Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

Operationen bei sehr kleinen Frühgeborenen: Einflussfaktoren, Häufigkeit, Mortalität und Outcome im Alter von 2 Jahren

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Katja Domke
aus Berlin

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dominique Finas

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2016
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.12.2016

Promotionskommission der Sektion Medizin

für Emma und Kalle

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....I
Tabellenverzeichnis.....III
Abbildungsverzeichnis.....III
Abkürzungsverzeichnis.....IV
1 Einleitung.....1
1.1 Einflüsse auf die gesundheitliche Entwicklung Frühgeborener.....1
1.2 Der Verlauf nach Frühgeburt.....3
1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....5
2 Patienten, Material und Methode.....6
2.1 Studienpopulation.....6
2.2 Studiendurchführung.....6
2.3 Definierte Einflussfaktoren.....9
2.4 Definierte Endpunkte.....11
2.5 Statistische Auswertung.....17
2.6 Genomweite Assoziationsstudie.....18
3 Ergebnisse.....19
3.1 Studienpopulation.....19
3.2 Gestationsalter.....20
3.3 Geburtsgewicht.....21
3.4 Geschlecht.....21
3.5 Small for gestational age (SGA).....23
3.6 Zusammenwirken verschiedener Einflussfaktoren.....25
3.7 Risikofaktoren für eine isolierte Herniotomie.....27
3.8 Einfluss genetischer Polymorphismen am Beispiel der inguinalen Herniotomie.....29
3.9 Verlauf nach operativen Eingriffen an sehr kleinen Frühgeborenen.....31
4 Diskussion.....34
4.1 Stärken und Limitationen der Studie.....34
4.2 Operationshäufigkeiten im internationalen Vergleich.....35
4.3 Gestationsalter und Geburtsgewicht.....37

4.4 Geschlecht.....38
4.5 Small for gestational age.....40
4.6 Sonstige Einflussfaktoren.....42
4.7 Risikofaktoren für abdominelle Operationen.....43
4.8 Risikofaktoren für den operativen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus.....45
4.9 Risikofaktoren für eine inguinale Herniotomie.....46
4.10 Stationäre Mortalität.....50
4.11 Langfristige Verlauf nach inguinaler Herniotomie.....53
4.12 Schlussfolgerung und Ausblick.....56
5 Zusammenfassung.....58
6 Literaturverzeichnis.....I
7 Anhang XIV
7.1 Liste der Kooperationspartner des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks XIV
7.2 Einverständniserklärung der Eltern.....XVI
7.3 Dokumentationsbögen 1-4 der GNN-Studie.....XVII
7.4 Dokumentationsbogen für die Nachuntersuchung.....XXI
8 Danksagungen.....XXIII
9 Lebenslauf.....XXIV

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenzen operativer Eingriffe an VLBW-Frühgeborenen.....19
Tabelle 2: Studienpopulation: Vergleich operierter zu nichtoperierten Frühgeborenen.....20
Tabelle 3: Geschlecht als Einflussfaktor.....22
Tabelle 4: Small for gestational age als Einflussfaktor.....23
Tabelle 5: Multivarianzanalyse für abdominelle Operation.....25
Tabelle 6: Multivarianzanalyse für PDA.....26
Tabelle 7: Multivarianzanalyse für Herniotomie.....27
Tabelle 8: Risikofaktoren für die isolierte Herniotomie.....28
Tabelle 9: Verteilung der Genotypen für den assoziierten Polymorphismus.....30
Tabelle 10: Allelfrequenzen für den assoziierten Polymorphismus.....30
Tabelle 11: Stationäre Mortalität bei operierten Frühgeborenen 31
Tabelle 12: Follow-up mit 24 Lebensmonaten nach isolierter Herniotomie (Matched-Pairs-Analyse).....33
Tabelle 13: Literaturvergleich zu Operationshäufigkeiten.....35
Tabelle 14: Literaturvergleich zum Einflussfaktor Geschlecht 39
Tabelle 15: Literaturvergleich zum Anteil SGA-Frühgeborener 40
Tabelle 16: Angeborene Fehlbildung unter operierten VLBW-Frühgeborenen.....43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gestationsalter als Einflussfaktor.....21
Abbildung 2: Geburtsgewicht als Einflussfaktor.....21
Abbildung 3: Manhattan-Plot.....29

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AGA	appropriate for gestational age, normosom
AP	Anus praeternaturalis
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CEU	Bewohner aus Utah mit nord- oder westeuropäischen Vorfahren
CI	Konfidenzintervall
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CTG	Cardiotokographie
ELBW	extremely low birth weight
FIP	fokale intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GNN	German Neonatal Network, Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
i.m.	intramuskulär
IQR	interquartile range, Interquartilsabstand
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
k.A.	keine Angabe
MDI	Mental Development Index
min	Minute
n. sig.	nicht signifikant
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
OP	Operation
op.	operativ
OPs	Operationen
OR	Odds Ratio
p.m.	post menstruationem
path.	pathologisch
PDA	persistierender Ductus arteriosus
ROP	Retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie

s.	siehe
SD	standard deviation, Standardabweichung
SGA	small for gestational age, hypotroph
sig.	signifikant
SNP	single nucleotide polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus
SSW	Schwangerschaftswoche
u.a.	und andere
V.	Vena
VA-Shunt	ventrikuloatrialer Shunt
VLBW	very low birth weight
VP-Shunt	ventrikuloperitonealer Shunt
VEGF	Vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

Europaweit werden 6-11% der Kinder zu früh, also nach weniger als 37 Schwangerschaftswochen, geboren (Zeitlin et al., 2013) und etwa 1% der Kinder weltweit wiegen bei ihrer Geburt weniger als 1500g (Obladen, 2006[1]). In Deutschland werden dem Statistischen Bundesamt zufolge jedes Jahr etwa 700.000 Kinder lebend geboren. Davon sind etwa 50.000 zu früh geboren und 8.000 mit einem Geburtsgewicht unter 1500g als sehr untergewichtig einzustufen. Während in Deutschland die Zahl der Geburten tendenziell sinkt, steigt aber die Anzahl der Frühgeburten sowohl hierzulande als auch in Europa und weiteren entwickelten Ländern (Statistisches Bundesamt[1]; Alexander et al., 2003; Zeitlin et al., 2013).

Die Geburt setzt physiologischerweise nach 37 bis 40 Schwangerschaftswochen (SSW) ein, gerechnet vom ersten Tag der letzten Regelblutung. Als frühgeboren wird ein Kind definiert bei einer Geburt vor Vollendung der 37. SSW *post menstruationem*. Zur besseren Vergleichbarkeit von internationalen Studien sowie zur adäquaten Risiko- und Prognoseabschätzung wird die Gruppe der Frühgeborenen weiter unterteilt.

