Aus der Neonatologie der Universitätskinderklinik an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Standort Großhadern
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Rudolf Hepp
jetziger Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen im Klinikum Großhadern von 1991 bis 2000

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sabine MacWilliams, geb. Dorfschmidt

aus
Duisburg
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Heinrich Netz
	Prof. Dr. med. Eva-Maria Grischke
Dekan:	Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	16.11.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....1

2. Patientengut und Methoden.....7

3. Ergebnisse.....11

3.1. Allgemeines über das Kollektiv.....11
3.2. Intrakranielle Hämorrhagie.....14
3.3. Hydrozephalus mit Shunt.....16
3.4. Periventrikuläre Leukomalazie.....18
3.5. Epileptischer Anfall.....20
3.6. Persistierender Ductus arteriosus.....21
3.7. Atemnotsyndrom und Surfactantgabe.....23
3.8. Pneumothorax.....26
3.9. Bronchopulmonale Dysplasie.....27
3.10. Maschinelle Beatmung.....30
3.11. Sepsis.....32
3.12. Nekrotisierende Enterokolitis.....34
3.13. Retinopathia praematurorum.....35
3.14. Gravierende Morbidität.....37
3.15. Aufenthaltsdauer und Entlassung.....39
3.16. Mortalität im Kreißsaal.....40
3.17. Neonatale Früh- und Spätmortalität.....41

4. Diskussion.....42

Anhang.....48

Literatur.....51

Zusammenfassung.....54

Lebenslauf.....55

1. Einleitung

Durch die großen Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin können immer mehr Kinder mit einem immer niedrigeren Gestationsalter überleben [17, 18]. Mittlerweile haben selbst Kinder, die in der 24. Schwangerschaftswoche geboren werden, eine Überlebenschance von 33% [20]. Doch damit stellt sich die Frage nach der Morbidität so kleiner Kinder.

Perinatalstatistik Bayern

Die Daten der Perinatalerhebung Bayern [16] zeigen 1991 bis 1996 einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit einer Geburt vor Ablauf von 37 Schwangerschaftswochen von 6,7 auf 7,7%. Seitdem geht die Frühgeborenenrate wieder kontinuierlich zurück, bis auf 5,8% im Jahr 2000. Bei den sehr kleinen Frühgeburten mit weniger als 32 Schwangerschaftswochen nahm die Häufigkeit bis 1998 von 1,0 auf 1,4% zu und fiel danach bis 2000 wieder auf 1,1%. Auch die perinatale Mortalität spiegelt diesen Verlauf wieder. Anfang der 90er Jahre lag die perinatale Mortalität in Bayern insgesamt bei 0,5%. Bis 1996 stieg diese Zahl auf 0,66%, um 2000 wieder auf 0,55% zu fallen.

Veränderungen seit Beginn der 90er Jahre

Die Frühgeborenen haben mit 60-70% einen überproportionalen Anteil an der perinatalen Mortalität und Morbidität [6, 23, 40]. Gerade in Zeiten knapper Ressourcen hat die Frage, ab welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft ein Kind eine realistische Chance auf ein gesundes Überleben hat, nicht nur einen ethischen, sondern auch einen volkswirtschaftlichen Hintergrund.
Mit der Einführung des Surfactant im Januar 1991 konnte erstmals das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, das durch das fehlende Surfactant in der unreifen Lunge entsteht, ursächlich behandelt werden.
Zu dieser Zeit wurden auch in mehreren Kliniken Stationen vergrößert und zu Perinatalzentren ausgebaut. Damit müssen immer weniger Kinder kurz nach der Geburt aus dem Kreißsaal heraus in eine andere Klinik verlegt werden. Besonders für extreme Frühgeborene bedeutet ein Transport ein hohes Risiko, zum Beispiel eine Hirnblutung zu erleiden. Seit 1991 wurden im Klinikum Großhadern kaum noch Kinder aus dem Kreißsaal heraus in andere Kliniken verlegt.

Ziele dieser Arbeit

Mit dieser Arbeit soll nun untersucht werden, wie sich seither die Mortalität und Morbidität im Klinikum Großhadern entwickelt haben. Dazu wurden die Häufigkeiten der wichtigsten Krankheiten, die typischerweise bei extrem kleinen Frühgeborenen auftreten, untersucht und

anhand der Verteilung in den einzelnen Schwangerschaftswochen beschrieben. Durch eine ausführliche Darstellung soll den in Perinatalzentren tätigen Ärzten die Möglichkeit des Vergleichs mit eigenen Daten ermöglicht werden [34].
Auch bei der Beratung der Eltern, die immer wieder die schwierige Entscheidung über das Fortführen oder das Beenden einer Therapie entscheiden müssen, kann diese Arbeit eine gewisse Orientierungshilfe bieten [8, 38].

Die folgenden Krankheiten wurden in die Untersuchung einbezogen. Detaillierte Beschreibungen hierzu finden sich in [22, 26, 31].

Intrakranielle Hämorrhagie (ICH)
Die häufigste Form einer Hirnblutung bei Frühgeborenen ist die peri- und intraventrikuläre Blutung. Bis zur ungefähr 32. Schwangerschaftswoche ist subependymal im Bereich des Nucleus caudatus eine stark vaskularisierte germinale Matrix vorhanden. Diese ist sehr gut durchblutet, die versorgenden Gefäße sind jedoch durch eine unterentwickelte Basalmembran besonders empfindlich. Auch die Autoregulation, durch die Blutdruckschwankungen im Körperkreislauf ausgeglichen werden können, ist noch unzureichend ausgebildet.
Durch Sauerstoffmangel, Azidose, Blutdruckschwankungen oder Gerinnungsstörungen kann es zu einer Verletzungen dieser unreifen Gefäße und zu Einblutungen in das Ventrikelsystem oder das umliegende Gewebe kommen. Im Laufe der Entwicklung bildet sich die Matrix immer weiter zurück, so dass die Gefahr für Hirnblutungen sinkt. Die meisten Blutungen manifestieren sich am ersten Lebenstag, danach nimmt das Risiko deutlich ab. Langfristige Folgen hängen vom Ausmaß und Ort der Schädigung sowie von der Entwicklung eines Hydrozephalus ab und führen zu einer verzögerten neurologischen Entwicklung oder spastischen Zerebralparese [35].

Hydrozephalus (HC)
Als Hydrozephalus wird eine Zunahme der intrakraniellen Liquorräume durch übermäßige Liquorbildung, fehlerhafte Zirkulation oder mangelhafte Resorption bezeichnet. Besonders häufig tritt ein Hydrozephalus nach höhergradigen Hirnblutungen auf, dieser wird auch als posthämorrhagische Ventrikelerweiterung bezeichnet.
Die Ursache liegt dabei weniger in einer mechanischen Verlegung des Liquorabflusses durch das Aquädukt oder die Foramina Monroi, Luschkae und Magendii. Vielmehr tritt durch die Blutung eine Arachnoiditis mit konsekutiver Obstruktion der resorptiven Flächen auf. Bei rascher Zunahme des Kopfumfanges oder klinischen Zeichen eines erhöhten Hirndruckes ist oft die Anlage eines Shunts zur Liquorableitung nötig.

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Die weiße Substanz des Gehirns um die Ventrikel herum ist besonders anfällig für Schäden durch Sauerstoffmangel. In diesem Gebiet befindet sich eine sogenannte Wasserscheide, da hier die Endstromgebiete der vom Kortex und der von den Ventrikeln kommenden Blutgefäße liegen. Zusätzlich sind die Gliazellen in diesem Gestationsalter besonders empfindlich, da sie sich gerade aktiv in Astrozyten und Oligodendrozyten differenzieren oder myelinisieren. Auch die antioxidativen Systeme sind noch nicht ausgereift [3].

Sauerstoffmangel durch Perfusionsstörungen führen in den periventrikulären Gebieten zu meist symmetrisch angeordneten Nekrosen in der weißen Substanz. In der Folge können sich nach einigen Wochen Zysten bilden, die sehr klein bleiben oder zu größeren Hohlräumen konfluieren können. Klinisch ist die PVL zuerst asymptomatisch, später kommt es zu einer oft beinbetonten spastischen Zerebralparese [24].

Epileptischer Anfall

Durch Sauerstoffmangel, verminderte Durchblutung oder Stoffwechselstörungen kann es zu Hirnschädigungen kommen, die sich in epileptischen Anfällen äußern. Diese sind häufig sehr subtil und stellen sich nur als Blickstarre, Blinzeln oder bestimmte Bewegungen wie Saugen oder Grimmassieren dar. Vor allem extreme Frühchen in den ersten Lebenstagen haben ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle.

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Vor der Geburt fließt ein Großteil des Herzzeitvolumens nicht durch die noch nicht entfaltete Lunge, sondern über den sogenannten Ductus arteriosus Botalli als physiologischen Rechts-Links-Shunt von der A. pulmonalis unter Umgehung des Lungenkreislaufs in den deszendierenden Teil der thorakalen Aorta. Nach der Geburt und der damit einhergehenden Enfaltung der Lunge sinkt der Druck in der Lungenstrombahn und es kommt zu einer Shuntumkehr. Normalerweise verschließt sich der Ductus von alleine innerhalb der ersten Lebensstunden bis -tage, da der erhöhte Sauerstoffgehalt des Blutes einen Reiz auf die kontraktilen Fasern des Ductus ausübt.

Bei Frühgeborenen reagieren die Muskelfasern schwächer, zudem haben diese Kinder erhöhte Spiegel an vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandinen. Unterbleibt der Ductusverschluss, führt das zu einer erheblichen Mehrdurchblutung der Lungenstrombahn mit Anstieg des pulmonalen Drucks, Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems sowie langfristig einem fibrotischen Umbau der Lungenstruktur. Zusätzlich steigt durch den zirkulierenden Blutfluss das Herzzeitvolumen an und führt zu einer Überbelastung des Herzens bis hin zur Herzinsuffizienz. Im Gegensatz dazu sinkt der diastolische Blutdruck durch den vermehrten Blutabfluss und sorgt für eine

Minderperfusion besonders der Nieren und der Abdominalorgane. Deshalb steigt das Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie, intrakranielle Blutungen oder eine nekrotisierende Enterokolitis [7].
Jeder symptomatische PDA sollte behandelt werden. Falls dies mit allgemeinen Maßnahmen wie Flüssigkeitsrestriktion und Verbesserung der Oxygenierung nicht gelingt, kann mittels Indomethazin als Prostaglandinsynthesehemmer häufig ein Verschluss erzielt werden. Bei Versagen der medikamentösen Therapie kommt auch die operative Ligatur in Frage.

Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS)

Die häufigste Ursache des Atemnotsyndroms ist ein primärer Surfactantmangel. Surfactant ist eine Mischung verschiedener Phospholipide, Proteine und neutraler Lipide, die die Oberflächenspannung der Alveolen reduziert und damit dem expiratorischen Kollaps entgegenwirkt. Durch die Unreife der Lunge sind die Pneumozyten noch nicht in der Lage, eine ausreichende Menge von Surfactant zu produzieren. Durch Infektionen, Mekoniumaspiration oder Sauerstoffmangel kann es zu Inaktivierung des Surfactant und damit zu einem sekundären Surfactantmangel kommen. Eine pränatale Lungenreifungsbehandlung mit Betamethason bei Schwangeren bis zur 32. Schwangerschaftswoche mit Frühgeburtsbestrebungen senkt das Risiko eines Atemnotsyndroms.
Klinisch äußert es sich durch Tachypnoe, interkostale und juguläre Einziehungen sowie einen erhöhten Sauerstoffbedarf. Als Folge kommt es zur Hypoxämie und Mitschädigung anderer Organe wie Gehirn, Herz-Kreislauf-System und Magen-Darm-Trakt. Seitdem modifiziertes natürliches Surfactant aus Rinder- oder Schweinelungen zur Verfügung steht, kann das Atemnotsyndrom kausal therapiert werden. Besonders extrem kleine Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Wochen profitieren von einer raschen Surfactantgabe innerhalb von 15 Minuten nach der Geburt [29].

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Fast alle extrem kleinen Frühgeborenen müssen zumindest die erste Zeit ihres Lebens maschinell mit einem erhöhten Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft beatmet werden.
Prä- und postnatale Infektionen triggern pulmonale Entzündungsreaktionen. Durch die Unreife der Lunge und der damit verminderten Leistungsfähigkeit der Antioxidanziensysteme kommt es zu einer erhöhten Sauerstoffempfindlichkeit. Zusätzlich führt die maschinelle Beatmung zu einem Barotrauma des Lungengewebes. Dies führt letztendlich zu einer chronischen Entzündung [33]. Im Frühstadium kommt es zu einer exsudativen Reaktion der Lunge mit Ausbildung eines Lungenödems. Dadurch werden wiederum erhöhte Beatmungsdrucke und Sauerstoffwerte in der

Atemluft nötig, die die Lunge weiter schädigen. Später kommt es zu reparativ-proliferativen Veränderungen mit narbigem Umbau der normalen Lungenstruktur und Bildung von Atelektasen und emphysematischen Bezirken. Durch eine Rarefizierung des Gefäßbettes entsteht ein pulmonaler Hypertonus bis hin zur Ausbildung eines Cor pulmonale.

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Eine Kombination bestehend aus der Unreife des gastrointestinalen Gewebes, Hypoxämie, Infektionen und inflammatorischer Reaktion kann zu einer akuten Nekrose des Darmes führen. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht geklärt. Reichen Nahrungskarenz, parenterale Ernährung und eine antibiotische Therapie nicht aus, kann ein operatives Vorgehen mit Resektion der betroffenen Darmanteile notwendig werden. Als langfristige Komplikationen treten Stenosen und Strikturen im Dickdarm auf, nach ausgeprägten Darmresektionen kann es zu einem Kurzdarmsyndrom kommen [13]. Kinder mit einer operativ behandelten NEC haben auch ein signifikant schlechteres neurologisches Outcome [14].

Ein frühzeitiger und rascher enteraler Nahrungsaufbau scheint keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer NEC zu haben. Aufgrund fehlender Studien mit ausreichend großen Fallzahlen ist die Sicherheit dieses Konzeptes jedoch ebenfalls noch nicht bewiesen [21].

Sepsis

Im engeren Sinn handelt es sich bei einer Sepsis um eine systemische Entzündungsreaktion mit Nachweis eines Erregers in der Blutkultur. Meistens gelingt dieser jedoch nicht, sodass sich die Diagnose häufig aufgrund klinischer und laborchemischer Befunde stellt. Zu Beginn treten ein schlechtes Trinkverhalten und ein blasses Hautkolorit auf. Später kann es zu einer Temperaturinstabilität, Zentralisation des Kreislaufes mit marmorierter Haut, Hypotonie, gastrointestinalen Problemen und gesteigerter Irritabilität kommen. Ein weiteres Fortschreiten führt zu einem septischen Schock mit Herzkreislaufversagen. Die klinische Symptomatik kann foudroyant verlaufen, deshalb ist eine frühzeitige kalkulierte antibiotische Therapie notwendig.

Retinopathia praematurorum (ROP)

Die Vaskularisierung der Netzhaut beginnt ab der 16. Schwangerschaftswoche im Bereich der Papille und breitet sich von dort in die Peripherie hin aus. Eine erhöhter Sauerstoffgehalt des Blutes bei beatmeten Kindern führt in dieser empfindlichen Zeit zu einer Konstriktion und Obliteration der unreifen kapillären Gefässe. Normalisiert sich die Sauerstoffkonzentration wieder, kommt es zu einer überschießenden Gefäßproliferation bis in die Retina und in den Glaskörper mit nachfolgenden Blutungen. Zusätzlich bilden sich narbige Verziehungen, die zu einer

Netzhautablösung mit Erblindung führen können. Allein die zu frühe Umstellung des Fetal- auf den Neugeborenenkreislauf kann ohne zusätzliche Sauerstoffgabe zur Ausbildung einer ROP führen [30]. Deshalb werden alle Frühgeborene regelmäßig augenärztlich untersucht. Durch eine rechtzeitige Behandlung mittels Laser- oder Kryotherapie kann das Risiko einer Erblindung deutlich gesenkt werden [12].

2. Patientengut und Methoden

Es wurden alle Frühgeborenen bis zur vollendeten 31. Schwangerschaftswoche (SSW), die zwischen dem 1. Januar 1991 und 31. Dezember 2000 auf die Neugeborenenintensivstation des Klinikums Großhadern (GH) der Universität München aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen.
Sämtliche Daten wurden retrospektiv aus den Arztbriefen gewonnen. Dabei waren bei 97 % der Kinder alle Briefe, auch die der weiteren Kliniken bis zur endgültigen Entlassung nach Hause vorhanden.
Anhand dieser Briefe wurden Grunddaten wie Gestationsalter (GA), Apgarwerte und eine eventuelle Mehrlingsgeburt sowie Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt, Verlegung und Entlassung gesammelt. Zusätzlich wurde das Auftreten bestimmter Krankheiten erfasst, die im Folgenden noch näher erläutert werden.

Intrakranielle Hämorrhagie (ICH)
Bei allen Frühgeborenen wurde das Gehirn regelmäßig sonographisch untersucht. Dabei wurde die Ausprägung einer intrazerebralen Blutung nach der Papile-Klassifikation in vier Grade eingeteilt, wobei jeweils der schwerste Grad gezählt wurde [26].
Grad I: Subependymale Blutung
Grad II: Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikelerweiterung
Grad III: Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikelerweiterung
Grad IV: Grad I-III mit Blutungen ins Hirnparenchym

Hydrozephalus (HC)
Als Hydrozephalus wurde eine ein- oder beidseitige Erweiterung der Seitenventrikel gezählt. Die bei vielen Kindern vorkommende leichte Seitenventrikeldifferenz genügte nicht zur Diagnose eines Hydrozephalus. Dabei wurde nicht nach der Ätiologie der Ventrikelerweiterung unterschieden.

