (71,4%) 4 (19%) 2 (9,5%)	16 (57,1%) 7 (25%) 5 (17,9%)	0,592	n.s.
Kopfumfang*** unauffällig zw. 3.-10.P <3.P	16 (76,2%) 1 (4,8%) 4 (19%)	13 (46,4%) 4 (14,3%) 11 (39,3%)	0,138	n.s.

*Körpergewicht: Ua = unauffällig/altersentsprechend; 3.-10.P = zwischen 3. und 10. Perzentile der Normverteilung Patienten gleichen Alters; <3P = unter der 3. Perzentile der Normverteilung Patienten gleichen Alters

**Körperlänge: Ua = unauffällig/altersentsprechend; 3.-10.P = zwischen 3. und 10. Perzentile der Normverteilung Patienten gleichen Alters; <3P = unter der 3. Perzentile der Normverteilung Patienten gleichen Alters

***fronto-occipitaler Kopfumfang: Ua = unauffällig/altersentsprechend; 3.-10.P = zwischen 3. und 10. Perzentile der Normverteilung Patienten gleichen Alters; <3P = unter der 3. Perzentile der Normverteilung Patienten gleichen Alters

Tabelle 7: Funktionelles Outcome zum Untersuchungszeitpunkt; Alter Mittelwert 18,73 (18) ± 3,4 Mo

n=49	Zeitraum 0 (n=21) Anzahl/ % des Zeitraumes	Zeitraum 1 (n=28) Anzahl/ % des Zeitraumes	p-Wert aus exaktem Test nach Fischer	Signifikant, wenn p<0,05
Sehen unauffällig auffällig brillenbedürftig Blindheit/Amaurose	15 (75%) 2 (10%) 1(5%) 2 (10%) * 1 Patient k.A.	23 (85,2%) 2 (7,4%) 2 (7,4%) 0 (0%) * 1 Patient k.A.	0,491	n.s.
Hören unauffällig auffällig Schalleitungsstörung Schallempfindungsstörung	20 (95,2%) 0 (0%) 1 (4,8%) 0 (0%)	27 (96,4%) 1 (3,6%) 0 (0%) 0 (0%)	0,679	n.s.
Motorische EW altersentsprechend verzögert Grad I verzögert Grad II verzögert Grad III	14 (66,7%) 6 (28,6%) 1 (4,8%) 0 (0%)	21 (75%) 5 (17,9%) 2 (7,1%) 0 (0%)	0,782	n.s.
Mentale EW altersentsprechend verzögert Grad I verzögert Grad II verzögert Grad III	14 (66,7%) 6 (26,6%) 1 (4,8%) 0 (0%)	24 (85,7%) 4 (14,35) 0 (0%) 0 (0%)	0,207	n.s.
Neurologie unauffällig leichte ZTKS mittelschwere ZTKS schwere ZTKS	10 (47,6%) 6 (28,6%) 1 (4,8%) 4 (19%)	20 (71,4%) 4 (14,3%) 2 (7,1%) 2 (7,1%)	0,263	n.s.
Hyperexzitabilitäts- Syndrom nein ja	10 (95,2%) 1 (4,8%)	18 (100%) 0 (0%)	0,429	n.s.
Cerebralparese nein sp.Hemiparese Tetraparese sp. Diparese sp. Tetrap.+Hemip. Hypotoniesyndrom	17 (81,0%) 1 (4,8%) 1 (4,8%) 1 (4,8%) 1 (4,8%) 0 (0%)	24 (85,7%) 0 (0%) 0 (0%) 2 (7,1%) 0 (7,1%) 2 (7,1%)	0,379	n.s.
Sprache altersentsprechend Sprachentwicklungsverzögerung	15 (71,0%) 6 (28,6%)	24 (85,7%) 4 (14,3%)	0,291	n.s.
Hydrozephalus nein ja, mit VP-Shunt	18 (85,7%) 3 (14,3%)	26 (92,9%) 2 (7,1%)	0,639	n.s.
Bronchialsystem unauffällig anamnestisch gehäuft Infekte Dauertherapie bedürftig	19 (90,5%) 2 (9,5%) 0 (0%)	21 (75,0%) 6 (21,4%) 1 (3,6%)	0,438	n.s.
Anfallsleiden nein Dauertherapie bedürftig	21 (100%) 0 (0%)	28 (100%) 0 (0%)	-	-

* Von den 49 Patienten lag bei 2 Patienten keine Information zur Sehfähigkeit vor. (Patient Nr. 105 und 124; Patient Nr. 105 in Zeitraum 0 behandelt, Patient Nr. 124 in Zeitraum 1 behandelt; beide Patienten in mindestens einem anderen Merkmal auffällig.

1. Die funktionellen Outcome-Merkmale betrachtend zeigt sich, dass tendenziell aus Zeitraum 1 ein größerer Anteil der Patienten unauffällig ist.
2. Nur im Merkmal Bronchialsystem ist der Anteil der unauffälligen Patienten in Zeitraum 0 größer.
3. In Zeitraum 0 und Zeitraum 1 zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Patienten auf die Kategorien der Outcome Merkmale.

Um das Outcome weiter zusammenfassend zu beschreiben wurde die im Kapitel Patienten und Methoden beschriebene Umkodierung in dichotome Merkmale von klinisch relevanten Merkmalen durchgeführt (siehe Anhang Seite 158).

In allen diesen gewählten Outcome-Merkmalen unauffällig waren 8 Patienten (38,1 % des Zeitraumes) aus Zeitraum 0 und 10 Patienten (35,7% des Zeitraumes) aus Zeitraum 1. In mindestens einem oder in mehreren Merkmalen auffällig waren 13 Patienten (61,9% des Zeitraumes) aus Zeitraum 0 und 18 Patienten (64,3% des Zeitraumes) aus Zeitraum 1. Dieser Unterschied zeigte sich nicht als statistisch signifikant.

Tabelle 8: Auffälligkeit in den in Tabelle Anhang Seite 158 bezeichneten Merkmalen bei Patienten der Zeiträume 0 und 1

n = 49	Zeitraum 0 (n=21)	Zeitraum 1 (n=28)	p-Wert aus exaktem Test nach Fischer	Signifikant, wenn p<0,05
In allen o.g. Outcome-Merkmalen unauffällig	8 (38,1%)	10 (35,7%)	>0,999	n.s.
In mindestens 1 oder mehr der o.g. Merkmale auffällig	13 (61,9%)	18 (64,3%)		

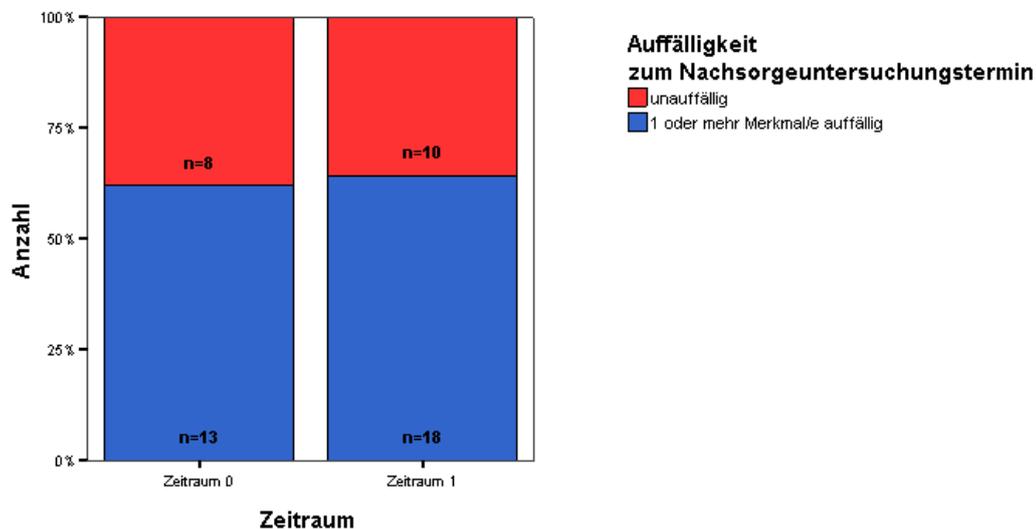


Abbildung 33: Verteilung des Merkmals Auffälligkeit bei Nachuntersuchungstermin bei Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (n=49)

3.5. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Anhand der logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der angenommenen Risikofaktoren auf das Outcome-Merkmal "unauffällig/in einem oder mehreren Merkmalen auffällig zum Nachuntersuchungstermin" analysiert.

Es wurden Risikowerte (Odds Ratios) für das Risiko zum Nachuntersuchungstermin in mindestens einem Outcome-Merkmal auffällig zu sein berechnet.

Alle möglichen Interaktionen zwischen den Variablen wurden analysiert, zeigten aber keine statistische Signifikanz. Es wurden keine verwertbaren Ergebnisse erzielt, da in den einzelnen zu vergleichenden Gruppen eine zu geringe Fallzahl bestand.

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.6.1. Statistische Ergebnisse

Die Analyse der neonatalen Ausgangsfaktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung der Frühgeborenen haben, zeigte, dass in deren Verteilung auf beide Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied in den drei Merkmalen Geburtsgewicht, Körperlänge bei Geburt und Kopfumfang bei Geburt bestand. Alle anderen neonatalen Patientencharakteristika zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten aus Zeitraum 0 und Patienten aus Zeitraum 1. (Siehe Tabellen 2,3,4 und 5).

Die Verteilung der Therapieformen (wie in 3.3. dargestellt) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Da sich das Patientenkollektiv zwischen den beiden Zeiträumen nicht substantiell verändert hat, ist anzunehmen, dass die Therapieform einen Einfluss auf die Entwicklung der Kinder gehabt haben könnte.

Aus Tabellen 6, 7 und 8 ist ersichtlich, dass sich für alle Outcome Merkmale bei der Nachuntersuchung (im Alter von im Mittel 18 Monaten) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus Zeitraum 0 und Patienten aus Zeitraum 1 ergab.

Die Analyse des Einflusses der Prognosefaktoren auf die Unauffälligkeit/Auffälligkeit der Patienten zum Nachuntersuchungstermin anhand der logistischen Regression zeigte keine verwertbaren Ergebnisse aufgrund zu kleiner Fallzahlen.

3.6.2. Klinisch relevante Ergebnisse

Anhand der vorliegenden Ergebnisse sind für das Outcome der Patienten im Alter von 18-32 Monaten keine statistisch signifikanten Aussagen zu machen, jedoch liegt für einige Merkmale klinische Relevanz vor.

Bei gleicher Ausgangssituation aber schlechterem Outcome wäre eine Therapieform schlechter, die andere besser.

Bei gleicher Ausgangssituation und gleichem Outcome wäre die neue Methode (Zeitraum 1) zumindest nicht schlechter als die in der historischen Kontrollgruppe (Zeitraum 0) verwendete Methode.

Anhand der Ergebnisse sind Trends zu beobachten:

1. Patienten aus Zeitraum 1 (neues Therapieregime) hatten im Mittel ein niedrigeres Geburtsgewicht (im Median um 117 Gramm niedriger)
2. Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel ein niedrigeres Gestationsalter (im Median um 1 Woche jünger)
3. Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel eine kürzere Körperlänge (im Median um 2 cm) bei Geburt
4. Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel einen kleineren (im Median um 2,1cm) Kopfumfang bei Geburt
5. Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel einen höheren CRIB-Score (im Median um 0,56)

Trotzdem findet sich bei Patienten aus beiden Zeiträumen gleichgutes bis in einzelnen Merkmalen in Zeitraum 1 besseres Outcome zum Nachuntersuchungstermin im Alter von im Mittel 18 Monaten.

3.6.2.1. Outcome der Mangelgeborenen (SGA) - Patienten

Anbetracht dessen, dass Patienten aus Zeitraum 1 im Mittel ein niedrigeres Geburtsgewicht hatten und trotzdem in den einzelnen Outcome-Merkmalen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwiesen, lag das Interesse darin zu analysieren, ob sich das Outcome der SGA-Neugeborenen in Zeitraum 0 und 1 unterschied.

Von den 3 (14,3%) bei Geburt Mangelgeborenen (SGA) aus Zeitraum 0 waren alle 3 zum Nachuntersuchungstermin in mindestens einem Outcome Merkmalen auffällig. 1 ehemaliges Mangelgeborenes aus Zeitraum 0 lag dabei zum Nachuntersuchungstermin mit seinem Körpergewicht unter der 3. Perzentile. Die anderen beiden waren im Körpergewicht altersentsprechend entwickelt, waren jedoch in mindestens einem anderen Outcome Merkmal auffällig.

In Zeitraum 1 wurden nach der Geburt 11 (39,3%), also schon mehr Mangelgeborene (SGA) als in Zeitraum 0 behandelt. Von diesen 11 Patienten waren 3 zum Nachuntersuchungstermin in Ihrem Körpergewicht altersentsprechend entwickelt.

Bei Nachuntersuchungstermin lagen aus Zeitraum 1 mehr Patienten als aus Zeitraum 0 mit Ihrem Körpergewicht unter der 3. Perzentile und waren somit dystroph (33% vs. 42,9%). Jedoch ist zu beachten, dass von den Patienten aus Zeitraum 1, die bei Nachuntersuchungstermin dystroph waren, 8 bei Geburt bereits „small for gestational age“ waren. 2 der bei Geburt SGA-Patienten waren zum Nachuntersuchungstermin in allen analysierten Outcome-Merkmalen unauffällig. In der Gruppe der aus Zeitraum 1 bei Nachuntersuchungstermin in mindestens einem Merkmal auffälligen Patienten (n=18) waren also 9 ehemalige SGA-Patienten enthalten. Von diesen waren 8 in mindestens einem Merkmal auffällig, da sie mit Ihrem Körpergewicht bei Nachuntersuchungstermin unter der 3. Perzentile lagen.

Im exakten Test nach Fischer zeigte sich für die beschriebene Verteilung keine statistische Signifikanz.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse

In den letzten drei Jahrzehnten hat die Gestaltung von neonatologischen Intensivstationseinheiten zur Verbesserung der Überlebensraten von Frühgeborenen geführt (76). Die Grenze der Überlebensfähigkeit von Frühgeborenen liegt heute unter optimalen Bedingungen bei vollendeten 22 Schwangerschaftswochen (128, 171).

Es ist jedoch unklar, in welchem Ausmaß die Verbesserung in Überlebensraten mit einem höheren Grad an Beeinträchtigungen im späteren Überleben einhergehen.

Es besteht immer noch Sorge in Anbetracht der Kurzzeit-, der mittelfristigen und der Langzeitentwicklungsprognose, besonders extrem frühgeborener Kinder (Gestationsalter <26 Wochen), sehr kleiner Frühgeborener (Geburtsgewicht <1500g) und extrem kleiner Frühgeborener (Geburtsgewicht < 1000g) (193). Probleme dieser Kinder, die unreifebedingt sind werden klinisch bedeutsamer.

Dem Thema der Atemunterstützung von Frühgeborenen wurden bereits viele Studien gewidmet. Zur Methode der Kombination von nasalem CPAP und Surfactant-Gabe über einen endotrachealen Katheter hinsichtlich des mittelfristigen Outcomes, des Langzeit-Outcomes und der Prognose für die mit diesem Therapieregime behandelten Frühgeborenen liegen jedoch bisher keine Studien vor.

Die Gruppe der ELBW (Kinder mit Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$) stellt zudem eine Hochrisikogruppe dar, über die bisher wenig Aussagen zur Entwicklungsprognose durch neuere Therapiemethoden gemacht wurden.

Ziel diese Arbeit war es zu einem besseren Verständnis des Themas der primären Atemunterstützung und der unterschiedlichen Therapieregimes beizutragen und die verschiedenen Beatmungsstrategien kritisch zu beleuchten. Diese Arbeit stellt den Versuch dar, das mittelfristige Outcome der mit nasalem CPAP und endotrachealer Surfactant-Gabe behandelten Patienten des Interventionszeitraumes mit dem mittelfristigen Outcome der Patienten des Kontrollzeitraumes zu vergleichen.

4.1.1. Entwicklungsauffälligkeiten von Frühgeborenen im

Literaturvergleich

Große epidemiologische prospektive Studien über die Langzeitentwicklung von ehemaligen Frühgeborenen, begonnen in den 50er oder 60er Jahren, zeigten auf, dass die Beziehungen zwischen Risikofaktoren und Entwicklungsergebnis komplex sind (148). Viele Kinder, die ein perinatales oder soziales Risiko hatten, entwickelten sich vollkommen adäquat und ohne Entwicklungsstörungen (183). Die Befunde von Langzeitstudien aus den 60er oder 70er Jahren und die Schlussfolgerungen, die aus diesen Befunden für die Nachsorge gezogen werden, sind aber nicht ohne weiteres auf die heutige Risikopopulation mit peri- und neonataler Belastung übertragbar. Durch die Fortschritte in der Neonatalmedizin hat sich auch das behandelte Patientenkollektiv eindeutig verändert. Die Frage ob mit der Senkung der Mortalität sehr unreifer Kinder ein Anstieg der Zahl entwicklungsgestörter Kinder zu befürchten ist, wird kontrovers diskutiert. Metaanalysen entsprechender Studien zeigten extrem variierende und kaum vergleichbare Ergebnisse (10, 11, 46).

Der Literaturvergleich der Prognose dieses Patientenkollektivs ist nur eingeschränkt möglich, da es an uniformer Herangehensweise von Studien zu diesem Thema mangelt. Allein schon die Definition von Entwicklungsauffälligkeiten oder -störungen und deren Klassifikation sind in den publizierten Studien sehr unterschiedlich. Weitere Gründe für die Unvergleichbarkeit der Ergebnisse sind unterschiedliche und kleine Stichproben der Studienpopulationen, kurze Laufzeit, wodurch ganze Bereiche der gefährdeten Entwicklung, die erst mit Ausreifung höherer Zentren beurteilbar sind, nicht erfasst werden und unterschiedliche Untersuchungsinstrumente. Diese reichen von reiner Befragung der Eltern über die Prüfung von Entwicklungsmeilensteinen bis zu umfassenden neurologischen und kognitiven Untersuchungen. Außerdem versuchen die Studien die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit von weiteren bekannten Einflussgrößen bereinigt zu untersuchen und teilen die Gruppen der untersuchten Patienten in unterschiedliche Tragzeitklassen, nach Geschlecht oder auch nach Sozialschicht ein (129).

Das Outcome der Patienten betrachtend ist es zusätzlich schwierig die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen anderer Arbeiten zu vergleichen, da keine die

Entwicklung von Frühgeborenen untersucht, die mit dem in dieser Arbeit (im Teil Patienten und Methoden) beschriebenen Therapieregime behandelt wurden.

Im Folgenden sollen aber verschiedene Arbeiten zur Entwicklung von Frühgeborenen zum Literaturvergleich betrachtet werden.

1. In einer Studie zur Langzeitprognose von Frühgeborenen untersuchten Ohrt et al 4855 frühgeborene Kinder im Alter von 4,8 Jahren. Von den 291 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g und einem Gestationsalter bei Geburt <32.SSW waren im Alter von 4,8 Jahren ein Drittel von zwei oder mehr schweren Störungen (Cerebralparese vom Schweregrad 2-4; mentale Retardation mit $IQ < -2SD$; ventilversorgter Hydrozephalus; Epilepsie; Blindheit/schwerste Sehstörung; Taubheit/schwerste Hörstörung) betroffen. Bei den Reifgeborenen Indexkindern waren es 12%. Insgesamt hatte ein Drittel der cerebralparetischen Kinder eine schwere Cerebralparese (freies Laufen nicht möglich). Dies traf auf alle Tragzeiten zu. Bei rund 50% der Kinder lag das Körpergewicht zum Untersuchungszeitpunkt unter der 10. Perzentile der Normgruppe. Ähnliches traf für Körperlänge und Kopfumfang zu. Sie fanden eine deutliche Assoziation von Untergewichtigkeit und schweren Intelligenzdefiziten. Als Maß für Gesundheitsstörungen sahen sie stationäre Krankenhausaufenthalte, die bei den sehr unreif geborenen Kindern doppelt so häufig waren wie für die reifgeborenen Kinder. Außerdem fanden sie gehäuft beobachtete Verhaltensstörungen und, dass die psychosozialen und psychoemotionalen Bedingungen des kindlichen Umfeldes die Entwicklung mitbestimmen. Der zunächst hoch erscheinende Anteil von Kindern mit leichten Störungen (leichte Störung der neurologischen Integrität; der kognitiven Leistungsfähigkeit: $IQ/Columbia\ Mental\ Maturity\ Scale -1\ bis\ -2\ SD$; Sprachentwicklungsstörung: allgemeiner Wortschatztest nach Kiese $< -1SD$; Sprachverständnisstörung: Logopädischer Sprachverständnistest nach Wettstein $< -1SD$; visumotorische Integrationsstörung: Prüfung der visumotorischen Integrationsleistung nach Beery $< -1SD$) ist nach den Autoren auch dadurch bedingt, dass in der Studie alle unterdurchschnittlichen Leistungen als leichte Störung klassifiziert wurden (129).