Legt man das Gestationsalter zugrunde, werden die Kinder entweder als frühgeboren (<37 SSW), als sehr frühgeboren (<32 SSW) oder als extrem frühgeboren (<28 SSW) eingeteilt. Eine weitere sehr häufig verwendete Einteilung richtet sich nach dem Geburtsgewicht der Kinder. Bei einem Geburtsgewicht von unter 2500g handelt es sich um ein untergewichtiges (*low birth weight*, LBW), bei weniger als 1500g um ein sehr untergewichtiges (*very low birth weight*, VLBW) und unter 1000g um ein extrem untergewichtiges Frühgeborenes (*extremely low birth weight*, ELBW). Die vorliegende Untersuchung wurde an einer großen bundesweiten Kohorte von VLBW-Frühgeborenen durchgeführt.

Durch technologischen Fortschritt, das wachsende Wissen um perinatale Komplikationen und konsekutive Verbesserungen in der neonatologischen Intensivmedizin sowie in der Betreuung von Risikoschwangerschaften konnte in den vergangenen Jahren für diese Kinder schon viel erreicht werden. Die Rate überlebender Frühgeborener steigt in den entwickelten Ländern kontinuierlich an (Zeitlin et al., 2013). Während vor 20 Jahren nur etwa 70% der VLBW-Frühgeborenen überlebten, können heutzutage 95% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 - 1500g und 80% der mit weniger als 1000g Geborenen überleben (Maier, 2006; Jandek und Agostini, 2012). Die Grenze der Überlebensfähigkeit hat sich in immer frühere Schwangerschaftswochen verschoben, so dass sie heute unter optimalen Bedingungen bei 22 vollendeten SSW (Maier, 2006) bzw. 400g Geburtsgewicht liegt (Jandek und Agostini, 2012).

1.1 Einflüsse auf die gesundheitliche Entwicklung Frühgeborener

Mit dem Wissen um diese Entwicklungen wird die Notwendigkeit für Studien deutlich, welche die Risiken für perinatale Komplikationen beleuchten sowie deren Einfluss auf die Mortalität und auf

das weitere Leben, einschließlich der körperlichen und seelischen Gesundheit, der überlebenden Kinder untersuchen.

Gerade bezüglich der chirurgischen Versorgung bei Frühgeborenen und deren Folgen tun sich hier Lücken auf. Bisher wurden nur wenige Studien speziell zu Operationen an Frühgeborenen veröffentlicht und bei den Verfügbaren handelt es sich um Untersuchungen an kleinen Studienpopulationen, die aufgrund dessen nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Es fehlt an repräsentativen Angaben zur Häufigkeit operativer Eingriffe, die über die oft durchgeführten OPs bei gastrointestinalen Perforationen oder persistierendem Ductus arteriosus hinaus gehen. Beispielsweise Zahlen zu operativen Therapien bei typischen Komplikationen wie dem posthämorrhagischen Hydrozephalus oder der Frühgeborenenretinopathie, Daten zu invasiven Maßnahmen bei kritischen Verläufen wie Anlage von Gefäßzugängen oder Tracheostomata.

Ebenso interessant wie noch unvollständig erforscht sind die klinischen oder genetischen Faktoren, die die Entwicklung einer chirurgisch zu behandelnden Erkrankung beeinflussen. Zwar wurden bereits Risikofaktoren für die häufigen neonatalen Komplikationen ermittelt, die Daten sind jedoch häufig inkongruent. Einflussfaktoren für seltener durchgeführte Operationen wie Pyloromyotomien, Tracheotomien oder die Anlage eines Rickham-Reservoirs zur Hydrozephalustherapie wurden bisher in nur wenigen Studien beschrieben. Die Kenntnis solcher Risikofaktoren ist jedoch essenziell, denn sie geben zum einen Hinweise auf zugrunde liegenden Pathomechanismen und bieten somit die Basis für weitergehende Erforschung. Zum anderen ermöglichen sie in der Praxis Risiken zu erkennen und auf Komplikationen rechtzeitig zu reagieren.

In der Bevölkerung häufige Krankheitsbilder sind oftmals multifaktorieller Genese. Oft ist nur ein Bruchteil der Einflussfaktoren bekannt, die eine Krankheitsentwicklung begünstigen. Hierzu zählen auf dem Gebiet der Neonatologie beispielsweise die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) oder auch die in dieser Arbeit untersuchte Leistenhernie. Die *Common-Disease-common-Variants-Hypothese* besagt, dass solche häufigen Erkrankungen auch durch häufige Genvarianten begünstigt bzw. hervorgerufen werden können. Im Zusammenwirken mit spezifischen Umweltfaktoren beeinflussen sie die Anfälligkeit für eine bestimmte Erkrankung (Hardy und Singleton, 2009; Grimm et al., 2012; Heid, 2012).

Die Menschen sind untereinander zu 99,9% genetisch identisch. Der interindividuelle Unterschied betrifft etwa 3 Milliarden Nukleotide des menschlichen Genoms (Grimm et. al, 2012), sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs). 2,1 Millionen solcher SNPs treten bei über 5% der Bevölkerung auf und werden als *common variant*, also als häufige Genvariante, eingestuft. In genomweiten Assoziationsanalysen werden, entsprechend der oben erwähnten Hypothese, über das gesamte Genom verteilte, häufige SNPs auf ihre Assoziation zu häufigen Erkrankungen hin untersucht.

Je näher die Polymorphismen im Genom beieinander liegen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie gekoppelt vererbt werden. Dieses Prinzip beschreibt der Begriff Kopplungs-

ungleichgewicht. Die blockweise vererbten SNPs werden als Haplotypen bezeichnet und wurden in dem internationalen *HapMapProject* erfasst und kartiert. Dadurch ist es möglich geworden nur einen sogenannten *tagSNP* aus dem jeweiligen Haplotypen-Block zu genotypisieren und die anderen dabei mitzuerfassen. Dieser *tagSNP* ist dabei derjenige SNP, der am meisten mit den benachbarten SNPs korreliert. Auf diese Weise konnte die in einer genomweiten Analyse benötigte Anzahl zu untersuchender SNPs auf ca. eine Million reduziert werden. Mittels Chiparrays ist es seit 2003 möglich in nur einem Experiment mehr als 500.000 SNPs eines Genoms parallel zu genotypisieren. Dank des technologischen Fortschritts waren so alle Voraussetzungen gegeben, um in genomweiten Assoziationsanalysen Genvarianten aufzudecken, die zur Entwicklung von Erkrankungen beitragen, die einen großen Anteil der Bevölkerung betreffen. Bis September 2015 konnten bereits 15396 SNPs mit häufigen Erkrankungen bzw. mit dem Ansprechen auf medikamentöse Therapien assoziiert werden (Hindorff et al., 2015).