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)
Viele Frühgeborene haben eine physiologische Echogenitätsvermehrung oder einzelne Zysten. Deshalb musste für die Diagnose periventrikuläre Leukomalazie diese im Arztbrief ausdrücklich genannt werden, da es nicht möglich ist, aus den Sonographiebefunden retrospektiv eine sichere Diagnose zu stellen.

Epileptischer Anfall

Diese Diagnose wurde unabhängig von der Art und Anzahl der Anfälle gestellt, wenn bei einem Kind Krampfäquivalente beobachtet wurden. Eine genauere Einteilung erschien nicht sinnvoll, da das Auftreten von Krampfanfällen nur sehr ungenau dokumentiert werden kann, da es diesbezüglich keine dauernde Überwachung der Kinder gibt.

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Die Diagnose persistierender Ductus arteriosus wurde eingeteilt in nur sonographisch nachweisbar, aber hämodynamisch nicht relevant, mit Indomethazin medikamentös behandelt oder durch Ductusligatur operativ verschlossen.

Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (ANS)

Bei fast allen Kindern wurde in den ersten Lebenstagen eine Röntgenaufnahme des Thorax erstellt. Deshalb konnte das Ausmaß des Atemnotsyndroms relativ genau beurteilt werden. Radiologisch wird das Atemnotsyndrom in vier Grade eingeteilt [26].

Grad I: Feingranuläre Zeichnung der gesamten Lunge

Grad II: Zusätzlich positives Luftbronchogramm jenseits des Herzschattens

Grad III: Zusätzlich Unschärfe des Herzschattens und der Zwerchfellkonturen

Grad IV: Radiologisch weiße Lunge

Bei einer Surfactantgabe wurde nicht die absolute Menge, sondern die Anzahl der Gaben gezählt.

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Die Diagnose der bronchopulmonalen Dysplasie kann man am sichersten anhand einer Röntgenaufnahme des Thorax stellen. Da diese Krankheit jedoch meist erst nach einigen Wochen auftritt und es in diesem Alter selten einen Anlass für eine Röntgenaufnahme gibt, waren häufig keine entsprechenden Bilder vorhanden. Daher wurde sowohl die Einteilung nach Bancalari mit Sauerstoffbedarf von über 21% in der Atemluft am 28. Lebenstag als auch die Einteilung nach Shennan mit Sauerstoffbedarf am errechneten Datum der 36. Schwangerschaftswoche verwendet.

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Ein Verdacht auf eine nekrotisierende Enterokolitis wurde bei klinischer Symptomatik in den Arztbriefen häufiger gestellt. Als Diagnose wurde jedoch nur eine radiologisch mit Pneumatosis intestinalis oder freier Luft bei Perforation gesicherte NEC gezählt.

Sepsis

Dieser Begriff umfasst nicht nur die Sepsis im engeren Sinn mit einer positiven Blutkultur, sondern alle schweren Allgemeininfektionen mit klinischem Verfall des Kindes und deutlich positiven Entzündungsparametern. Lokale Infektionen wie eine Pneumonie oder ein leichtes Amnioninfektions-Syndrom wurden hierbei nicht mitgezählt.

Retinopathia praematurorum (ROP)

Hierbei wurde jeweils der schlechteste Ausprägungsgrad gezählt [26].

Grad I: Demarkationslinie zwischen vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut

Grad II: Verdickung der Linie zu einer Leiste

Grad III: Leiste mit extraretinaler Proliferation

Grad IV: teilweise Ablösung der Netzhaut

Grad V: komplette Ablösung

Gravierende Morbidität

Um eine gewisse Aussage über langfristige Folgen der frühen Geburt treffen zu können, wurden die intrazerebrale Blutung Grad III-IV, die periventrikuläre Leukomalazie, die bronchopulmonale Dysplasie mit Sauerstoffabhängigkeit in der 36. Schwangerschaftswoche, die nekrotisierende Enterokolitis und die Retinopathia praematurorum Grad III-V unter dem Begriff „Gravierende Morbidität“ zusammengefasst. Diese Erkrankungen erhöhen zum Teil nicht nur die Mortalität in der Perinatalzeit, sondern führen oft auch im weiteren Leben zu einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit und dauerhaften Behinderungen [5, 32, 39].

Small for gestational age

Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile der jeweiligen Schwangerschaftswoche werden per Definition „small for gestational age“ genannt. Diese Kinder haben ein erhöhtes Risiko für postnatale Komplikationen [4].

Die Einteilung der Kinder in „small for gestational age“ (SGA) und „appropriate for gestational age“ (AGA) erfolgte mittels der neuberechneten Perzentilenwerte aus dem Geburtenjahrgang 1992 [37].

Statistik

Zur deskriptiven Statistik wurden absolute Patientenzahlen und Prozentwerte angegeben. Normalverteilte Werte wurden als arithmetisches Mittel (± Standardabweichung; Median) angegeben. In

den dazugehörigen Abbildungen ist die Breite des Boxplots proportional zur Quadratwurzel der Anzahl der Kinder der jeweiligen Gruppe.
Sofern nichts anderes angegeben ist, wurden 95%-Konfidenzintervalle (CI) berechnet. Als signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 angenommen.
Zum Test auf Unterschiede der Mittelwerte wurde bei Normalverteilung eine Varianzanalyse und bei nicht-normalverteilten Werten der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.
Bei den Vergleichen von zwei unabhängigen Gruppen mit ungleicher Standardabweichung wurde der t-Test mit Welch-Korrektur verwendet. Um statistische Aussagen über das Vorhandensein eines Trends zu bekommen, wurde der Chi-Quadrat-Test auf Trend angewendet. Die Konfidenzintervalle für binäre Größen wurden mit dem Binomialtest berechnet [2].
Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm R (Version 1.7.1) durchgeführt [41].

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines über das Kollektiv

Im Zeitraum von 1991 bis 2000 wurden 674 Kinder, die vor der vollendeten 31. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, auf die neonatologische Intensivstation des Klinikums Großhadern aufgenommen.

Die mittlere Schwangerschaftsdauer lag bei 27 +5 Wochen (± 2,0; Median 28 +0). Bei den überlebenden Kindern dauerte die Schwangerschaft im Durchschnitt 28 +0 Wochen (± 1,9; Median 28 +2), bei den verstorbenen Kindern 26 +1 Wochen (± 2,1; Median 25 +5). Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

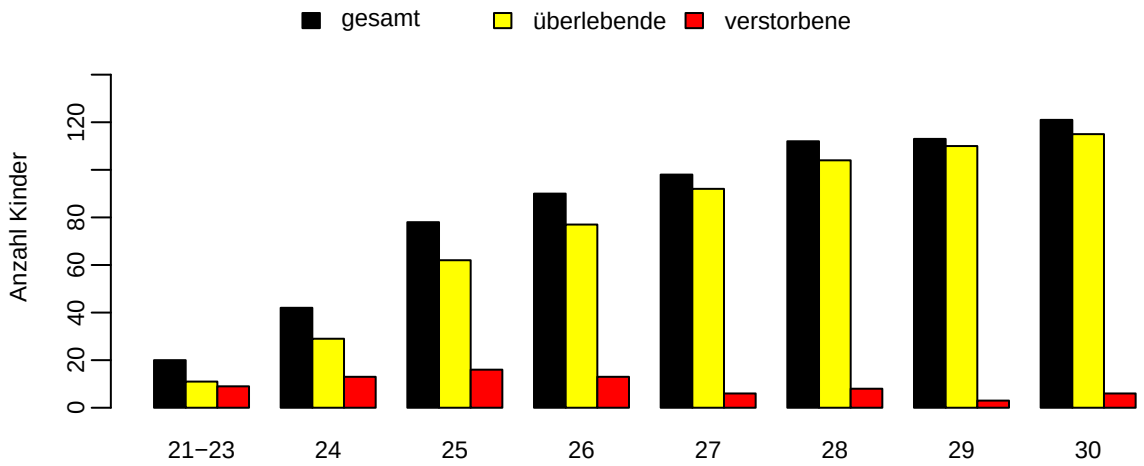
347 der Kinder waren männlich (51%), 327 weiblich. Damit entspricht das Verhältnis Jungen zu Mädchen mit 106 zu 100 dem üblichen Geburtenverhältnis in der Bevölkerung [25].

451 (67%) der Kinder stammten aus Einzelschwangerschaften. Bei den übrigen waren 151 Kinder aus Zwillings-, 65 aus Drillingsschwangerschaften, 2 aus einer Vierlings- und 5 aus einer Fünflingsschwangerschaft.

Es ließ sich kein signifikanter Anstieg der Mehrlingshäufigkeit von 1991-2000 beobachten.

In den nachfolgenden Diagrammen und Tabellen wurden die Kinder in Gruppen nach Gestationsalter und Geburtsgewicht eingeteilt. Die GA-Gruppe „24“ entspricht somit 24 +0 bis 24 +6 Wochen. Es wurde auch ein Kind mit einem Gestationsalter von 21 +6 Wochen und zwei Kinder mit 22 +1 beziehungsweise +5 auf die Intensivstation aufgenommen. Diese wurden mit den Kindern von 23 +0 bis 23 +6 Wochen in der Gruppe „21-23“ zusammengefasst.

Abb. 1 und Tab. 1: Verteilung der Kinder nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	3% 20	6% 42	12% 78	13% 90	15% 98	17% 112	17% 113	18% 121	100% 674
über-lebende	55% 11	69% 29	79% 62	86% 77	94% 92	93% 104	97% 110	95% 115	89% 600
verstorbene	45% 9	31% 13	21% 16	14% 13	6% 6	7% 8	3% 3	5% 6	11% 74

Tab. 2: Verteilung der Kinder nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	3% 20	18% 124	30% 199	25% 169	16% 111	6% 40	2% 11
überlebende	50% 10	77% 96	89% 177	97% 164	95% 105	95% 38	91% 10
verstorbene	50% 10	23% 28	11% 22	3% 5	5% 6	5% 2	9% 1
mittleres GA	25+1	25 +4	27 +0	28 +4	29 +3	30 +1	30 +1

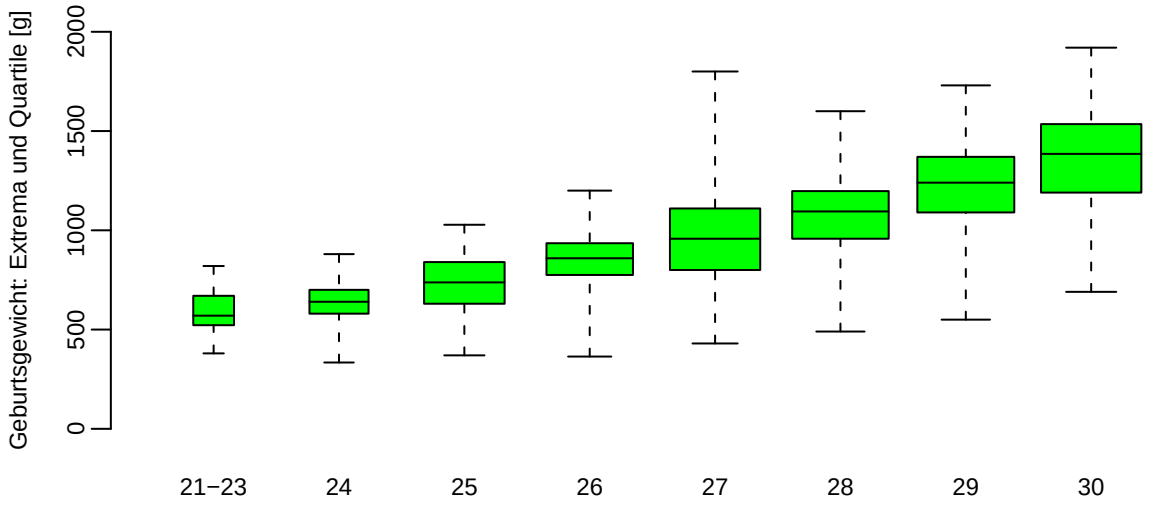
Tab. 3: Verteilung der Kinder nach Geburtsjahr

Geburtsjahr	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
gesamt	63	62	61	46	75	75	70	81	71	69
überlebende	89% 56	92% 57	89% 54	91% 42	85% 64	89% 67	93% 65	89% 72	87% 62	88% 61
verstorbene	11% 7	8% 5	11% 7	9% 4	15% 11	11% 8	7% 5	11% 9	13% 9	12% 8
mittleres GA	27 +4	28 +1	27 +6	27 +4	27 +5	27 +5	27 +4	28 +0	28 +1	27 +2

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1018 g (± 314; Median 990), die Länge bei 35,9 cm (± 3,9; Median 36) und der Kopfumfang bei 25,4 cm (± 2,5; Median 25,5).

Die überlebenden Kinder hatten ein deutlich höheres mittleres Geburtsgewicht von 1045 g (± 304; Median 1020) als die verstorbenen Kinder mit einem mittleren Geburtsgewicht von 798 g (± 310; Median 738). Dieser Unterschied ist signifikant (p < 0,001).

Abb. 2: Verteilung des Geburtsgewichts in Gramm nach Gestationsalter



Tab. 4: Mittleres Geburtsgewicht in Gramm nach Gestationsalter

GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	590	633	733	831	961	1070	1213	1359	1018
über-lebende	608	635	755	840	959	1073	1217	1362	1045
verstorbene	569	630	648	774	1002	1036	1083	1292	789

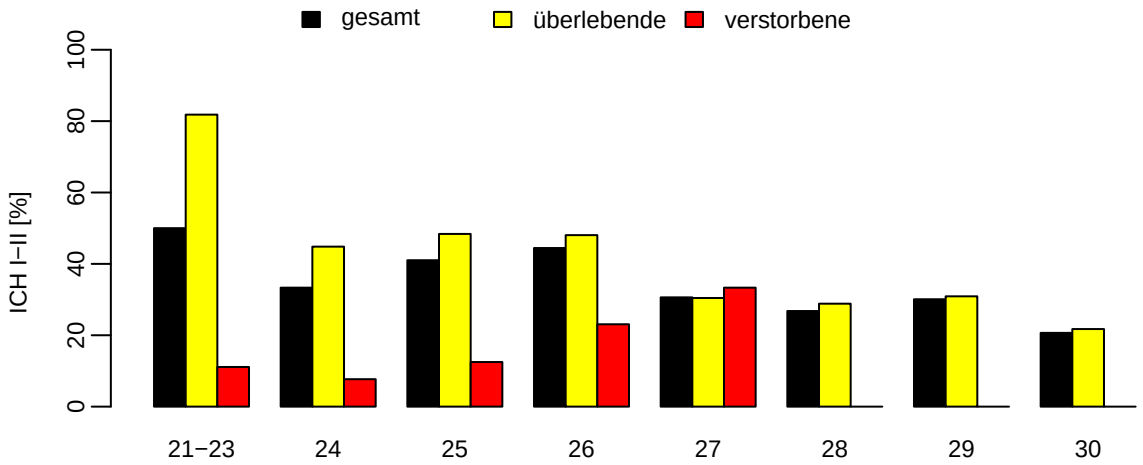
Weder das mittlere Gestationsalter noch das mittlere Geburtsgewicht unterschieden sich in den einzelnen Jahren signifikant voneinander.

Der Apgarwert nach einer Minute war im Durchschnitt 5,3 (± 2,3; Median 6), nach fünf Minuten 7,6 (± 1,9; Median 8) und nach zehn Minuten 8,2 (± 1,3; Median 9). Auch die Apgarwerte der überlebenden Kinder unterschieden sich mit 5,5 (± 2,2; Median 6) / 7,7 (± 1,7; Median 8) / 8,3 (± 1,1; Median 9) signifikant (p < 0,001) von denen der gestorbenen mit 3,7 (± 2,3; Median 4) / 5,7 (± 2,5; Median 6) / 6,9 (± 2,2; Median 8).

3.2. Intrakranielle Hämorrhagie

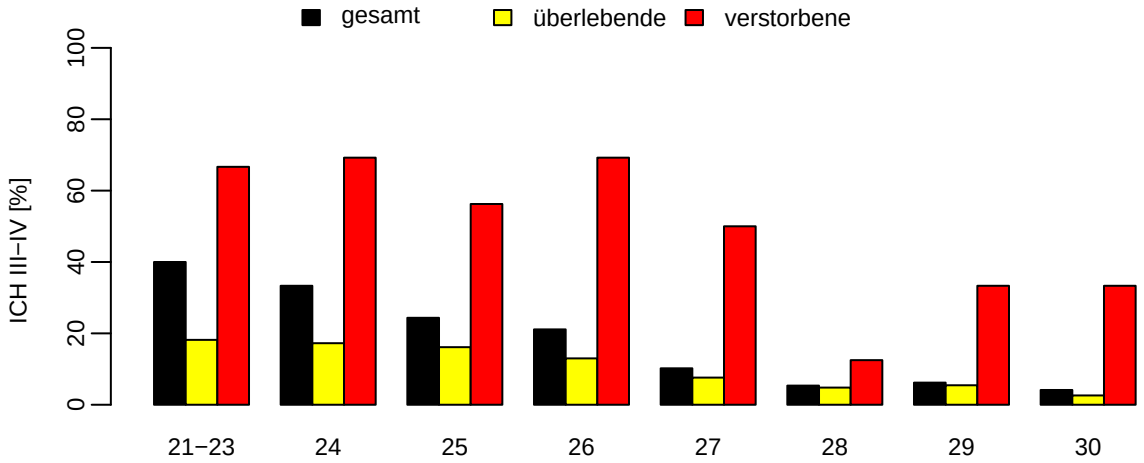
Trotz aller medizinischer Fortschritte ist die intrazerebrale Blutung noch immer eine der größten Bedrohungen für Frühgeborene. So hatten 32% (CI 28,4-35,6) aller Kinder eine leichte Blutung Grad I-II und 13% (CI 10,6-15,8) eine schwere Blutung Grad III-IV. Die überlebenden Kinder hatten zu 34% (CI 30,5-38,3) eine ICH I-II und zu 8% (CI 6,0-10,5) eine ICH III-IV, die gestorbenen eine ICH I-II zu 12% (CI 5,7-21,8) und eine ICH II-IV zu 54% (CI 42,1-65,7). Hier gibt es besonders große Unterschiede beim Vergleich aller Kinder mit den überlebenden, da eine schwere ICH eine häufige Todesursache der Frühgeborenen ist beziehungsweise bei sehr schweren Blutungen die Intensivtherapie eingestellt wird.
Insbesondere bei der höhergradigen Hirnblutung zeigt sich die Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 24 +0 bis 24 +6 haben ein Risiko von 33% (CI 19,6-49,5). Mit zunehmendem Alter sinkt dieses Risiko signifikant auf 4% (CI 1,4-9,4) bei 30 +0 bis 30 +6 Wochen ($p < 0{,}001$).