2. In einem Review von Studien zum entwicklungsneurologischen Outcome von sehr kleinen Frühgeborenen in Europa, Australien und Nordamerika lagen die gestationsaltersspezifischen Prävalenzen von Cerebralparesen bei 72-86 für extrem kleine Frühgeborene (<28 Wochen), bei 32-60 für sehr kleine Frühgeborene (28-31 Wochen), bei 5-6 für mäßig frühgeborene Kinder (32-36 Wochen) und bei 1,3-1,5 für termingeborene Kinder von 1000 Kindern. Die Prävalenz-Schätzung von moderater und schwerer kognitiver Störung lagen bei 14 bis 25% in VLBWs. Weniger als 4% der VLBWs entwickelten schwere Hör- oder Sehschäden. Die Autoren dieses Reviews deuten jedoch selbst darauf hin, dass die meisten der betrachteten Studien zwischen den Jahren 1985 und 1995 durchgeführt worden und daher diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen, bevor sie generell für Kohorten der heutigen Zeit übertragen werden. (4)
3. Wilson-Costello et al untersuchten in einer Studie 496 ELBW, die in den Jahren 2000-2002 geboren wurden (Periode III) mit ELBW, die in den Jahren 1982-1989 (Periode II) und zwischen 1990-1999 (Periode I) geboren wurden. Die Studienpopulation beinhaltete während Periode I 496 ELBW, in Periode II 749 ELBW und in Periode III 233 ELBW. Sie verglichen Therapiemethoden, Sterberaten und Überleben mit und ohne Störungen (Impairments) im korrigierten Alter von 20 Monaten. Im Follow-Up fanden sie eine Verminderung der Cerebralparese von 13% auf 5% (in Periode III), entsprechend eine verminderte Rate von entwicklungsneurologischen Störungen (Impairment) von 35% auf 23% (186).
4. Neubauer und Voss et al. veröffentlichten 2008 Ihre Arbeit über das Outcome von ELBW. Sie untersuchten ELBW im Hinblick auf die Identifizierung von perinatalen und neonatalen Faktoren, die mit niedrigerem kognitiven und neurologischem Outcome im Schulalter einhergehen. Sie untersuchten eine regionale Kohorte von 135 ELBW Kindern, die zwischen 1993 und 1998 geboren wurden prospektiv im Alter von 3, 6, 12 und 18 postmenstruellen Wochen und später in einjährigen Intervallen bis zum 10. Lebensjahr. Das Follow-Up-Programm beinhaltete neurologische und psychometrische Untersuchungen. Entsprechend dem Gesamtergebnis dieser Tests wurden die

Kinder als normal oder als Kinder mit leichten oder schweren Störungen klassifiziert. Im mittleren Alter von 8,4 (SD: 1,6) Jahren, hatten 43% der Kinder ohne Störungen überlebt. Leichte Störungen wurden in 39% der Kinder und schwere Störungen in 18% der Kinder diagnostiziert. Der Anteil von behinderten Schulkindern stieg mit niedrigerem Gestationsalter an. (125)

Es erwies sich als schwierig Vergleichsstudien für die vorliegende Arbeit heranzuziehen, da Studien insbesondere für das Hochrisikopatientenkollektiv der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$ rar sind. Insbesondere untersuchen einige die neonatale Morbidität, jedoch keine die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Entwicklung dieser Patienten im Alter von 18- bis 32 Monaten. Außerdem untersuchen aktuellere Studien in der Neonatalperiode mit verschiedenen Regimes therapierte Frühgeborene und dies hinsichtlich unterschiedlicher Risiko- und Outcome-Kriterien. An den vorher genannten Referenzstudien ist auch ersichtlich, wie unterschiedlich die Klassifikation von Entwicklungsauffälligkeiten von ehemaligen Frühgeborenen sein kann.

Die Entwicklung des kindlichen Gehirns ist ein komplexes Geschehen. Neue Theorien über der Verletzlichkeit des Gehirns und der Gehirnplastizität lassen die Varietät der möglichen Interventionen in diese Mechanismen erahnen. Internationale Untersucherguppen (Workshop on Research in Neonatology, National Institute of Child Health and Human Development, American Academy of Pediatrics Section on Perinatal Pediatrics) forderten 2004 dass durch die verbesserten Überlebensraten von extrem kleinen Frühgeborenen mit dem hohen Risiko von neurologischer Langzeit-Morbidität vor allem auch molekularbiologische Studien nötig sind zum besseren Verständnis von biochemischen, ernährungsbedingten und umweltbedingten Einflüssen auf das Gehirnwachstum und die -funktion. Insbesondere auch über die neuronale Differenzierung, dendritische Verknüpfung, Bildung von Synapsen und glialer Funktionen. Das neue und spannende Gebiet der „zerebralen Immunität“ eröffnet weitere Überlegungen hinsichtlich der zerebralen entzündlichen Reaktion auf Hypoxie und Ischämie und hinsichtlich Reparaturmechanismen und deren Langzeitfolgen.

Viele Autoren (11, 77, 129, 130, 165) weisen insgesamt auf die Notwendigkeit von einheitlichen, vergleichbaren Studien zur Entwicklung von Frühgeborenen, insbesondere über die Entwicklung von extrem kleinen Frühgeborenen (ELBWs) hin. Die Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit kam zu dem gleichen Schluss.

4.1.2. Zusammenhänge zwischen Faktoren in der Neonatalzeit und späteren Entwicklungsauffälligkeiten

Risikofaktoren für die kindliche Entwicklung können in biologische und umgebungsbedingte Kategorien eingeteilt werden, auch wenn sie meist synergistisch wirken.

Risikofaktoren für eine nicht altersentsprechende kindliche Entwicklung sind: Frühgeburtslichkeit, perinatale Asphyxie, intraventrikuläre Hämorrhagien, bronchopulmonale Dysplasie, biochemische und hämatologische Komplikationen während der Neonatalperiode, Mikrozephalus, Malformationen, kongenitale Infektionen und geringes Geburtsgewicht (76, 134, 139). Die Prognose für die Entwicklung von Frühgeborenen Kindern ist direkt mit Vorliegen von Bedingungen korreliert, wie zum Beispiel der bronchopulmonalen Dysplasie, der Frühgeborenenretinopathie und sonografischer intrakranieller Veränderungen, die die Prognose dieser Kinder an sich bereits signifikant verschlechtern (10).

Die Umgebung spielt zusätzlich eine wichtige Rolle in der Entwicklung von der Neugeborenenperiode bis zur Adoleszenz. Viele individuelle umgebungsbedingte Faktoren, wie zum Beispiel Armut, psychische Krankheit, soziale Schicht und gruppenkulturelle Werte beeinflussen die Entwicklung. Zusätzlich werden die meisten schädlichen Effekte verursacht, wenn viele Risikofaktoren bei einem einzelnen Kind wirken. Diese umgebungsbedingten Effekte wurden in der Rochester Longitudinal Studie aufgedeckt und in der Arbeit von Sameroff zusammengefasst (149).

Angesichts der nach wie vor bestehenden Entwicklungsprobleme in der Gruppe der besonders leichtgewichtigen Frühgeborenen erscheint es also um so wichtiger, das Bedingungsgefüge für spätere Entwicklungsprobleme aufzudecken. Nur so ist es möglich in Zukunft frühzeitig notwendige therapeutische Schritte einleiten zu können.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika der Frühgeborenen und des neonatologischen Outcomes der Frühgeborenen bei Ende des stationären Aufenthaltes gelingt der vorliegenden Erhebung ein repräsentativer Überblick.

Einige wichtige Charakteristika der Patienten der vorliegenden Arbeit sollen im folgenden hinsichtlich ihres möglichen Einflusses auf das Outcome im Alter von 15-32 Monaten diskutiert werden.

4.1.2.1. Geburtsgewicht und Gestationsalter

Viele Studien befassen sich mit dem Einfluss des Gestationsalters und des Geburtsgewichtes auf die Mortalität, Morbidität, das spätere Wachstum sowie die geistige und motorische Entwicklung (40, 73, 171, 192, 193). Allerdings sind die mitgeteilten Ergebnisse sehr unterschiedlich. Das Gestationsalter (40, 171) sowie das Geburtsgewicht (40) werden als wichtige Vorhersageparameter für die Einschätzung der Überlebenschancen und der Prognose der Frühgeborenen beschrieben.

Ein niedriges Geburtsgewicht steht in Zusammenhang mit der Dauer der Schwangerschaft und mit dem fetalen Wachstum. Ein niedriges Gewicht kann der Frühgeburtlichkeit oder, wenn in Bezug auf das Gestationsalter betrachtet, auch auf intrauterine Wachstumsverzögerung zugeschrieben werden. Solche Kinder stellen eine nicht homogene Gruppe von Patienten dar, die wiederum unterschiedliche Interventionsstrategien benötigen (143). Ein niedriges Geburtsgewicht, aus welchen Gründen es auch besteht, ist bereits ein Risikofaktor für die Entwicklung von Frühgeborenen. Die Kombination von diesem mit anderen Risikofaktoren führt zu einer größeren Wahrscheinlichkeit von Entwicklungsstörungen, die die biologische Verletzlichkeit verstärkt (149, 179). Grantham-McGregor et al fanden heraus, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht im Alter von sechs und 12 Monaten verzögerte Entwicklung zeigten und eher gefährdet waren durch soziale Risikofaktoren wie mütterliches niedriges Bildungsniveau und niedrige häusliche Stimuli (64). Halpern et al zeigten sogar, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht ein dreifach höheres Risiko für Entwicklungsstörungen im Alter von 12 Monaten hatten (78).

In der vorliegenden Arbeit waren Patienten aus Zeitraum 0 im Mittel (gerundet auf eine Dezimalstelle) 26,4 Schwangerschaftswochen und Patienten aus Zeitraum 1 25,6

Schwangerschaftswochen alt. Im Median waren die Patienten aus Zeitraum 1 bei Geburt eine Woche jünger als Patienten aus Zeitraum 0.

Patienten aus Zeitraum 0 zeigten ein mittleres Geburtsgewicht von 824 g und Patienten aus Zeitraum 1 ein mittleres Geburtsgewicht von 686 g. Bei Patienten, die im Zeitraum 1 geboren und behandelt wurden, war das Geburtsgewicht im Median um 117 Gramm und signifikant niedriger als das Geburtsgewicht der Patienten aus Zeitraum 0 ($p=0,010$).

Aufgrund klinischer Erfahrung, dass die Prognose für die spätere Entwicklung abhängig ist von der Tragzeit, erfolgt die Einteilung der Frühgeborenen in zwei Klassen: 1. Gestationsalter von ≤ 26 Schwangerschaftswochen und 2. Gestationsalter > 26 Schwangerschaftswochen. Die Klasseneinteilung nach Geburtsgewicht wird in vielen Arbeiten bei ≤ 750 und > 750 g eingeteilt.

Die Patienten aus Zeitraum 0 liegen demnach im Mittel in einer Geburtsgewichtsklasse höher und in einer Gestationsalterklasse höher als Patienten aus Zeitraum 1. Das niedrigere Geburtsgewicht und das jüngere Gestationsalter von Patienten aus Zeitraum 1 ist entsprechend mit größerer Unreife assoziiert.

Wird das Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter betrachtet (176), so befinden sich die Kinder der eigenen Untersuchung zur Geburt in 14,3% der Patienten aus Zeitraum 0 und in 39,3% der Patienten aus Zeitraum 1 im Parameter des Geburtsgewichtes unter der 3. Perzentile.

Obwohl die Patienten aus Zeitraum 1 bei Geburt ein an sich signifikant niedrigeres Geburtsgewicht aufwiesen und im Bezug auf das Gestationsalter mehr Kinder SGA-Kinder waren, unterscheiden sie sich zum Nachuntersuchungstermin in den Outcome-Merkmalen nicht signifikant von Patienten des Zeitraumes 0.

4.1.2.2. Kopfumfang bei Geburt

Ein kleiner Kopfumfang bei Geburt ($< 10.$ oder $< 3.$ Perzentile) ist mit einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert (123).

Der Kopfumfang korreliert bei Kindern stark mit dem intrakraniellen Volumen und wird als Vorhersageparameter für das Gehirnvolumen angewendet (58).

Entsprechend zeigen einige Studien, dass ein Kopfumfang unter der 10. Perzentile zu einem späteren Zeitpunkt mit schlechteren kognitiven Leistungen in Form eines niedrigeren IQs und schulischen Leistungen assoziiert ist (29, 74).

Benderensky et al fanden bei Kindern mit kleinem Kopfumfang bei Geburt ein schlechteres Outcome im Alter von einem Jahr (14).

Choeng et al untersuchten das Kopfwachstum von Frühgeborenen und dessen Korrelation mit der späteren Entwicklung und fanden heraus, dass das Gehirnvolumen der bestimmende Faktor für die Kopfgröße zum errechneten Geburtstermin ist. Demnach ist Mikrozephalie mit reduziertem Gehirnvolumen, vor allem der nervenzellreichen grauen Masse assoziiert, was auf eine selektive Verwundbarkeit dieser Strukturen hindeutet. Ein kleiner Kopfumfang und geringes postnatales Kopfwachstum zeigt sich nach Choeng et al offensichtlicher im 2. Lebensjahr und ist stark assoziiert mit niedrigem entwicklungsneurologischem Outcome und Cerebralparesen (26).

In der vorliegenden Arbeit besaßen Patienten aus Zeitraum 1 bei Geburt einen signifikant kleineren Kopfumfang als Patienten aus Zeitraum 0. Dies ist auf die Unreife des Gehirns durch die extreme Frühgeburtlichkeit zurück zu führen. Bezieht man das Gestationsalter in die Betrachtungen mit ein, so hatte bei Geburt ein (4,8%) Patient aus Zeitraum 0 und 8 (28,6%) der Patienten aus Zeitraum 1 einen Kopfumfang unter der 3. Perzentile. Bei diesen Patienten lag also ein Mikrozephalus vor. Erfreulicherweise zeigten Patienten aus Zeitraum 1 trotz dem signifikant niedrigeren Kopfumfang ein mindestens gleich gutes Outcome zum Nachuntersuchungstermin.

4.1.2.3. Apgar und Nabelschnur-Arterien-pH

Der Apgar Score ist für die Beurteilung des Zustandes von Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt weit verbreitet. Ursprünglich wurde dieser Score für reifgeborene Kinder entwickelt (6). Einige Autoren sind der Meinung, dass das Apgar-Schema bei Frühgeborenen unmittelbar nach der Geburt aufgrund der Abhängigkeit der Atmung, der Reflexerregbarkeit und des Muskeltonus vom Gestationsalter, nur bedingt anwendbar ist (128, 131). Berücksichtigt man, dass Frühgeborene einen signifikant

geringeren Apgar-Score als Reifgeborene besitzen (131, 142), kann er bei Frühgeborenen klinisch zur Beurteilung der Vitalität genutzt werden.

Die Apgar-Scores der Patienten aus Zeitraum 1 und 2 lagen im Median 5 Minuten nach Geburt bei 8 und damit im Normbereich (Normbereich nach Obladen et al.: 7-10 Punkte (128)). Die Apgar-Scores 5 Minuten nach Geburt waren also im Media bei Patienten beider Beobachtungsgruppen gleich. Bei der Betrachtung der Verteilung des Apgar-Scores wurde nur der Median herangezogen, da der Apgar-Score ein diskret verteiltes Merkmal ist.

Der minimalste Apgar-Score bei Patienten aus Zeitraum 0 war ein Score von 3, bei Patienten aus Zeitraum 1 war der minimalste Apgar-Score 4. Perinatale Asphyxie (gängige Definition bei einem Apgar zwischen 0 und 3) lag bei 1 (4,8%) Patienten aus Zeitraum 0 und bei keinem der Patienten aus Zeitraum 1 vor. In der Vergangenheit wurden perinatal entstandene zerebrale Schäden als Hauptursache von Cerebralparesen und mentalen Entwicklungsbeeinträchtigungen angesehen. Diese Annahme wurde in neueren Studien relativiert, das sie zeigten, dass nur schwerste und langandauernde Zustände der Asphyxie diese Entwicklungsstörungen verursachen (144).

Auch die Nabelschnurarterien-pH-Messung wird in der Neonatologie als Routineuntersuchung unmittelbar post partum eingesetzt. Im Gegensatz zu den Apgar-Werten wird durch Ramin et al mitgeteilt, dass für den Nabelschnurarterien-pH keine Reifeabhängigkeit besteht (142). Der mittlere (auf eine Dezimalstelle aufgerundete) Nabelschnurarterien-pH in der vorliegenden Arbeit lag bei Patienten aus Zeitraum 0 sowie bei Patienten aus Zeitraum 1 bei 7,3 und damit im Mittel bei Patienten beider Zeiträume im Normbereich (7,22-7,42 (128)). Der NS-Art.-pH unterschied sich bei Patienten aus Zeitraum 0 und 1 nicht signifikant. In Zeitraum 0 lag der minimalste NS-Art.-pH bei einem Patienten bei 7,13. Aus Zeitraum 1 hatte ein Patient einen NS-Art.-pH von 7,08 und 2 Patienten einen NS-Art.-pH von 7,17. Nach Obladen liegt eine Azidose bei einem Nabelarterien-pH $<7,20$ bzw. bei Dennis et al bei $\leq 7,10$ vor (142).

4.1.2.4. CRIB-Score

Neben dem Geburtsgewicht als wichtiger Faktor für das Outcome von Frühgeborenen, stellt der CRIB-Score einen Bewertungsindex dar, der noch andere Faktoren neben dem Geburtsgewicht betrachtet und eine zuverlässigere Aussage zum Risiko der Frühgeborenen möglich macht. Der CRIB-Score ist anwendbar, um die Schwere der Krankheit der Kinder zu dokumentieren. Der CRIB (Clinical Risk Index for Babies) Score wurde erstmals 1993 von einer Untersucherguppe (72) entwickelt, um das Mortalitätsrisiko von Frühgeborenen unter 1.500g Geburtsgewicht nicht allein am Geburtsgewicht fest zu machen, sondern mit Hilfe von fünf anderen Faktoren (Gestationsalter, angeborene Missbildungen und drei physiologischen Indikatoren in den ersten 12 Stunden nach der Geburt - maximal und minimal erforderlicher FiO₂ und maximaler -meist azidotischer- Basenüberschuss) besser bestimmen zu können. Sie konnten nachweisen, dass der CRIB-Score ein Versterben des Kindes besser vorhersagen kann als das Geburtsgewicht allein und weiterhin bestand eine Relation zwischen der Krankenhausmortalität und steigender Punktzahl des CRIB-Scores. Die Studie von Lago et al. (104) zeigte eine positive Assoziation des CRIB-Scores nach Geburt mit größeren Hirnschäden vor Entlassung.

Patienten aus Zeitraum 0 hatten im Mittel einen CRIB-Score von 4,63. Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel einen CRIB-Score von 6,83. Der CRIB-Score zeigte keinen signifikanten Unterschied, ein niedriger p-Wert von 0,097 zeigte aber von allen neonatalen Ausgangsparametern noch am ehesten eine Tendenz zum Unterschied in den Patientengruppen aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1. Demnach hätten Patienten aus Zeitraum 1 hinsichtlich des höheren CRIB-Scores von vorneherein schon eine schlechtere Ausgangsposition als Patienten aus Zeitraum 0 gehabt. Es bleibt dennoch schwierig Patientenkollektive im Outcome zu vergleichen, auch wenn der Grad der Krankheitsschwere anhand des CRIB-Scores betrachtet wird (72, 116).