Die Arbeitsgruppe um Bandhari konnte bereits in mehreren Studien an frühgeborenen Zwillingen zeigen, dass die Anfälligkeit für die häufigen neonatalen Krankheitsbilder BPD, nekrotisierende Enterokolitis, ROP und intraventrikuläre Hämorrhagie vererbbar ist (Bhandari et al., 2006; Bizarro et al., 2006). Trotzdem wurden auf dem Gebiet der Neonatologie bisher nur sehr wenige genomweite Assoziationsstudien publiziert. Neben zwei Studien zur BPD bei Frühgeborenen (Hadchouel et al., 2011; Wang et al., 2013) ist die in dieser Arbeit beschriebene GWAS zur Leistenhernie bei VLBW-Frühgeborenen die Erste zu diesem Thema und eine der Wenigen in diesem Bereich.

1.2 Der Verlauf nach Frühgeburt

Weiterhin wurde bisher nur vereinzelt untersucht, wie chirurgische Eingriffe die Mortalität der Frühgeborenen beeinflussen. Mit Ausnahme der viel beschriebenen Sterblichkeit nach gastrointestinaler Perforation unter Betrachtung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, liegen bisher nur wenige Publikationen zu diesem Thema vor.

Mit der steigenden Anzahl überlebender Frühgeborener wächst auch das Interesse daran, wie sich diese Kinder in ihrem weiteren Leben entwickeln und welche gesundheitlichen Folgen sie aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit begleiten. Ausdruck dessen ist auch die seit 2006 in Deutschland vorgeschriebene entwicklungsneurologische Untersuchung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g im korrigierten Alter von 2 Jahren. Diese dient nicht nur der Qualitätssicherung der perinatalen Versorgung, sondern auch der deutschlandweiten Erfassung des Outcomes. Sie bietet den Kindern und ihren Familien die Chance der Früherkennung möglicher Entwicklungsstörungen, welche ein zeitnahes Angebot von Frühförderungsmaßnahmen ermöglicht.

Frühgeborene zeigen häufiger Wachstumsstörungen sowie eine höhere Rate an Behinderungen. Mit sinkendem Geburtsgewicht steigt die Rate an Zerebralparesen, Hydrozephalus, Mikrozephalie, Krampfanfällen sowie Taubheit und Blindheit. Zu seiner Einschulung leidet etwa jedes zehnte ehemalige VLBW-Frühgeborene an einer solchen schweren Behinderung (Maier, 2006). Auch

zeigen sie häufiger gesundheitliche Beeinträchtigungen, die stationäre Behandlungen oder Operationen erfordern (Hack et al., 1993). Im Rahmen der Prematurität verursachte, minimale Hirnläsionen stehen im Verdacht das höhere Risiko für Auffälligkeiten im Sozialverhalten, für Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität bei ehemaligen Frühgeborenen zu verursachen. Besonders unreif Geborene sind hiervon am stärksten betroffen (Hack et al., 1995). Bei jedem fünften Frühgeborenen unter 750g Geburtsgewicht wurden kognitive Defizite beschrieben (Hack et al., 1996). Auch Schulprobleme und Lernbehinderungen treten gehäuft auf (Hack et al., 1995; McNicholas et al., 2014).

Die Frühgeburtlichkeit kann sich bis in das Erwachsenenalter auswirken. Im Alter von 10-20 Jahren zeigen ehemalige Frühgeborene häufiger eine unterdurchschnittliche Körpergröße, neuro-sensorische Behinderungen und einen geringeren Intelligenzquotienten (Hack et al., 2002; McNicholas et al., 2014). Einer amerikanischen Studie zufolge schließen sie seltener die *high school* und unter Männern seltener ein Hochschulstudium ab (Hack et al., 2002). Bei besonders unreif Geborenen, bei fetaler Wachstumsretardierung oder sehr niedrigem Geburtsgewicht kann eine Dysregulation der Hypophysen-Nebennieren-Achse bis ins Erwachsenenalter persistieren und zu verminderter Glukosetoleranz, koronarer Herzkrankheit, Diabetes melitus, arterieller Hypertonie und Schlaganfall prädisponieren (Maier, 2006).

Wie sich die systemische Entzündungsreaktion infolge operativer Eingriffe sowie eine frühe Anästhetika-Exposition auf die Frühgeborenen und auf deren Entwicklung auswirken, ist noch weitestgehend unbekannt und wird erst seit wenigen Jahren zunehmend erforscht. Das Outcome nach chirurgisch therapierter NEC war bereits mehrfach Gegenstand der Forschung. Zu den Folgen kleinerer chirurgischer Eingriffe an Frühgeborenen, z.B. Folgen einer inguinalen Herniotomie, fehlt es bisher an prospektiven Studien mit ausreichend großer Fallzahl.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht die chirurgische Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g während des ersten, sich unmittelbar an die Geburt anschließenden Krankenhausaufenthalts.

Hierbei sollen anhand einer großen bundesweiten Kohorte repräsentative Häufigkeiten für operative Eingriffe an VLBW-Frühgeborenen ermittelt werden.

Des Weiteren sollen Faktoren identifiziert werden, die das Risiko der Entwicklung einer operationspflichtigen Erkrankung beeinflussen. Insbesondere sollen Risikofaktoren für die inguinale Herniotomie, für abdominelle Operationen sowie für die Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) aufgedeckt werden.

Dies schließt auch die Untersuchung genetischer Risikofaktoren ein. Mithilfe einer genomweiten Assoziationsstudie sollen Einzelnukleotid-Polymorphismen identifiziert werden, welche die Entwicklung einer operationsbedürftigen Leistenhernie begünstigen.

Weiterhin wird das Outcome nach operativen Eingriffen ausgewertet. Zum einen soll hierfür die stationäre Mortalität, also das Versterben innerhalb des postnatalen Krankenhausaufenthalts, infolge einer Operation untersucht werden. Zum anderen sollen die langfristigen Auswirkungen einer inguinalen Herniotomie auf das Wachstum sowie auf die kognitive und motorische Langzeitentwicklung während der ersten beiden Lebensjahre analysiert werden.

2 Patienten, Material und Methode

2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit bearbeitet und analysiert Datenmaterial, das im Rahmen des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks (*German Neonatal Network*, GNN) zwischen 2009 und 2012 erhoben wurde. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die deutschlandweit sehr kleine Frühgeborene aus 46 teilnehmenden neonatologischen Zentren einschließt und während der ersten 6 Lebensjahre hinsichtlich ihrer körperlichen und kognitiven Entwicklung beobachtet. Einschlusskriterien sind die Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (≤ 36+6 p.m.) sowie ein Geburtsgewicht unter 1500g. Von der Studie ausgeschlossen werden Kinder, die aus einer anderen Kinderklinik in ein Studienzentrum verlegt wurden. Ausgeschlossen aus dieser Arbeit wurden zusätzlich Kinder, die nach dem 31.12.2012 geboren wurden, da zum Zeitpunkt der Auswertung bei diesen Daten das Monitoring noch nicht abgeschlossen war.