Abb. 3 und Tab. 5: Intrakranielle Hämorrhagie Grad I-II nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	50% 10/20	33% 14/42	41% 32/78	44% 40/90	31% 30/98	27% 30/112	30% 34/113	21% 25/121	32% 215/674
über-lebende	82% 9/11	45% 13/29	48% 30/62	48% 37/77	30% 28/92	29% 30/104	31% 34/110	22% 25/115	34% 206/600
verstorbene	11% 1/9	8% 1/13	13% 2/16	23% 3/13	33% 2/6	0% 0/8	0% 0/3	0% 0/6	12% 9/74

Abb. 4 und Tab. 6: Intrakranielle Hämorrhagie Grad III-IV nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	40% 8/20	33% 14/42	24% 19/78	21% 19/90	10% 10/98	5% 6/112	6% 7/113	4% 5/121	13% 88/674
über-lebende	18% 2/11	17% 5/29	16% 10/62	13% 10/77	8% 7/92	5% 5/104	5% 6/110	3% 3/115	8% 48/600
verstorbene	67% 6/9	69% 9/13	56% 9/16	69% 9/13	50% 3/6	13% 1/8	33% 1/3	33% 2/6	54% 40/74

Tab. 7: Intrakranielle Hämorrhagie I-II und III-IV nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
ICH I-II	35% 7/20	40% 49/124	35% 70/199	31% 53/169	24% 27/111	15% 6/40	27% 3/11
ICH III-IV	25% 5/20	20% 25/124	19% 37/199	8% 13/169	5% 5/111	8% 3/40	0% 0/11

Im Verlauf der Jahre 1991 bis 2000 nahm die Häufigkeit sowohl der ICH Grad I-II (p = 0,01) als auch der ICH III-IV (p = 0,02) ab.

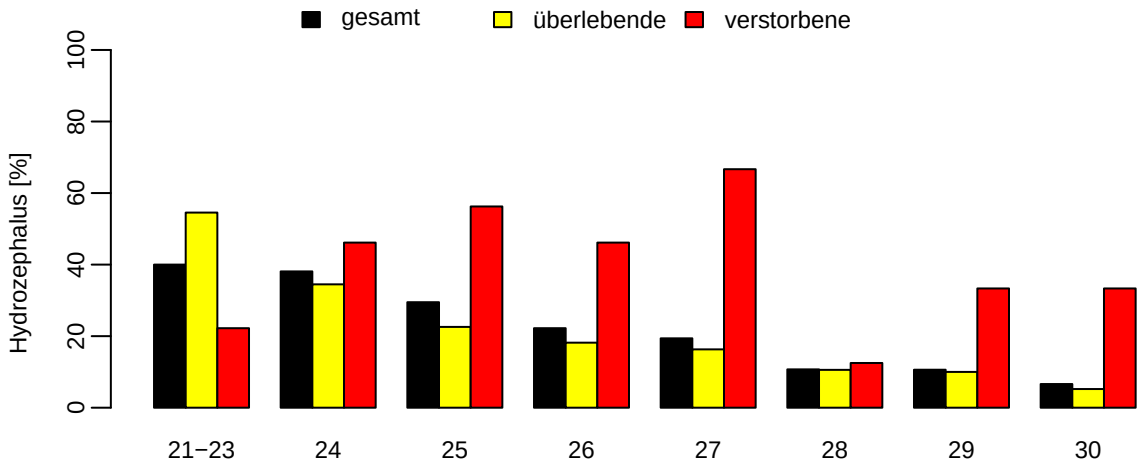
Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit einer Hirnblutung zwischen „small for gestational age“ und normalgewichtigen Kindern oder männlichen und weiblichen Neugeborenen.

3.3. Hydrozephalus mit Shunt

Bei 18% (CI 14,7-20,6) der Kinder wurde sonographisch eine Erweiterung eines oder beider Seitenventrikel festgestellt. Überlebende hatten zu 14% (CI 11,8-17,6) einen Hydrozephalus, gestorbene Kinder zu 42% (CI 30,5-53,9). Die Häufigkeit einer Erweiterung des linken Ventrikels war mit 5% (CI 3,5-7,0) signifikant höher als die einer Erweiterung des rechten Ventrikels mit 0,4% (CI 0,09-1,3). 12% (CI 9,7-14,7) der Kinder hatten eine beidseitige Erweiterung der Ventrikel.

Insgesamt benötigten 18 Kinder (3%, CI 1,6-4,2) eine Liquorableitung mittels Shunt. Alle hatten einen beidseitigen Hydrozephalus, acht Kinder nach ICH III und neun Kinder nach ICH IV. Ein Kind benötigte einen Shunt bei einem Hydrozephalus ohne vorausgegangener Hirnblutung.

Abb. 5 und Tab. 8: Hydrozephalus nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	40% 8/20	38% 16/42	29% 23/78	22% 20/90	19% 19/98	11% 12/112	11% 12/113	7% 8/121	18% 118/674
über-lebende	55% 6/11	34% 10/29	23% 14/62	18% 14/77	16% 15/92	11% 11/104	10% 11/110	5% 6/115	15% 87/600
verstorbene	22% 2/9	46% 6/13	56% 9/16	46% 6/13	67% 4/6	13% 1/8	33% 1/3	33% 2/6	42% 31/74

Tab. 9: Shunt nach Gestationsalter

GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	5% 1/20	10% 4/42	5% 4/78	2% 2/90	3% 3/98	2% 2/112	1% 1/113	1% 1/121	3% 18/674
über-lebende	9% 1/11	14% 4/29	6% 4/62	0% 0/77	2% 2/92	2% 2/104	1% 1/110	1% 1/115	3% 15/600
verstorbene	0% 0/9	0% 0/13	0% 0/16	15% 2/13	17% 1/6	0% 0/8	0% 0/3	0% 0/6	4% 3/74

Tab. 10: Hydrozephalus und Shunt nach Geburtsgewicht

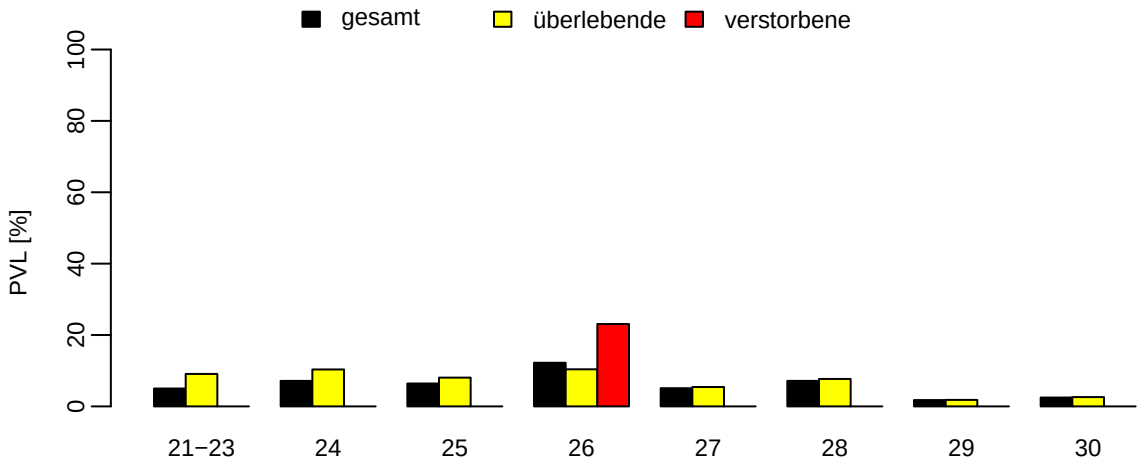
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
Hydrozephalus	35% 7/20	27% 34/124	21% 42/199	14% 23/169	6% 7/111	10% 4/40	9% 1/11
Shunt	0% 0/20	4% 5/124	5% 9/199	2% 4/169	0% 0/111	0% 0/40	0% 0/11

Obwohl die Häufigkeit eines Hydrozephalus im Jahresverlauf nicht signifikant abnahm, bekamen tendenziell immer weniger Kinder einen Shunt ($p = 0{,}01$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Merkmal SGA oder AGA oder dem Geschlecht.

3.4. Periventrikuläre Leukomalazie

Bei 6% (CI 4,0-7,7) der Kinder wurde sonographisch eine periventrikuläre Leukomalazie festgestellt. Bei den überlebenden Kindern lag die Häufigkeit bei 6% (CI 4,1-8,0), bei den verstorbenen bei 4% (CI 0,8-11,4). Da die PVL erst im Alter von einigen Wochen festgestellt werden kann, gibt es besonders bei extremen Frühgeborenen große Unterschiede beim Vergleich aller Kinder mit den überlebenden. Das scheinbar geringere Risiko einer PVL für Kinder mit einem niedrigen Gestationsalter liegt an der Tatsache, dass von diesen viele Kinder in den ersten Lebenstagen starben.

Abb. 6 und Tab. 11: Periventrikuläre Leukomalazie nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	5% 1/20	7% 3/42	6% 5/78	12% 11/90	5% 5/98	7% 8/112	2% 2/113	3% 3/121	6% 38/674
über-lebende	9% 1/11	10% 3/29	8% 5/62	10% 8/77	5% 5/92	8% 8/104	2% 2/110	3% 3/115	6% 35/600
verstorbene	0% 0/9	0% 0/13	0% 0/16	23% 3/13	0% 0/6	0% 0/8	0% 0/3	0% 0/6	4% 3/74

Tab. 12: Periventrikuläre Leukomalazie nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	0% 0/20	4% 5/124	9% 18/199	7% 11/169	3% 3/111	0% 0/40	9% 1/11

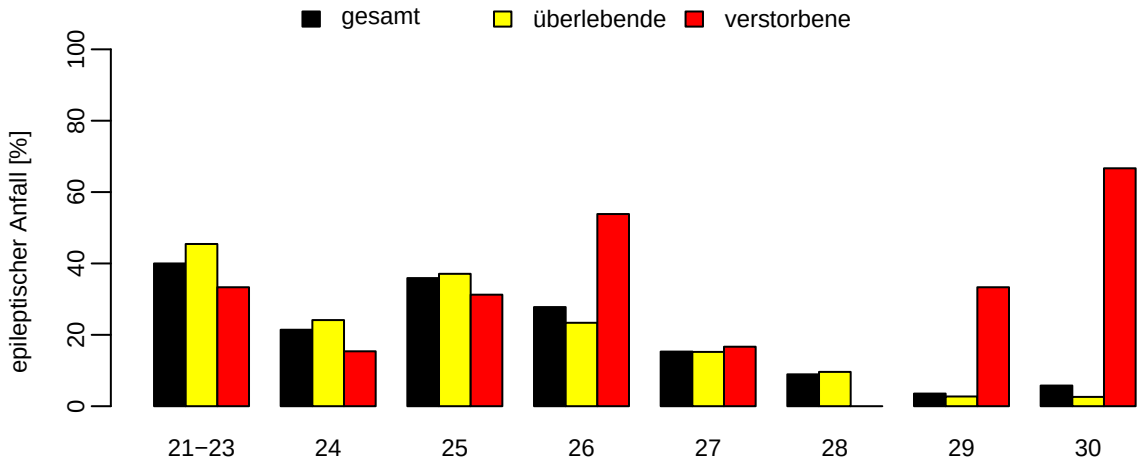
Über die Jahre hinweg lässt sich kein eindeutiger Trend in Richtung eines Anstiegs oder einer Abnahme der PVL feststellen. Allerdings gibt es starke Schwankungen in den einzelnen Jahren zwischen 2% und 11%.

Das Risiko einer PVL war sowohl für Kinder des Merkmals SGA im Vergleich zu normalgewichtigen Frühgeborenen als auch für Jungen oder Mädchen unverändert.

3.5. Epileptischer Anfall

Bei 16% (CI 13,1-18,7) der Kinder wurde mindestens ein epileptischer Anfall beobachtet. Die Häufigkeit lag mit 14% (CI 11,2-16,9) bei den überlebenden signifikant niedriger als bei den gestorbenen mit 31% (CI 20,8-42,9).

Abb. 7 und Tab. 13: Epileptischer Anfall nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	40% 8/20	21% 9/42	36% 28/78	28% 25/90	15% 15/98	9% 10/112	4% 4/113	6% 7/121	16% 106/674
über-lebende	45% 5/11	24% 7/29	37% 23/62	23% 18/77	15% 14/92	10% 10/104	3% 3/110	3% 3/115	14% 83/600
verstorbene	33% 3/9	15% 2/13	31% 5/16	54% 7/13	17% 1/6	0% 0/8	33% 1/3	67% 4/6	31% 23/74

Tab. 14: Epileptischer Anfall nach Geburtsgewicht

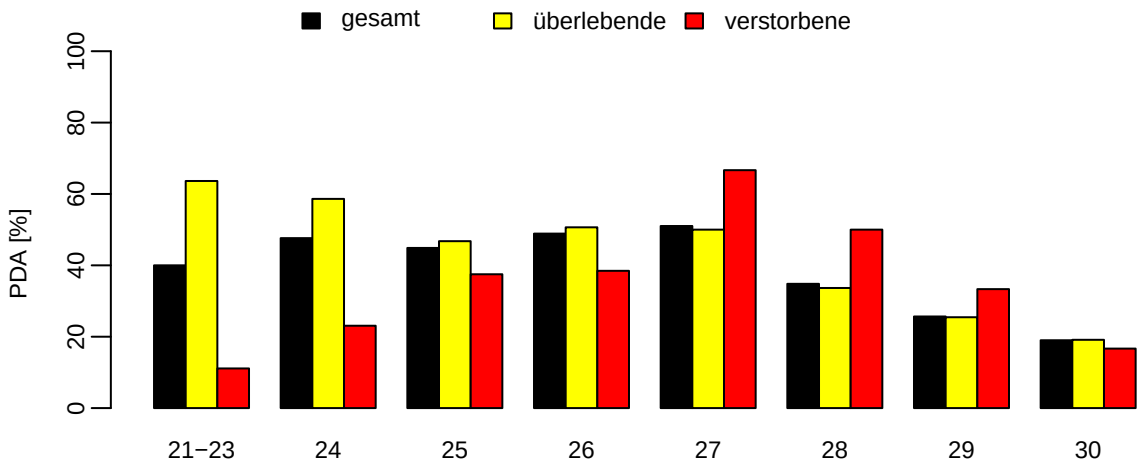
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	15% 3/20	31% 38/124	18% 36/199	11% 18/169	7% 8/111	8% 3/40	0% 0/11

Es gab keinen signifikanten Trend im Verlauf der Jahre oder Unterschiede bezüglich des Geschlechtes oder des Merkmales SGA und AGA.

3.6. Persistierender Ductus arteriosus

Bei 37% (CI 33,1-40,6) der Kinder wurde sonographisch ein persistierender Ductus arteriosus Botalli festgestellt. Insgesamt wurden 26% (CI 22,7-29,4) aller Kinder mit Indomethazin behandelt, bei 4% (CI 2,9-6,1) wurde eine Ductusligatur durchgeführt. Somit wurden 71% aller Kinder mit offenem Ductus behandelt, bei 59 % wurde der Ductus medikamentös verschlossen, bei 12% durch eine Ductusligatur. Die Zahlen für die Überlebende betrugen 37% (CI 33,3-41,2) für einem PDA, 26% (CI 22,8-30,1) für eine medikamentöse Behandlung und 4% (CI 2,6-5,9) für eine Ductusligatur. Bei den gestorbenen hatten 34% (CI 23,2-45,7) einen PDA, 23% (CI 14,0-34,2) erhielten Indomethazin und 7% (CI 2,2-15,1) eine Ligatur.

Abb. 8 und Tab. 15: Persistierender Ductus arteriosus nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	40% 8/20	48% 20/42	45% 35/78	49% 44/90	51% 50/98	35% 39/112	26% 29/113	19% 23/121	37% 248/674
über-lebende	64% 7/11	59% 17/29	47% 29/62	51% 39/77	50% 46/92	34% 35/104	25% 28/110	19% 22/115	37% 223/600
verstorbene	11% 1/9	23% 3/13	38% 6/16	38% 5/13	67% 4/6	50% 4/8	33% 1/3	17% 1/6	34% 25/74

Tab. 16: Indomethazin-Behandlung oder Operation der Kinder mit PDA nach Gestationsalter

GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
Indo-methazin	100% 8/8	90% 18/20	74% 26/35	82% 36/44	66% 33/50	62% 24/39	72% 21/29	39% 9/23	71% 175/248
Operation	53% 5/8	45% 9/20	14% 5/35	9% 4/44	8% 4/50	3% 1/39	3% 1/29	0% 0/23	12% 29/248

Mit zunehmendem Gestationsalter nahm nicht nur die Häufigkeit eines PDA ab ($p < 0,001$), sondern auch der Anteil der Kinder, deren PDA behandelt wurde ($p < 0,001$).
Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Häufigkeit eines PDA bei einem Geburtsgewicht über 1000 g ($p < 0,001$).