4.1.2.5. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die Bronchopulmonale Dysplasie ist eine für die ehemaligen Frühgeborenen typische chronische Erkrankung. Die BPD stellt eines der Hauptprobleme der neonatalen Intensivtherapie dar. Als die vier ätiologischen Hauptfaktoren werden die Frühgeburtlichkeit <28.SSW, Sauerstofftoxizität, das Atemnotsyndrom und Barotrauma (positiver Beatmungsdruck bei künstlicher Beatmung) angesehen. Aber auch ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, Hypoxie, übermäßige Flüssigkeitszufuhr, parenterale Fettzufuhr, familiäre Asthmabelastung, genetische Risiken, Infektionen, Kortikosteroidbehandlung und Surfactant-Non-Responder sind anerkannte prädisponierende Faktoren (31, 128, 152, 154). Die prädisponierenden Faktoren sind entsprechend vielfältig. Die Rate der BPD lässt sich im Verlauf der Ventilation durch rasche Reduktion des Beatmungsdruckes sowie durch zügigen Rückgang des Sauerstoffangebotes niedrig halten.

Als Spätfolgen der BPD sind die chronische respiratorische Insuffizienz sowie die pulmonale Hypertonie bekannt. Vermehrte Krankenhausaufenthalte und pulmonale Dysfunktionen können sehr oft bei diesen Kindern beobachtet werden (62, 66, 70, 128).

Rugolo 2005 vergleicht verschiedene Literaturangaben über die BPD bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen (VLBW-Kinder) und findet ein inadäquates Wachstum während der ersten 2-3 Lebensjahre. Bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen (ELBW-Kinder), die an BPD litten, wird während des ersten Lebensjahres eine verzögerte Gewichtsentwicklung ohne jegliches Aufholwachstum beobachtet. Später findet sich bei diesen Kindern im Alter von 8 bis 10 Jahren ein gewisses Aufholwachstum, jedoch zeigt sich ein geringeres Gewicht, sowie ein geringerer Kopfumfang im Vergleich zur Normalbevölkerung (145).

Bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung beobachtet man ein schnelleres Erreichen des Geburtsgewichtes sowie ein höheres Gewicht am 28. und 56.Lebenstag im Vergleich zu Frühgeborenen mit dieser Erkrankung (43). Im Vergleich zu Kindern mit Atemnotsyndrom, welche keine BPD entwickelten, liegen die Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie fast doppelt so häufig in Länge und Gewicht im zweiten Lebensjahr unterhalb der 10.Perzentile. Damit bestätigen sich persistierende

Wachstumsprobleme im 2.Lebensjahr (117). Während jedoch von verschiedenen Autoren ein geringeres Wachstum bei BPD-Kindern gefunden wird (43, 62, 117, 128, 145, 152), können Gregoire et al 1998 im korrigierten Alter von 18 Monaten keine Unterschiede in der somatischen Entwicklung beobachten.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 3 (14,3%) Kindern aus Zeitraum 0 und bei 3 (10,7%) Kindern aus Zeitraum 1 eine BPD diagnostiziert. Kinder mit BPD aus Zeitraum 0 waren zum Nachuntersuchungstermin in Ihrem Gewicht altersentsprechend entwickelt. Von den 3 Kindern aus Zeitraum 1, bei denen eine BPD diagnostiziert wurde, lag 1 (8,3%) Kind zum Nachuntersuchungstermin mit seinem Körpergewicht unter der 3.Perzentile der Altersnorm. Dieses Kind lag bei der Nachuntersuchung auch mit seiner Körpergröße und mit seinem Kopfumfang unter der 3.Perzentile der Altersnorm. Dabei zu bedenken ist, dass dieses Kind bei Geburt 480 Gramm wog und in der 23.SSW geboren wurde und zusätzlich aus schwachen sozialen Verhältnissen stammte mit der Diagnose der Gefährdung des Kinderwohles durch mangelnde Versorgung. Das mangelnde Gewicht dieses Kindes mag nicht nur allein durch die BPD bedingt sein.

Von den Kindern mit BPD hatten jeweils ein Patient aus Zeitraum 0 und ein Patient aus Zeitraum 1 einen Kopfumfang, der unter der 3.Perzentile lag.

Die insgesamt erfreulich niedrige Rate von BPD und späteren Auffälligkeiten im Bronchialsystem (nur ein Patient aus Zeitraum 1 hatte ein dauertherapiebedürftiges Bronchialsystem) mag durch eine angemessene atemunterstützende Therapie des Kollektivs bedingt sein.

4.1.2.6. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Charakteristisch für Frühgeborene sind die unreife zerebrovaskuläre Autoregulation, die Fragilität der Blutgefäße sowie das Vorkommen der germinalen Matrix, welche die Vulnerabilität des Gehirns erhöhen (59, 184).

Bei Frühgeborenen <30.SSW kommen häufig intraventrikuläre Hirnblutungen vor. Mit steigendem Schweregrad der IVH erhöhen sich die Mortalität sowie das Risiko für neurologische Schäden. Immerhin versterben bis zu 50% der Kinder mit einer IVH Grad IV infolge der Blutung. Wird die Blutung überlebt, so kann es zur Zerstörung der

germinalen Matrix sowie durch Liquorzirkulationsstörungen zur Ventrikulomegalie und einem posthämorrhagischen Hydrozephalus kommen (81, 128).

Ursachen für die Entstehung von intraventrikulären Hirnblutungen sind vor allem perinatale Asphyxie, Hypoxie und Trauma (128). Als weitere Risikofaktoren werden ein wechselnder zerebraler Flow, abrupter Blutdruckanstieg, erhöhter zerebraler venöser Druck, erniedrigter zerebraler Blutfluss durch arterielle Hypotension, Hypothermie, früh einsetzende Sepsis, ein geringes Geburtsgewicht sowie Gestationsalter, metabolische Azidose, Hochfrequenzbeatmung, geringe Apgar-Werte nach einer Minute und weitere beschrieben (87, 112, 128, 147, 184).

Somit müsste in der vorliegenden Arbeit ein hohes IVH-Risiko vorliegen. Bei Patienten aus Zeitraum 0 wurden 3 (14,3%) von IVHs Grad I oder II und 4 (19%) IVHs Grad III oder IV diagnostiziert. In Zeitraum 1 war die Rate erfreulicherweise geringer und lag bei 1 (3,6%) von IVH Grad I oder II und 1 (3,6%) von IVH Grad III oder IV.

Von den 3 Patienten aus Zeitraum 0, die eine IVH Grad I oder II hatten, lagen 2 der Patienten bei Nachuntersuchungstermin mit Ihrem fronto-occipitalen Kopfumfang unter der 3. Perzentile. Aus Zeitraum 1 war der ein Patient mit vorheriger IVH Grad I oder II mikrozephal. Keiner der Patienten mit IVH Grad I oder II aus beiden Zeiträumen hatte zum Nachuntersuchungstermin einen mit ventrikuloperitonealem (VP) Shunt versorgten Hydrozephalus und keiner hatte eine mittelschwere oder schwere zentrale Tonus- und Koordinationsstörung. Keiner der untersuchten ehemaligen IVH Grad I oder II Patienten entwickelte eine Cerebralparese.

Von den Patienten mit ehemaliger IVH Grad III oder IV lag ein Patient aus Zeitraum 0 und ein Patient aus Zeitraum 1 bei der Nachuntersuchung mit dem Kopfumfang unter der 3. Perzentile. Aus Zeitraum 0 hatten 3 der IVH Grad III oder IV-Patienten zum Nachuntersuchungstermin einen VP-Shunt-versorgten Hydrozephalus. Der eine Patient aus Zeitraum 1, der eine IVH Grad III oder IV hatte, hatte bei Nachuntersuchungstermin einen VP-Shunt-versorgten Hydrozephalus. Aus Zeitraum 0 hatte ein Patient mit ehemaliger IVH Grad III oder IV zum Nachuntersuchungstermin eine mittelschwere und 3 Patienten eine schwere zentrale Tonus- und Koordinationsstörung. 4 der Patienten hatten eine Cerebralparese. Aus Zeitraum 0 hatte keiner der IVH Grad III oder IV Patienten eine mittelschwere, ein Patient eine

schwere ZTKS. Bei nur einem Patienten mit IVH Grad III oder IV aus Zeitraum 1 wurde eine Cerebralparese diagnostiziert.

4.1.2.7. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Nach Ehrenkranz et al 1999 gehört die nekrotisierende Enterokolitis zu den Erkrankungen, die zu einer verzögerten Gewichtsentwicklung führen. In Betrachtungen von Rugolo 2005 nimmt die NEC zusammen mit anderen Erkrankungen (BPD und chronische neurologische Störungen, die aus einer periventrikulären Leukomalazie oder IVH resultieren) Einfluss auf die somatische Entwicklung (43, 145). Die nekrotisierende Enterokolitis nimmt als entzündliche Erkrankung des Darmes, die oft chirurgische Intervention bedarf, Einfluss auf die Nährstoffaufnahme und damit wohlmöglich auch auf das Wachstum der Patienten. In der vorliegenden Arbeit hatte kein Patient aus Zeitraum 0 und 2 (7,1%) der Patienten aus Zeitraum 1 in der Neonatalperiode eine nekrotisierende Enterokolitis. Von den 2 Patienten mit NEC lag zum Nachuntersuchungstermin ein Patient mit seinem Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile, der andere hatte ein Körpergewicht unter der 3. Perzentile und war somit dystroph.

Neuere Studien empfehlen eine frühe enterale Fütterung von kleinen Mengen Nahrung, um eine normale gastrointestinale Aktivität zu stimulieren (48). Eine andere Studie zeigte sogar, dass die enterale Ernährung die Inzidenz der NEC um 87% senken konnte (133). Mit der Anwendung der Surfactant-Gabe ohne Intubation und mechanische Beatmung ist ein schnellerer enteraler Nahrungsaufbau möglich und so mag diese Strategie das Risiko der NEC und damit die Inzidenz eines Risikofaktors für Störungen in der normalen kindlichen Entwicklung senken.

4.1.2.8. Beatmungsdauer, CPAP-Dauer, Dauer des Sauerstoffbedarfs

In der eigenen Untersuchung wurden in Zeitraum 0 sechs (28,6%) Kinder und in Zeitraum 1 drei (10,7%) Kinder initial beatmet. Die beatmeten Kinder beider Zeiträume erhielten zusätzlich Surfactant. In Zeitraum 0 wurden zusätzlich fünf (23,8%) der Patienten und in Zeitraum 1 acht (28,6%) der Patienten sekundär wegen Atemnotsyndrom beatmet.

Die mediane Dauer der Beatmung war in Zeitraum 0 einen Tag lang und in Zeitraum 1 4 Tage lang. Die CPAP-Dauer der Patienten aus Zeitraum 0 lag im Median bei 21 Tagen, bei Patienten aus Zeitraum 1 war sie 32 Tage lang. Die Dauer des Sauerstoffbedarfs war bei Patienten aus Zeitraum 0 24 Tage und bei Patienten aus Zeitraum 1 49,5 Tage lang. Beatmungsdauer und CPAP Dauer zeigten einen signifikanten Unterschied, wohingegen der Unterschied in der Dauer des Sauerstoffbedarfs nicht signifikant war.

Der in der eigenen Untersuchung analysierte signifikante Unterschied in der Länge der Beatmungsdauer und der CPAP Dauer der Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 ist durch die stärkere Unreife der Patienten in Zeitraum 1 zu erklären, die durch das jüngere Gestationsalter und das geringere mittlere Geburtsgewicht der Patienten aus Zeitraum 1 beschrieben wird.

4.1.3. Perinatale Therapiestrategie

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beschreiben sowohl Einflüsse früher medizinischer Komplikationen, angesichts derer die Kinder vulnerabler für spätere Entwicklungsprobleme sind, sollen jedoch darüber hinaus vor allem auch auf Einflüsse des therapeutischen Regimes der Atemunterstützung hinweisen.

Respiratorische Störungen aufgrund der Lungenreife sind die wichtigsten Ursachen für die Mortalität von Frühgeborenen (84). Dabei ist wiederum die Notwendigkeit und die Dauer der Beatmung abhängig vom Gestationsalter, schweren Erkrankungen, 5-Minuten-Apgar-Werten, Hypotrophie und dem Geschlecht (44, 187).

Obwohl die künstliche Beatmung das Leben der Patienten sichert, ist sie unter anderem durch das Risiko der Sauerstofftoxizität und des Barotraumas mit Lungen- (Bronchopulmonale Dysplasie), Netzhaut- (Retinopathie) und Hirnschäden (intraventrikuläre Hämorrhagie) verbunden (84, 128). Aus diesem Grund stellt sich die Frage nach der späteren somatischen und funktionellen Entwicklung beatmeter Frühgeborener.

Unterschiedlichste Beatmungsverfahren und zusätzliche Strategien zur Atemunterstützung werden heute eingesetzt, wodurch es problematisch ist, eine allgemeine Aussage über den Einfluss einer bestimmten Beatmungsstrategie über die spätere somatische und funktionelle Entwicklung von „beatmeten“ Kindern zu treffen.

Außerdem mag es Unterschiede geben, ob ein Frühgeborenes initial oder sekundär beatmet wird und wegen welcher Ursache die Indikation zur Beatmung gegeben war. Zusätzlich zur Beatmung kann einem Patienten Surfactant verabreicht werden oder nicht, was einen zusätzlichen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben kann.

Extrem kleine Frühgeborene benötigen während den ersten Lebenstagen in der Regel eine Form der Atemunterstützung. Die Einführung von mechanischer Beatmung in die Therapie des idiopathischen respiratory distress syndrom (IRDS) bei Frühgeborenen führte zu höheren Überlebensraten auch von extrem kleinen Frühgeborenen (34, 65). Die mechanische Beatmung kann aber zu Lungenverletzungen führen (7, 38, 94) und ist auch mit einem höheren Risiko der chronischen Lungenkrankheit assoziiert (95).

Seit Gregory (67) den nasalen CPAP (kontinuierlichen positiven Beatmungsdruck) in der Therapie des IRDS einführte, war es möglich in einigen Studien die Vorteile dieser

Atemunterstützung zu beweisen und die Mortalität von Frühgeborenen zu senken (88). Neuere Studien (138, 169) zeigen diesen Effekt auch bei extrem kleinen Frühgeborenen, in Situationen in denen nasaler CPAP benutzt wurde, wenn andere Therapiestrategien wie mechanische Ventilation und Surfactant- Ersetztherapie nicht möglich waren.

Weitere Verbesserung konnte mit der Einführung der Surfactant-Ersatztherapie (54, 85, 90) als so genannte Rescue-Therapie erzielt werden. Wegen diesem tiefgreifendem Effekt auf neonatales Überleben von extrem kleinen Frühgeborenen, wurden Studien zur Evaluation von prophylaktischer Surfactant-Gabe durchgeführt (24, 158). Besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen konnte ein positiver Effekt gezeigt werden, der zu einer weitverbreiteten Therapiestrategie für diese Kinder führte.

Da zur Surfactant-Ersatztherapie bisher Intubation nötig war, bevorzugten einige Untersucherguppen weiterhin ein Therapiekonzept mit initialem nasalem CPAP und einer individualisierten Strategie der Intubation (79, 80, 98, 113, 118).

In einigen populationsbasierten Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Outcome der Patienten die mit dem einen oder dem anderen Konzept behandelt wurden (79, 80, 113).

Es bleibt jedoch die Idee, dass auch die kleinsten Babies von dem weniger traumatischen nasalen CPAP als erste Atemunterstützung in Kombination mit früher Surfactant-Ersatztherapie profitieren können.

Da die frühe Surfactant-Gabe den Surfactantmangel bei Frühgeborenen beseitigt und früher nCPAP den endexpiratorischen Kollaps der Alveolen verhindert, bestehen handfeste Gründe für die Annahme, dass beide Prinzipien bei der Therapie des IRDS synergistisch zusammenwirken können. Diese Hypothese wurde durch Untersucherguppen bestätigt, die die INSURE-Strategie (**INT**ubation, **SUR**factant, **EXT**ubation) beschrieben. Sie zeigten, dass durch die Anwendung einer Therapiestrategie, bei der die Patienten intubiert wurden, um Surfactant zu erhalten und sofort im Anschluss wieder extubiert und auf nasalen CPAP umgestellt wurden, die Notwendigkeit für mechanische Ventilation reduziert werden konnte (1, 32, 166, 172-174). Mit dieser Strategie wurde die Häufigkeit von mechanischer Beatmung, Entwicklung einer BPD und eines Air-leak-Syndroms (pulmonales Emphysem und

Pneumothorax) vermindert (160, 161). Bei dieser Therapiestrategie bleibt dennoch das Risiko der Intubation.

Deshalb versuchten einige Untersucherguppen Surfactant-Zerstäubung zu etablieren, aber leider ohne den gewünschten Erfolg (17, 35, 36, 96, 178).

Eine weitere Herangehensweise um Surfactant zu applizieren ohne die Notwendigkeit der Intubation wurde 2004 veröffentlicht (100). Diese beschrieb die Applikation von Surfactant in den Oropharynx direkt nach der Geburt des Kopfes, um dann nach abgeschlossener Geburt die Neugeborenen mit nasalem CPAP zu versorgen. Der vermutete Vorteil dieser Methode ist die bessere Verteilung des Surfactant bei nachfolgender spontaner Inspiration. Dieser Effekt konnte in Tierexperimenten gezeigt werden. Diese Methode versagte bei der Gruppe der per Sectio entbundenen Kinder im Vergleich zu der Gruppe der spontan geborenen Kinder. Die meisten extrem kleinen Frühgeborenen werden jedoch nicht spontan geboren, sodass gerade diese Gruppe der Patienten mit dem höchsten Risiko von beatmungsinduzierten Lungentraumata nicht von dieser Methode profitieren kann.

Im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln wurden die Patienten im Zeitraum 0 entsprechend dem Konzept von frühem nasalem CPAP mit einer individualisierten Strategie der Intubation behandelt, wie in einigen Skandinavischen (79, 80, 98) und anderen (113, 118, 140) Untersucherguppen beschrieben wurde. In Zeitraum 1 wurde diese Herangehensweise mit sehr früher Surfactant-Gabe während Spontanatmung und Atemunterstützung mittels nasalem CPAP kombiniert. Der Unterschied in der Therapiestrategie bestand also in einer häufigeren und früheren Surfactant-Gabe. Dies resultierte aus der Möglichkeit in Zeitraum 1 Surfactant zu verabreichen, bevor die Indikationskriterien der Intubation erreicht waren. Einen ähnlichen Effekt zeigte Verder in der randomisierten kontrollierten Studie der INSURE Strategie (174). In dieser Arbeit zeigte sich der frühere Einsatz von Surfactant als vorteilhaft für die extrem kleinen Frühgeborenen.

Die Arbeit von Kribs et al (103) untersuchte das gleiche Ausgangskollektiv wie die vorliegende Arbeit aber hinsichtlich des Kurzzeit-Outcomes. Es zeigte sich, dass die neue Vorgehensweise erfolgreich angewendet werden konnte und die Komplikationsrate niedrig war im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen

Komplikationsraten konventioneller Intubation (153). Das Kurzzeit-Outcome der Patienten aus Zeitraum 0 war ähnlich wie das Kurzzeit- Outcome von Frühgeborenen, die in anderen Studien beschrieben wurden (75, 98, 113, 167). Durch die Einführung der neuen Therapiestrategie konnten 76% der behandelten extrem kleinen Frühgeborenen primär mit nCPAP ohne Intubation und ohne mechanische Beatmung versorgt werden. Ein Drittel dieser Patienten benötigten sekundäre Intubation innerhalb der ersten 3 Lebenstage, woraus eine Intubationsrate von 48% resultierte. Im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln sank also die Intubationsrate durch die Einführung des neuen Therapieregimes insgesamt um ein Drittel (von 74% auf 48%). Dies ist eine geringe Intubationsrate im Vergleich mit der Intubationsrate von 80%, die in der Literatur als normal für sogar bis zu in der 28. SSW geborenen Frühgeborene angegeben wird (49). Die Arbeit von Kribs et al zeigte eine bezeichnende Verbesserung der Sterblichkeit und der zerebralen Morbidität in Zeitraum 1, in dem Surfactant häufiger und früher angewendet wurde.

Die in dieser Arbeit erläuterte neue Herangehensweise setzt die Vermutung voraus, dass bei spontanatmenden Kindern eine bessere Möglichkeit zur Selbstregulation besteht und damit Episoden von niedrigen Kohlendioxiddrücken und hohen Sauerstoffdrücken vermieden werden können. Collins (28) zeigte in einer großen prospektiven populationsbasierten Kohortenanalyse, dass mechanische Beatmung an sich, sowie auch die beatmungsassoziierten Risiken Hypokapnie und Hyperoxie das Risiko für perinatale Gehirnschäden bei beatmeten sehr niedriggewichtigen Kindern erhöhen. Diese perinatalen Gehirnschäden können im Verlauf zu Entwicklungsstörungen und zu Behinderung führen.