2.2 Studiendurchführung

2.2.1 Allgemeine Vorgehensweise

Mit dem Deutschen Frühgeborenen Netzwerk kooperierten bis Ende 2012 46 neonatologische Abteilungen (s. Anhang 7.1). Nur in Ausnahmefällen handelte es sich hierbei um Kliniken, in denen weniger als 40 VLBW-Frühgeborene im Jahr betreut werden. Die Studienzentrale ist die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Lübeck.

Sollte ein Kind in die Studie eingeschlossen werden, wurden zunächst dessen Eltern über die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Bei Zustimmung und Unterschrift des Einverständnisbogens (s. Anhang 7.2) wurden von Mutter und Kind je 2 Mundschleimhautabstriche genommen sowie der Datenerhebungsbogen 1 (s. Anhang 7.3) mit den Basisdaten zum Kind, zur Mutter sowie Angaben zur antenalen Therapie und zur Geburt ausgefüllt und an die Studienzentrale versandt. Von den teilnehmenden Frühgeborenen wurde außerdem unmittelbar nach der Geburt ein Stück Nabelschnur entnommen und bei -20°C eingefroren.

Die Datenerhebungsbögen 2 und 3 (s. Anhang 7.3) wurden bei Entlassung, Versterben oder Verlegung des Kindes in eine andere Klinik vom behandelnden Arzt ausgefüllt. Diese dokumentierten alle Therapien während des stationären Aufenthalts, einschließlich durchgeführter operativer Eingriffe.

Im Falle einer Verlegung wurden nach Entlassung oder Versterben des Patienten die Therapiemaßnahmen in der Verlegungsklinik durch den nachfolgend behandelnden Arzt im Datenerhebungsbogen 4 (s. Anhang 7.3) dokumentiert.

Seit 1. Januar 2006 verpflichtet der Gemeinsame Bundesausschuss jedes deutsche Perinatalzentrum zu einer entwicklungsneurologischen Nachuntersuchung aller im jeweiligen Zentrum entbundener VLBW-Frühgeborener. Die Nachuntersuchung soll im korrigierten Alter von 2 Jahren

und unter Verwendung der *Bayley II Scales* erfolgen. Das Verfahren soll der Qualitätssicherung in der Versorgung von Frühgeborenen dienen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005). Dieser Umstand wurde von der Studie genutzt. Auch in den teilnehmenden Zentren des Deutschen Frühgeborenennetzwerks wurden alle eingeschlossenen ehemaligen Frühgeborenen im korrigierten Alter von 2 Jahren nachuntersucht. Hierbei wurden Körperlänge, Gewicht und Kopfumfang gemessen und die kognitive und motorische Entwicklung beurteilt. Die zur entwicklungsneurologischen Beurteilung verwendeten *Bayley Scales for Infant Development II* (Deutsche Version) sind ein Instrument zur Entwicklungsdiagnostik für Kinder im Alter von 1 bis 42 Monaten mit hoher Validität und Reliabilität. Sie finden vielfach in internationalen Studien Verwendung, um das entwicklungsneurologische Langzeitoutcome nach Frühgeburt zu erheben und Defizite zu erkennen. In dieser Arbeit wird der *Mental Development Index (MDI)* verwendet, die Komponente der *Bayley Scales*, die den kognitiven Entwicklungsstand des Kindes ermittelt. Um die motorische Entwicklung des Kindes zu beurteilen, wurde die Fähigkeit zum freien Laufen überprüft. Die Daten der Nachuntersuchung wurden von den Mitarbeitern des jeweiligen Studienzentrums auf dem standardisierten Erhebungsbogen (s. Anhang 7.4) dokumentiert und an die Studienzentrale gesendet.

Die Eingabe der Daten erfolgte doppelt kontrolliert in eine Access-Datenbank durch die Studienzentrale. In jährlichen Abständen wurden die erhobenen Daten im Rahmen eines Monitorings vor Ort durch Mitarbeiter der Studienzentrale auf Ihre Korrektheit überprüft. Nach dem Monitoring wurden die vollständigen Daten und DNA-Proben pseudonymisiert.

Die Studie wurde von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Kliniken befürwortet (Ethikvotum Universität Lübeck 08-22).

2.2.2 Bearbeitung des gewonnenen Datenmaterials

Im Folgenden werden die in dieser Dissertation verwendeten Einflussfaktoren genannt, welche auf dem Datenerhebungsbogen 1 unmittelbar nach Einschluss in die Studie dokumentiert wurden:

- Geburtsdatum
- Gestationsalter und Geburtsgewicht
  hiervon abgeleitet wurde die Variable *small for gestational age* (SGA)
- Geschlecht
- Mehrlingsgeburt
- 5-Minuten-Apgar
- *inborn*
- Ursachen der Frühgeburt
- Herkunftsland der Mutter
  zusammengefasst zu einer dichotomen Variablen: deutsche oder nichtdeutsche Herkunft
- angeborene Fehlbildungen
  dokumentiert in den Kategorien: akut lebensbedrohlich, nicht lebensbedrohlich oder keine Fehlbildungen, zusammengefasst zu einer dichotomen Variablen

Operationen, die auf den Datenerhebungsbögen 3 und 4 konkret benannt werden und bei Zutreffen mit „ja“ angekreuzt werden konnten, waren:

- OP bei nekrotisierenden Enterokolitis (NEC)
- OP bei fokalen intestinalen Perforation (FIP)
- OP bei persistierender Ductus arteriosus (PDA)
- inguinale Herniotomie
- Anlage oder Revision eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt)
- Therapie einer Frühgeborenenretinopathie (ROP) mittels Laserkoagulation, Kryotherapie oder intravitrealer Gabe von Bevacizumab

Wurde bei „ja“ kein Kreuz gesetzt oder das Feld „nein“ angekreuzt, so wurde der Patient als nichtoperiert gewertet.

Weitere operative Eingriffe konnten unter „sonstiges“ als Freitext dokumentiert werden. Diese Freitexteingaben wurden sekundär in folgende Kategorien eingeordnet:

- Rückverlagerung eines Anus praeter
- OP bei Mekoniumileus oder Mekoniumpfropf-Syndrom
- OP bei Volvulus
- Pyloromyotomie
- sonstige abdominelle Operation
- OP bei Ösophagusatresie
- OP bei Gastroschisis
- OP bei Zwerchfellhernie
- OP bei Omphalozele
- Anlage eines Rickham-Reservoirs
- externe Liquordrainagen
- Laser- oder Kryotherapie eines Hämangioms
- Tracheostoma-Anlage
- operative Anlage eines Gefäßzugangs (Broviac-, Hickman-Katheter u.a.)
- sonstige nichtabdominelle Operation

Angaben im Freitext, die interventionelle Eingriffe wie Stenteinlage oder Herzkatheteruntersuchung benennen, die intravitreale Gabe von Bevacizumab zur Therapie der Frühgeborenenretinopathie sowie Punktionen, Drainagen oder Probeentnahmen wurden nicht zu den operativen Eingriffen gezählt.