Tab. 17: Persistierender Ductus arteriosus insgesamt, Indomethazin-Behandlung oder Operation der Kinder mit PDA nach Geburtsgewicht

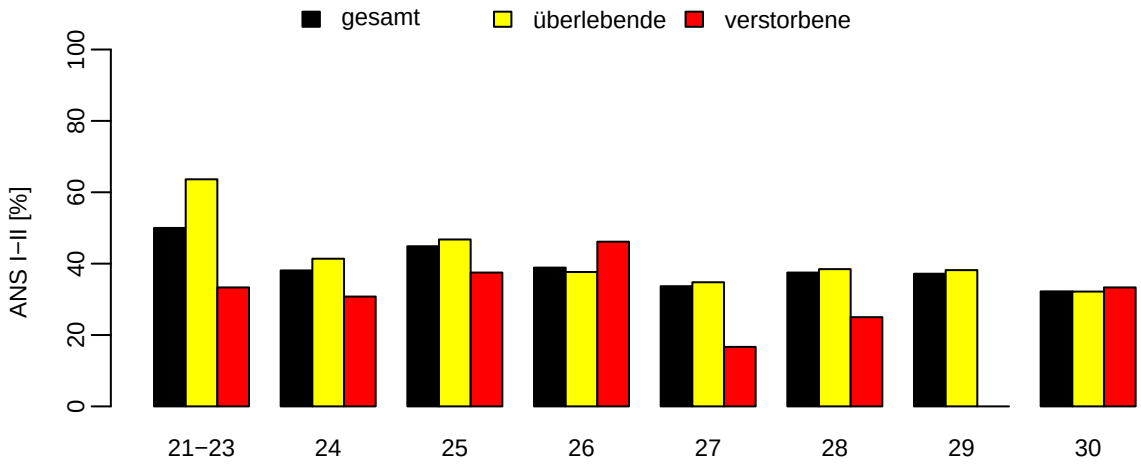
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
PDA	45% 9/20	46% 57/124	47% 93/199	28% 47/169	26% 29/111	25% 10/40	27% 3/11
Indomethazin	89% 8/9	82% 47/57	81% 75/93	47% 22/47	55% 16/29	60% 6/10	33% 1/3
Operation	33% 3/9	28% 16/57	10% 9/93	0% 0/47	3% 1/29	0% 0/10	0% 0/3

Die Häufigkeit eines PDA veränderte sich nicht signifikant, schwankte aber stark in den einzelnen Jahren zwischen 21 und 53%. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen SGA oder AGA und männlichen oder weiblichen Neugeborenen.

3.7. Atemnotsyndrom und Surfactantgabe

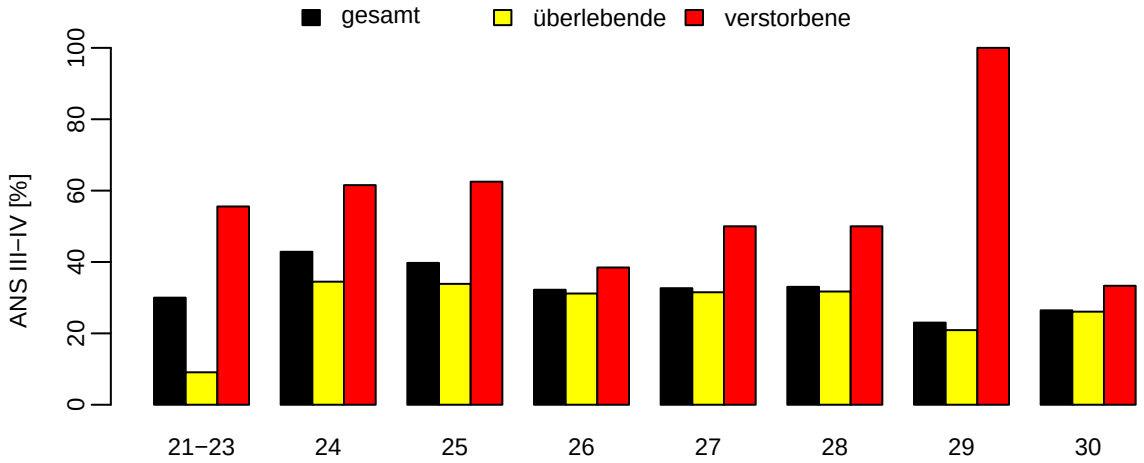
Ein häufiges Problem der Frühgeburtlichkeit ist die Unreife der Lunge. 69% aller Kinder hatten ein Atemnotsyndrom. Bei 37% (CI 33,7-41,2) lag ein ANS Grad I-II vor, bei 31% (CI 27,8-35,0) ein ANS Grad III-IV. Die überlebenden hatten zu 38% (CI 34,1-42,0) ein ANS I-II und zu 28% (CI 24,9-32,3) ein ANS III-IV. Die gestorbenen Kinder hatten zu 32% (CI 22,0-44,3) ein ANS I-II und zu 54% (CI 42,1-65,7) ein ANS III-IV. Damit lag bei den verstorbenen Kinder signifikant häufiger ein schweres ANS III-IV vor als bei den überlebenden ($p < 0{,}001$), der Unterschied für ein ANS I-II war nicht signifikant.

Abb. 9 und Tab. 18: Atemnotsyndrom Grad I-II nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	50% 10/20	38% 16/42	45% 35/78	39% 35/90	34% 33/98	38% 42/112	37% 42/113	32% 39/121	37% 252/674
über-lebende	64% 7/11	41% 12/29	47% 29/62	38% 29/77	35% 32/92	38% 40/104	38% 42/110	32% 37/115	38% 228/600
verstorbene	33% 3/9	31% 4/13	38% 6/16	46% 6/13	17% 1/6	25% 2/8	0% 0/3	33% 2/6	32% 24/74

Abb. 10 und Tab. 19: Atemnotsyndrom Grad III-IV nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	30% 6/20	43% 18/42	40% 31/78	32% 29/90	33% 32/98	33% 37/112	23% 26/113	26% 32/121	31% 211/674
über-lebende	9% 1/11	34% 10/29	34% 21/62	31% 24/77	32% 29/92	32% 33/104	21% 23/110	26% 30/115	29% 171/600
verstorbene	56% 5/9	62% 8/13	63% 10/16	38% 5/13	50% 3/6	50% 4/8	100% 3/3	33% 2/6	54% 40/74

Die Einführung des künstlichen Surfactant zur Therapie des Atemnotsyndroms verbesserte die Überlebenschancen für Frühgeborene entscheidend. Deshalb bekamen besonders von den extremen Frühgeborenen fast alle Surfactant. Insgesamt wurden 62% (CI 58,5-66,0) der Kinder mit durchschnittlich 1,6 Gaben (± 1,0; Median 1) behandelt. Die überlebenden Kinder bekamen zu 58% (CI 54,4-62,5) im Mittel 1,5 Gaben (± 0,8; Median 1) Surfactant. Die gestorbenen Kinder bekamen mit 93% (CI 84,9-97,8) signifikant häufiger Surfactant ($p < 0{,}001$) und mit 2,1 Gaben (± 1,4; Median 2) auch deutlich mehr ($p < 0{,}001$).

Tab. 20: Surfactant-Behandlung und mittlere Surfactantdosis (falls behandelt) aller Kinder nach Gestationsalter

GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
Surfactant	95% 19/20	88% 37/42	86% 67/78	74% 67/90	56% 55/98	55% 62/112	50% 56/113	47% 57/121	62% 420/674
mitt. Dosis	1,7	2,2	1,8	1,6	1,5	1,6	1,4	1,4	1,6

Tab. 21: Surfactant-Behandlung und mittlere Surfactantdosis (falls behandelt) der Kinder mit Atemnotsyndrom nach Gestationsalter

GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
Surfactant	100% 16/16	91% 31/34	92% 61/66	83% 53/64	72% 47/65	73% 58/79	75% 51/68	73% 52/71	80% 369/463
mitt. Dosis	1,8	2,5	1,9	1,7	1,6	1,6	1,4	1,6	1,7

Tab. 22: Atemnotsyndrom Grad I-II und III-IV, Surfactant-Behandlung und mittlere Surfactantdosis (falls behandelt) aller Kinder und der Kinder mit ANS nach Geburtsgewicht

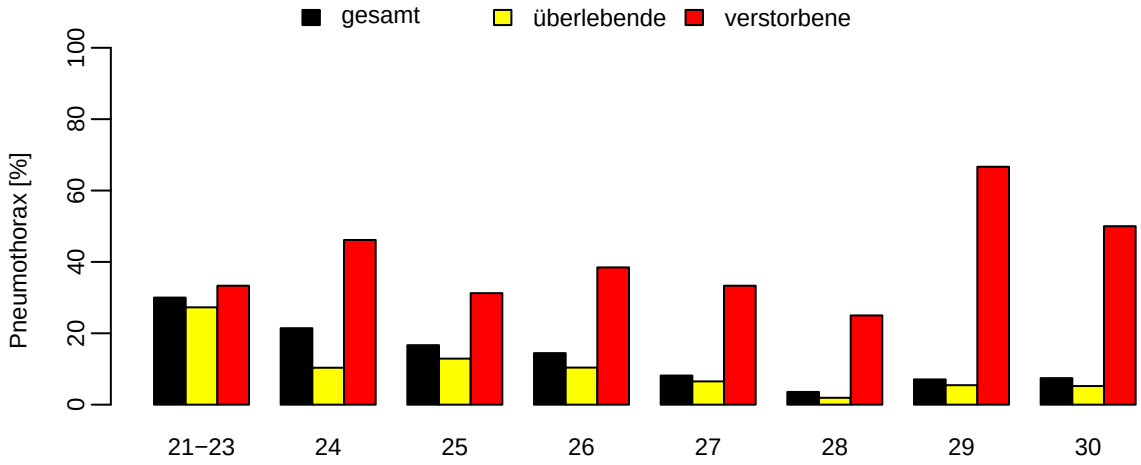
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
ANS I-II	45% 9/20	38% 47/124	38% 76/199	39% 66/169	32% 36/111	38% 15/40	27% 3/11
ANS III-IV	30% 6/20	45% 56/124	32% 63/199	25% 42/169	30% 33/111	20% 8/40	27% 3/11
Surfactant, alle	80% 16/20	85% 105/124	68% 135/199	75% 81/169	55% 61/111	43% 17/40	46% 5/11
mitt. Dosis, alle	2,3	2,0	1,5	1,5	1,4	1,4	1,6
Surfactant, ANS	100% 15/15	91% 94/103	79% 110/139	69% 75/108	78% 54/69	74% 17/23	67% 4/6
mitt. Dosis, ANS	2,4	2,1	1,5	1,5	1,4	1,4	1,8

Die Diagnose leichtes ANS Grad I-II nahm mit den Jahren deutlich zu ($p < 0,0001$), dafür hatten weniger Kinder ein schweres ANS Grad III-IV ($p = 0,03$). Im Verlauf erhielten immer mehr der intubierten Kinder Surfactant ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse des Merkmals SGA oder AGA beziehungsweise männlich oder weiblich unterschieden sich nicht signifikant.

3.8. Pneumothorax

10% (CI 8,2-12,9) aller Kinder hatten einen Pneumothorax. Diese waren mit durchschnittlich 27,4 (± 43,4; Median 11) Tagen deutlich länger intubiert als Kinder ohne Pneumothorax mit 14,7 (± 22,4; Median 6) Tagen. Bei den überlebenden Kindern lag das Risiko für einen Pneumothorax bei 7% (CI 5,1-9,3), bei den verstorbenen bei 38% (CI 26,8-49,9).

Abb. 11 und Tab. 23: Pneumothorax nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	30% 6/20	21% 9/42	17% 13/78	14% 13/90	8% 8/98	4% 4/112	7% 8/113	7% 9/121	10% 70/674
über-lebende	27% 3/11	10% 3/29	13% 8/62	10% 8/77	7% 6/92	2% 2/104	5% 6/110	5% 6/115	7% 42/600
verstorbene	33% 3/9	46% 6/13	31% 5/16	38% 5/13	33% 2/6	25% 2/8	67% 2/3	50% 3/6	38% 28/74

Tab. 24: Pneumothorax nach Geburtsgewicht

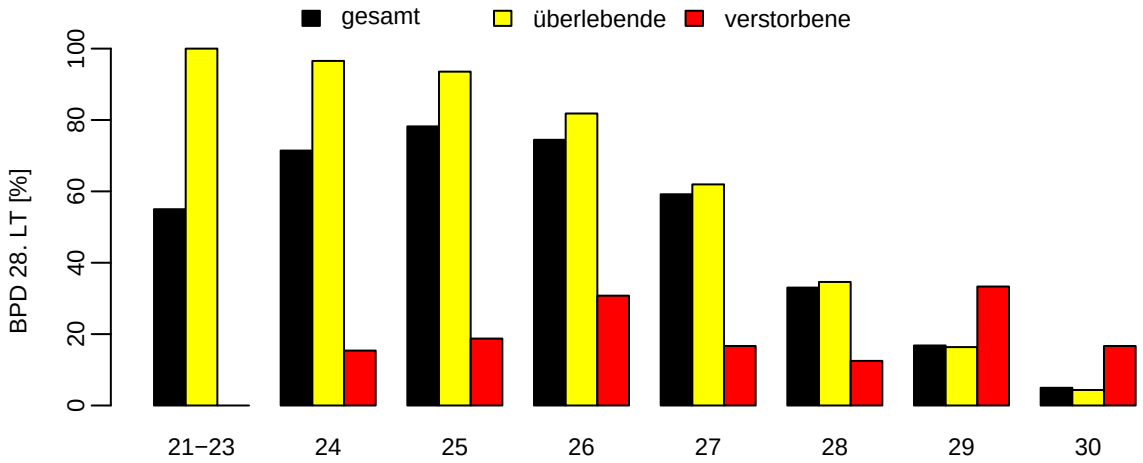
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	10% 2/20	18% 22/124	13% 26/199	5% 8/169	7% 8/111	8% 3/40	9% 1/11

Im Jahresverlauf kam es zu keiner signifikanten Zu- oder Abnahme der Häufigkeit. Das Risiko eines Pneumothorax war sowohl für Kinder des Merkmals SGA im Vergleich zu normalgewichtigen Frühgeborene als auch für Jungen oder Mädchen unverändert.

3.9. Bronchopulmonale Dysplasie

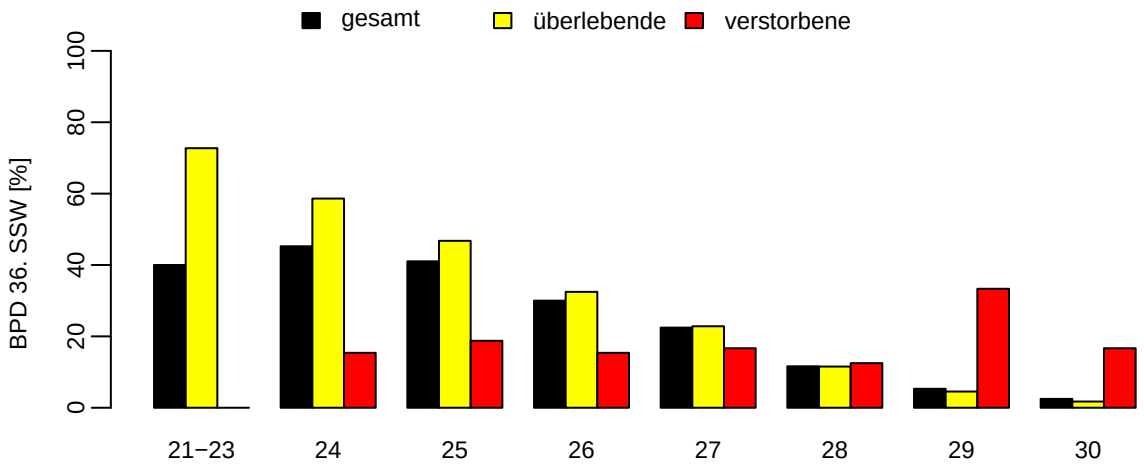
Durch die Unreife der Lunge und die mechanische Beatmung kommt es bei vielen Frühgeborenen zu einem narbigen Umbau der Lungenstruktur und einem erhöhten Sauerstoffbedarf in der Atemluft, um eine ausreichende Sättigung zu erzielen. So benötigten 43% (CI 39,1-46,7) aller Kinder am 28. Lebenstag und 19% (CI 16,4-22,5) im Alter der errechneten 36. Schwangerschaftswochen einen erhöhten Sauerstoffgehalt der Atemluft. Bei den überlebenden Kindern lag der Anteil bei 46% (CI 42,0-50,1) im Alter von 28 Lebenstagen und bei 20% (CI 16,7-23,3) in der 36. Schwangerschaftswoche. Bei den verstorbenen Kindern benötigten am 28. Lebenstag 18% (CI 9,7-28,2) und in der 36. Schwangerschaftswoche 15% (CI 7,7-25,0) zusätzlichen Sauerstoff. Die vermeintlich kleinen Zahlen kommen daher, dass 59 Kinder (80%) schon vor dem 28. Lebensstag und 63 (85%) vor der errechneten 36. Schwangerschaftswoche verstarben.