Es gibt einige Arbeiten über den Kurzzeit-Outcome-Vergleich von Frühgeborenen nach Umstellung der perinatalen Erstversorgung nach Kriterien des so genannten "Minitouch-Regimes" in Zentren neonataler Intensivmedizin.

Die Verbreitung dieses "Minitouch-Regimes" basiert auf folgenden Überlegungen. Neonatale Intensivmedizin setzt die Frühgeborenen einer Serie von wiederholten, invasiven Techniken und Handling aus, die mit akutem und chronischem Schmerz und Stress einhergehen und dies während einer kritischen Zeit der Gehirnentwicklung. Einige Charakteristika des unreifen Schmerzsystems von Frühgeborenen (niedrigere

Schmerzreizschwelle, sich überschneidende Schmerzrezeptionsfelder und unreife deszendierende Schmerzhemmung) machen die Frühgeborenen anfälliger für klinische und das Verhalten betreffende Spätkomplikationen durch unadäquate Behandlung als andere Patienten. Evidenz für die Entwicklungsplastizität des neonatalen Gehirns weist darauf hin, dass wiederholte Schmerzerfahrungen und längere Analgetikaexposition während der Neonatalperiode die neuronale und synaptische Organisation auch längerfristig beeinflussen. Die Anwendung von analgesierenden und sedativen Medikamenten verursacht mehr Probleme als weniger invasive, minimal notwendige Therapiestrategien (3).

Jacobsen et al fanden bei mit nCPAP und „minimal Handling“ therapierten, nicht-asphyktischen VLBWs (Geburtsgewicht $\leq 1.500\text{g}$ und Gestationsalter $< 33\text{SSW}$) eine geringere Inzidenz von intrakraniellen Hämorrhagien Grad II-IV (49% in 1985 vs. 25% in 1987). Die Mortalität, mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Inzidenz von Pneumothoraces und PDA, Sauerstoffbedarf am Tag 28 und Anzahl der überlebenden Kinder mit Behinderung unterschieden sich jedoch nicht signifikant in den beiden Zeiträumen. Septikämie wurde bei 16% der Kinder in 1987 versus 7% in 1985 diagnostiziert. Dieser Unterschied korrelierte mit einer Reduktion der totalen parenteralen Ernährung (18% in 1987 versus 3% in 1985). Die Untersucher fassten zusammen, dass das „Minitouch -Regime“ die Progression von respiratorischem Stress verhindert, den Bedarf der mechanischen Beatmung reduziert und eine sichere Alternative zur mechanischen Beatmung darstellt bei Frühgeborenen mit milder Form des respiratorischen Stresses (91).

In einer Arbeit von Latini et al. war in der beobachteten Population, die mit dem „Minitouch-Regime“ behandelt wurde die Inzidenz für eine Bronchopulmonale Dysplasie in der 36. Lebenswoche signifikant geringer (um 30%) als durch Literaturstudie erwartet (107).

Geary et al untersuchten das Outcome vor und nach Einführung von drei Veränderungen in der Frühversorgung von extrem kleinen Frühgeborenen (ELBWS) (1. Surfactant-Gabe sofort nach der Geburt, anschließende sofortige Extubation und Wechsel auf nasalen kontinuierlichen positiven Beatmungsdruck (nCPAP), 2. Verminderung der Sauerstoff-Exposition und 3. frühe parenterale Gabe von

Aminosäuren). Die Arbeit zeigte, dass die Patienten der Gruppe nach Veränderung der Frühversorgung schneller ihr Geburtsgewicht und eine gewichtsadäquate Größe im Alter von 36 Wochen erreichten. Außerdem sank die Inzidenz der BPD von 43% auf 24%. Sie fanden keinen Unterschied in Sterberaten, IVHs, PVL, Pneumothoraces, NEC oder ROP. Die Untersucher fassten zusammen, dass diese drei neuen Therapiestrategien anwendbar, sicher und mit Verbesserung von Wachstum und Morbidität verbunden sind (60, 61).

Die Erfahrung dieser Untersucher unterstützt die Effektivität des „Minitouch-Regimes“ als eine Möglichkeit Frühgeborenen Atemunterstützung zu gewähren.

Das Minitouch-Regime ist jedoch nicht einheitlich definiert und die Untersucherguppen betrachten unterschiedliche Therapiestrategien an verschiedenen Zentren perinataler Versorgung. Auch hier werden weitere Studien zum Kurzzeit-Outcome und zur Langzeitprognose der Frühgeborenen gefordert.

Ausgehend von den Beobachtungen anderer Untersucher und der oben genannten Arbeit von Kribs et al. zum Kurzzeit-Outcome der Patienten war es Ziel der vorliegenden Arbeit Aussagen über das mittelfristige Outcome der Patienten aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 zu machen. Trotz der positiven Effekte auf das Kurzzeit-Outcome konnten zwar eventuell klinisch relevante, jedoch keine statistisch signifikanten Aussagen über das 15-32-Monats-Outcome der Patienten gemacht werden.

Dies mag verursacht sein durch die große Anzahl von Faktoren, die das Langzeit-Outcome von Frühgeborenen beeinflussen. Einige von diesen wurden in diesem Kapitel bereits diskutiert.

Diese Faktoren können nicht alle dadurch beeinflusst werden, indem man eine therapeutische Strategie der Atemunterstützung verändert.

Nicht alle Frühgeborenen benötigen Atemunterstützung. So muss die Indikation für eine maschinelle Beatmung sorgfältig gestellt werden. Die Laryngoskopie kann weitreichende Veränderungen der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung und des Blutdruckes verursachen (12). Dies sind Veränderungen, die zu Hirnblutung und neuronalen Schäden prädisponieren können. Das zur Beatmung notwendige Einführen des endotrachealen Tubus stellt ein Risiko für Verletzungen des oberen Atemtraktes

dar. Bei assistierter Beatmung, besonders wenn sie extensiv angewandt wird, kann es zu Lungenverletzungen und cerebraler Ischämie kommen (188). Die akute beatmungsinduzierte, kurz nach der Geburt erlittene Lungenverletzung aktiviert die Entzündungskaskade, was wiederum zu chronischer Lungenerkrankung führen kann (127).

Es ist jedoch schwierig zu beurteilen, wie viele Neugeborene signifikante iatrogen herbeigeführte Komplikationen erleiden, nur dadurch, dass sie elektiv intubiert und beatmet werden.

In den "European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome" wird darauf hingewiesen, dass viele therapeutische Faktoren für ein gutes Outcome von Frühgeborenen mit IRDS essentiell sind. Demnach benötigen diese Patienten eine optimale supportive Pflege einschließlich Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur, adäquate Flüssigkeitsbilanzierung, bedarfsgerechte Ernährung, Therapie des Ductus arteriosus und Unterstützung der Zirkulation zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdruckes (163).

Das in der vorliegenden Arbeit behandelte Thema ist besonders komplex, da es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um eine Gruppe von Patienten handelt, bei denen von vornherein schon vielfältige Pathologien bestehen, die prä- oder postnatal entstehen. Die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$ stellen eine Gruppe von Hochrisikopatienten dar, die zusätzlich postnatal meist aufwendige und unterschiedlich intensive Therapiemethoden benötigen. Die Entwicklung der beiden Gruppen könnte also durch unterschiedliche Krankheitschwere und zusätzlich durch notwendige diagnostische und therapeutische Interventionen bedingt beziehungsweise beeinflusst sein.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sowohl die neonatalen Ausgangsparameter als auch die Art und Intensität der perinatalen Behandlung einen Einfluss auf die somatische und funktionelle Entwicklung der Patienten gehabt haben kann.

4.1.4. Entwicklung der Patienten zum Nachuntersuchungstermin

4.1.4.1. Körpergewicht und Körperlänge zum Nachuntersuchungstermin

Es wird häufig beschrieben, dass Frühgeborene im Verlauf der Entwicklung ein geringeres Gewicht, eine geringere Körpergröße und einen geringeren Kopfumfang besitzen als Reifgeborene, jedoch meist nach Abschluss des Wachstums den normalen Referenzbereich für die somatischen Parameter erreichen.

Diese Ergebnisse werden von verschiedenen Untersuchern in unterschiedlichem Lebensalter, vom Säuglingsalter über das Schulalter bis zur Adoleszenz der ehemaligen Patienten gefunden (25, 29, 101, 122, 135, 145, 192, 194).

Im Vergleich zu den "appropriate for gestational age" (AGA)-Kindern sind die "small for gestational age" (SGA)-Kinder im Alter von 5, 20 und 56 Monaten leichter, kürzer und besitzen einen kleineren Kopfumfang (73). Jedoch weisen die SGA-Kinder in der Studie von Ehrenkranz et al. 1999 ein anfänglich stärkeres Aufholwachstum auf als die AGA-Kinder auf. Die SGA-Kinder erlangen 3 bis 5 Tage eher ihr Geburtsgewicht sowie 3 bis 7 Tage zeitiger ein Gewicht von 2000g, und zeigen insgesamt ein schnelleres Wachstum innerhalb der ersten 3 Lebensmonate (43).

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kindern lagen aus Zeitraum 1 12 Patienten (42,9%) bei Nachuntersuchungstermin mit ihrem Körpergewicht unter der 3. Perzentile der Altersnorm und waren somit dystroph. Von diesen 12 Patienten waren 8 bei Geburt SGA-Kinder. Aus Zeitraum 0 hatten 7 (33,3%) der Patienten zum Nachuntersuchungstermin ein Körpergewicht unter der 3. Perzentile.

Die Untergewichtigkeit zum Nachuntersuchungstermin mag auf die Frühgeburtlichkeit zurück zu führen zu sein. Gründe für ein vermindertes Wachstum können auch Ernährungsprobleme, bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis sowie eine schwere intraventrikuläre Blutung sein (145, 192).

Zu beachten ist, dass aus Zeitraum 0 zu Geburt 3 (14,3%) der Patienten SGA-Kinder waren. Aus Zeitraum 1 waren bei Geburt 11 Patienten (39,3%) „small for gestational age (SGA)“.

Folglich gab es im Zeitraum 1 mehr SGA-Kinder, die überlebten und behandelt wurden. Außerdem hatten Patienten aus Zeitraum 1 ein im Mittel niedrigeres Geburtsgewicht. Dies mag an der durch Erfahrung geprägten Einschätzung des behandelnden Teams der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Köln liegen. Diese tendierte dahingehend in der neu vorliegenden Therapieoption eine bessere Behandlungschance auch für besonders früh geborene und besonders niedriggewichtige Patienten zu sehen.

Positiv zu vermerken ist, dass von den in Zeitraum 0 behandelten SGA-Kindern (n=3) zum Nachuntersuchungstermin 2 im Körpergewicht altersentsprechend entwickelt waren. Ein Kind lag mit seinem Gewicht unter der 3. Perzentile. Von den 11 zu Geburt SGA-Patienten aus Zeitraum 1 hatten 3 zum Nachuntersuchungstermin ein altersentsprechendes Körpergewicht und 2 von diesen SGA-Kindern waren sogar in allen Outcome-Merkmalen unauffällig.

So ist es möglich, dass die Änderung des Therapieregimes in Zeitraum 1 einen positiven Einfluss auf die Körpergewichtsentwicklung der Kinder hatte.

Die therapeutische Vorgehensweise in Zeitraum 1 ist weniger invasiv und erfordert keine mechanische Ventilation beziehungsweise eine kürzere Beatmungsdauer. Somit ist ein schnellerer enteraler Nahrungsaufbau bei den Frühgeborenen möglich.

Auch wenn parenterale Ernährung in der Behandlung von kranken sehr kleinen Frühgeborenen weit verbreitet ist, so ist, wie schon in 4.1.2.7. erwähnt, ein sanfter Übergang zu enteraler Ernährung wünschenswert. Die Fütterung von kleinen Mengen enteraler Kost fördert die Entwicklung des unreifen gastrointestinalen Systems der Frühgeborenen. Diese Vorgehensweise verbessert die Aktivität von gastrointestinalen Enzymen, die Freisetzung von Hormonen, den Blutfluss, die Motilität und die mikrobiologische Flora des Magen-Darm-Traktes. Klinische Vorteile sind eine bessere Milchverträglichkeit, eine höhere postnatale Wachstumsrate, reduzierte systemische Sepsisgefahr und eine kürzere Dauer des Krankenhausaufenthaltes (120). Wood et al fanden auch einen Zusammenhang dahingehend, dass ein geringeres Wachstum bei Frühgeborenen beobachtet wurde, bei denen die Sauerstoffabhängigkeit länger andauerte (192).

Der schneller mögliche enterale Nahrungsaufbau bei Patienten aus Zeitraum 1 fördert die Bildung von gastrointestinalen Hormonen und mag das Wachstum der Patienten beeinflusst haben.

4.1.4.2. Kopfumfang zum Nachuntersuchungstermin

Cooke et al fanden heraus, dass Wachstumsretardierung, insbesondere des Kopfes mit höheren motorischen und kognitiven Entwicklungsstörungen assoziiert ist. Die Untersucher weisen jedoch darauf hin, dass die Ursachen der Wachstumsretardierung weitestgehend in der Postnatal- und eher weniger wahrscheinlich in der Pränatalperiode zu finden und somit zugänglich sind für Intervention und folgende Verbesserung im Outcome (29). Deshalb war es umso wichtiger in der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob die Änderung des postnatalen Therapieregimes einen wesentlichen Einfluss auf das Kopfwachstum hatte.

Viele Studien zeigen, dass ein kleiner Kopfumfang (unterhalb der 3. bzw. 10. Perzentile) mit einer höheren Inzidenz neurologischer Schäden sowie einer schlechteren kognitiven Entwicklung im Schulalter verbunden ist. Dies spiegelt sich in niedrigen Intelligenzquotienten sowie niedrigeren schulischen Leistungen (Sprachverständnis, Aussprache, Lesen, Mathematik, Rechtsschreibung) wieder (29, 74). So gehen Hack et al 1991 davon aus, dass postnatales Wachstumsversagen, vor allem des Kopfumfanges, mit schlechteren kognitiven und schulischen Leistungen verbunden ist. Brandt et al 2003 beschrieben, dass SGA-Kinder, die ein Kopfumfangs-Aufholwachstum zeigen, vom 6. Lebensmonat bis ins Erwachsenenalter einen signifikant höheren Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten im Vergleich zu SGA-Kindern ohne Kopfumfangs-Aufholwachstum aufweisen (23).

Beim Kopfwachstum spielen jedoch wieder auch andere Einflussfaktoren eine Rolle, wozu es unterschiedliche Äußerungen gibt.

So fanden zum Beispiel Bendersky et al, dass bei Patienten, die eine intrakranielle Hirnblutung erlitten hatten, die Kopfumfänge bei Geburt und bei Entlassung aus dem Krankenhaus keine prädiktiven Vorhersageparameter für den entwicklungsneurologischen Status im Alter von einem Jahr waren. Ein altersentsprechender Kopfumfang im Alter von einem Jahr war jedoch assoziiert mit

einem besseren Outcome. Dies galt auch für Kinder mit transienter periventrikulärer Leukomalazie. Persistierende periventrikuläre Echodensitäten waren mit mentalen und motorischen Defiziten im Alter von einem Jahr assoziiert und dies unabhängig vom Kopfwachstum (14).

Wood et al wiesen zwar einen Zusammenhang zwischen einem geringen Kopfumfang und schweren motorischen Störungen nach, jedoch ließ sich keine signifikante Relation zwischen Kopfwachstum und Störungen in der psychomotorischen und mentalen Entwicklung (Bayley-Scores) im korrigierten 30.Lebensmonat finden (192). Gale et al 2003 beschrieben, dass ältere Erwachsene mit größerem Kopfumfang auch bessere kognitive Fähigkeiten besitzen, jedoch konnten sie keinen Zusammenhang zwischen dem Kopfumfang zur Geburt und den späteren kognitiven Leistungen finden. Trotzdem suggeriert ihre Studie, dass die Gehirnentwicklung während der frühen Kindheit sich deutlich darauf auswirkt, wie gut kognitive Fähigkeiten im Alter bewahrt werden können (57).

In der vorliegenden Arbeit hatten 76,2% der Patienten aus Zeitraum 0 zum Nachuntersuchungstermin einen altersentsprechenden Kopfumfang. Aus Zeitraum 1 hatten nur 46,4% einen altersentsprechenden Kopfumfang. Aus Zeitraum 1 hatten 11 Patienten (39,3%) zum Nachuntersuchungstermin einen Kopfumfang unter der 3.Perzentile der Altersnorm.

Nach Ehrenkranz et al 2006 führt eine früh einsetzende starke Wachstumsrate des Kopfumfangs zur Reduzierung der Cerebralparese-Inzidenz, mentalen und motorischen Entwicklungsdefiziten, neurologischen Entwicklungsstörungen sowie Rehospitalisierungsfrequenz (42). Dies könnte unter Vorlage der eigenen Ergebnisse auf eventuell normale bis gering eingeschränkte mentale und motorische Fähigkeiten hinweisen.

4.1.4.3. Sehen

Die Sehstörung kann ganz unterschiedlich definiert werden. So variiert die Definition der Sehstörungen von Myopie über Hyperopie und dies unterschiedlicher Dioptrienzahlen bis hin zu einseitiger oder zweiseitiger Blindheit. Eine Komplikation der Frühgeburtlichkeit ist die Frühgeborenenretinopathie (128), welche wiederum die spätere Sehfähigkeit beeinflusst. Eine eingeschränkte Sehfähigkeit ist wiederum Faktor für eine schlechtere Prognose für die spätere sensomotorischen Entwicklung (10). So stellt die ROP einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung dar.

Die künstliche Beatmung ist unter anderem durch das Risiko der Sauerstofftoxizität und des Barotraumas mit Netzhautschäden (Frühgeborenenretinopathie) verbunden (84, 128).

Flynn et al zeigten eine Assoziation zwischen der Inzidenz und dem Schweregrad der Frühgeborenenretinopathie und der Dauer der Exposition mit arteriellen Sauerstoffpartialdrücken (PaO₂) von über 80mmHg (51).

Powls et al fanden bei VLBWs Sehstörungen bei 63,5% der untersuchten Frühgeborenen. Sie fanden außerdem eine Relation von Sehstörungen mit schlechten motorischen Fähigkeiten und niedrigeren IQ-Werten. Als Vorhersageparameter für eine Sehstörungen fanden sie niedriges Geburtsgewicht, IVH und niedrige 1-Minuten-Apgar-Werte (141). Die Inzidenz der ROP bei Frühgeborenen bleibt hoch, es ist jedoch noch nicht ganz geklärt, welche Faktoren die stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung einer ROP darstellen (50, 68). Außerdem ist die ROP heutzutage teilweise durch Lasertherapie behandelbar. Diese Therapie wird auch bei den auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Köln behandelten Frühgeborenen mit ROP angewendet.

In der vorliegenden Arbeit hatten aus Zeitraum 0 zwei (10%) der Patienten eine ROP vom Schweregrad > oder = III+. Erfreulicherweise entwickelte in Zeitraum 1 kein Patient eine ROP von diesem Schweregrad. Im Merkmal Sehfähigkeit waren mehr Patienten aus Zeitraum 1 unauffällig als Patienten aus Zeitraum 0 (85,2% vs. 75%). Brillenbedürftig war ein Patient aus Zeitraum 0 und 2 Patienten aus Zeitraum 1. Blind waren 2 Patienten aus Zeitraum 0 und kein Patient aus Zeitraum 1. Die Verteilung der ROP auf die Patienten mit Sehstörung und die Art der Sehstörung ist in 3.4.4.1.

dargestellt. Zusammenfassend können verschiedene Faktoren das Outcome-Merkmal Sehen beeinflusst haben.

4.1.4.4. Hören

In der vorliegenden Arbeit waren ungefähr gleich viele Patienten aus Zeitraum 0 und 1 (95,2% und 96,4%) zum Nachuntersuchungstermin unauffällig im Outcome-Merkmal Hören. Eine Schalleitungsstörung lag nur bei einem Patienten aus Zeitraum 0 vor und dies bei rezidivierenden Paukenergüssen mit Paukenröhrcheneinlage. Es ist davon auszugehen, dass die Schalleitungsstörung bei diesem Patienten durch rezidivierende Infekte verursacht wurde.