Um die Genauigkeit der Daten zu steigern, wurde bei komplexen Verläufen die Krankengeschichte mithilfe der beigefügten Arztbriefe nachvollzogen und die hier angegebenen Operationen ebenfalls ausgewertet bzw. ergänzt. Mittels auf dem Erhebungsbogen angegebenen OP-Datums konnte nachvollzogen werden, ob unterschiedliche OP-Indikationen in einer Sitzung operiert wurden, oder ob nur einfach angekreuzte Operationen mehrfach durchgeführt werden mussten. Beispielsweise, wenn nach Herniotomie auf einer Seite eine Rezidivhernie auftrat oder die kontralaterale Seite in

einer zweiten Sitzung ebenfalls herniotomiert werden musste. Gleiches galt für mehrfache Revisionen eines VP-Shunts oder mehrfache Darmresektionen bei nekrotisierender Enterokolitis. Fehlte eine Datumsangabe und war diese nicht im beigefügten Arztbrief zu ermitteln, so wurde von einem einzigen Eingriff ausgegangen. Auf diese Weise konnte genauer bestimmt werden, wie häufig ein Kind in seinem ersten Krankenhausaufenthalt operiert werden musste. Eine Laser- oder Kryotherapie bei Hämangiom wurde unabhängig von der Hämangiomanzahl sowie von der Anzahl der Sitzungen als ein einzelner operativer Eingriff gewertet.

Die Variablen Körpergewicht sowie das Datum bei Beendigung des stationären Aufenthalts wurden auf dem Datenerhebungsbogen 3 oder 4 dokumentiert. Hieraus und aus Geburtsdatum bzw. Geburtsgewicht des Kindes konnte die stationäre Verweildauer bzw. die Gewichtszunahme je Tag errechnet werden.

Bei der Nachuntersuchung mit 2 Jahren wurden folgende Größen ermittelt und auf dem Dokumentationsbogen für die Nachuntersuchung (s. Anhang 7.4) notiert:

- Datum des Untersuchungstags
  Alter bei Nachuntersuchung wurde errechnet aus Geburtsdatum und Untersuchungstag
- Körpergewicht
- Körperlänge
- Kopfumfang
- *Mental Development Index* (MDI)
- Fähigkeit zum freien Laufen

Zur Beurteilung des Outcomes wurden nur die Datensätze der Patienten ausgewertet, die bis zum 25.03.2014 nachuntersucht und von denen alle relevanten Parameter vollständig erhoben wurden.

2.3 Definierte Einflussfaktoren

Diese Arbeit identifiziert Faktoren, die bei sehr kleinen Frühgeborenen Einfluss auf die Entwicklung einer operationsbedürftigen Erkrankung ausüben, sowohl im Allgemeinen als auch im Speziellen. Hierzu werden untersucht:

Geschlecht: nominal skaliert, dichotom

Geburtsgewicht und Gestationsalter: metrisch skaliert.

Small for gestational age (SGA): nominal skaliert, dichotom. Für diesen Begriff existieren in der Literatur verschiedene Definitionen. In der vorliegenden Studie ist ein Kind als *small for gestational age* eingestuft, wenn es mit einem Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile der für sein Gestationsalter (in Tagen) entsprechenden Normalverteilung geboren wurde. Hierfür werden die Normkurven für Neugeborenengewichte nach Voigt zugrunde gelegt (Voigt et al., 1996; Voigt und Briese, 2006). Das hypotrophe Wachstum kann sowohl konstitutionell bedingt sein, als auch im Rahmen einer intrauterinen Wachstumsretardierung auftreten. Letztere kann Ausdruck einer chronischen Versorgungsstörung oder einer Schädigung des für die Wachstumskontrolle verant-

wortlichen Genmaterials sein, etwa durch Toxine, Infektionen oder bei Chromosomenanomalien (Schneider und Schneider, 2006). Hiernach wird in dieser Arbeit nicht unterschieden.

Frühgeborenes aus einer Mehrlingsgeburt: nominal skaliert, dichotom. Mehrlingsschwangerschaften tragen ein bekanntes Risiko für Frühgeburt und niedriges (<2000g) bzw. sehr niedriges (<1500g) Geburtsgewicht. Mit der aktuell steigenden Anzahl an Mehrlingsgeburten in Westeuropa und den Vereinigten Staaten steigt auch das Interesse an den Auswirkungen auf das sehr kleine Frühgeborene, wenn es als Mehrling zur Welt kommt (Statistisches Bundesamt [2]; Martin et al., 2012; Zeitlin et al., 2013).

Herkunft der Mutter: nominal skaliert, dichotom. Es wird unterschieden, ob die Kindsmutter aus Deutschland stammt oder nichtdeutscher Herkunft ist.

Inborn: nominal skaliert, dichotom. Ein Kind, das in einer Klinik mit neonatologischer Intensivstation geboren wurde, wird hier als *inborn* bezeichnet. Muss nach Geburt des Kindes aufgrund von Komplikationen ein Transport in eine solche Klinik vorgenommen werden, gilt es als *outborn*.

Angeborene Fehlbildungen: nominal skaliert, dichotom.

5-Minuten-Apgar: ordinal skaliert. Mit der Geburt muss sich der Organismus des Neugeborenen auf das extrauterine Leben umstellen. Dazu gehören eigenständiges Atmen, der Kreislauf wird mit Entfaltung der Lunge und Unterbrechen des plazentaren Kreislaufs umgestellt, eine selbstständige Wärmeregulation muss einsetzen. Diese postnatale Adaptation ist bei den noch unreifen Frühgeborenen oft gestört (Obladen, 2006[2]). Hinweise auf Probleme bei der Umstellung in den ersten zehn Lebensminuten gibt der sogenannte Apgar-Score. Eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt werden Hautfarbe, Atmung, Herzaktion, Muskeltonus und die Reflexe beim Absaugen mit Punkten von null bis zwei bewertet und zu einer Gesamtpunktzahl von null bis maximal zehn addiert (nach Apgar, 1953). In dieser Studie wird nur die Punktanzahl nach den ersten fünf Lebensminuten verwendet.

Antenatale Lungenreifeinduktion: nominal skaliert, dichotom. Bei drohender Frühgeburt vor Abschluss der 34. SSW werden der Schwangeren zur Akzeleration der Lungenreifung des Feten 12mg Betamethason i.m. und nach 24 Stunden nochmals 12 mg appliziert (oder eine vergleichbare Dosis Dexamethason). Diese Variable wurde auch bei nicht abgeschlossener Gabe positiv gewertet.