Abb. 12 und Tab. 25: Bronchopulmonale Dysplasie (28. LT) nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	55% 11/20	71% 30/42	78% 61/78	74% 67/90	59% 58/98	33% 37/112	17% 19/113	5% 6/121	43% 289/674
über-lebende	100% 11/11	97% 28/29	93% 58/62	82% 63/77	62% 57/92	35% 36/104	16% 18/110	4% 5/115	46% 276/600
verstorbene	0% 0/9	15% 2/13	19% 3/16	31% 4/13	17% 1/6	13% 1/8	33% 1/3	17% 1/6	18% 13/74

Abb. 13 und Tab. 26: Bronchopulmonale Dysplasie (36. SSW) nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	40% 8/20	45% 19/42	41% 32/78	30% 27/90	22% 22/98	12% 13/112	5% 6/113	2% 3/121	19% 130/674
über-lebende	73% 8/11	59% 17/29	47% 29/62	32% 25/77	23% 21/92	12% 12/104	5% 5/110	2% 2/115	20% 119/600
verstorbene	0% 0/9	15% 2/13	19% 3/16	15% 2/13	17% 1/6	13% 1/8	33% 1/3	17% 1/6	15% 11/74

Tab. 27: Bronchopulmonale Dysplasie (28. LT und 36. SSW) nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
28. LT	70% 14/20	70% 87/124	60% 119/199	30% 51/169	14% 16/111	5% 2/40	0% 0/11
36. SSW	45% 9/20	46% 56/124	21% 42/199	9% 15/169	6% 7/111	3% 1/40	0% 0/11

Im Verlauf der Jahre änderte sich die Häufigkeit des erhöhten Sauerstoffbedarfs am 28. Lebenstag nicht, allerdings benötigten signifikant mehr Kinder im Alter von 36 Schwangerschaftswochen mit Sauerstoff angereicherte Luft ($p = 0{,}002$).

Am 28. Lebenstag unterschieden sich Kinder des Merkmals SGA nicht signifikant von den übrigen. Mit 36 Schwangerschaftswochen waren jedoch mehr dieser Kinder auf einen erhöhten Sauerstoffanteil in der Luft angewiesen ($p < 0{,}001$).

Bezüglich des Geschlechts fand sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer BPD.

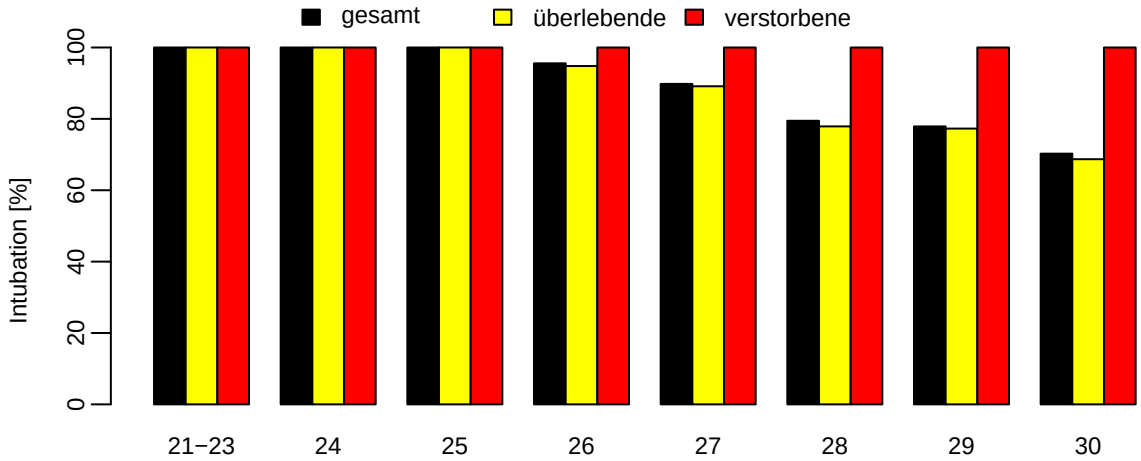
6% (CI 4,5-8,6) aller überlebenden Kinder benötigten zum Zeitpunkt der Entlassung immer noch Sauerstoff und wurden mit einem Heimgerät versorgt. Der Anteil der sauerstoffpflichtigen Kindern lag bei Frühgeborenen eines Gestationsalters von 24 +0 bis 24 +6 Wochen mit 21% (CI 8,0-39,7) am höchsten und bei Kindern von 30 +0 bis 30 +6 Wochen nur noch bei 0,9% (CI 0,02-4,7).

Im Verlauf der Jahre zeigten sich große Schwankungen, dabei wurden im Verlauf der Jahre tendenziell mehr Kinder mit Sauerstoffbedarf nach Hause entlassen ($p = 0{,}041$).

3.10. Maschinelle Beatmung

85% (CI 82,6-88,0) aller Kinder mussten tracheal intubiert und beatmet werden. Bei diesen lag die durchschnittliche Dauer der Intubation bei 16,2 Tagen (± 26,2; Median 6). 84% (CI 80,5-86,5) der überlebenden Kinder waren im Schnitt 15,5 Tage (± 18,2; Median 7) intubiert und maschinell beatmet. Bei den verstorbenen Kindern waren alle intubiert und beatmet worden (CI 95,1-100), die mittlere Dauer lag bei 21,3 Tagen (± 55,6; Median 3).

Abb. 14 und Tab. 28: Häufigkeit der Intubation nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	100% 20/20	100% 42/42	100% 78/78	96% 86/90	90% 88/98	79% 89/112	78% 88/113	70% 85/121	85% 576/674
über-lebende	100% 11/11	100% 29/29	100% 62/62	95% 73/77	89% 82/92	78% 81/104	77% 85/110	67% 79/115	84% 502/600
verstorbene	100% 9/9	100% 13/13	100% 16/16	100% 13/13	100% 6/6	100% 8/8	100% 3/3	100% 6/6	100% 74/74

Tab. 29: Mittlere Beatmungsdauer in Tagen (wenn intubiert) nach Gestationsalter

GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	28,4	28,9	29,1	24,0	15,2	8,1	8,6	4,8	16,2
über-lebende	49,5	36,8	29,5	23,7	15,2	8,5	4,8	3,3	15,5
verstorbene	2,6	11,2	27,6	26,0	15,7	4,5	115,7	25,2	21,3

Tab. 30: Häufigkeit der Intubation und mittlere Beatmungsdauer in Tagen (wenn intubiert) nach Geburtsgewicht

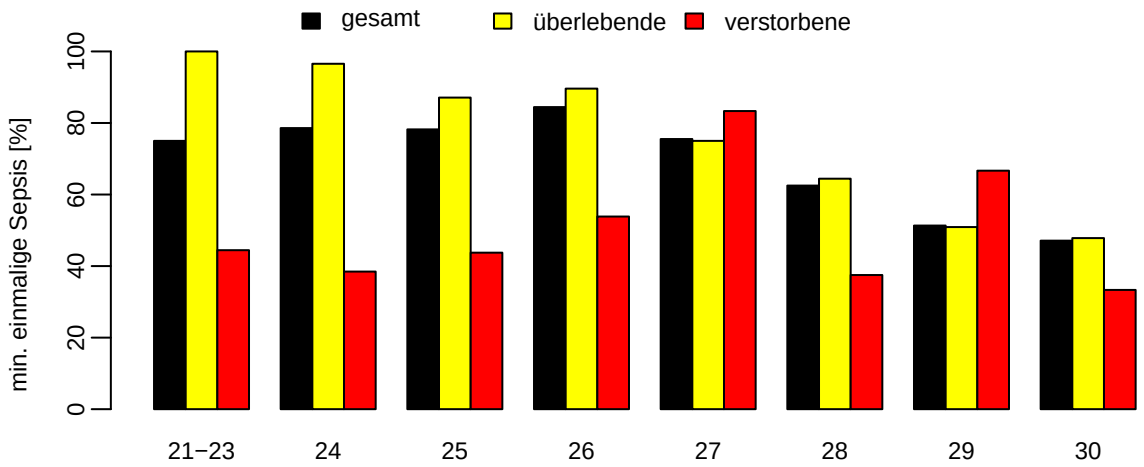
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	100% 20/20	98% 122/124	93% 185/199	75% 126/169	79% 88/111	68% 27/40	73% 8/11
Intubationsdauer	26,1	30,2	18,6	8,0	5,3	7,5	2,8

Im Verlauf der Jahre wurden signifikant weniger Kinder intubiert ($p < 0,0001$). Die Intubationshäufigkeit variierte nicht signifikant unter Kindern SGA und AGA oder männlichen und weiblichen Frühgeborenen.

3.11. Sepsis

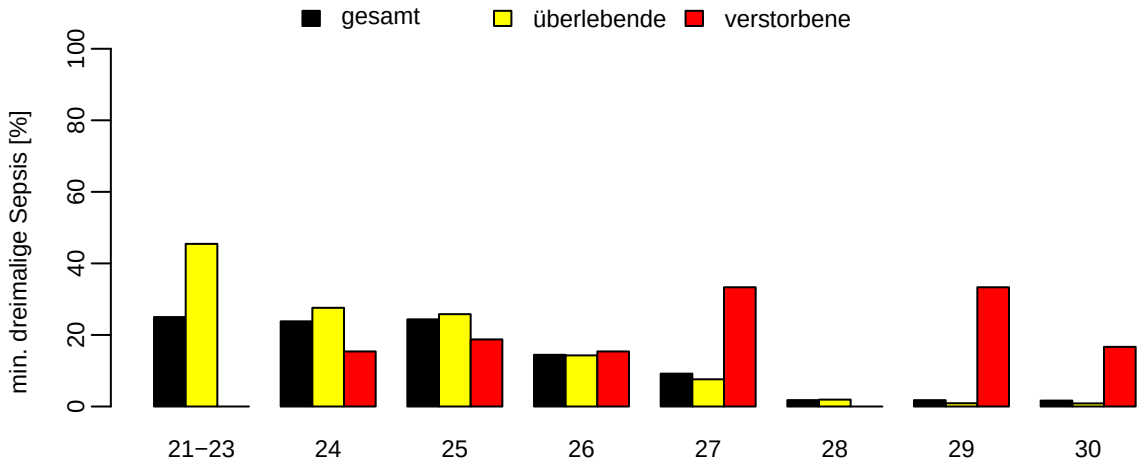
66% (CI 62,2-69,5) der Kinder hatten mindestens einmal die klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Sepsis, 9% (CI 7,1-11,6) sogar dreimal. Die überlebenden hatten zu 68% (CI 64,3-71,9) mindestens eine Sepsis und zu 8% (CI 6,4-11,0) dreimal, die gestorbenen Kinder zu 47% (CI 35,6-59,3) mindestens eine und zu 15% (CI 7,7-25,0) dreimal eine Sepsis.

Abb. 15 und Tab. 31: Mindestens einmalige Sepsis nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	75% 15/20	79% 33/42	78% 61/78	84% 76/90	76% 74/98	63% 70/112	51% 58/113	47% 57/121	66% 444/674
über-lebende	100% 11/11	97% 28/29	87% 54/62	90% 69/77	75% 69/92	64% 67/104	51% 56/110	48% 55/115	68% 409/600
verstorbene	44% 4/9	38% 5/13	44% 7/16	54% 7/13	83% 5/6	38% 3/8	67% 2/3	33% 2/6	47% 35/74

Abb. 16 und Tab. 32: Mindestens dreimalige Sepsis nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	25% 5/20	24% 10/42	24% 19/78	14% 13/90	9% 9/98	2% 2/112	2% 2/113	2% 2/121	9% 62/674
über-lebende	45% 5/11	28% 8/29	26% 16/62	14% 11/77	8% 7/92	2% 2/104	1% 1/110	1% 1/115	9% 51/600
verstorbene	0% 0/9	15% 2/13	19% 3/16	15% 2/13	33% 2/6	0% 0/8	33% 1/3	17% 1/6	15% 11/74

Tab. 33: Sepsis nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
1x Sepsis	80% 16/20	82% 102/124	75% 149/199	60% 102/169	47% 52/111	45% 18/40	46% 5/11
3x Sepsis	35% 7/20	28% 35/124	8% 15/199	1% 2/169	2% 2/111	3% 1/40	0% 0/11

Die Häufigkeit einer einzelnen Sepsis ging im Verlauf der Jahre signifikant zurück ($p = 0{,}006$), allerdings bekamen mehr Kinder dreimal eine Sepsis ($p = 0{,}014$).

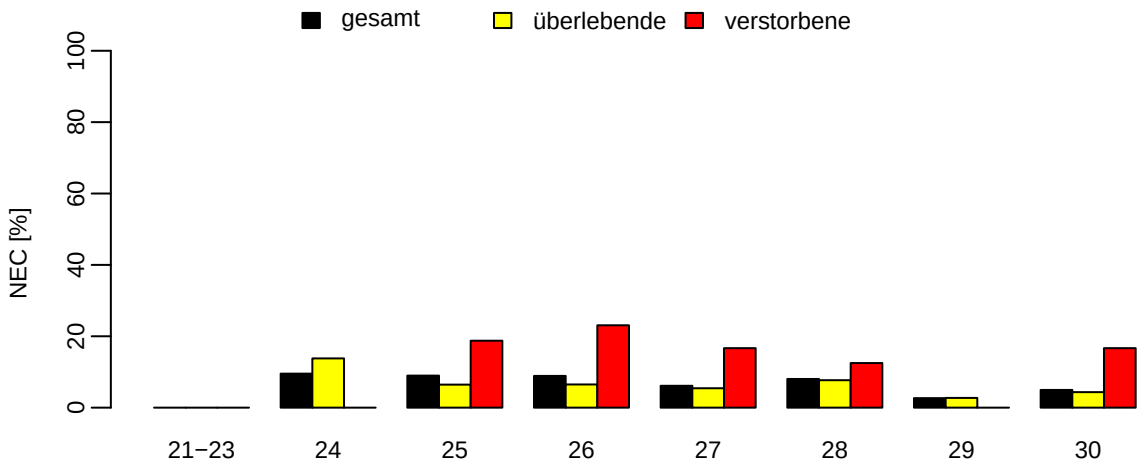
Unter den Kinder des Merkmals SGA trat signifikant häufiger sowohl eine ($p = 0{,}007$) als auch dreimal ($p = 0{,}003$) eine Sepsis auf als unter den Kindern des Merkmals AGA.

Der Vergleich des Geschlechts zeigte keine signifikanten Unterschiede.

3.12. Nekrotisierende Enterokolitis

Bei 6% (CI 4,7-8,5) der Kinder wurde anhand des Röntgenbildes die Diagnose nekrotisierende Enterokolitis gestellt. Bei den überlebenden Kindern hatten 6% (CI 4,0-7,8) eine NEC, bei den gestorbenen 12% (CI 5,7-21,8).

Abb. 17 und Tab. 34: Nekrotisierende Enterokolitis nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	0% 0/20	10% 4/42	9% 7/78	9% 8/90	6% 6/98	8% 9/112	3% 3/113	5% 6/121	6% 43/674
über-lebende	0% 0/11	14% 4/29	6% 4/62	6% 5/77	5% 5/92	8% 8/104	3% 3/110	4% 5/115	6% 34/600
verstorbene	0% 0/9	0% 0/13	19% 3/16	23% 3/13	17% 1/6	13% 1/8	0% 0/3	17% 1/6	12% 9/74

Tab. 35: Nekrotisierende Enterokolitis nach Geburtsgewicht

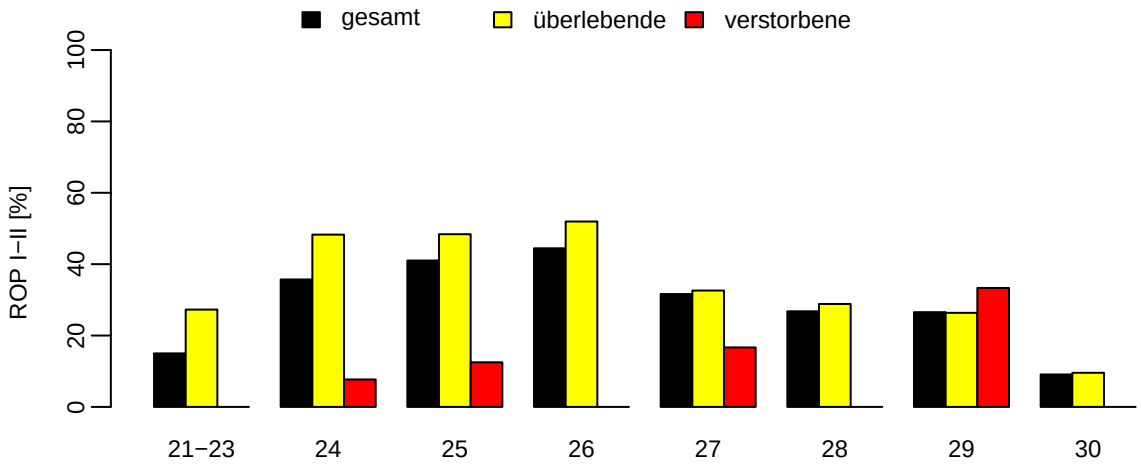
Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	15% 3/20	7% 9/124	5% 10/199	5% 9/169	10% 11/111	3% 1/40	0% 0/11

Die Häufigkeit einer NEC änderte sich im Verlauf der Jahre nicht signifikant, allerdings schwankten die Zahlen stark in den einzelnen Jahren zwischen 2% und 11%. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen SGA oder AGA und männlichen oder weiblichen Neugeborenen.