Keiner der Patienten beider Zeiträume entwickelte eine Schallempfindungsstörung.

4.1.4.5. Motorische und mentale Entwicklung

Die Frage der späteren motorischen und mentalen Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen ist von größtem Interesse. In der Literatur werden jedoch sehr unterschiedliche Ergebnisse beschrieben, viele Fragen bleiben bisher ungeklärt und die meisten Arbeiten fordern weitere Prüfung der Ergebnisse.

Viele Studien untersuchen die Entwicklung der Patienten in den ersten Lebensjahren und somit werden vorwiegend die psychomotorischen Fähigkeiten beobachtet. Diese lassen nur unzureichende Rückschlüsse auf die Intelligenz- und Fertigkeitenentwicklung zu. Praktische Untersuchungen sind eventuell auch dadurch schwer durchführbar, da es problematisch ist, Eltern ehemaliger Frühgeborener hierfür zu motivieren. Ein Teil der Eltern ist bestrebt, die Sorgen und die Belastung, die während der ersten Lebensmonate Ihres Kindes durch die Frühgeburtlichkeit entstanden waren in der Folgezeit fern zu halten.

Viele Autoren teilen verzögerte Entwicklung in mentalen und motorischen Leistungen für ehemalige Frühgeborene mit. Bei ehemaligen Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht oder geringem Gestationsalter wird über neurologische Störungen und Entwicklungsverzögerungen im ersten Lebensjahr sowie Bildungs-, Verhaltens- und psychologischen Problemen während der Vorschul- bzw. Schulzeit berichtet. Dabei werden sämtliche Schulleistungen (inklusive Lese-, Rechtsschreibe- und Mathematikleistungen) ehemaliger Frühgeborener mit sehr niedrigem Geburtsgewicht

im Vergleich zur Kontrollgruppe als geringer bewertet. Ebenfalls ist die Anzahl der Kinder, die Förderunterricht erhalten, unter den ehemaligen Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht signifikant höher (20, 21, 101, 135, 145). Urlesberger et al beschrieben bei Frühgeborenen, die mit einem Gewicht unter 1510g geboren wurden einen geringeren, aber im altersentsprechenden Normbereich liegenden Intelligenzquotienten als bei Reifgeborenen und außerdem höhere Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeitsvermögen, mentale Flexibilität und Merkfähigkeit, die zu Lernschwierigkeiten führen (171).

In einer Untersuchung von Fallkontroll-Studien (1980-2001) über die Entwicklung von Frühgeborenen Kindern, die nach Ihrem 5. Lebensjahr untersucht wurden, sammelten Bhutta et al Daten zur kognitiven Entwicklung der Patienten aus 15 Studien und Verhaltensdaten aus 16 Studien. Von 1556 Fällen und 1720 termingeborenen Kontrollpatienten zeigten die Frühgeborenen ein Risiko für reduzierte Kognitionstest-Scores. Ihre Unreife bei Geburt (Geburtsgewicht und Gestationsalter) war direkt proportional zu dem mittleren kognitiven Score im Schulalter (19).

In der Studie von Gutbrod et al werden Unterschiede in der kognitiven Entwicklung zwischen AGA- und SGA-Kindern bis zum 5. Lebensmonat beobachtet, wobei die AGA-Kinder bessere Leistungen zeigen. Diese Unterschiede gehen jedoch in der Entwicklung nach dem 5. Monat verloren, wenn der Einfluss pränataler und postnataler Komplikationen in die statistische Bewertung mit einbezogen wird (73). Außerdem nehmen die Unterschiede in kognitiven Leistungen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von kleiner oder gleich 1500g und Kindern mit einem Gewicht über 1500 g zur Geburt mit ansteigendem Alter ab (115).

Wie schon erwähnt, birgt die Beatmung durch das Risiko der Sauerstofftoxizität und des Barotraumas die Gefahr der Lungen- (bronchopulmonale Dysplasie), Netzhaut- (Retinopathie) und Hirnschädigung (intraventrikuläre Hämorrhagie) (84, 128). Die maschinelle Beatmung steht im Zusammenhang mit der zerebralen Lähmung (79, 80, 164) sowie einer gestörten Intelligenzentwicklung (79, 80) jedoch verliert in der Studie von Hansen et al 2004b diese Beziehung ihre Signifikanz, wenn Faktoren wie die chronische Lungenerkrankung sowie schwere Veränderungen in der zerebralen Sonografie mit in die Betrachtung einfließen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein,

dass zwischen der maschinellen Ventilation und der schweren intraventrikulären Hämorrhagie (Grad III bis IV) eine enge Verbindung besteht (27, 66, 71, 84, 87, 112, 128), die sich wiederum auf die kognitive Entwicklung auswirkt.

Die Dauer der assistierten Beatmung besitzt einen signifikanten Vorhersagewert für die Intelligenzleistung ehemaliger Frühgeborener (21, 27, 175). Dabei ist zu beachten, dass auch hierbei nicht nur die künstliche Ventilation ein wichtiger Faktor für die neurologische und kognitive Entwicklung ist. Einige Autoren weisen darauf hin, dass Geburtsgewicht, IVH, PVL, niedrigem 10-Minuten-Apgar und zu geringer Aminosäuregabe eine wichtige Rolle spielen (56, 175). Bei dieser Betrachtung sollten also auch die Gründe für die Beatmungspflicht mit einfließen. So muss beachtet werden, dass beatmete Kinder weitere Nebenerkrankungen aufweisen, die zur Beatmungsindikation führen und ebenfalls Einfluss auf die spätere neurologische und psychomotorische Entwicklung nehmen.

In der vorliegenden Arbeit waren in Zeitraum 1 mehr Patienten in der motorischen (75% vs. 66,7%) und mentalen (85,7% vs. 66,7%) Entwicklung altersentsprechend entwickelt als Patienten aus Zeitraum 0. Die Verteilung der Häufigkeiten auf die Grade der Entwicklung zeigte in beiden Zeiträumen keinen signifikanten Unterschied. Ein positiv zu bewertendes Ergebnis ist, dass weder bei Patienten aus Zeitraum 0 noch aus Zeitraum 1 eine schwere motorische noch mentale Entwicklungsverzögerung (Grad III) vorlag. Insgesamt ist die motorische und mentale Entwicklung der Patienten aus Zeitraum 1 im Vergleich zu Entwicklungsstörungen bei Frühgeborenen im Literaturvergleich positiv zu bewerten.

Ehrenkranz et al fanden, dass ein besserer Gewichtszuwachs mit einer Senkung der Cerebralparese-Inzidenz, der mentalen und psychomotorischen Entwicklungsdefiziten, neurologischen Entwicklungsstörungen sowie der Häufigkeit der Rehospitalisierung verbunden ist (42). Möglicherweise hat die gute Gewichtsentwicklung der Patienten aus Zeitraum 1 einen Einfluss auf die mentale und motorische Entwicklung dieser Patienten genommen.

Es wird ersichtlich, dass die kognitive und motorische Entwicklung und das Verhalten von ehemaligen Frühgeborenen Kindern im Schulalter bereits in unterschiedlichen

Studien untersucht worden sind. Viele dieser Arbeiten haben jedoch methodische Fehler, und die Auffälligkeiten sind so unterschiedlich klassifiziert, eine präzise Aussage über das Langzeit-Outcome von Frühgeborenen nur schwer möglich sind. Die Frage nach der späteren kognitiven und motorischen Entwicklung von ehemals beatmeten Frühgeborenen lässt sich aus der Literatur bisher nicht eindeutig beantworten. Hinzu kommt, dass die Übergänge der „Normalität“ zu so genannten „Störungen“ vor allem auch in der Betrachtung der mentalen Entwicklung fließend sind. Urlesberger et al weisen zum Beispiel bei ehemaligen Frühgeborenen Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeitsvermögen, mentale Flexibilität und Merkfähigkeit auf. Weiterhin finden Urlesberger et al, Hack et al und Botting et al bei Frühgeborenen vermehrt auftretende Verhaltensauffälligkeiten in Form eines Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndroms auf (20, 74, 171). Diese Verhaltensauffälligkeiten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Es wäre interessant in späteren Arbeiten die Frühgeborenen hinsichtlich spezifischen Teilbereichen der mentalen Entwicklung zu untersuchen.

4.1.4.6. Neurologie und Cerebralparese

Für die Entwicklung einer Cerebralparese sind verschiedene Risikofaktoren bekannt, wie zum Beispiel die Ventrikeldilatation, Mehrlingsschwangerschaften, Atemnotsyndrom, maschinelle Beatmung, niedrige pCO₂-Werte, nekrotisierende Enterokolitis sowie postnatale Steroidtherapie (164, 182).

In der Arbeit von Neubauer et al stellten sich folgende neonatale Komplikationen als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von schweren oder leichten Störungen im Schulalter heraus: eine Zunahme des Kopfumfanges <6mm pro Woche, parenterale Ernährung > oder 0 6 Wochen, mechanische Ventilation >14 Tage. Hochgradige Intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) und/oder PVL, Neugeborenenkrämpfe, Darmperforation und/oder nekrotisierende Enterokolitis waren signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von schweren Störungen. Sie fassen zusammen, dass trotz der dem relativ großen Anteil von normalentwickelten Kindern, ELBW ein wichtiger Risikofaktor für Entwicklungsstörungen im Schulalter ist (125).

Viele Faktoren, die mit der Cerebralparese assoziiert sind, stehen ebenso mit der intellektuellen Beeinträchtigung in Verbindung (182).

Frühgeborene mit intraventrikulärer Hämorrhagie, vor allem schwerere IVH-Grade mit Ventrikulomegalie und /oder parenchymaler Beteiligung, besitzen ein größeres Risiko einer gestörten neurologischen Entwicklung mit motorischen und kognitiven Störungen als Kinder ohne IVH (15, 59, 81, 112). In der Sonografie des Gehirns sichtbare, ausgeprägt pathologische Veränderungen, wie sie bei der IVH vorkommen, sind Vorhersagewerte für die zerebrale Lähmung sowie eine intellektuelle Beeinträchtigung (80). Gardner beschreibt jedoch einen unbedeutenden bis mäßigen Langzeiteinfluss der IVH geringerer Grade (Grad I bis II) auf die kognitive und neuromotorische Entwicklung (59). Der Grad des Einflusses der perinatalen Hirnschädigung auf die spätere Entwicklung von Frühgeborenen ist im Literaturvergleich nicht unumstritten. Schließlich unterliegt das Gehirn im frühen Säuglingsalter starkem Wachstum und ausgeprägter Reifung, die eventuell durch Kompensationsmechanismen eine normale Entwicklung ermöglichen. So sind eventuell auch in der vorliegenden Arbeit erhobene neurologische Auffälligkeiten im Alter von 18 bis 32 Monaten teilweise nur vorübergehender Natur.

In der vorliegenden Arbeit waren in Zeitraum 0 zehn (47,6%) der Patienten zum Nachuntersuchungstermin in Ihrer neurologischen Entwicklung unauffällig bzw. altersentsprechend entwickelt. In Zeitraum 1 waren dies 20 (71,4%) der Patienten. In Zeitraum 0 litten 4 (19%) und in Zeitraum 1 zwei (7,1%) der Kinder an einer schweren zentralen Tonus- und Koordinationsstörung. Eine Cerebralparese wurde bei 4 (19%) Patienten aus Zeitraum 0 und 4 (14%) der Patienten aus Zeitraum 1 diagnostiziert. Anzahl der cerebralparetischen Patienten aus Zeitraum 0 und 1 war somit gleich, es zeigte sich in der Verteilung kein signifikanter Unterschied. Die Inzidenz von Cerebralparesen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500g wird in betrachteten Studien zwischen 5-20% angegeben. Damit ist die Inzidenz der Cerebralparesen für die Frühgeborenen <1.000g Geburtsgewicht der vorliegenden Arbeit gleich den Inzidenzangaben in der Literatur. Im Hinblick darauf, dass die Cerebralparese eine schwere Beeinträchtigung für die Patienten darstellt, sind die Angaben zu Raten der Inzidenz von Cerebralparesen und den Risiken der Cerebralparese recht ungenau und erfordern weitere Studien.

4.1.4.7. Sprachentwicklung

Die Sprachentwicklung von ehemaligen Frühgeborenen wird meist als Teilleistung in Studien zur Entwicklung von Frühgeborenen betrachtet. Dabei wird häufig auf den multifaktoriellen Zusammenhang der Sprachentwicklung hingewiesen.

So beschreiben Meisels et al bei Frühgeborenen mit BPD eine verzögerte kognitive, psychomotorische, sensomotorische und auch sprachliche Entwicklung im Alter von 12 bis 18 Monaten (117).

Janowsky et al zeigen in Ihrer Arbeit den Zusammenhang von intraventrikulären Hämorrhagien Grad I bis II bei Frühgeborenen und verzögerter expressiven Sprachentwicklung, die sie bei den IVH Kindern vermehrt finden im Vergleich zu Frühgeborenen ohne IVH. (92) Weiterhin scheint ein höherer sozioökonomischer Status die kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten im Vorschulalter positiv zu beeinflussen (101).

In der vorliegenden Arbeit zeigten aus Zeitraum 0 sechs (28,6%) und aus Zeitraum 1 vier (14,3%) der Patienten eine Sprachentwicklungsstörung. Eine Einteilung in Sprachentwicklungsstörung und Sprachverständnisstörung und die komplexe Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf die Sprachentwicklung wurde jedoch nicht vorgenommen, sodass die Ergebnisse dieses Outcome-Merkmals insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren sind.

4.1.4.8. Bronchialsystem

In der vorliegenden Arbeit waren 19 (90,5%) der Patienten aus Zeitraum 0 und 21 (75%) der Patienten aus Zeitraum 1 zum Nachuntersuchungstermin unauffällig hinsichtlich des Outcome-Merkmals Bronchialsystem. Anamnestisch gehäufte Infekte wurden bei 2 (9,5%) der Patienten aus Zeitraum 0 und bei 6 (21,4%) der Patienten aus Zeitraum 1 beobachtet. Ein Dauertherapiebedürftiges Bronchialsystem wurde nur bei einem Patienten aus Zeitraum 1 betrachtet. Ein möglicher Einflussfaktor auf die Entwicklung eines auffälligen Bronchialsystems wäre die Diagnose einer Bronchopulmonalen Dysplasie in der Neonatalperiode. Dieser Patient hatte jedoch keine BPD. Dieser Patient wurde neonatal mit initialem CPAP behandelt. Die

Durchsicht seiner Patientenakte ergab, dass dieser Patient aufgrund rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden mit bedarfsgerechten Inhalationen therapiert wurde.

Dies kann wiederum unterschiedliche Ursachen gehabt haben.

4.1.5. Weitere Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Frühgeborenen

4.1.5.1. Soziales Umfeld

Um ein möglichst vollständiges Bild von der Entwicklung eines Kindes zu erhalten, müsste auch die Umgebung des Kindes betrachtet werden. In Studien wird vermehrt auf den Einfluss des sozialen Umfeldes auf die Entwicklung des Kindes hingewiesen (106, 119). Dabei zeigte der sozioökonomische Status eine starke Relation zur sprachlichen und intellektuellen Entwicklung.

Eine sichere und gut organisierte Umgebung und ein verantwortliches, fürsorgliches soziales Umfeld erleichtern dem Kind die Ausbildung der Fähigkeit zur Selbstregulation. Als potentielle Risikofaktoren für eine erschwerte Entwicklung des Kindes hingegen werden zum Beispiel limitierte finanzielle Möglichkeiten und ein un- oder angelernter Arbeiter als Elternteil beurteilt (106). Laut dieser Studie sollen auch eine erhöhte Ängstlichkeit seitens der Mutter, ein autoritärer Erziehungsstil und wenig mütterliche Aufmerksamkeit die Entwicklung des Kindes negativ beeinflussen. Auch bei alleinerziehenden Müttern und bei Familien mit vier oder mehr Kindern wird von einer erschwerten Situation gesprochen. Es ist noch nicht klar, wie und in welchem Ausmaß sich diese Risikofaktoren manifestieren. So dürften Einflussfaktoren wie z.B. der sozioökonomische Status, die Familienbeschaffenheit und der ethnische Hintergrund bei der Prognose der späteren kognitiven Fähigkeiten des Kindes nicht außer acht gelassen werden.

Hinzu kommt, dass Eltern von Frühgeborenen einer besonderen psychischen Belastung ausgesetzt sind. Dauer der intensivmedizinischen Maßnahmen und Dauer des Krankenhausaufenthaltes variieren je nach Grad der Krankheitsschwere der Frühgeborenen, was wiederum zu unterschiedlicher Belastung der Eltern und der Eltern-Kind-Interaktion führen kann.

Wolke et al beschrieben, dass Kinder von niedrigerem soziodemografischen Hintergrund, Kinder von Single-Eltern, von nicht deutsch sprechende Eltern und von Eltern mit einem behinderten Kind seltener zu Nachuntersuchungen erscheinen, was wiederum Outcome- Ergebnisse beeinflussen kann (189).

Der Mannheimer Risikokinderstudie (47, 108, 109) konnte den zunehmenden Einfluss psychosozialer gegenüber biologischen Risiken bei Risikokindern herausstellen.

Zum einen spielt also die biologische Ausgangsposition eine Rolle und weiterhin die soziale Umgebung, die Bräuche und Gewohnheiten bei der Kindererziehung, die wiederum mit soziokulturellen Einflüssen in Zusammenhang stehen.

Der Literaturvergleich zeigt jedoch, dass das neonatale klinische Risikofaktoren eine prominente Bedeutung für die Entwicklung der untersuchten Frühgeborenen besitzt.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Entwicklungsprobleme ehemals sehr leichtgewichtig frühgeborener Kinder im wesentlichen hirngewichtiger Natur sind, einigen Faktoren von entwicklungsförderliche oder hinderlicher Funktion jedoch eine wichtige Weichenstellung für die Entwicklung der Kinder zukommt. Entsprechend stellt Wolke et al fassen Ergebnis der Bayerischen Entwicklungsstudie zusammen und stellen fest, dass der biologische Einfluss bei den ehemals sehr frühgeborenen Kindern im Vergleich zu höhergewichtigen Gruppen höher ist und im Verlaufe ihrer Entwicklung anhält. Gleichzeitig bleibt aber auch der relative Einfluss sozialer Bedingungen im Vergleich der Gruppen konstant, sodass auch hier eine wesentliche Einflussnahme auf die mental-kognitive Entwicklung der Kinder gegeben ist (190).

Durch die Schaffung günstiger Entwicklungsbedingungen und ggf. durch unterstützende Hilfen im therapeutischen Rahmen muss dieser Einfluss genutzt werden, um den Kindern bestmögliche Entwicklungschancen zu bieten.

4.1.5.2. Intensität von Interventionen

Verschiedene Studien habe gezeigt, dass die Regelmäßigkeit, Kontinuität und der Zeitpunkt des Beginns von Krankengymnastik die neurologische und motorische Entwicklung von Risikokindern beeinflusst (13, 99).

Kein Zweifel besteht auch darin, dass Früherkennung und Intervention bei Kindern mit Entwicklungsstörungen wichtige prognostische Faktoren für die Lebensqualität dieser Kinder darstellen (64, 86). Frühe Interventionsprogramme für Frühgeborene haben einen positiven Einfluss auf das kurzfristige und mittelfristige kognitive Outcome. Trotzdem sind die in verschiedenen Arbeiten verglichenen Interventionen heterogen und weitere Studien sind nötig um zu erforschen, welche frühe

Entwicklungsinterventionen am effektivsten sind, um das kognitive und motorische Outcome zu verbessern und die Langzeit-Effekte solcher Programme einzuschätzen (159).

Die Teilnahme, Art, Regelmäßigkeit und Dauer dieser möglichen Interventionen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert.

4.1.5.3. Ernährung

Wurde bei einem Patienten die Diagnose der Untergewichtigkeit gestellt, so wurde dies als ein Gewicht unter der 3. Perzentile der Normverteilungskurve angegeben.

Die Gewichtsentwicklung kann nur vorausgesetzt einer adäquaten Ernährung ein Kriterium zur Beurteilung der Entwicklung eines Kindes sein. In dieser Arbeit wurde die Ursache der Untergewichtigkeit wie z.B. mangelnde oder nicht altersgerechte Ernährung nicht untersucht.

Im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln wird jedoch im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung eine eingehende Anamnese der Ernährungsgewohnheiten und eine Ernährungsberatung zur alters- und bedarfsgerechten Fütterung der Frühgeborenen durchgeführt.