Geburtsursachen: nominal skaliert, dichotom. Als Ursachen der Frühgeburt werden einzeln erfasst: unhemmbare Wehen, Amnioninfektionssyndrom, HELLP-Syndrom, pathologisches CTG, pathologischer Doppler bzw. intrauterine Wachstumsretardierung sowie Plazentalösung.

Gewichtszunahme im stationären Verlauf: metrisch skaliert.

2.4 Definierte Endpunkte

Die verwendeten Endpunkte wurden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Die bei Beendigung des postnatalen stationären Aufenthalts ermittelten Endpunkte werden im Folgenden näher beschrieben.

Operiert: nominal skaliert, dichotom. Die Variable ist positiv, wenn der Patient im stationären Verlauf wegen mindestens einer der unten genannten Indikationen operiert wurde.

Operationshäufigkeit pro Kind: metrisch skaliert. Beschreibt, wie viele operative Eingriffe am Patienten während des ersten postnatalen Krankenhausaufenthalts vorgenommen wurden.

Abdominelle Operation: nominal skaliert, dichotom. Dies ist eine aus folgenden Kategorien zusammengefasste Variable: Operation bei NEC, bei FIP, bei Mekoniumileus, bei Volvulus sowie AP-Rückverlagerung und sonstige abdominelle Operation.

Operation bei nekrotisierender Enterokolitis: nominal skaliert, dichotom. Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine fulminant verlaufende Entzündungsreaktion des unreifen Darms mit Nekrotisierung der Darmwand bis hin zur Perforation. Zu 90% sind davon Frühgeborene betroffen, insbesondere diejenigen mit einem Gestationsalter von <28 SSW (Barthlen, 2006). Sie ist mit einer hohen Letalität von 30 bis 50% (Barthlen, 2006; Tan et al., 2010; Sawicka et al., 2011) und bei Überleben mit einem erhöhten Risiko für entwicklungsneurologische Störungen vergesellschaftet (Rees et al., 2007; Neubauer et al., 2008), vor allem bei den operierten Kindern (Hintz et al., 2005; Schulzke et al., 2007). Therapeutisch existieren verschiedene Ansätze. Je nach klinischem Bild kann ein konservativer Behandlungsversuch mit Nahrungskarenz, einer Dreifachkombination Antibiotika und Kreislaufstabilisierung unternommen werden. 25 % der Kinder mit NEC müssen jedoch operiert werden (Barthlen, 2006). Hierbei wird laparotomiert, nekrotische Darmanteile werden reseziert und der Darm entweder primär anastomosiert oder via Enterostoma ausgeleitet. Alternativ zur Operation kann eine Drainage der Peritonealhöhle angelegt werden. Risiko und Nutzen der verschiedenen Therapieansätze werden kontrovers diskutiert.

Operation bei fokaler intestinaler Perforation: nominal skaliert, dichotom. Bei der fokalen intestinalen Perforation (FIP) bzw. singulären intestinalen Perforation (SIP) zeigt sich an nur einer Stelle des Darms eine Perforation ohne entzündliche oder nekrotische Veränderungen (Barthlen, 2006). Sie betrifft extrem frühgeborene (Gordon, 2009) und bei Geburt stark untergewichtige Säuglinge (Barthlen, 2006). Der Patient wird laparotomiert und die Perforationsstelle übernäht.

Rückverlagerung eines Anus praeternaturalis (AP): nominal skaliert, dichotom. Die primäre Ursache für die Darmausleitung ist hierbei unwesentlich.

Operation bei Mekoniumileus oder Mekoniumpfropf-Syndrom: nominal skaliert, dichotom. Gesunde Neugeborene scheiden das Mekonium am zweiten oder dritten Lebenstag aus. Bei Frühgeborenen ist eine verzögerte Mekoniumausscheidung oft bedingt durch die noch schwache Peristaltik des unreifen Darms. Durch die verlängerte Passagezeit des Mekoniums, kommt es zur

vermehrten Flüssigkeitsreabsorption im Darm. Hierdurch wird das Mekonium so sehr eingedickt, dass es nicht mehr ausgeschieden werden kann. Weitere Gründe für solch ein zähes Mekonium können aber auch eine Mukoviszidose oder unzureichende Flüssigkeitszufuhr sein. Es können auch Passagehindernisse vorliegen, wie bei einem Morbus Hirschsprung, oder humorale Faktoren mitwirken, wie eine Hypothyreose oder maternaler Diabetes. Klinisch kommt es zum Bild eines Okklusionsileus. Konservative Therapieansätze beinhalten Einläufe mit Acetylcystein, Glyzerin oder Kochsalzlösung bzw. Acetylcystein per Magensonde. Bei Misslingen sowie bei Komplikationen, wie Perforation oder Peritonitis, besteht die Indikation zur Laparotomie mit Eröffnung des betroffenen Darmabschnitts und Ausräumung des eingedickten Mekoniums (Garza-Cox et al., 2004; Barthlen, 2006).

Operation bei Volvulus: nominal skaliert, dichotom. Der Volvulus ist eine weitere Differentialdiagnose bei akutem Abdomen des Neugeborenen. Hierbei handelt es sich um die Verdrehung des Mesenteriums um die eigene Achse, wobei die Durchblutung des Darms sistiert und der Darm ischämisch wird. Therapeutisch sollte hier unverzüglich eine Notfalllaparotomie erfolgen mit Detorquierung des Darms, Wiederherstellung der Durchblutung und zurückhaltender Resektion von ischämischem Darm (Barthlen, 2006).

Pyloromyotomie: nominal skaliert, dichotom. Bei der idiopathischen hypertrophen Pylorusstenose handelt es sich um eine postnatal entstehende Hypertrophie der zirkulären Muskulatur des Pylorus (Muntau, 2009[1]). Bei Frühgeborenen präsentiert sich dieses Krankheitsbild deutlich später im postnatalen Verlauf als bei Reifgeborenen (Wilson, 1960; Gotley et al., 2009). Therapie der Wahl ist die Pyloromyotomie nach Weber-Ramstedt. Pylorusstenosen, die sich erst nach Entlassung des Frühgeborenen präsentierten, werden in dieser Arbeit nicht erfasst.

Sonstige abdominelle Operation: nominal skaliert, dichotom. In diese Kategorie wurden alle Operationen zusammengefasst, die intraoperativ eine Eröffnung der Peritonealhöhle beinhalteten und nicht in eine der vorher genannten Kategorien eingeordnet werden konnten, z.B. Operationen bei Darmatresien, Bridenileus oder eine Fundoplikatio nach Nissen.