3.13. Retinopathia praematurorum

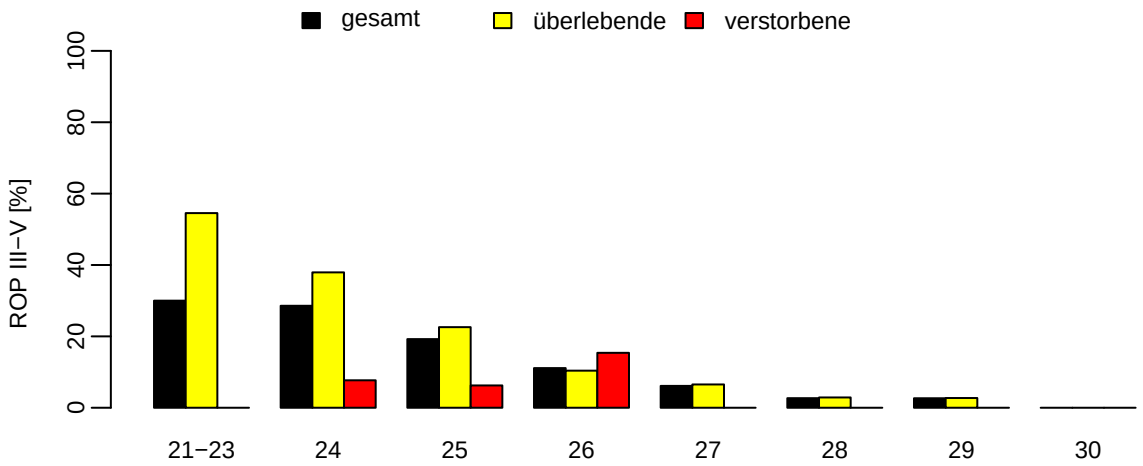
Bei 37% aller Kinder wurde eine Retinopathia praematurorum festgestellt. 28% (CI 25,1-32,1) hatten als schlechtesten Grad I-II und 8% (CI 6,2-10,5) Grad III-V. Bei den überlebenden hatten 31% (CI 27,5-35,0) eine ROP Grad I-II und 8% (CI 6,4-11,0) eine ROP Grad III-V. Die verstorbenen Kinder hatten zu 7% (CI 2,2-15,1) eine ROP Grad I-II und zu 5% (CI 1,5-13,3) eine ROP Grad III-V.

Abb. 18 und Tab. 36: Retinopathia praematurorum Grad I-II nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	15% 3/20	36% 15/42	41% 32/78	44% 40/90	32% 31/98	27% 30/112	27% 30/113	9% 11/121	28% 192/674
über-lebende	27% 3/11	48% 14/29	48% 30/62	52% 40/77	33% 30/92	28% 30/104	26% 29/110	10% 11/115	31% 187/600
verstorbene	0% 0/9	8% 1/13	13% 2/16	0% 0/13	17% 1/6	0% 0/8	33% 1/3	0% 0/6	7% 5/74

Abb. 19 und Tab. 37: Retinopathia praematurorum Grad III-V nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	30% 6/20	29% 12/42	19% 15/78	11% 10/90	6% 6/98	3% 3/112	3% 3/113	0% 0/121	8% 55/674
über-lebende	55% 6/11	38% 11/29	23% 14/62	10% 8/77	7% 6/92	3% 3/104	3% 3/110	0% 0/115	9% 51/600
verstorbene	0% 0/9	8% 1/13	6% 1/16	15% 2/13	0% 0/6	0% 0/8	0% 0/3	0% 0/6	5% 4/74

Tab. 38: Retinopathia praematurorum Grad I-II und III-V nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
ROP I-II	25% 5/20	37% 45/124	40% 79/199	25% 42169	18% 20/111	3% 1/40	0% 0/11
ROP III-V	35% 7/20	23% 29/124	6% 12/199	4% 6/169	1% 1/111	0% 0/40	0% 0/11

Beim Vergleich der Jahre 1991 bis 2000 zeigte sich keine Veränderung der Häufigkeit einer ROP, weder bei Grad I-II noch bei Grad III-V.

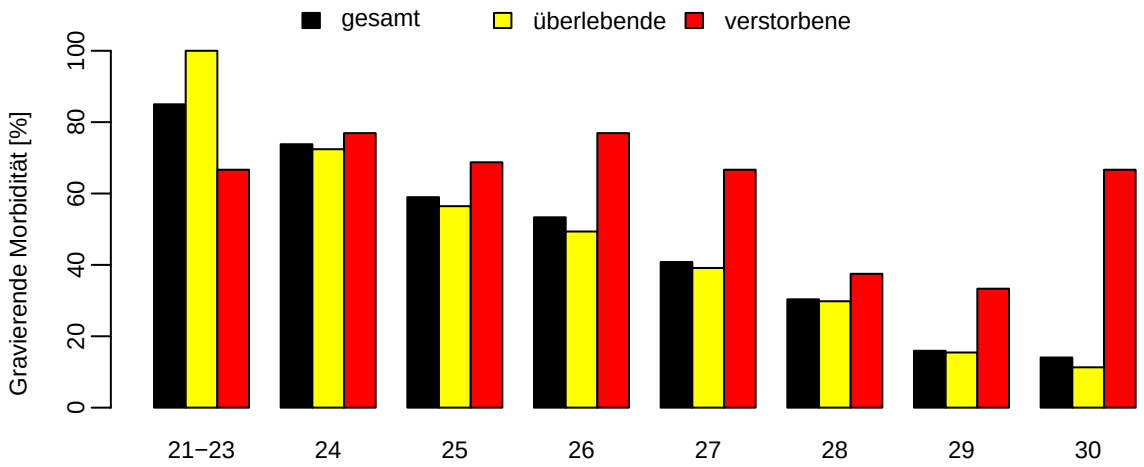
Kinder des Merkmals SGA hatten signifikant häufiger eine ROP Grad III-V ($p = 0{,}002$), bei leichteren Graden gab es keine Unterschiede.

Das Risiko einer ROP zeigte keine Abhängigkeit vom Geschlecht.

3.14. Gravierende Morbidität

Bei 37% (CI 33,6-41,0) der Kinder lag mindestens eine der als gravierende Morbidität (ICH III-IV, PVL, BPD 36. SSW, NEC, ROP III-V) definierten Erkrankungen vor. Bei den überlebenden hatten 34% (CI 29,9-37,6), bei den verstorbenen Kindern 66% (CI 54,3-76,8) mindestens eine dieser Erkrankungen.

Abb. 20 und Tab. 39: Gravierende Morbidität nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	85% 17/20	74% 31/42	59% 46/78	53% 48/90	41% 40/98	30% 34/112	16% 18/113	14% 17/121	37% 251/674
über-lebende	100% 11/11	72% 21/29	56% 35/62	49% 38/77	39% 36/92	30% 31/104	15% 17/110	11% 13/115	34% 202/600
verstorbene	67% 6/9	77% 10/13	69% 11/16	77% 10/13	67% 4/6	38% 3/8	33% 1/3	67% 4/6	66% 49/74

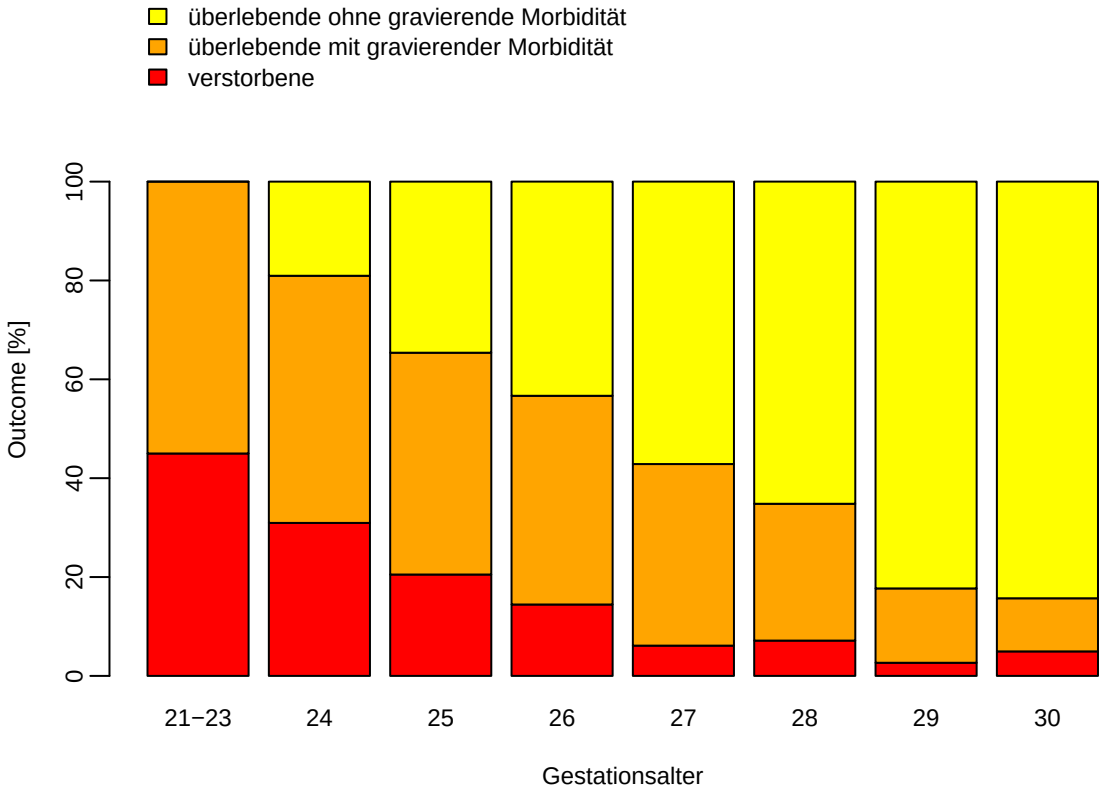
Tab. 40: Gravierende Morbidität nach Geburtsgewicht

Gewicht [g]	250-499	500-749	750-999	1000-1249	1250-1499	1500-1749	1750-1999
gesamt	70% 14/20	64% 79/124	41% 82/199	26% 44/169	23% 26/111	13% 5/40	9% 1/11

Die Anzahl der Kinder mit einer dieser Erkrankungen änderte sich im Jahresverlauf nicht signifikant. Das Risiko einer gravierenden Morbidität war für Kinder mit dem Merkmal SGA signifikant höher (p = 0,008), bezüglich des Geschlechts gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die folgende Abbildung zeigt zusammenfassend, wie viel Prozent der Kinder in der jeweiligen Gestationsaltersgruppe verstorben sind, mit mindestens einer gravierenden Krankheit überlebt oder ohne gravierende Krankheit überlebt haben.

Abb. 21: Mortalität und gravierende Morbidität nach Gestationsalter



3.15. Aufenthaltsdauer und Entlassung

Von den 674 Kindern wurden 583 zuerst in andere Kliniken in München oder in der Nähe der Eltern in andere Städten verlegt, bevor sie endgültig nach Hause entlassen wurden. Dabei waren sie im Mittel 30 Tage (± 23; Median 23) alt. Das mittlere Gewicht bei Verlegung betrug 1291g (± 412; Median 1250) und 31% (CI 27,1-34,8) benötigten noch mit Sauerstoff angereicherte Luft. Endgültig nach Hause entlassen wurden die Kinder im Durchschnitt im Alter von 92 Tagen (± 46; Median 82). Das Gewicht betrug 2809 g (± 613; Median 2688), die Länge 47,2 cm (± 3,7) und der Kopfumfang 34,0 cm (± 2,4).

Abb. 22: Verteilung des Entlassungsgewichts in Gramm nach Gestationsalter

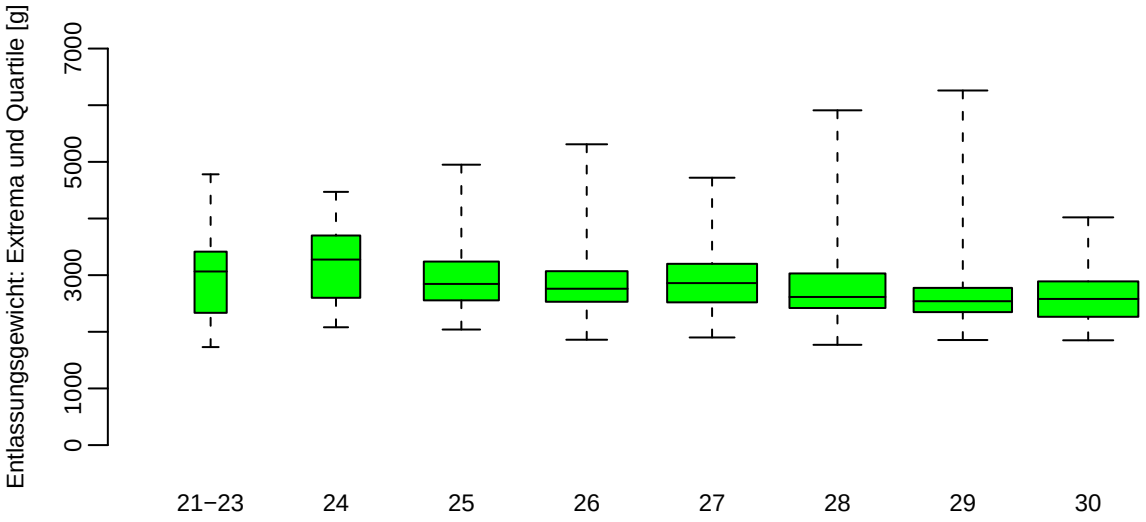
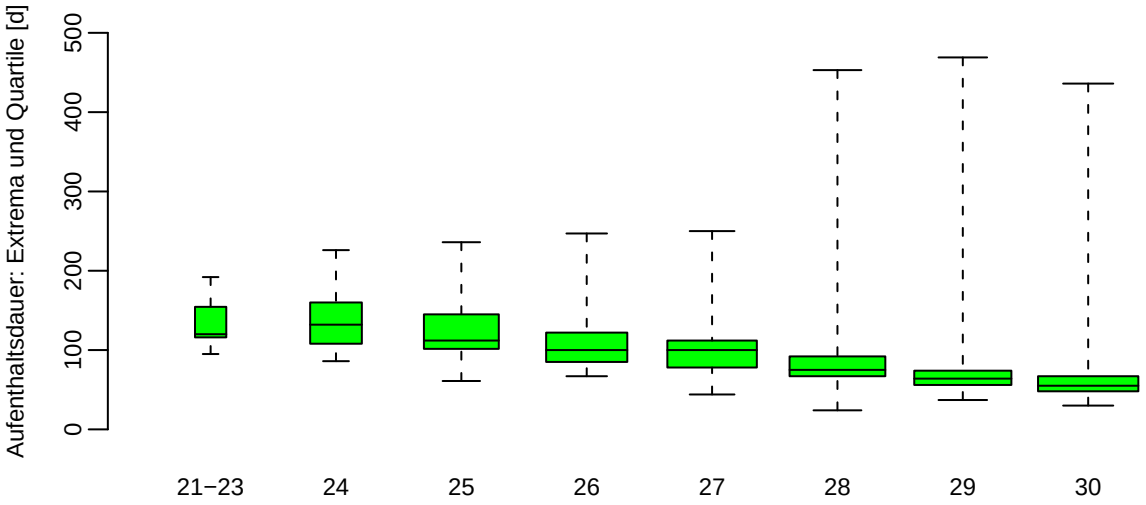


Abb. 23: Aufenthaltsdauer in Tagen nach Gestationsalter



3.16. Mortalität im Kreißsaal

37 Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 23 +0 und 30 +6 Wochen verstarben noch im Kreißsaal. Die meisten Kinder hatten ein Alter von 23 +0-6 (n = 17) und 24 +0-6 (n = 8) Wochen, im Mittel dauerte die Schwangerschaft 25 +0 Wochen (± 2,5). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 691 g (± 411). Das mittlere Geburtsgewicht in der 24. Woche betrug 540 g (± 84) und in der 25. Woche 565 g (± 57). Dies ist signifikant niedriger als das durchschnittliche Geburtsgewicht der überlebenden Kinder mit dem gleichen Gestationsalter. In der 24. Woche beträgt dieses 608 g (± 86) (p=0,048), und in der 25. Woche 635 g (± 114) (p=0,02).

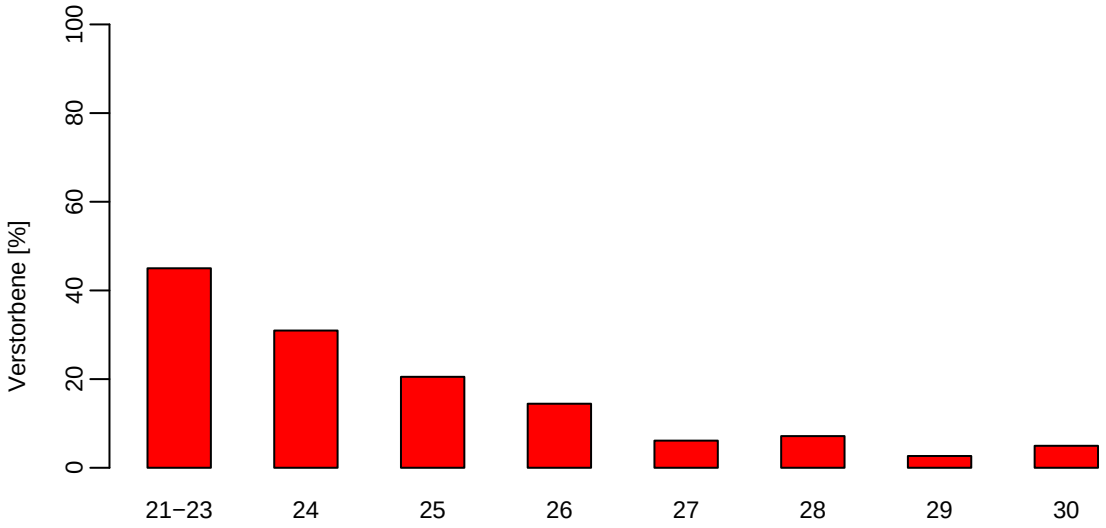
Ein Vergleich der beiden Fünf-Jahres-Zeiträume zeigte eine deutliche Abnahme der Todesfälle. 1991 bis 1995 starben 26 Kinder im Kreißsaal, 1996 bis 2000 11 Kinder. Dafür wurden in den späteren Jahren mehr Kinder reanimiert. In den ersten fünf Jahren waren nur 27% (7/26) der verstorbenen reanimiert worden, in den letzten fünf Jahren 73% (8/11).