4.1.6. Zusammenfassung

Im Literaturvergleich zeigt sich, dass Frühgeborene in verschiedenen Bereichen der späteren somatischen und funktionellen Entwicklung Verzögerungen zeigen.

Die Entwicklung muss jedoch immer in Bezug zu dem perinatalen Ausgangszustand der Frühgeborenen betrachtet werden. Insgesamt ist zu sagen, dass die Entwicklung der ehemals frühgeborenen Kinder von mehreren, teilweise miteinander in Bezug stehenden Faktoren beeinflusst wird. Außerdem können eine ganze Reihe Faktoren des späteren Lebens modifizierend wirken. Die Entwicklung ehemaliger Frühgeborener stellt sich als komplexer Vorgang mit vielen verschiedenen negativen Einflussfaktoren, aber auch sich abzeichnenden Kompensationsmöglichkeiten dar, die heute noch nicht ausreichend erforscht sind. Inwieweit weiterhin die verschiedenen heute vorhandenen perinatalen Interventionsmöglichkeiten und sogar komplexere Therapieregimes Einfluss auf die somatische und funktionelle Entwicklung von Frühgeborenen nehmen, muss Inhalt weiterer Studien sein.

Ein erfreuliches Ergebnis dieser Arbeit ist, dass sich bei diesem hochempfindlichen Kollektiv ein im Verhältnis zu den Risiken der Frühgeburtlichkeit, besonders bei Frühgeborenen $\leq 1.000\text{g}$ Geburtsgewicht, ein gutes Outcome zeigt.

Der Grund darin dürfte unter anderem in einer guten perinatalen Versorgung liegen.

Die Patienten aus Zeitraum 0 und aus Zeitraum 1 unterscheiden sich in Ihrem Outcome nicht signifikant. Dies bedeutet, dass die weniger invasive, neuere Methode zumindest nicht schlechter ist, als die mit anderen Komplikationen assoziierte ältere Methode. Hinsichtlich der Patientencharakteristika Geburtsgewicht, Gestationsalter, CRIB-Score und Kopfumfang bei Geburt hatten Patienten aus Zeitraum 1 eine ungünstigere Ausgangsposition für die Entwicklung als Patienten aus Zeitraum 0.

Die vorliegende Arbeit weist auf, dass sich die Patienten aus Zeitraum 0 (Historische Kontrollgruppe) und Zeitraum 1 (Gruppe der Patienten aus dem Interventionszeitraum) trotzdem nicht signifikant in Ihrem Outcome unterscheiden.

4.3. Kritische Beurteilung der Methodik

4.3.1. Patientenkollektiv

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit hat Limitationen, da es sich bei der in Zeitraum 0 behandelten Patientengruppe um eine historische Kontrollgruppe handelt. Es mag Unterschiede im Patientenkollektiv aus Zeitraum 0 und Zeitraum 1 geben, die nicht ersichtlich waren. Außerdem haben im Laufe der Zeit eventuell noch andere therapeutische Faktoren Einfluss auf die Entwicklung der Patienten genommen, die nicht alle in dieser Arbeit erarbeitet wurden und nicht alle aufgezeigt werden können. Wünschenswert wäre für folgende Arbeiten eine zeitnahe Randomisierung und außerdem der Vergleich der mittel- und längerfristigen Entwicklung der Kinder mit einer Kontrollgruppe von termingeborenen, normalentwickelten Kindern.

4.3.2. Entwicklungsneurologische Diagnostik

Die Meilen- oder Grenzsteine der Entwicklung, dabei insbesondere die der motorischen Entwicklung, unterliegen einer großen individuellen Variabilität.

So ist es schwierig anhand von praxisbezogener Entwicklungsdiagnostik valide Aussagen über das Vorliegen/Nicht-Vorliegen einer geistigen oder motorischen Entwicklungsverzögerung zu machen.

Grundlage der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit war die Beurteilung der motorischen und mentalen Entwicklung der Patienten anhand der Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik. In der MFED werden als „Normen“ lediglich die Reihenfolge der Aufgaben pro Altersgruppe angegeben. Die MFED ist als Testinstrument nicht für jede Fragestellung gleich gut geeignet. Keines der Verfahren zur Entwicklungsdiagnostik kann jedoch für sich in Anspruch nehmen, universell anwendbar zu sein. Dem Einsatz eines allgemeinen Entwicklungstests wie des MFED können vielfältige Fragestellungen zugrunde liegen, die die ganze Bandbreite normaler und abweichender Entwicklungsverläufe umfassen. In der Regel kann man jedoch, wie auch im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik Köln geschehen, auf der Grundlage von Vorinformationen (durch medizinische Untersuchungen, eigene Beobachtungen, Gesprächen mit den Eltern) bereits Annahmen formulieren, die man mit Hilfe der Entwicklungsdiagnostik überprüfen kann.

Auch Kenngrößen wie Entwicklungsalter und wie ein in der vorliegenden Arbeit verwendeter Entwicklungsquotient (EQ) sollen die Einschätzung eines Entwicklungsstands unterstützen, bergen aber die Gefahr von ungünstigen Interpretationen. Leider liegt bis heute keine allgemein anerkannte, im Hinblick auf die Konstruktion eines Entwicklungstests ausreichend präzise Entwicklungsdefinition vor. Allgemeine Entwicklungsdefinitionen heben in der Regel auf lebenslaufbezogene, geordnete Veränderungsreihen oder -muster ab, ohne auszuführen, welche Veränderungen im einzelnen zu welchen Zeitpunkten des Lebens in welcher Art miteinander auftreten müssen, damit gewisse Zustände wie Normalität, Abweichungen oder spezifische Störungen anzunehmen sind. Die Annahme großer Variabilität erschwert eine routinemäßige Entwicklungsbeurteilung erheblich.

Möglicherweise handelt es sich auch bei Entwicklungsstörungen, die im jüngeren Alter diagnostiziert werden um vorübergehende Entwicklungsstörungen, die zum Beispiel durch frühzeitige Erkennung und Frühförderung oder Krankengymnastik therapiert werden können. Bei der Datenanalyse fiel auf, dass einige Kinder zu einem Untersuchungszeitpunkt auffällig waren, zu einem späteren Zeitpunkt wurde das Untersuchungsergebnis als altersgerecht angegeben.

Auch das Alter der Patienten zum Nachuntersuchungstermin (18-32 Monate, im Mittel 18 Monate) lässt psychomotorische Fähigkeiten beobachten, die nur ansatzweise eine Prognose für die spätere motorische und mentale Fertigkeitenentwicklung zulassen.

Ferner sollte zur Datenerhebung der mentalen, motorischen und neurologischen Entwicklung nicht übersehen werden, dass im Rahmen der neurologischen Diagnostik und der Münchener funktionellen Entwicklungsdiagnostik eine subjektive Art der Datenerhebung durchgeführt wurde.

Als auffällig gilt in der vorliegenden Arbeit ein Kind, wenn es in der neurologischen Diagnostik als strukturell und funktionell auffällig eingestuft wurde, unabhängig davon, ob der Patient durch diese Störung im täglichen Leben beeinträchtigt ist. Die funktionelle Beeinträchtigung eines Kindes durch eine Störung lässt sich im Säuglings- und Kleinkindesalter noch kaum bestimmen, noch weniger die soziale Behinderung.

Zur richtigen Einordnung der Ergebnisse der Sprachentwicklung darf nicht außer acht gelassen werden, dass keine genauere Einteilung der Sprachentwicklungsverzögerung

durchgeführt wurde. Verzerrung der Ergebnisse von Sprachuntersuchungen durch Einflüsse von nichtdeutsch-sprachigem familiären Hintergrund oder Bilingualität wurden nicht betrachtet. Die Ergebnisse lassen nur eine eingeschränkte Aussage zur Sprachentwicklung der Patienten des untersuchten Kollektivs zu.

Für zukünftige Arbeiten gilt daher, die klinische Beurteilung durch standardisierte Testverfahren wie zum Beispiel den Bayley Scales of Infant Development zu ergänzen, um zu einer objektiveren Erfassung der Entwicklungsauffälligkeiten zu kommen. Um die kognitiven und somit die intellektuellen Fähigkeiten der ehemaligen Frühgeborenen zu erfassen, werden Intelligenztests erforderlich. Die Prüfung dieses speziellen Entwicklungsstandes wäre für die Formulierung von Prognosen äußerst interessant und wären ab dem Kindergarten- und Schulalter aussagekräftig (110).

Wünschenswert wäre also eine Nachuntersuchung aller Kinder des Studienkollektivs anhand von standardisierten Entwicklungstests im späterem Entwicklungsalter. Für die Beurteilung der Entwicklung auf sensomotorischer, emotionaler und kognitiver Ebene der Kinder im Säuglings- und Kleinkindesalter, können sehr unterschiedliche Entwicklungstests hinsichtlich der gemessenen Qualitäten und des Alters der Patienten genutzt werden. Welche Tests in welcher Situation angewendet werden sollen und der Hinweis auf kritische Interpretation von Entwicklungstestergebnissen sind Gegenstand zahlreicher und ausführlicher Diskussionen (2, 137), deren Erläuterung jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde. Längsschnittstudien zur diagnostischen Sicherheit globaler Entwicklungsscores haben gezeigt, dass bei sorgfältiger Anwendung von testtheoretischen Grundlagen und Teststandardisierung bereits am Ende des ersten Lebensjahres eine Aussage über das tatsächlich vorliegende Ausmaß der geistigen Entwicklung eines Kindes möglich ist (105).

Folgearbeiten sollten bei der Auswahl der Testverfahren zudem auf eine ausreichende Differenzierbarkeit der Verfahren und der Outcome-Merkmale achten, damit eine zufriedenstellende Abschätzung von Unterschieden in der Entwicklung der Patienten gewährt wird.

4.3.3. Wachstumsdiagnostik

Bei der Beurteilung des Wachstums muss man sich im klaren sein, dass der statistische Begriff der Normalität und der medizinische Begriff der Normalität nicht identisch sind. So kann ein Kind, welches gemessen an der Normalverteilung, abnorm minderwüchsig ist, medizinisch gesehen „normal“ groß sein, weil es kleine Eltern hat. Streng genommen hat jedes Kind seine individuelle Wachstumskurve. Das Ideal der Entwicklungsdiagnostik, welche feststellt, ob das Kind normal wächst oder nicht, läge also darin, aus individuellen Parametern eine Wachstumskurve zu konstruieren und im Verlauf der Entwicklung festzustellen, ob das Kind entsprechend seiner individuellen Wachstumskurve Abweichungen zeigt.

Aus dem Vergleich der somatischen Entwicklung verschiedener Bevölkerungsgruppen und ihrer sozialen Strukturen lässt sich erkennen, dass ökologische Faktoren einen Einfluss auf Wachstum und Entwicklung haben (37).

Zur Diagnostik des Wachstums von Termingeborenen Kindern werden Tabellen oder Kurven empfohlen, die vom National Center for Health and Statistics entwickelt worden sind. Die Wahl der angemessenen Wachstumskurven sollte auf klinischer, demografischer, ethnischer und sozioökonomischer Vergleichbarkeit der Referenzpopulation beruhen (136).

4.3.4. Lungenfunktionsdiagnostik

Im Hinblick auf die pulmonalen Komplikationen, die durch die Frühgeburtlichkeit entstehen können und die durch unterschiedliche Atemunterstützung in verschiedenem Ausmaß beeinflusst werden können, wäre es interessant eine Lungenfunktions- und radiologische Diagnostik bei den Frühgeborenen durchzuführen. Damit könnte man die in der Neugeborenenperiode angewandten Therapiemethoden hinsichtlich des pulmonalen Outcomes der Patienten im späteren Lebensalter vergleichen.

4.3.5. Probandenverluste

Im Untersuchungszeitraum wurden die Nachuntersuchungen im SPZ der Universität zu Köln bedarfsorientiert durchgeführt. Es liegt in der Natur bedarfsorientierter Nachsorgeuntersuchungen, dass im Laufe der Zeit immer weniger Patienten zu den Untersuchungen erscheinen. Dies wurde auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet. Von dem Ausgangskollektiv der 76 überlebenden und im Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln therapierten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.000\text{g}$ konnten 49 Patienten, also 65% des Ausgangskollektivs zum Nachsorgeuntersuchungstermin (T4) beurteilt werden.

Wolke et al beschrieben, dass es wichtig ist den Grund von Probandenverlusten in Studien über die Entwicklung von Frühgeborenen zu dokumentieren (191).

Ein ehemaliges Frühgeborenes starb im Zeitraum zwischen der 1. und 2. Nachuntersuchung an Plötzlichem Kindstod (Sudden infant death syndrom/SIDS). Es ist bei den anderen Patienten nicht bekannt, aus welchen Gründen die Eltern der ehemaligen Frühgeborenen gar nicht oder im Verlauf nicht mehr zu den Nachsorgeuntersuchungen im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätskinderklinik erschienen. Mögliche Gründe sind Wechsel des Wohnortes, mangelnde Motivation, Wechsel des SPZ oder Nachuntersuchung durch den niedergelassenen Kinderarzt. Aber auch besonders kranke Kinder, verstorbene Kinder oder völlig unauffällige Kinder können Gründe für das Nichterscheinen sein, die wiederum das Ergebnis der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben könnten.

Zum Beispiel war in der Studie zur Langzeitprognose von Frühgeborenen von Ohrt et al das Vorkommen von Cerebralparesen ebenso wie das schwerer mentaler Retardation eher noch unterschätzt. Denn unter den zur Untersuchung mit 4 Jahren nicht erschienenen Kindern, von denen aber telefonische Nachricht erhalten werden konnte, waren die Kinder mit schwerer Cerebralparese und mit schwerer mentaler Retardation überrepräsentiert (129).

Es war jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit zu analysieren, aus welchen Gründen welche Patienten nicht zu den Nachuntersuchungsterminen erschienen sind.

Durch die Anzahl der Probandenverluste zu den späteren Nachsorgeuntersuchungen ergab sich eine kleine Fallzahl, wodurch statistische Signifikanz bekannter Weise schwer zu beurteilen ist.

Für die Ausgangsparameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, Apgar, CRIB-Score und Nabelschnurarterien- pH zeigte sich zwischen den Patienten, die nachuntersucht wurden und denen, die zum gewählten Zeitpunkt nicht erschienen sind kein signifikanter Unterschied. Auch in den Häufigkeiten der Parameter Geburtsort, Geschlecht, SGA, Lungenreifungsbehandlung, FvBS, ff TS, AIS, IVH °I od.°II und IVH °III od.°IV, PVL, ROP \geq Grad III+, BPD, NEC, OGIB, Sterile DP, MI, PDA, Pneu, PiE zeigten die Patienten, die zu T4 nicht untersucht wurden eine ähnliche Verteilung.

Das gewählte Patientenkollektiv zum Nachuntersuchungstermin im Alter von 15-32 Monaten ist von den Ausgangsparametern repräsentativ für das Gesamtkollektiv aller behandelten Patienten mit GG \leq 1.000g.

5. Schlussfolgerungen für die Praxis

In Anbetracht der vorliegenden Befunde haben sich die Überlebenschancen von sehr kleinen Frühgeborenen durch neonatale Versorgungsbedingungen zwar verbessert, jedoch sind die sehr kleinen Frühgeborenen nach wie vor von vielfältigen Problemen bei der späteren somatischen, psychomentalen und motorischen Entwicklung betroffen. Besonderes Augenmerk muss bei der Interpretation auf die neonatalen Risikofaktoren gelenkt werden.

Regelmäßige und standardisierte Frühgeborenen-Nachsorgeuntersuchungen sind nötig, um der frühzeitigen Erkennung und Therapie der vielschichtigen Entwicklungsprobleme dieser Hochrisikogruppe gerecht zu werden.

Diese Untersuchungen sind nicht nur nötig, um den Patienten eine bestmögliche Entwicklungschance zu ermöglichen, sondern auch, um neonatal angewandte Therapiemethoden weiter zu verfolgen und hinsichtlich des mittelfristigen Outcomes und des Langzeit-Outcomes zu evaluieren. Diese Untersuchungen sind auch nötig, um in Zukunft die Möglichkeit zu eröffnen, genauere prognostische Aussagen für die Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen zu formulieren.

Ergänzend zu den medizinischen Nachsorgeuntersuchungen erweisen sich präventiv angelegte pädagogisch-psychologische Betreuungs- und Beratungsangebote für Familien mit frühgeborenem Kind als günstig für die Entwicklungschancen eines Frühgeborenen.

Es fanden sich bei den im Interventionszeitraum behandelten Kindern keine erkennbaren nachteiligen Auswirkungen auf das 15-bis-32-Monats-Outcome. Die Ergebnisse dieser Arbeit betrachtend und diese mit anderen Frühgeborenen-Outcome-Studien vergleichend, kann man zusammenfassend sagen, dass in Hinblick auf das Langzeit-Outcome die Strategie der frühen endotrachealen Surfactant-Gabe unter Spontanatmung in Kombination mit nasalem CPAP bei extrem kleinen Frühgeborenen zumindest nicht schlechter zu sein scheint, als die konventionelle Therapie mit Intubation und prophylaktischer Surfactant-Gabe sowie auch alleiniger nasaler CPAP, dafür aber geringere Belastung beinhaltet.

Unter dem Gesichtspunkt des Kurzzeit-Outcomes und des 15-bis-32-Monats-Outcomes zeigt sich die Tendenz, dass die Behandlung der Patienten mit nasalem

CPAP und endotrachealer Surfactant-Gabe eine mögliche Therapiealternative bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner oder gleich 1.000g darstellt. Es existiert keine andere Arbeit, die die hier betrachtete Beatmungsmethode mit anderen Methoden hinsichtlich des mittelfristigen Outcomes oder des Langzeit-Outcomes der Patienten vergleicht. Die beschriebene Strategie mag auch besser sein als die INSURE-Strategie, da Intubationstraumata und jegliche Beatmung vermieden werden können. Jedoch ist Vorsicht geboten vor der unkritischen Verbreitung des Therapieregimes.

Zusammenfassend konnte die technische Machbarkeit von nCPAP und intratrachealer Surfactantgabe gezeigt werden und es wurde kein schwerwiegender, negativer Effekt auf das Outcome der Patienten beobachtet.

Basierend auf diesen ermutigenden Beobachtungen besteht die Überzeugung, dass die Voraussetzungen für eine prospektive randomisierte Studie zur Evaluation der Sicherheit und der Effizienz des am Perinatalzentrum der Universitätskinderklinik Köln entwickelten Therapieregimes gegeben sind.

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse sind als vorbereitend zu werten. Sie sollten und müssen weiter untersucht werden. Eine prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie in diesem hochempfindlichen Patientenkollektiv erscheint gerechtfertigt und unbedingt erforderlich.

Die weitverbreitete Forderung der Anwendung von evidenzbasierter Medizin und die Tatsache, dass bisher zum mittelfristigen und langfristigen Outcome der Frühgeborenen nach "early management changes" auf neonatologischen Intensivstationen keine präzisen Studien existieren, unterstreicht diese Schlussfolgerung.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Sowohl frühe Anwendung von nCPAP als auch Intubation und Beatmung mit früher Surfactantgabe sind effiziente Therapien des ANS. Wir kombinierten beide Therapieprinzipien, indem Surfactant über einen endotrachealen Katheter unter nCPAP appliziert wurde. Die im Rahmen einer Machbarkeitsstudie behandelten ELBW-Kinder (n= 42) wurden mit einer historischen Kontrollgruppe (KG) (n=34) verglichen. Mortalität und Kurzzeitmorbidity waren in der Interventionsgruppe (IG) niedriger, so dass eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie gerechtfertigt erscheint.

Fragestellung: Finden sich im Alter von 15-32 Monaten sicherheitsrelevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen?

Patienten und Methoden: Alle Kinder wurden nach Entlassung zu regelmäßigen Routineuntersuchungen einbestellt. Ausgewertet wurden Befunde der Kinder, die zwischen dem 15.-32.Lebensmonat zur Nachuntersuchung kamen. Erhoben wurden Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang sowie mentaler und motorischer Entwicklungsquotient (Einschätzung eines Neuropädiaters und Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik) und Vorhandensein von zentraler Tonus- und Koordinationsstörung, Cerebralparese, Sprachentwicklungsverzögerung, Seh- oder Hörstörung.