Inguinale Herniotomie: nominal skaliert, dichotom. Bei der inguinalen Hernie des Neugeborenen handelt es sich fast ausschließlich um indirekte Leistenhernien. Die Geburt in einem Zeitraum, in dem die inguinale Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist, im Zusammenwirken mit weiteren Einflussfaktoren, führt zu einer erhöhten Inzidenz der Leistenhernien bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen (Boocock und Todd, 1985; Peevy et al., 1986; Powell et al., 1986; Barthlen, 2006; Burgmeier et al., 2014). Wegen der Gefahr einer Inkarzeration steht mit Diagnosestellung einer Leistenhernie auch die Indikation zur Operation (Fette und Höllwarth, 2001; Misra, 2001; Barthlen, 2006). Über den Zeitpunkt der Herniotomie besteht in Fachkreisen jedoch noch Uneinigkeit. In dieser Arbeit werden alle Herniotomien erfasst, die innerhalb des postnatalen Krankenhausaufenthalts durchgeführt wurden.

Korrekturoperation bei Ösophagusatresie: nominal skaliert, dichotom. Die Ösophagusatresie ist eine Fehlbildung des Ösophagus. Der Ösophagus ist hierbei nicht durchgängig, sondern besteht aus einem oberen und einem unteren Blindsack, welche unterschiedlich weit voneinander entfernt und durch eine Fistel mit der Trachea verbunden sein können. In etwa der Hälfte der Fälle geht sie mit assoziierten Fehlbildungen, meist kardiovaskulärer, anorektaler oder urogenitaler Art, einher. Jedes zehnte Kind zeigt neben der Ösophagusatresie Fehlbildungen der sogenannten VACTERL-Assoziation (Chittmittrapap, 1989). Aufgrund der Atresie kann der Fetus schon intrauterin kein Fruchtwasser schlucken, was die Entwicklung eines Polyhydramnion begünstigt und konsekutiv eine Frühgeburt auslösen kann. Postnatal bis zur Rekonstruktion wird der Speichel mithilfe einer Schlürfsonde abgesaugt. Via Thorakotomie oder minimalinvasiv wird dann die eventuell vorhandene Fistel ligiert und der Ösophagus rekonstruiert (Barthlen, 2006; Dingemann und Ure, 2013).

Korrekturoperation bei Zwerchfellhernie: nominal skaliert, dichotom. Bei der Zwerchfellhernie kommt es entweder durch eine Lücke im Zwerchfell oder durch eine Aussackung des Zwerchfells zum Prolaps intraabdominaler Organe in die Pleurahöhle. Hiermit ist häufig eine Lungenhypoplasie auf der betroffenen Seite assoziiert. Die Reposition der Organe und der Verschluss des Zwerchfells erfolgt erst mit einiger Latenz zur Geburt, nachdem sich das Kind kardial und respiratorisch stabilisiert hat (Barthlen, 2006).

Korrekturoperation bei Omphalozele: nominal skaliert, dichotom. Die Omphalozele ist eine angeborene Fehlbildung der Bauchwand. Der in der fetalen Entwicklung physiologische Nabelbruch bildet sich hierbei nicht vollständig zurück, sodass Bauchorgane in der Nabelschnur verbleiben, umgeben von Wharton'scher Sulze und Amnionepithel und somit geschützt vor dem Fruchtwasser. Der Darm liegt dabei in Nonrotation. Postnatal wird die Omphalozele steril abgedeckt. Dann wird intraoperativ der Omphalozelensack eröffnet, die Bauchorgane in die Bauchhöhle reponiert und die Bauchdecke primär oder sekundär verschlossen. Ein abdominelles Kompartmentsyndrom sollte dabei vermieden werden (Barthlen, 2006).

Korrekturoperation bei Gastroschisis: nominal skaliert, dichotom. Durch den Bauchwanddefekt rechts vom Nabel prolabieren Darm und eventuell parenchymatöse Organe ungeschützt nach außen. Durch den Kontakt mit dem Fruchtwasser ist der Darm oft chronisch entzündlich verändert. Die Gefahr einer Strangulation ist groß, sowohl intrauterin bei Verkleinerung des Defekts durch Wachstum nach 34 SSW, als auch postnatal durch Luftfüllung des Darms. Daher wird die Schwangerschaft nach etwa 34 SSW per Sectio beendet und der Defekt sofort nach Geburt kinderchirurgisch versorgt. Intraoperativ werden die Bauchorgane reponiert und der Bauchwanddefekt verschlossen. Der Verschluss erfolgt entweder primär oder sekundär nach Dehnung der Bauchdecke bei steriler Deckung des Defekts mittels Schusterplastik oder Silo-Versorgung (Barthlen, 2006).

Operativer Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA): nominal skaliert, dichotom. Mithilfe des Ductus arteriosus, der Verbindung zwischen Aorta und A. pulmonalis, wird im fetalen Kreislauf die noch nicht belüftete Lunge umgangen. Mit der Geburt und dem ersten Atemzug steigt der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut und dadurch der Gefäßwiderstand im Systemkreislauf. Der pulmonale Gefäßwiderstand sinkt. Es kommt zur Flussumkehr im Ductus arteriosus, wodurch sauerstoffreiches Blut durch den Ductus fließt. Dies triggert physiologischerweise in den ersten Lebensstunden den Verschluss des Ductus. Bleibt dieser Verschluss aus, z.B. aufgrund von Geburtsasphyxie oder Unreife der glatten Gefäßmuskulatur, entsteht ein Links-Rechts-Shunt. Wegen dieses Shunts kommt es durch Rezirkulation des Blutes zu einer vermehrten Lungendurchblutung, die Atemarbeit und Gasaustausch beeinträchtigen kann, zu vermehrter Herzarbeit, die zu Symptomen einer Herzinsuffizienz führen kann, sowie zu einer verminderten Durchblutung des Systemkreislaufs. Mit der durch den PDA verursachten Minderperfusion wird die Entstehung einer periventrikulären Leukomalazie, einer NEC sowie einer Niereninsuffizienz begünstigt. Es gibt bisher keine einheitliche evidenzbasierte Definition, ab wann ein PDA bei Frühgeborenen therapiebedürftig ist. Für den Verschluss des PDA stehen die medikamentöse Therapie durch Hemmung der Prostaglandinsynthese mittels Indometacin oder Ibuprofen zur Verfügung sowie der operative Verschluss mittels Clip oder Ligatur (Stiller, 2006; Bührer, 2013).

Laserkoagulation oder Kryotherapie bei Frühgeborenenretinopathie: nominal skaliert, dichotom. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g sind im besonderen Maße gefährdet eine *Retinopathia prematurorum* (ROP) zu entwickeln. Die Geburt zu einer Zeit, in der die Vaskularisation der Retina noch nicht abgeschlossen ist und eine postnatale Hyperoxie führen zunächst zur Vasoobliteration der schon vorhandenen Retinagefäße. Im Zuge der lokal resultierenden Hypoxie, kommt es anschließend zum ungerichteten Aussprossen von neuen, fragilen Retinagefäßen.