Die häufigsten Todesursachen waren Unreife bei nicht hemmbaren Wehen und ein Amnioninfektionssyndrom. Drei Kinder hatten einen genetischen Defekt (Trisomie 21, partielle Trisomie 13, Chromosomenaberration), zwei eine Fehlbildung (Lungenhypoplasie bei Ahydramnion, Dünndarmatresie) und zwei ein Teratom.

3.17. Neonatale Früh- und Spätmortalität

Von den 674 Kindern starben 74 (11%, CI 8,7-13,6). Zehn Kinder starben noch am ersten Lebenstag, weitere 38 in der ersten Lebenswoche. Noch weitere 12 Kinder starben vor ihrer Entlassung im Alter von 29 bis 493 Tagen und vier Kinder nach Entlassung nach Hause. Von den männlichen Kindern starben 40 (12%, CI 8,4-15,4), von den weiblichen Kindern 34 (10%, CI 7,3-14,2). Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Abb. 24 und Tab. 41: Anteil der verstorbenen Kinder nach Gestationsalter



GA	21-23	24	25	26	27	28	29	30	Σ
gesamt	45% 9/20	31% 13/42	21% 16/78	14% 13/90	6% 6/98	7% 8/112	3% 3/113	5% 6/121	11% 74/674

Die häufigsten Todesursachen waren (Mehrfachnennungen möglich, Anzahl in Klammern) eine intrakranielle Hämorrhagie (29), Herz-Kreislauf-Versagen (20) und eine disseminierte intravasale Koagulopathie (11). Die weiteren Diagnosen waren eine schwere Sepsis (6), Pneumothorax (6), Lungenhypoplasie (6), Unreife (4), NEC (4), Atemnotsyndrom, Herzfehler (2), Lungenblutung (2), Sudden Infant Death Syndrome (2), Hydrops (1), Hypoxie (1), Aszites (1), PDA (1), abdominelle Blutung (1), Darmfehlbildung (1), maligne infantile Osteopetrose (1), Cornelia-de-Lange Syndrom (1), kaudales Regressionssyndrom (1), Nierenagenesie (1) und Toxoplasmose (1).
Die Mortalitätsrate veränderte sich im Verlauf der Jahre nicht signifikant.

4. Diskussion

In dem folgenden Abschnitt sollen nun die Ergebnisse bezüglich der Mortalität und Morbidität des Klinikums Großhadern mit Veröffentlichungen anderer Kliniken verglichen werden und mögliche Gründe für unterschiedliche Mortalitäts- und Morbiditätsraten diskutiert werden.
In den anderen Studien über das Outcome von Frühgeborenen werden unterschiedliche Einteilungen nach Gestationsalter oder Geburtsgewichtsgruppen festgelegt. Deshalb ist es schwierig, die Ergebnisse untereinander zu vergleichen. Um dennoch eine gewisse Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde im Folgenden das Gestationsalter und das Geburtsgewicht an die entsprechenden Veröffentlichungen angepasst und die Ergebnisse des Klinikums Großhadern in Klammern angegeben. Allerdings stimmt der Zeitraum der jeweiligen Veröffentlichung nicht genau überein, da immer alle Werte dieser Studie von 1991 bis 2000 verwendet wurden, um eine möglichst große Anzahl an Daten zu haben.

Vergleich der Mortalitätsraten mit der Literatur

Die Bayerische Perinatalerhebung für alle Kinder unter 1000 g [16] ergab eine jährliche Mortalitätsrate zwischen 25 und 44% (Großhadern: 17%), und zwischen 9 und 14% (4%) für Kinder zwischen 1000 g und 1499 g.
Bei Ohde et al. [23] von der Universitätsklinik Rostock lag die Mortalitätsrate bei einer Studie mit 33 Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g von 1986 bis 1992 bei 67% (17%).
Pohlandt [25] veröffentlichte eine Übersicht über die Mortalitätsraten in Abhängigkeit von dem Gestationsalter von 1995 bis 1997 in 21 Kliniken in Deutschland. Diese betrugen 37,6% (31%) bei 24 Wochen, 23,6% (21%) bei 25 Wochen und 17,3% (14%) bei 26 Wochen.
Ahner et al. [1] von der Universitätsklinik Wien ermittelten 1996 bei 60 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen eine Mortalitätsrate von 27% (17%).
Cooke [10] von der Universität in Liverpool veröffentlichte das Outcome von 250 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 26 vollendeten Wochen von 1982 bis 1993 in drei Vier-Jahres-Abschnitten. Im am besten vergleichbaren Zeitraum von 1991 bis 1993 lag die Mortalitätsrate bei 46 % (27%).
Eine interessante Studie wurde von Ward et al. [39] von der Universität Utah veröffentlicht. Diese umfasst alle Frühgeborenen der Universitätsklinik mit weniger als 28 Wochen von 1981 bis 2000. Ihre Ergebnisse zeigen die beeindruckenden Verbesserungen im Outcome in den 80er Jahren, zum Beispiel einen Anstieg der Überlebensrate für Kinder mit einem Gestationsalter von 25 Wochen von

20% zwischen 1981 und 1985 auf 80% von 1991 bis 1995. Aber, ähnlich zu unseren Ergebnissen, gab es nur einen minimalen Anstieg der Überlebensrate in den 90er Jahren.
Das Canadian Neonatal Network [9] untersuchte das Outcome von 745 Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 26 Wochen, die zwischen Januar 1996 und Oktober 1997 auf 17 Intensivstationen in Kanada aufgenommen wurden. Die Mortalitätsrate lag bei 37% (27%).
Das Vermont Oxford Network [15], mit fast 120.000 Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 501 g und 1500 g von 1991 bis 1999 die größte Studie, hatte eine jährliche Mortalitätsrate von 18 bis 15% (10%). In dieser Studie nahm die Mortalität von 1991 bis 1995 signifikant ab, blieb in den weiteren Jahren aber konstant.
Costeloe et al. [11] untersuchten in der EPICure-Studie des Outcome aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 20 und 25 Wochen, die zwischen dem 1. März und 31. Dezember 1995 in Großbritannien und Irland zur Welt kamen. Dabei betrug die Mortalitätsrate bei 23 Wochen 80% (39%), bei 24 Wochen 66% (31%) und bei 25 Wochen 48% (21%).
Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wird dieser Vergleich in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengefasst.

Tab. 45: Vergleich der Mortalitätsraten in anderen Veröffentlichungen mit eigenen Daten.

	Ort/Jahr	Anzahl	Gruppe	Mortalität [%]	Mortalität in GH [%]
[23]	Rostock 1986-1992	33	≤ 1000 g	67	18
[25]	21 Krk. in D 1995-1997	1157	24./25./26. SSW	38 / 24 / 17	31 / 21 / 14
[1]	Wien 1996	60	GA < 28 +0	27	17
[10]	Liverpool 1990-1993	93	GA < 26 +0	46	27
[9]	Canada 1996-1997	754	GA < 26 +0	37	27
[15]	Vermont 1991-1999	120.000	501-1500 g	18-15	10
[11]	EPICure 1995	655	23./24./25. SSW	80 / 66 / 48	39 / 31 / 21

Eine große Studie von Sankaran et al. [28] vergleicht die Mortalitätsraten von 19.265 Neugeborenen, die zwischen 1996 und 1997 in 17 tertiary-level Intensivstationen in Kanada aufgenommen wurden. Die Mortalitätsraten wurden an das unterschiedliche Risikoprofil der

verschiedenen Populationen angepasst. Dabei zeigte sich eine signifikante Streuung der risiko-adjustierten Mortalitätsraten der 17 Intensivstationen von 1,6 bis 5,5%. Somit zeigt sich, dass auch innerhalb eines Landes mit homogener Gesundheitsversorgung und eher geringen Einkommensunterschieden der Bevölkerung das Outcome deutlich variiert. Dies ist laut den Autoren auf die unterschiedlichen Vorgehensweisen und technischen Voraussetzungen der einzelnen Intensivstationen zurückzuführen.

Vergleich einzelner Krankheiten

Eine prognostisch relevante Frage ist, wieviele Kinder ohne eine schwerwiegende Erkrankung überleben können. Als gravierende Morbidität wurde das Auftreten einer Hirnblutung Grad III-IV, eine periventrikuläre Leukomalazie, eine bronchopulmonale Dysplasie mit Sauerstoffbedarf in der 36. Woche, eine nekrotisierende Enterokolitis oder eine Retinopathia praematurorum Grad III-V definiert. Diese Krankheiten beinhalten ein großes Risiko für langfristige Morbidität und Behinderung [5, 32, 39].

In der Literatur sind nur wenige Daten über die Häufigkeit einzelner Krankheiten erhältlich. Die vergleichbaren Werte des Klinikums Großhadern stehen wieder in Klammern.

Eine schwere Hirnblutung Grad III-IV hatten bei Ahner et al. [1] aus Wien 22% (21%), beim Canadian Neonatal Network [9] 19% (29%) und beim Vermont Oxford Network [15] 8-10% (13%).

Ahner et al. [1] veröffentlichte eine Rate von 7% (8%) für das Auftreten einer periventrikulären Leukomalazie.

Die Häufigkeit einer nekrotisierenden Enterokolitis lag bei 14% (8%) bei Ahner et al. [1], 11% (8%) beim Canadian Neonatal Network [9] und bei 6-7% (6%) beim Vermont Oxford Network [15].

Bei Ahner et al. [1] hatten 7% (33%) der Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie mit Sauerstoffbedarf im Alter von 36 Wochen und 9% (15%) eine ROP III-V.

In der Veröffentlichung des Canadian Neonatal Network [9] hatten 51% (42%) eine bronchopulmonale Dysplasie und 32% (24%) eine ROP III-V.

Ohde et al. [23] von der Universitätsklinik Rostock veröffentlichte die Häufigkeiten dieser Krankheiten nur für die überlebenden Kinder. Hier hatten 46% (42%) eine Hirnblutung, 18 % (6%) eine PVL und 46% (20%) eine BPD. Die folgende Tabelle soll die Zahlen nochmal übersichtlich zusammenfassen.

Tab. 46: Vergleich der Morbiditätszahlen einzelner Krankheiten (soweit angegeben) mit den jeweiligen Daten der vergleichbaren Gruppe aus Großhadern

	Ort/Jahr	ICH [%]	in GH [%]	PVL [%]	in GH [%]	BPD [%]	in GH [%]	NEC [%]	in GH [%]	ROP [%]	in GH [%]
[23]	Rostock 1986-1992	46	42	18	6	46	20	9	5	-	
[25]	21 Krk. in D 1995-1997	-		-		-		-		-	
[1]	Wien 1996	22	21	7	8	7	33	14	8	9	15
[10]	Liverpool 1990-1993	14	17	-		-		-		16	30
[9]	Canada 1996-1997	19	29	-		51	42	11	8	32	24
[15]	Vermont 1991-1999	8-10	13	-		-		6-7	6	-	

Mögliche Gründe für das bessere Outcome im Klinikum Großhadern

Die Sterblichkeit der extremen Frühgeborenen im Klinikum Großhadern ist durchweg geringer als in den übrigen Veröffentlichungen. Die Gründe dafür sind nur selten durch harte Daten zu belegen: In Deutschland gibt es zum einen ein sehr gut ausgebildetes Vorsorgesystem für Schwangere. Dadurch können drohende Gesundheitsstörungen und vorzeitige Wehentätigkeit oft rechtzeitig erkannt werden. Eine Frühgeburt geschieht in den seltensten Fällen plötzlich. Durch intensive stationäre Betreuung und Tokolyse kann die Geburt meistens noch einige Zeit hinausgezögert werden. Gerade bei extrem kleinen Kindern verbessert selbst eine nur um wenige Tage verlängerte Schwangerschaft das Outcome deutlich.

Zudem wird Zeit gewonnen, um durch die pränatale Gabe von Steroiden eine Lungenreifung durchzuführen. Fast 90% der Frühgeborenen in unserer Studie haben diese pränatal erhalten.

Auch wenn die Kinder noch nicht gestillt werden können, werden fast alle baldmöglichst mit Muttermilch ernährt. Diese ist auf den empfindlichen Magen-Darm-Trakt des Neugeborenen am besten angepasst. Zudem enhält sie viele Antikörper, die einen zusätzlichen Schutz vor Infektionen bieten. Laut einer Studie von Vohr et al. [36] verbessert eine möglichst kurze Zeitspanne bis zum Erreichen einer vollständigen enteralen Ernährung das Outcome. Im Klinikum Großhadern wird auch bei Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g am ersten Lebenstag mit einer enteralen Zufütterung begonnen. Eine vollständige enterale Ernährung wird durchschnittlich am 22. Lebenstag (± 7,5) erreicht.

Es wird großen Wert auf körperlichen Kontakt mit den Eltern gelegt. Selbst intubierte Kinder dürfen, sofern es ihr Zustand erlaubt, zum „Kanguruhen“ aus dem Inkubator geholt werden. Durch den Hautkontakt und den vertrauten Herzschlag der Mutter verbessern sich nachgewiesenermaßen die Vitalparameter des Kindes.
Außerdem sind viele der behandelnden Ärzte und Schwestern schon lange in der Neonatologie tätig. Insbesondere bei intubierten Kindern ist Erfahrung im Umgang mit den Beatmungsmaschinen von entscheidenem Vorteil. Durch Vermeidung zu kurzer Rotationszeiten bleibt das Wissen und Können auf konstant hohem Niveau.

Verlagerung der Mortalität aus dem Kreißsaal auf die Intensivstation

Eine mögliche Ursache für die gleichbleibende Mortalitätsrate im Jahresverlauf kann in einer veränderten Vorgehensweise im Kreißsaal liegen. In den ersten fünf Jahren dieser Studie starben hier mehr als doppelt so viele Kinder als in den letzten fünf Jahren. Im Lauf der Zeit wurden zunehmend auch sehr unreife Kinder reanimiert, so dass es zu einem deutlichen Anstieg des Anteils der reanimierten Kinder von 27% auf 78% kam. Ein immer größerer Anteil der Erstversorgung wurde auf die Intensivstation verschoben, da die Frühgeborenen nach einer kurzen Stabilisierung möglichst rasch auf die Station aufgenommen wurden. Damit kam es zu einem Abfall der Mortalität im Kreißsaal, ein Teil der Mortalität wurde jedoch auf die Intensivstation verlagert.

Versorgung frühgeborener Kinder in Perinatalzentren

Durch das sehr gut etablierte System der Schwangerenvorsorge in Deutschland waren fast alle Kinder der Intensivstation auch in Großhadern zur Welt gekommen und nur vereinzelt Kinder erst nach der Geburt zuverlegt worden. Der in-utero Transport des Kindes in ein Perinatalzentrum bei drohender Frühgeburt ist ein entscheidender Schritt, um neonatale Mortalität und Morbidität zu verringern [27]. So führt die Behandlung von Risikoschwangerschaften auch in der 21.und 22. Woche in einem Zentrum oft zu einer Verlängerung der Schwangerschaft über die 23. Woche hinaus. Wird dieselbe Patientin erst nach Erreichen der 23. Schwangerschaftswoche in ein Perinatalzentrum verlegt, ist oft die sofortige notfallmäßige Geburt notwendig. Laut krankenhausinternen Berechnungen beträgt die Number needed to treat sieben. Demnach müssen nur sieben Kinder mit drohender Frühgeburt rechtzeitig in ein Perinatalzentrum verlegt werden, um einen Todesfall durch Frühgeburtlichkeit zu verhindern. Die Überlegenheit dieses Konzeptes ist nur schwer zu beweisen, da in den meisten Studien genaue Daten über das vorgeburtliche Management fehlen. In einigen anderen Ländern wie der Schweiz zum Beispiel wird eine Verlegung einer Schwangeren mit drohender Frühgeburt vor Erreichen der Lebensfähigkeit des Kindes nicht empfohlen. Das Abwägen zwischen den Risiken einer Verlängerung der Schwangerschaft und der

Gefahren der Frühgeburtlichkeit benötigt eine intensive Kommunikation zwischen den Geburtshelfern und den Neonatologen. Im Klinikum Großhadern gibt es deshalb eine tägliche Besprechung der aktuell stationären Patientinnen.

Ausblick

Diese Studie zeigte, dass sich weder die Häufigkeit der einzelnen Krankheiten noch die Mortalitätsrate in den untersuchten zehn Jahren deutlich verändert hat. Die Medizin hat anscheinend eine natürliche Grenze erreicht, ab der ein Überleben möglich ist. Frühgeborene ab der 28. Schwangerschaftswoche haben bei optimaler Versorgung zu mehr als 50% die Chance, ohne eine schwerwiegende Krankheit bis zur Entlassung zu überleben.

Wenn nicht in den nächsten Jahren ähnlich bahnbrechende Entwicklungen wie die Einführung des Surfactant eintreten, ist zu erwarten, dass sich das Outcome der Frühgeborenen bis zur Entlassung in großen Perinatalzentren nicht wesentlich ändern wird.