Ergebnisse: Nachuntersucht wurden 21 Patienten aus der KG und 28 aus der IG. Die nachuntersuchten Patienten der IG hatten bei Geburt signifikant niedrigeres Gewicht und signifikant kleineren Kopfumfang als Patienten der KG. Die übrigen neonatologischen Ausgangsparameter unterschieden sich nicht. 4 (19%) der Patienten der KG und 4 (14,3%) der Patienten der IG waren zum Nachuntersuchungstermin in den untersuchten Merkmalen unauffällig. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des funktionellen und somatischen Outcomes mit 15-32 Monaten.

Schlussfolgerung: Trotz niedrigeren Gewichtes und Kopfumfanges bei Geburt zeigten Kinder der IG kein schlechteres Outcome mit 15-32 Monaten als Kinder der KG, so dass auch unter diesem sicherheitsrelevanten Gesichtspunkt die erforderliche prospektiv randomisierte kontrollierte Studie gerechtfertigt erscheint.

7. Literaturverzeichnis

1. Alba J, Agarwal R, Hegyi T, Hiatt IM (1995). Efficacy of surfactant therapy in infants managed with CPAP. *Pediatr Pulmonol* 20 (3): 172-6
2. Allhoff P, Rennen-Allhoff B (1984). [Problems with developmental diagnostic procedures]. *Monatsschr Kinderheilkd* 132 (9): 674-9
3. Anand KJ (2000). Effects of perinatal pain and stress. *Prog Brain Res* 122: 117-29
4. Ancel PY (2004). Severe sensorineural impairment in very premature infants: epidemiological aspects. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 33 (6 Pt 1): 461-74
5. Andreou A, Papouli M, Netskos D, Papadopoulou F, Rossiou E (2001). One-sided high-frequency oscillatory ventilation in the management of an acquired neonatal lobar emphysema: a case report and review. *J Perinatol* 21 (1): 61-4
6. Apgar V (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32 (4): 260-7
7. Attar MA, Donn SM (2002). Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 7 (5): 353-60
8. Avery ME, Flechter BD (1974). *The lung and its disorders in the newborn*. Philadelphia: Saunders Company
9. Avery ME, Mead J (1959). Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 97 (5, Part 1): 517-23
10. Aylward GP (2003). Cognitive function in preterm infants: no simple answers. *Jama* 289 (6): 752-3
11. Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ (1989). Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. *J Pediatr* 115 (4): 515-20
12. Barrington KJ, Finer NN, Etches PC (1989). Succinylcholine and atropine for premedication of the newborn infant before nasotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 17 (12): 1293-6
13. Bauer H, Appaji G, Mundt D (1992). VOJTA neurophysiologic therapy. *Indian J Pediatr* 59 (1): 37-51
14. Bendersky M, Koons A, Lewis M, Hegyi T (1998). Developmental implications of head growth following intracranial hemorrhage. *Clin Pediatr (Phila)* 37 (8): 469-76
15. Bendersky M, Lewis M (1995). Effects of intraventricular hemorrhage and other medical and environmental risks on multiple outcomes at age three years. *J Dev Behav Pediatr* 16 (2): 89-96
16. Benveniste D, Berg O, Pedersen JE (1976). A technique for delivery of continuous positive airway pressure to the neonate. *J Pediatr* 88 (6): 1015-9
17. Berggren E, Liljedahl M, Winblad B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B, Schollin J (2000). Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 89 (4): 460-4
18. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A (2000). Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth

- restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 182 (1 Pt 1): 198-206
19. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama* 288 (6): 728-37
 20. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N (1997). Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 38 (8): 931-41
 21. Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N (1998). Cognitive and educational outcome of very-low-birthweight children in early adolescence. *Dev Med Child Neurol* 40 (10): 652-60
 22. Brandt I (1986). Wachstumskurven in Perzentilen - Länge/Höhe/Gewicht/Kopfumfang für Mädchen/für Jungen. Vol. 2. New York: Plenum Press
 23. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ (2003). Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 142 (5): 463-8
 24. Brown DR, Bloom BT, Cohen M, Myers MM, Egan EA, Kattwinkel J, Delmore P, Hall RT, Malloy MH, Holzman IR, Carlo WA, Pramanik AK, McCaffree MA, Weatherstone KB, Willett LD, Topper WH (1998). Increased survival in low birth weight neonates given prophylactic surfactant. *J Perinatol* 18 (6 Pt 1): 431-5
 25. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC (1991). Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J Pediatr* 119 (4): 599-605
 26. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, Bear MJ, Inder TE, Doyle LW (2008). Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 121 (6): e1534-40
 27. Cheung PY, Barrington KJ, Finer NN, Robertson CM (1999). Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with pre-discharge apnea. *Pediatr Pulmonol* 27 (1): 14-20
 28. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N (2001). Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 50 (6): 712-9
 29. Cooke RW, Foulder-Hughes L (2003). Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child* 88 (6): 482-7
 30. Cowan F, Whitelaw A, Wertheim D, Silverman M (1991). Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. *Arch Dis Child* 66 (10 Spec No): 1105-9
 31. D'Angio CT, Maniscalco WM (2004). Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Paediatr Drugs* 6 (5): 303-30
 32. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF (2004). Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 113 (6): e560-3

33. Davis JM DM (1998). Pharmacologic approaches to the therapy of chronic lung disease in the newborn. *Semin Neonatol* 3: 113-118
34. de Kleine MJ, Peters GJ, Deen L, Koppe JG (1984). [Treatment results in 951 newborn infants with IRDS (idiopathic respiratory distress syndrome), especially in relation to artificial respiration from 1967 through 1981]. *Tijdschr Kindergeneeskd* 52 (3): 71-81
35. Dijk PH, Heikamp A, Bambang Oetomo S (1997). Surfactant nebulisation prevents the adverse effects of surfactant therapy on blood pressure and cerebral blood flow in rabbits with severe respiratory failure. *Intensive Care Med* 23 (10): 1077-81
36. Dijk PH, Heikamp A, Piers DA, Weller E, Bambang Oetomo S (1997). Surfactant nebulisation: safety, efficiency and influence on surface lowering properties and biochemical composition. *Intensive Care Med* 23 (4): 456-62
37. Dixit A, Govil S, Patel NV (1992). Culture appropriate indicators for monitoring growth and development of urban and rural children below 6 years. *Indian Pediatr* 29 (3): 291-9
38. Donn SM, Sinha SK (2006). Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91 (3): F226-30
39. Dornblüth O PW, bearb. von Wörterbuch-Redaktion des Verlages. *Psychrembel - klinisches Wörterbuch*. Vol. 259. Auflage. Berlin: de Gruyter, pp. 1615, 2002.
40. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D (1999). Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *Bmj* 319 (7217): 1093-7
41. Dunn MS (1993). Surfactant replacement therapy: prophylaxis or treatment? *Pediatrics* 92 (1): 148-50
42. Ehrenkranz RA DA, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely birth weight infants. *Pediatrics* 117 (4): 1253-61
43. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Katsikiotis V, Tyson JE, Oh W, Shankaran S, Bauer CR, Korones SB, Stoll BJ, Stevenson DK, Papile LA (1999). Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 104 (2 Pt 1): 280-9
44. Elsmen E, Hansen Pupp I, Hellstrom-Westas L (2004). Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta Paediatr* 93 (4): 529-33
45. Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J (1985). Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 76 (2): 145-53
46. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB (1991). Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 66 (2): 204-11
47. Esser G, Laucht M, Schmidt M, Loffler W, Reiser A, Stohr RM, Weindrich D, Weinel H (1990). Behaviour problems and developmental status of 3-month-old infants in relation to organic and psychosocial risks. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 239 (6): 384-90
48. Evans RA TP (2001). Early feeding strategies in preterm ill neonates. *Neonatal Netw* 20: 7-18

49. Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandefer S, Poole WK (2004). Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 114 (3): 651-7
50. Flynn JT (1992). The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye* 6 (Pt 2): 161-5
51. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, Schiffman J, Feldman HI, Bachynski B, Buckley E, et al. (1992). A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 326 (16): 1050-4
52. Frankenburg WK (1969). The Denver developmental screening test. *Dev Med Child Neurol* 11 (2): 260-2
53. Friese K, Dudenhausen JW, Kirschner W, Schafer A, Elkeles T (2003). Risk factors of premature birth and their significance for prevention and health promotion--an analysis based on the BabyCare Program. *Gesundheitswesen* 65 (8-9): 477-85
54. Fujiwara T, Konishi M, Chida S, Okuyama K, Ogawa Y, Takeuchi Y, Nishida H, Kito H, Fujimura M, Nakamura H, et al. (1990). Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group. *Pediatrics* 86 (5): 753-64
55. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T (1980). Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1 (8159): 55-9
56. Gabrielson J, Hard AL, Ek U, Svensson E, Carlsson G, Hellstrom A (2002). Large variability in performance IQ associated with postnatal morbidity, and reduced verbal IQ among school-aged children born preterm. *Acta Paediatr* 91 (12): 1371-8
57. Gale CR WS, Martyn CN (2003). Fetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. *Brain* 126: 2273-8
58. Garcia-Alix A S-dPM, Martinez M, Salas- Hernandez S, Quero J (2004). Ability of neonatal head circumference to predict long-term neurodevelopmental outcome. *Rev Neurol* 39: 548-554
59. Gardner MR (2005). Outcomes in children experiencing neurologic insults as preterm neonates. *Pediatr Nurs* 31 (6): 448, 451-6
60. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M (2008). Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 121 (1): 89-96
61. Geary CA, Fonseca RA, Caskey MA, Malloy MH (2008). Improved growth and decreased morbidities in <1000 g neonates after early management changes. *J Perinatol* 28 (5): 347-53
62. Giacoia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ (1997). Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 130 (3): 400-8

63. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Jorch G, Hentschel R, Hieronimi G (1999). Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med* 27 (6): 484-9
64. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B (2007). Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 369 (9555): 60-70
65. Greenough A, Robertson NR (1985). Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290 (6468): 597-600
66. Gregoire MC, Lefebvre F, Glorieux J (1998). Health and developmental outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 101 (5): 856-60
67. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK (1971). Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 284 (24): 1333-40
68. Greisen GO, Fledelius HC (1993). Retinopathy in premature infants. *Ugeskr Laeger* 155 (46): 3746-50
69. Groneck P, Speer CP (1995). [Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 199 (5): 181-9
70. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD (1998). Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr* 133 (2): 188-92
71. Group HS (1990). High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional intermittent mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: neurodevelopmental status at 16 to 24 months of postterm age. The HIFI Study Group. *J Pediatr* 117 (6): 939-46
72. Group INN (1993). The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 342 (8865): 193-8
73. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K (2000). Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82 (3): F208-14
74. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E (1991). Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 325 (4): 231-7
75. Hack M FH, Fanaroff AA (1996). Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 98 (5): 931-937
76. Hack M, Taylor HG (2000). Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. *Jama* 284 (15): 1973-4
77. Hack M W-CD, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA (2000). Neurodevelopment and Predictors of Outcomes of Children With Birth Weights of Less Than 1000g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154 (7): 725-731
78. Halpern R, Barros FC, Horta BL, Victora CG (1996). [Developmental status at 12 months of age in a cohort of children in southern Brazil: differences according birthweight and family income]. *Cad Saude Publica* 12 Suppl 1: 73-78

79. Hansen BM, Hoff B, Greisen G, Mortensen EL (2004). Early nasal continuous positive airway pressure in a cohort of the smallest infants in Denmark: neurodevelopmental outcome at five years of age. *Acta Paediatr* 93 (2): 190-5
80. Hansen BM, Hoff B, Uldall P, Greisen G, Kamper J, Djernes B, Hertel J, Christensen MF, Andersen E, Lillquist K, Verder H, Peitersen B, Grytter C, Agertoft L, Andersen EA, Berg A, Krag-Olsen B, Sardeman H, Jonsbo F, Jorgensen NF, Christensen NC, Nielsen F, Ebbesen F, Pryds O, Lange A (2004). Perinatal risk factors of adverse outcome in very preterm children: a role of initial treatment of respiratory insufficiency? *Acta Paediatr* 93 (2): 185-9
81. Heljic S (2003). [Intraventricular hemorrhage in premature neonates: etiopathogenesis, detection and prevention]. *Med Arh* 57 (3): 179-82
82. Hellbrügge T (2001). *Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik für das 1. Lebensjahr (MFED 1)*. Lübeck: Hansisches Verlagskontor
83. Hellbrügge T (1994). *Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik für das 2. und 3. Lebensjahr (MFED 2-3)*. München: Universität München, Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
84. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M (2003). Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD000104
85. Hennes HM, Lee MB, Rimm AA, Shapiro DL (1991). Surfactant replacement therapy in respiratory distress syndrome. Meta-analysis of clinical trials of single-dose surfactant extracts. *Am J Dis Child* 145 (1): 102-4
86. Hernandez Muela S MF, Martos L (2004). Plasticidad neuronal funcional [Functional neuronal plasticity]. *Rev Neurol* 38 (Suppl 1): 58-68
87. Hesser U, Katz-Salamon M, Mortensson W, Flodmark O, Forsberg H (1997). Diagnosis of intracranial lesions in very-low-birthweight infants by ultrasound: incidence and association with potential risk factors. *Acta Paediatr Suppl* 419: 16-26
88. Ho JJ SP, Henderson-Smart DJ, Davis PG (2002). Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* ((2))
89. Horbar JD BG, 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 (1): 143-151
90. Horbar JD, Soll RF, Sutherland JM, Kotagal U, Philip AG, Kessler DL, Little GA, Edwards WH, Vidyasagar D, Raju TN, et al. (1989). A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 320 (15): 959-65
91. Jacobsen T, Gronvall J, Petersen S, Andersen GE (1993). "Minitouch" treatment of very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 82 (11): 934-8
92. Janowsky JS, Nass R (1987). Early language development in infants with cortical and subcortical perinatal brain injury. *J Dev Behav Pediatr* 8 (1): 3-7
93. Jobe AH, Bancalari E (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163 (7): 1723-9
94. Jobe AH, Ikegami M (1998). Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 53 (1): 81-94

95. Jobe AH, Ikegami M (2001). Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 13 (2): 124-9
96. Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, Hennecke KH, Poets C (1997). Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol* 24 (3): 222-4
97. Jugendmedizin DGfK-u (2002). Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München: Urban und Fischer
98. Kamper J, Feilberg Jorgensen N, Jonsbo F, Pedersen-Bjergaard L, Pryds O (2004). The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. *Acta Paediatr* 93 (2): 225-32
99. Kanda T, Pidcock FS, Hayakawa K, Yamori Y, Shikata Y (2004). Motor outcome differences between two groups of children with spastic diplegia who received different intensities of early onset physiotherapy followed for 5 years. *Brain Dev* 26 (2): 118-26
100. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE (2004). Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 24 (6): 360-5
101. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK (2004). Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings. *Pediatrics* 113 (4): 742-7
102. Kribs A, Devenge J, Hunseler C, Roth B (2004). Does the combination of primary high-frequency oscillation ventilation and prophylactic surfactant therapy improve the prognosis for extremely low birth weight infants? *Z Geburtshilfe Neonatol* 208 (5): 190-6
103. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, Vierzig A, Roth B (2007). Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 17 (4): 364-9
104. Lago P, Freato F, Bettiol T, Chiandetti L, Vianello A, Zaramella P (1999). Is the CRIB score (clinical risk index for babies) a valid tool in predicting neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants? *Biol Neonate* 76 (4): 220-7
105. Largo R, von Siebenthal (1997). Prognostische Aussagekraft von Entwicklungsuntersuchungen im 1. Lebensjahr. *Kinderärztliche Praxis* 67: 201-207
106. Largo RH, Pfister D, Molinari L, Kundu S, Lipp A, Duc G (1989). Significance of prenatal, perinatal and postnatal factors in the development of AGA preterm infants at five to seven years. *Dev Med Child Neurol* 31 (4): 440-56
107. Latini G, De Felice C, Presta G, Rosati E, Vacca P (2003). Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr* 162 (4): 227-9
108. Laucht M, Esser G, Schmidt MH (1997). Developmental outcome of infants born with biological and psychosocial risks. *J Child Psychol Psychiatry* 38 (7): 843-53
109. Laucht M, Esser G, Schmidt MH, Ihle W, Marcus A, Stohr RM, Weindrich D (1996). 4 1/2 years later: Mannheim risk children of preschool age. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 24 (2): 67-81

110. Lentze MJ SJ, Schulte FJ, Spranger J (2003). Pädiatrie - Grundlagen und Praxis. Vol. Zweite Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag
111. Lewis JF IM, Jobe AH, Tabor B (1991). Aerosolized surfactant treatment of preterm lambs. *J Appl Physiol* 70: 869-876
112. 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 Pt 1): e590-5
113. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F (1999). Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 103 (5 Pt 1): 961-7
114. Lott JW (1989). Developmental care of the preterm infant. *Neonatal Netw* 7 (4): 21-8
115. Ludman WL, Halperin JM, Driscoll JM, Jr., Driscoll YT, Belmont I (1987). Birth weight, respiratory distress syndrome, and cognitive development. A four-year follow-up of preterm infants. *Am J Dis Child* 141 (1): 79-83
116. Lundstrom KE (1996). Initial treatment of preterm infants--continuous positive airway pressure or ventilation? *Eur J Pediatr* 155 Suppl 2: S25-9
117. Meisels SJ, Plunkett JW, Roloff DW, Pasick PL, Stiefel GS (1986). Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 77 (3): 345-52
118. Meyer M, Mildenhall L, Wong M (2004). Outcomes for infants weighing less than 1000 grams cared for with a nasal continuous positive airway pressure-based strategy. *J Paediatr Child Health* 40 (1-2): 38-41
119. Miceli PJ G-MM, Whitman TL, Kolberg KS, Miller-Loncar C, White RD (2000). Brief report: Birth Status, Medical Complications and social environment: individual differences in Development of Preterm, Very low Birth Weight Infants. *Journal of Pediatric Psychology* 25 (5): 353-358
120. Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Deorari AK, Paul VK (2008). Minimal enteral nutrition. *Indian J Pediatr* 75 (3): 267-9
121. Monroe JS SN (1939). A premature infant weighing less than one pound at birth who survived and developed normally. *Canadian Medical Association Journal* Jan: 69-70
122. Monset-Couchard M, de Bethmann O (2000). Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1.000 g at birth. *Biol Neonate* 78 (3): 161-7
123. Morley R, Brooke OG, Cole TJ, Powell R, Lucas A (1990). Birthweight ratio and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 65 (1 Spec No): 30-4
124. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, von Kries R, Wildner M, Strutz J (2007). The model project "newborn auditory screening" in the Upper Palatinate: high process and result quality of an interdisciplinary concept. *Hno* 55 (2): 128-34
125. Neubauer AP, Voss W, Kattner E (2008). Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 167 (1): 87-95
126. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B (1978). Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 12 (4 Pt 1): 249-55

127. O´Brodovich HM MR (1985). Bronchopulmonary Dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 132: 694-709
128. Obladen M (2002). Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien. Vol. Sechste Auflage. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer Verlag
129. Ohrt B, Riegel R, Wolke D (1995). Long-term prognosis of very small premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 257 (1-4): 480-92
130. Ohrt B RR, Wolke D (1995). Langzeitprognose sehr kleiner Frühgeborener. *Arch Gynecol Obstet* 257(1-4): 480-92
131. Papile LA (2001). The Apgar score in the 21st century. *N Engl J Med* 344 (7): 519-20
132. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler 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
133. Patole SK dKN (2005). Impact of standardised feeding regimes on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F147-F151
134. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M (2006). Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 149 (2): 169-73
135. Peng Y, Huang B, Biro F, Feng L, Guo Z, Slap G (2005). Outcome of low birthweight in China: a 16-year longitudinal study. *Acta Paediatr* 94 (7): 843-9
136. Pereira GR, Barbosa NM (1986). Controversies in neonatal nutrition. *Pediatr Clin North Am* 33 (1): 65-89
137. Petermann F MT (2003). Strategien in der testgestützten allgemeinen Entwicklungsdiagnostik [Strategies in developmental testing]. *Monatsschr Kinderheilkd* 151 (1): 6-13
138. Pieper CH, Smith J, Maree D, Pohl FC (2003). Is nCPAP of value in extreme preterms with no access to neonatal intensive care? *J Trop Pediatr* 49 (3): 148-52
139. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I (2007). Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 369 (9555): 43-50
140. Poets CF SB (1996). Changes in intubation rates and outcome of very low birth weight infants: a population-based study. *Pediatrics* 98 (1): 24-7
141. Powls A, Botting N, Cooke RW, Stephenson G, Marlow N (1997). Visual impairment in very low birthweight children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76 (2): F82-7
142. Ramin SM, Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Burris J, Little BB (1989). Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol* 74 (2): 256-8
143. Resegue R, Puccini RF, Silva EM (2008). Risk factors associated with developmental abnormalities among high-risk children attended at a multidisciplinary clinic. *Sao Paulo Med J* 126 (1): 4-10
144. Robertson CM, Finer NN (1993). Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 20 (2): 483-500