In der EPICure-Studie [19] wurden über einen relativ kurzen Zeitraum (01.03. bis 31.12.1995) alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 20 und 25 Wochen in Großbritannien und Irland erfasst. Dabei handelt es sich um 811 Kinder, von denen 308 überlebten. Davon konnten 241 (78%) im Alter von sechs Jahren bezüglich ihrer neurologischen Defizite und Entwicklungsstörungen untersucht werden und mit am Termin geborenen Klassenkameraden verglichen werden. In standardisierten Tests waren 41% der Frühgeborenen kognitiv beeinträchtigt. 22% der Kinder wiesen eine schwere, 24% eine mittlere und 34% eine leichte Behinderung auf. Die Häufigkeit einer Zerebralparese lag bei 12%.

Es wäre nun interessant, auch das langfristige Outcome der Kinder dieser Studie zu untersuchen, um für die Zukunft prognostisch relevante Aussagen treffen zu können.

Anhang

Tab. 42: Häufigkeit der verschiedenen Krankheiten bei allen, den überlebenden und den verstorbenen Kindern

	Alle	**%**	**95% CI**	**Ü**	**%**	**95% CI**	**V**	**%**	**95% CI**
Anzahl	674			600			74		
intrakranielle Blutung I-II [%]	215	32	28,4-35,6	206	34	30,5-38,3	9	12	5,7-21,8
intrakranielle Blutung III-IV [%]	88	13	10,6-15,8	48	8	6,0-10,5	40	54	42,1-65,7
Hydrozephalus	118	18	14,7-20,6	87	14	11,8-17,6	31	42	30,5-53,9
Shunt	18	3	1,6-4,2	15	2	1,4-4,1	3	4	0,8-11,4
periventrikuläre Leukomalazie [%]	38	6	4,0-7,7	35	6	4,1-8,0	3	4	0,8-11,4
epileptischer Anfall [%]	106	16	13,1-18,7	83	14	11,2-16,9	23	31	20,8-42,9
persistierender Ductus arteriosus	248	37	33,1-40,6	223	37	33,3-41,2	25	34	23,2-45,7
mit Indomethazin behandelt	175	26	22,7-29,4	158	26	22,8-30,1	17	23	14,0-34,2
mit Ductusligatur behandelt	29	4	2,9-6,1	24	4	2,6-5,9	5	7	2,2-15,1
Atemnotsyndrom I-II	252	37	33,7-41,2	228	38	34,1-42,0	24	32	22,0-44,3
Atemnotsyndrom III-IV	211	31	27,8-35,0	171	28	24,9-32,3	40	54	42,1-65,7
mit Surfactant behandelte Kinder	420	62	58,5-66,0	351	58	54,4-62,5	69	93	84,9-97,8
Pneumothorax	70	10	8,2-12,9	42	7	5,1-9,3	28	38	26,8-49,9
Bronchopulm. Dysplasie 28. LT	289	43	39,1-46,7	276	46	42,0-50,1	13	18	9,7-28,2
Bronchopulm. Dysplasie 36. SSW	130	19	16,4-22,5	119	20	16,7-23,3	11	15	7,7-25,0
Anteil beatmeter Kinder	576	85	82,6-88,0	502	84	80,5-86,5	74	100	95,1-100
min. einmalige Sepsis	444	66	62,2-69,5	409	68	64,3-71,9	35	47	35,6-59,3
min. dreimalige Sepsis	62	9	7,1-11,6	51	8	6,4-11,0	11	15	7,7-25,0
nekrotisierende Enterokolitis	43	6	4,7-8,5	34	6	4,0-7,8	9	12	5,7-21,8
Retinopathia praematurorum I-II	192	28	25,1-32,1	187	31	27,5-35,0	5	7	2,2-15,1
Retinopathia praematurorum III-V	55	8	6,2-10,5	51	8	6,4-11,0	4	5	1,5-13,3
gravierende Morbidität	251	37	33,6-41,0	202	34	29,9-37,6	49	66	54,3-76,8

Tab. 43: Häufigkeiten der verschiedenen Krankheiten in Abhängigkeit vom Geschlecht (M/W)

	M	[%]	95% CI	W	[%]	95% CI	sig.
Anzahl	347			327			
intrakranielle Blutung I-II	113	33	27,7-37,8	102	31	26,2-36,5	
intrakranielle Blutung III-IV	52	15	11,4-19,2	36	11	7,8-14,9	
Hydrozephalus	67	19	15,3-23,9	51	16	11,8-20,0	
Shunt	11	3	1,6-5,6	7	2	0,9-4,4	
periventrikuläre Leukomalazie	22	6	4,0-9,4	16	5	2,8-7,8	
epileptischer Anfall	58	17	12,9-21,1	48	15	11,0-19,0	
persistierender Ductus arteriosus	129	37	32,1-42,5	119	36	31,2-41,9	
mit Indomethazin behandelt	88	25	20,9-30,3	87	27	21,9-31,7	
mit Ductusligatur behandelt	14	4	2,2-6,7	15	5	2,6-7,5	
Atemnotsyndrom I-II	128	37	31,8-42,2	124	38	32,6-43,4	
Atemnotsyndrom III-IV	120	35	29,6-39,8	91	28	23,0-33,0	
mit Surfactant behandelte Kinder	231	67	61,3-71,5	189	58	52,2-63,2	
Pneumothorax	36	10	7,4-14,1	34	10	7,3-14,2	
Bronchopulm. Dysplasie 28. LT	155	45	39,4-50,1	134	41	35,6-46,5	
Bronchopulm. Dysplasie 36. SSW	69	20	15,8-24,5	61	19	14,6-23,3	
Anteil beatmeter Kinder	306	88	84,3-91,4	270	83	78,0-86,5	
min. einmalige Sepsis	236	68	62,8-72,9	208	64	58,1-68,8	
min. dreimalige Sepsis	35	10	7,1-13,7	27	8	5,5-11,8	
nekrotisierende Enterokolitis	31	9	6,2-12,4	12	4	1,9-6,3	
Retinopathia praematurorum I-II	94	27	22,5-32,1	98	30	25,1-35,3	
Retinopathia praematurorum III-V	29	8	5,7-11,8	26	8	5,3-11,4	
gravierende Morbidität	141	41	35,4-46,0	110	34	28,5-39,0	

* Unterschiede sind signifikant

Tab. 44: Häufigkeit der verschiedenen Krankheiten bei Kindern „small for gestational age“ und „appropriate for gestational age“

	SGA	[%]	95% CI	AGA	[%]	95% CI	sig.
Anzahl	87			587			
intrakranielle Blutung I-II	28	32	22,6-43,1	187	32	28,1-35,8	
intrakranielle Blutung III-IV	13	15	8,2-24,2	75	13	10,2-15,8	
Hydrozephalus	19	22	13,7-32,0	99	17	13,9-20,1	
Shunt	3	3	0,7-9,7	15	3	1,4-4,2	
periventrikuläre Leukomalazie	1	1	0,0-6,2	37	6	4,5-8,6	
epileptischer Anfall	16	18	10,9-28,1	90	15	12,5-18,5	
persistierender Ductus arteriosus	37	43	32,0-53,6	211	36	32,1-40,0	
mit Indomethazin behandelt	31	36	25,6-46,6	144	25	21,1-28,2	
mit Ductusligatur behandelt	4	5	1,3-11,4	25	4	2,8-6,2	
Atemnotsyndrom I-II	32	37	26,7-47,8	220	37	33,5-41,5	
Atemnotsyndrom III-IV	35	40	29,9-51,3	176	30	26,3-33,9	
mit Surfactant behandelte Kinder	59	68	56,9-77,4	361	61	57,4-65,5	
Pneumothorax	8	9	4,1-17,3	62	11	8,2-13,3	
Bronchopulm. Dysplasie 28. LT	46	53	41,9-63,7	243	41	37,4-45,5	
Bronchopulm. Dysplasie 36. SSW	30	34	24,6-45,4	100	17	14,1-20,3	*
Anteil beatmeter Kinder	81	93	85,6-97,4	495	84	81,1-87,2	
min. einmalige Sepsis	69	79	69,3-87,3	375	64	59,9-67,8	*
min. dreimalige Sepsis	16	18	10,9-28,1	46	8	5,8-10,3	*
nekrotisierende Enterokolitis	6	7	2,6-14,4	37	6	4,5-8,6	
Retinopathia praematurorum I-II	30	34	24,6-45,4	162	28	24,0-31,4	
Retinopathia praematurorum III-V	15	17	10,0-26,8	40	7	4,9-9,2	*
gravierende Morbidität	44	51	39,6-61,5	207	35	31,4-39,3	*
Mortalitätsrate	15	17	10,0-26,8	59	10	7,7-12,8	

* Unterschiede sind signifikant

Literatur

[1] Ahner R, Kohlhauser C, Bikas D, Rabl M, Langer M, Pollak A, Husslein P: **Grenzen der fetalen Lebensfähigkeit und Konsequenzen für das geburtshilfliche Management.** *Geburtsh Frauenheilk* (2000) 60: 20-25

[2] Altman DG: **Practical statistics for medical research.** *Chapman Hall* (1991)

[3] Back SA, Rivkees SA: **Emerging concepts in periventricular white matter injury.** *Semin Perinatol* (2004) 28: 405-414

[4] Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF: **Population based study on outcome of small for gestational age newborns.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2005) 90: F53-F59

[5] Bauder FH, von Siebenthal K, Bucher HU: **Sonographisch nachgewiesene zystische periventrikuläre Leukomalazie (PVL): Inzidenz und assoziierte Faktoren in der Schweiz 1995-1997.** *Z Geburtsh Neonatol* (2000) 204: 68-73

[6] Briese V: **Aktuelle Aspekte zur Frühgeburt.** *Zentralbl Gynakol* (1995) 117: 393-401

[7] Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K: **Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2005) 90: F235-F239

[8] Campbell DE, Fleischman AR: **Limits of viability: dilemmas, decisions and decision makers.** *Am J Perinatol* (2001) 18(3): 117-128

[9] Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DSC, Chien LY, Lee SK: **Survival, morbidity and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less.** *Am J Obstet Gynecol* (2001) 185(1): 220-226

[10] Cooke RWI: **Improved outcome for infants at the limits of viability.** *Eur J Pediatr* (1996) 155: 665-667

[11] Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR: **The EPICure study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability.** *Pediatrics* (2000) 106: 659-671

[12] Haines L, Fielder AR, Baker H, Wilkinson AR: **UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment and outcome.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2005) 90: F240-F244

[13] Henry MCW, Moss RL: **Current issues in the management of necrotizing enterocolitis.** *Semin Perinatol* (2004) 28(3): 221-233

[14] Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R: **Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis.** *Pediatrics* (2005) 115(3): 696-703

[15] Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF: **Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999.** *Pediatrics* (2002) 110(1): 143-151

[16] Kommission für Perinatologie und Neonatologie: **BPE-Jahresberichte 1991-2000.** Bayerische Landesärztekammer und Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (1991-2000)

[17] Lorenz JM: **Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s.** *Clin Perinatol* (2000) 27(2): 255-262

[18] Lorenz JM: **The outcome of extreme prematurity.** *Semin Perinatol* (2001) 25(5): 348-359

[19] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M: **Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.** *N Engl J Med* (2005)352: 9-19

[20] McElrath TF, Robinson JN, Ecker JL, Ringer SA, Norwitz ER: **Neonatal outcome of infants born at 23 weeks gestation.** *Obstet Gynecol* (2001) 97: 49-52

[21] Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F: **Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert.** *Monatsschr Kinderheilkd* (2002) 150: 724-733

[22] Obladen M: **Neugeborenenintensivpflege - Grundlagen und Richtlinien.** *Springer Verlag* (2002)

[23] Ohde A, Uhlemann M, Bolz M, Briese V, Plath C, Westphal BC: **Perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität bei Neugeborenen bis 1000 g.** *Zentralbl Gynakol* (1995) 117: 358-363

[24] O'Shea TM, Dammann O: **Antecendents of cerebral palsy in very low-birth weight infants.** *Clin Perinatol* (2000) 27(2): 285-302

[25] Pohlandt F: **Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes.** *PerinatalMedizin* (1998) 10: 99-101

[26] Roos R, Proquitté H, Genzel-Boroviczény O: **Neonatologie - Das Neo-ABC.** *Georg Thieme Verlag* (2000)

[27] Rushing S, Ment LR: **Preterm birth: a cost benefit analysis.** *Semin Perinatol* (2004) 28: 444-450

[28] Sankaran K, Chien LY, Walker R, Seshia M, Ohlsson A, Lee SK: **Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care un*its*.** *CMAJ* (2002) 166(2): 173-178

[29] Speer CP: **Surfactantsubstitutionstherapie.** *Monatsschr Kinderheilkd* (2002) 150: 659-668

[30] Staubach F, Lagrèze WA: **Frühgeborenenretinopathie.** *Monatsschr Kinderheilkd* (2002) 150: 302-308

[31] Stopfkuchen H, Queisser-Luft A, Simbrunner G: **Neonatologie.** *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH* (1995)

[32] Stout AU, Stout JT: **Retinopathy of prematurity.** *Pediatr Clin N Am* (2003) 50: 77-87

[33] Thomas W, Speer CP: **Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener.** *Monatsschr Kinderheilkd* (2005) 153: 211-219

[34] Van Reempts PJ, Van Acker KF: **Ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation in premature neonates: where do we stand?.** *Resuscitation* (2001) 51: 225-232

[35] Vergani P, Locatelli A, Doria V, Assi F, Paterlini G, Pezzullo JC, Ghidini A: **Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants.** *Obstet Gynecol* (2004) 104: 225-231

[36] Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Perritt R, Poole WK, Tyson JE, Steichen JJ, Bauer CR, Wilson-Costello DE, Mayes LC: **Differences and outcomes of extremely low birth weight infants.** *Pediatrics* (2004) 113: 781-789

[37] Voigt M, Schneider KTM, Jährig K: **Analyse des Geburtengutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland.** *Geburtsh. u. Frauenheilk.* (1996) 56: 550-558

[38] Von Loewenich V: **Ethische Problem bei Frühgeborenen.** *Monatsschr Kinderheilkd* (2003) 151: 1263-1269

[39] Ward RM, Beachy JC: **Neonatal complications following preterm birth.** *BJOG, an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2003) 110(20): 8-16

[40] Wulf KH: **Frühgeburt und Grenzen.** *Gynäkologe* (1997) 30: 539-543

[41] **The R project for statistical computing.** *http://www.R-project.org* (2005)

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, einen Überblick über die Morbidität und Mortalität der sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis 30 +6 Wochen zu geben, die zwischen 1991 und 2000 in einem großen deutschen Perinatalzentrum geboren wurden. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich im Verlauf der Jahre die Häufigkeiten verschiedener Krankheiten veränderten. Dazu wurden retrospektiv die klinischen Daten aller Kinder mit einem Gestationsalter von weniger als 31 Wochen, die auf die Neugeborenenintensivstation des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität aufgenommen wurden, aus den Arztbriefen bis zur endgültigen Entlassung nach Hause gewonnen.

Es wurden 674 Frühgeborene mit einer mittleren Schwangerschaftsdauer von 27 +5 Wochen (± 2,0) und einem mittleren Geburtsgewicht von 1018 g (± 314) aufgenommen, von denen 600 Kinder überlebten. Die Mortalitätsraten lagen bei 45% (23 +0-6 Wochen), 31% (24 +0-6 Wochen), 21% (25 +0-6 Wochen), 14% (26 +0-6 Wochen), 6% (27 +0-6 Wochen), 7% (28 +0-6 Wochen), 3% (29 +0-6 Wochen) und 5% (30 +0-6 Wochen).

Von den überlebenden Kindern hatten 34% mindestens eine der folgenden schwerwiegenden Komplikationen: 8% eine intrakranielle Blutung Grad III-IV, 6% eine periventrikuläre Leukomalazie, 20% eine bronchopulmonale Dysplasie mit erhöhtem Sauerstoffbedarf im Alter von 36 Schwangerschaftswochen, 6% eine nekrotisierende Enterokolitis und 9% eine Retinopathia praematurorum Grad III-V. 11% der Kinder hatten mindestens zwei und 3% mindestens drei dieser schweren Erkrankungen.

Anhand des Chi-Quadrat-Tests auf Trend ergab sich keine signifikante Änderung der Mortalitätsrate im Verlauf der Jahre. Auch die Häufigkeit der verschiedenen Krankheiten nahm außer bei einer intrakraniellen Blutung und einem schweren Atemnotsyndrom nicht signifikant ab.

Lebenslauf

Sabine MacWilliams, geborene Dorfschmidt
Hofangerstraße 55, 81735 München
089-48002393
sabine@macwilliams.de

Geboren am 30.08.1977 in Duisburg
Familienstand: verheiratet, keine Kinder
Ehemann: Dr. Asa MacWilliams, Software-Ingenieur
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch

Schulbildung

8/1983-7/1987	Grundschule Fürstenfeldbruck
8/1987-6/1996	Viscardi-Gymnasium Fürstenfeldbruck
	Leistungskurse: Mathematik, Deutsch; Abschluß mit Abiturnote 1,8

Studium

10/1996-4/2003	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Prüfungen:	Ärztliche Vorprüfung, Note: 2,33
	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 2,0
	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 1,66
	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: 1,0
Praktisches Jahr:	Royal Devon and Exeter Hospital (GB), Chirurgie
	Klinikum Starnberg, Pädiatrie
	Städtisches Krankenhaus München-Harlaching, Innere Medizin
Doktorarbeit:	Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen im Klinikum Großhadern von 1991 bis 2000

Beruf

2/2001-6/2001	studentische Nachtwachen in der Universitätsklinik der LMU
10/2003-9/2004	Ärztin im Praktikum in der II. medizinischen Abteilung des Klinikums Freising
10/2004-jetzt	Assistenzärztin in der II. medizinischen Abteilung des Klinikums Freising

Sprachen

Englisch sicher in Wort und Schrift