145. Rugolo LM (2005). [Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant]. *J Pediatr (Rio J)* 81 (1 Suppl): S101-10
146. Sahni R, Wung JT (1998). Continuous positive airway pressure (CPAP). *Indian J Pediatr* 65 (2): 265-71
147. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomaki R, Vahtera E, Mahlamaki E, Kiekara O, Heinonen K (2005). Intraventricular haemorrhage in very-low-birthweight preterm infants: association with low prothrombin activity at birth. *Acta Paediatr* 94 (6): 807-11
148. Sameroff A CM. Reproductive risk and the continuum of caretaking casualty. In: Horowitz F HJ, Scarr-Salapatek S, Siegel G, ed. *Review of child development research*. Chicago: University of Chicago Press, pp. 187-243, 1975.
149. Sameroff AJ (1998). Environmental risk factors in infancy. *Pediatrics* 102 (5 Suppl E): 1287-92
150. Samuels MP SD. Recurrent apnea In: Sinclair JC BM, ed. *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press, pp. 385-397, 1992.
151. Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J (2000). The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 105 (2): 385-91
152. Schramm D HA (1999). Aktuelle Aspekte der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). *Perinatal Medizin* 10: 105-8
153. Simon L, Trifa M, Mokhtari M, Hamza J, Treluyer JM (2004). Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 32 (2): 565-8
154. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J (1997). A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 100 (6): 987-93
155. Skrablin S, Kalafatic D, Banovic I, Kuvacic I, Juretic E, Goluzza T (2000). Antenatal predictors of the neurologic sequelae at 3 years of age: a multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 93 (2): 173-80
156. Smyth JA, Metcalfe IL, Duffy P, Possmayer F, Bryan MH, Enhorning G (1983). Hyaline membrane disease treated with bovine surfactant. *Pediatrics* 71 (6): 913-7
157. Soll RF MM. Respiratory distress syndrome. In: Press OU, ed. In: Sinclair JC and Bracken MB. *Effective care of the Newborn*. Oxford, pp. 325-358, 1992.
158. Soll RF, Morley CJ (2001). Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000510
159. Spittle AJ, Orton J, Doyle LW, Boyd R (2007). Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD005495
160. Stevens TP BM, 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

161. Stevens Tp HE, Blennow M, Soll RF (2007). 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* (4): CD003063
162. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S (2005). Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 115 (2): 396-405
163. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Didrik Saugstad O, Simeoni U, Speer CP, Valls ISA, Halliday H, Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal M, European Association of Perinatal M (2007). European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 35 (3): 175-86
164. Takahashi R, Yamada M, Takahashi T, Ito T, Nakae S, Kobayashi Y, Onuma A (2005). Risk factors for cerebral palsy in preterm infants. *Early Hum Dev* 81 (6): 545-53
165. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Renlund M, Virtanen M, Fellman V (2001). A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 107 (1): E2
166. Tooley J, Dyke M (2003). Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 92 (10): 1170-4
167. Tsao PN, Wu TJ, Teng RJ, Tang JR, Yau KI (1998). Comparison of the outcome of extremely-low-birth-weight infants between two periods. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 39 (4): 233-6
168. Tyson J (1995). Evidence-based ethics and the care of premature infants. *Future Child* 5 (1): 197-213
169. Upadhyay A, Deorari AK (2004). Continuous positive airway pressure - a gentler approach to ventilation. *Indian Pediatr* 41 (5): 459-69
170. Urban&Fischer (2003). *Roche Lexikon der Medizin*. Vol. 5.Auflage
171. Urlesberger B, Müller W (2004). Prognosis of preterm infants with a birth weight <1,501 g. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 44 (1): 19-24
172. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, Greisen G, Hobolth N, Holm V, Jacobsen T, et al. (1992). [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger* 154 (31): 2136-9
173. Verder H AP, Ebbesen F, Breisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt J (1999). Nasal Continous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* 103 (2): E24
174. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, Jacobsen T (1994). Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 331 (16): 1051-5

175. Vilanova J FA, Molina G, Botet M, Jimenez G (1993). Neurologic evolution of premature infants following assistet ventilation, with and without bronchopulmonary dysplasia. *An Esp Pediatr* 38 (1): 43-8
176. Voigt M, Schneider KT, Jahrig K (1996). [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56 (10): 550-8
177. Vojta V (2000). Die zerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter; Frühdiagnose und Frühtherapie. Vol. 6.Auflage: Hippokrates Verlag
178. Wagner MH, Wiethoff S, Friedrich W, Mollenhauer I, Obladen M, Boenick U (2000). Ultrasonic surfactant nebulization with different exciting frequencies. *Biophys Chem* 84 (1): 35-43
179. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, Carter JA (2007). Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 369 (9556): 145-57
180. Walther FJ, Kuipers IM, Gidding CE, Willebrand D, Buchholtz RT, Bevers EM (1987). A comparison of high-frequency oscillation superimposed onto backup mechanical ventilation and conventional mechanical ventilation on the distribution of exogenous surfactant in premature lambs. *Pediatr Res* 22 (6): 725-9
181. Ward RM, Beachy JC (2003). Neonatal complications following preterm birth. *Bjog* 110 Suppl 20: 8-16
182. Waugh J, O'Callaghan MJ, Tudehope DI, Mohay HA, Burns YR, Gray PH, Rogers YM (1996). Prevalence and aetiology of neurological impairment in extremely low birthweight infants. *J Paediatr Child Health* 32 (2): 120-4
183. Werner EE (1997). Vulnerable but invincible: high-risk children from birth to adulthood. *Acta Paediatr Suppl* 422: 103-5
184. Whitelaw A (2001). Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 6 (2): 135-46
185. WHO (1977). International Classification of Diseases. Vol. Ninth Revision. Geneva: World health organisation
186. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M (2007). Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 119 (1): 37-45
187. Wilson A, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Escobar GJ (2000). Neonatal assisted ventilation: predictors, frequency, and duration in a mature managed care organization. *Pediatrics* 105 (4 Pt 1): 822-30
188. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR (1996). Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 98 (5): 918-24
189. Wolke D SB (1997). Appearances are deceptive: A critical interpretation of outcome studies of VLBW children - Part I: Study design, population definitions, drop-outs, and matched control groups; Wenn der Schein truegt: Zur kritischen Interpretation von Entwicklungsstudien - Teil I: Studiendesign, Stichprobenbeschreibung, Probandenverluste und Kontrollgruppen*. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 145 (5): 444-456

190. Wolke D SJ, Meyer R (2001). Entwicklungslangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149 [Suppl 1]: 53-61
191. Wolke D, Sohne B, Ohrt B, Riegel K (1995). Follow-up of preterm children: important to document dropouts. *Lancet* 345 (8947): 447
192. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR (2003). The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88 (6): F492-500
193. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR (2000). Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 343 (6): 378-84
194. Zellner K K-HK (2000). Somatische Entwicklung von sehr untergewichtig (<1500g) bzw. sehr unreif (<32.SSW) geborenen Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 131-137

8. Anhang

Anhang 8.1.

Dokumentationsbogen Datenerhebung (Verweise auf S.15 und S.27)

Name:						
PatID						
GebDat:						
	Termin 1	Termin 2	Termin 3	Termin 4	Termin 5	ad idem
Datum						Termine 6,7,8 und 9
chr. Alter						
kor. Alter						
Diagnosen						
Hyperr.BS						
KG						
Perzentile						
KL						
Perzentile						
KU						
Perzentile						
Bronchialsystem						
Hydrozephalus						
Anfallsleiden						
Sehstörung						
Hörstörung						
Entwicklung mot.						
Entwicklung ment.						
Sprachentwicklung						
MFED						
Kaufmann						
Neurologie						
Impfstatus						
Ernährung						
Sonst						

Anschreiben Ärzte (Verweis auf Seite 28)

Sehr geehrte/r Frau/Herr Dr.

ich schreibe Ihnen im Rahmen der Datenerhebung meiner Dissertationsarbeit, die ich in der Neonatologie und der Neuropädiatrie der Universitätskinderklinik Köln erarbeite.

In der Arbeit geht es um die Beobachtung der neurologischen Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2001 und 2002, die nach der Geburt mit verschiedenen Techniken beatmet wurden. Untersucht werden soll dabei der Effekt der mechanischen Beatmung über einen endotrachealen Tubus im Vergleich zu dem von nCPAP-Atemunterstützung - mit und ohne zusätzliche Surfactant-Gabe - auf die Entwicklung der Kinder im Alter von 2 Monaten bis 4 Jahren.

Die Arbeit wird von Frau Dr. Kribs (Oberärztin des Perinatalzentrums) und Frau Dr. Jopp-Petzina (Oberärztin im Sozialpädiatrischen Zentrum) der Uniklinik Köln betreut.

Von den Kindern, die seit der Geburt bis heute im Sozialpädiatrischen Zentrum in Köln zur Nachsorge angebunden waren, konnte ich die benötigten Informationen bereits finden.

Das unten genannte Kind gehört jedoch zu einem von denen, die nach der Geburt verlegt bzw. möglicherweise an einem anderen Zentrum nachuntersucht wurden.

Durch ein Anschreiben an die Eltern habe ich erfahren, dass Sie der Kinderarzt/ die Kinderärztin von _____ sind. Eine Kopie des schriftlichen Einverständnis der Eltern zur Erfragung der relevanten Daten liegt diesem Brief bei.

Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn sie sich etwas Zeit nehmen und zu Ihrem Patienten die folgenden Fragen beantworten könnten. Wenn das Kind in der Entwicklung auffällig geworden ist, wäre es sehr hilfreich, wenn die dann zusätzlich den tabellarischen Fragebogen ausfüllen . Gerne bin ich bereit, Ihnen bei Interesse die Ergebnisse der Arbeit zukommen zu lassen.

Vielen Dank für Ihr Bemühen und mit freundlichem Gruß,

Lara Hoffmann

Fragebogen Ärzte

(Verweis auf Seite 28)

1. Zu welchem Datum ist _____ (Name des Kindes), geboren am _____
zuletzt bei Ihnen vorstellig geworden?: _____

2. War das Kind in seiner Entwicklung auffällig/retardiert? Wenn ja, welchem Lebensalter
(Entwicklungsquotient) entsprach seine Entwicklung?

Motorisch: _____

Psychomental: _____

Sprache: _____

Anmerkung: _____

3. War/ist das Kind neurologisch auffällig/liegt eine Behinderung/Cerebralparese vor?
Wenn ja, bitte genauer bezeichnen:

4. Ist das Kind bronchopulmonal auffällig/ auffällig gewesen? (rezidivierende obstruktive
Bronchitiden/ rezidivierende Pneumonien/ Bronchopulmonale Dysplasie?)

5. Liegt eine Sehstörung vor? Wenn ja, welche/mit Sehhilfe korrigierbar?

6. Liegt eine Hörstörung vor? Wenn ja welche/mit Hörhilfe korrigierbar?

Haben Sie sonstige wichtige Diagnosen zum Untersuchungszeitpunkt oder im Verlauf
der Entwicklung des Kindes gestellt? Wenn ja, welche?

Tabellarischer Fragebogen (auffälliges Kind)

Legende zum Ausfüllen des tabellarischen Fragebogens (Verweis auf Seite 28)

1. Diagnosen: wichtige Diagnosen zum Untersuchungszeitpunkt
2. KG: Körpergewicht in Gramm
3. KL: Körperlänge in cm
4. KU: Kopfumfang in cm
5. Bronchialsystem: 0= unauffällig
1=rezidivierende Bronchitiden/Pneumonien
2= therapiebedürftig (Medikamente?)
3= Bronchopulmonale Dysplasie
6. Hydrozephalus: 0= unauffällig
1= hydrozephal, ohne Ableitungssystem/Shunt
2= hydrozephal, mit Shunt versorgt, welcher?
7. Anfallsleiden: 0= unauffällig
1= Anfälle, nicht therapiebedürftig
2= Anfälle, therapiert
8. Sehstörung: 0= unauffällig
1= mit Sehhilfe korrigierbar, dpt?
2= nicht korrigierbar
3= blind
9. Hörstörung: 0= unauffällig
1= mit Hörhilfe korrigierbar
2= nicht korrigierbar
3= taub
10. Entwicklung: 0= unauffällig
Entwicklungsquotient, bzw. welchem Lebensmonat entspricht die Entwicklung des Kindes?
(einzeln: motorisch/psychomental/Sprache)
11. Neurologie: 0= unauffällig
1=leichte Zentrale Tonus- und Koordinationsstörung
2=mittlere ZTKS
3= schwere ZTKS
-> bitte genauer bezeichnen
Hyperexzitabilitätssyndrom:
0= nein
1= ja
Cerebralparese
0=nein
1= ja -> bitte angeben welcher Art
12. Impfstatus: 0= altersentsprechend
1= Teilimpfung
2= nicht geimpft
+1= zusätzlich RSV
+2= zusätzlich Pneumokokken
13. Sozialanamnese: 0= unauffällig
1=auffällig, bitte kurz bezeichnen
14. Ernährung: 0= altersentsprechend
1= Vollstillung
2= Teilstillung
3= nicht altersadäquat (Verhaltensbedingt/ Sozial bedingt?)
15. Sonstiges

Anhang 8.2.

Deskriptive Statistik und Verteilung der atmungsunterstützenden Therapie auf Patienten in Zeitraum 0 und Zeitraum 1 (Verweis auf Seite 60)

n= 49	Zeitraum 0 (n=21) n/ % des Zeitraumes	Zeitraum 1 (n= 28) n/ % des Zeitraumes	Insgesamt	p-Wert aus Mann- Whitney-U- Test	Signifikant wenn p<0,05
initial beatmet	6 (28,6%)	3 (10,7%)	9 (18,4%)	0,146	n.s.
initial beatmet +Surf	6 (28,6%)	3 (10,7%)	9 (18,4%)	0,146	n.s.
sek beatmet wg. ANS	5 (23,8%)	8 (28,6%)	13 (26,5%)	0,755	n.s.
sek. beatm. ANS+Surf	4 (19%)	2 (7,1%)	6 (12,2%)	0,381	n.s.
beatm wg. ANS (init.od sek)	11 (52,4%)	11 (39,3%)	22 (44,9%)	0,398	n.s.
beatm wg. and. Ursache	0 (0%)	7 (25%)	7 (14,3%)	0,015	signifikant
Beatmungsdauer [d]					
Mittelwert	5,881	6,339	6,143	0,564	n.s.
n	21	28	49		
Standardabweichung	8,8189	9,3453	9,0323		
Median	1	4	2,5		
Minimum	0	0	0		
Maximum	29	41	41		
Spannweite	29	41	41		
Initial CPAP	15 (71,4%)	25 (89,3%)	40 (81,6%)	0,146	n.s.
CPAP+Surf	0 (0%)	21 (75%)	21 (42,9%)	<0,001	signifikant
CPAP-Dauer [d]					
Mittelwert	19,167	28,107	24,276	0,033	signifikant
n	21	28	49		
Standardabweichung	14,2490	13,7688	14,5334		
Median	21	32,000	26		
Minimum	1	1	1		
Maximum	45	49	49		
Spannweite	44	48	48		
Sauerstoffbedarf [d]					
Mittelwert	35,786	47,036	42,214	0,176	n.s.
n	21	28	49		
Standardabweichung	34,5907	29,0434	31,6965		
Median	24	49,500	41		
Minimum	1	0	0		
Maximum	113	126	126		
Spannweite	112	126	126		
Alter bei letzter O2-Substitution [d]					
Mittelwert	36,1053	57,0	48,1778		
n	19	26	45		
Standardabweichung	30,23408	28,23756	30,59285		
Median	27	57,0	52		
Minimum	1	0	0		
Maximum	110	126	126		
Spannweite	109	126	126		
Surfactant Anzahl Gabe					
n	19	26	45	0,002	signifikant
0	11(57,9%)	4 (15,4%)	15 (33,3%)		
1	7 (36,8%)	19 (73,1%)	26 (57,8%)		
2	0(0%)	3 (11,5%)	3 (6,7%)		
3	1(5,3%)	0 (0%)	1 (2,2)		

kumulative Dosis					
[mg/kg KG]					
Mittelwert	49,053	96,808	76,644		
n	19	26	45		
Standardabweichung	65,867	53,403	62,962		
Median	0,0	100	100		
Minimum	0	0	0		
Maximum	230	200	230		
Spannweite	230	200	230		
Alter bei 1.Applikation [h]					
Mittelwert	4,250	1,627	2,327		
n	8	22	30		
Standardabweichung	6,024	4,156	4,760		
Median	0,500	0,5	0,50		
Minimum	0,50	,25	0,25		
Maximum	17,00	20,00	20		
Spannweite	16,50	19,75	19,75		

Anhang 8.3.

Dichotomisierte Merkmale (Verweis auf S.39 und S. 86)

Outcome-Merkmal	neu definiertes dichotomes Outcome Merkmal
Körpergewicht Unauffällig Zw. 3.-10.P < 3P.	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (1)
Körperlänge Unauffällig Zw. 3.-10.P < 3P.	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (1)
Kopfumfang Unauffällig Zw. 3.-10.P < 3P.	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (1)
Sehen unauffällig auffällig brillenbedürftig Blindheit/Amaurose	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (1) = auffällig (1)
Hören unauffällig auffällig Schalleitungsstör. Schallempf.stör.	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (1) = auffällig (1)
Motorische EW altersentsprechend I II III	= unauffällig (0) = entwicklungsverzögert (1) = entwicklungsverzögert (1) = entwicklungsverzögert (1)
Mentale EW altersentsprechend I II III	= unauffällig (0) = entwicklungsverzögert (1) = entwicklungsverzögert (1) = Entwicklungsverzögert (1)
Neurologie unauffällig leichte ZTKS mittelschwere ZTKS schwere ZTKS	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (1) = auffällig (1)
Cerebralparese nein sp.Hemiparese Tetraparese sp.Diparese sp.Tetrap.+Hemip. Hypotoniesyndrom	= nein (0) = ja (1) = ja (1) = ja (1) = ja (1) = ja (1)
Bronchialsystem Unauffällig Anamn.gehäufte Inf. Dauertherapiebed.	= unauffällig (0) = unauffällig (0) = auffällig (0)

Klassenbildung Gestationsalter, Geburtsgewicht und Beatmungsdauer für die logistische Regressionsanalyse (S.40)

	Klassenbildung
Gestationsalter [w]	1: Gestationsalter bei Geburt <27.SSW 2: Gestationsalter bei Geburt zwischen 27.-29-SSW 3: Gestationsalter bei Geburt <= 30.SSW
Geburtsgewicht [g]	1: Geburtsgewicht <500g 2: Geburtsgewicht 500 – 749 g 3: Geburtsgewicht 750 – 999 g 4: Geburtsgewicht >= 1.000 g
Beatmungsdauer [d]	0: 0 Tage 1: 1-6 Tage 2: 7-14 Tage 3: > 14 Tage

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Lara Juliane Eva Hoffmann
Wohnort	Köln
Kontakt	larahoffmann@gmx.de
Geburtsdatum	06.06.1981
Geburtsort	Köln
Familienstand	ledig

Ausbildung

1987- 1991	Peter-Petersen-Grundschule, Köln
1991- 2000	Johann-Gottfried-Herder-Gymnasium, Köln
06/2000	Allgemeine Hochschulreife
	Studium der Humanmedizin,
	Albertus-Magnus-Universität, Köln
09/2003-09/2004	Stipendium Sokrates/Erasmus Programm, Studium an der Unversidad de Barcelona, Spanien
10/2006 - 09/2007	Praktisches Jahr
	Innere Medizin Hospital Ramos Mejia, Buenos Aires, Argentinien
	Pädiatrie Städtische Kinderklinik Amsterdamerstrasse, Köln
	Chirurgie Hôpital de la Timone/Conception, Université de Marseille, Frankreich
11/2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2007	Approbation als Ärztin durch die Bezirksregierung Köln
2005-2008	Promotion, gefördert durch die Käthe-Hack-Stiftung der Universität zu Köln
Seit 12/2008	Assistenzärztin an der Asklepios Kinderklinik, Sankt Augustin, Pädiatrie, Prof. Dr. med. Horneff

Köln, den 01.02.2009