Bei der Retinopathie finden sich fundoskopisch avaskuläre Netzhaut, Neovaskularisationen, Netzhautblutungen, Vernarbungen und Netzhautablösung mit oder ohne Makulabeteiligung, die bis zur Erblindung führen kann. Die ROP wird in 5 Stadien unterteilt. Eine Retinopathie im Stadium 1 oder 2, bei der es noch nicht zu fibrovaskulären Proliferationen, die über die Retina hinausgehen, gekommen ist, bildet sich selbstständig zurück. Auch eine ROP in Zone III der Retina, dem peripher gelegenen konzentrischen Bereich, bedarf in der Regel keiner Therapie.

Bei Auftreten extraretinaler Proliferationen (ab Stadium 3) in den Zonen I und II, also im zentralen Bereich der Retina, sind die Veränderungen jedoch therapiebedürftig. Laut der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands sowie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin von 2008 ist die Laserkoagulation Therapie der Wahl. Bei Verlauf der Vaskularisationsgrenze in Zone II wird ab Stadium 3 mit *plus disease* laserkoaguliert. Verläuft die Vaskularisationsgrenze in Zone I wird ab Stadium 3 ohne *plus disease* oder bei *plus disease* unabhängig vom Stadium laserkoaguliert. Eine vermehrte posteriore venöse Gefäßschlängelung und arterielle Dilatation wird hierbei als *plus*

disease bezeichnet. Eine Kryotherapie ist nur dann indiziert, wenn ein Laserverfahren nicht möglich ist, da hierbei die gesamte avaskuläre Netzhaut zerstört wird. Ab Stadium 4, also bei partieller oder vollständiger Netzhautablösung, sollte eine Therapieentscheidung individuell getroffen werden. Eventuell werden hierbei auch netzhautchirurgische Eingriffe notwendig (Obladen, 2006[3]; Jandek und Agostini, 2012).

Eine Alternative zur operativen Therapie bietet die intravitreale Gabe von Bevacizumab, ein gegen VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) gerichteter Antikörper. Damit wird in die Pathogenese der ROP eingegriffen, in der VEGF eine zentrale Rolle spielt (Mintz-Hittner et al., 2011). Diese Behandlung wird in vorliegender Arbeit nicht zu den Operationen gezählt.

Anlage oder Revision eines ventrikuloperitonealen bzw. -atrialen Shunts: nominal skaliert, dichotom. Die bei Frühgeborenen vor der 32. SSW noch vorhandene Germinalmatrix ist eine Nervenzellschicht im sich entwickelnden Gehirn mit sehr großen und vulnerablen Gefäßen, die beispielsweise bei Blutdruckschwankungen oder Hypoxie leicht rupturieren und somit zu einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) führen können (Muntau, 2009[2]). Posthämorrhagisch bildet sich bei fast der Hälfte der betroffenen Patienten ein Hydrozephalus aus (Obladen[4], 2006). Bei Progredienz des Hydrozephalus kann ein ventrikuloperitonealer bzw. -atrialer Shunt angelegt werden, der bei Überdruck den Liquor aus dem Ventrikelsystem in die Peritonealhöhle bzw. in den rechten Vorhof leitet. Auch VP-Shunt-Anlagen aus anderen Gründen sowie dessen Revisionen werden unter dieser Kategorie erfasst.

Anlage eines Rickham-Reservoirs: nominal skaliert, dichotom. Wiegt das Kind mit Hydrozephalus noch weniger als 1500 g oder ist der Eiweißgehalt des Liquors noch zu hoch, besteht eine Kontraindikation für die VP-Shunt-Anlage (Shooman et al., 2009). Alternativ kann ein subkutanes Reservoir angelegt werden, welches mit den Seitenventrikeln verbunden ist. Von außen kann dann durch intermittierende Punktionen dieses sogenannten Omaya- bzw. Rickham-Reservoirs, Liquor abgeleitet werden.

Externe Liquordrainagen: nominal skaliert, dichotom. Dies ist in weiteres Verfahren zur Entlastung des erhöhten intrakraniellen Drucks bei Hydrozephalus. Hierbei wird das dilatierte Vorderhorn eines Seitenventrikels punktiert und der Liquor mittels subkutan getunneltem Katheter drainiert.

Laser- oder Kryotherapie eines Hämangioms: nominal skaliert, dichotom. Hämangiome sind gutartige Gefäßtumoren, die bei VLBW-Frühgeborenen mit einer Inzidenz von 15% auftreten und bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen zu 22-30% auftreten (Höger, 2012). Sie entstehen typischerweise in den ersten 6 Lebenswochen, wachsen maximal bis zum 6. Lebensmonat und bilden sich dann spontan bis zum Alter von 10 bis 12 Jahren zurück. Therapeutisch besteht die Möglichkeit die spontane Rückbildung abzuwarten. Bei paratrachealen Hämangiomen mit dem Risiko der Atemwegsverlegung oder bei augennahen Hämangiomen, die bei Belassen zu einer Deprivationsamblyopie führen können, oder bei anderweitig funktionell oder auch kosmetisch

beeinträchtigenden Hämangiomen kann jedoch ein Eingriff indiziert sein. Operative Therapieansätze sind die Kryotherapie, bei der ein auf -196°C gekühlter Behandlungsstempel für wenige Sekunden auf das Hämangiom gedrückt wird, oder die Lasertherapie mittels Farbstoff- oder Neodym-YAG-Laser. Die Verfahren werden je nach Größe des Hämangioms und benötigter Eindringtiefe variiert. Auch die operative Entfernung stellt weiterhin eine Therapiemöglichkeit dar (Grantzow, 2013[1]).

Tracheostoma-Anlage: nominal skaliert, dichotom. Frühgeborene mit angeborener Obstruktion des Kehlkopfs oder mit absehbarer Langzeitbeatmung werden mit einem Tracheostoma versorgt. Hierzu wird die Trachea zwischen der zweiten und vierten Trachealspange eröffnet und eine mukokutane Verbindung geschaffen (Barthlen, 2006; Grantzow, 2013[2]).

Operative Anlage eines Gefäßzugangs (Broviac-, Hickman-Katheter u.a.): nominal skaliert, dichotom. Ein Hickman- oder Broviac-Katheter ist ein zentralvenöser Langzeitkatheter, der typischerweise in die *V. jugularis interna* oder *externa* oder in die *V. subclavia* implantiert wird. Er wird zum Schutz vor Infektionen mehrere Zentimeter subkutan getunnelt und mit mindestens einer subkutan gelegenen Muffe vor Dislokation geschützt. Die Katheterspitze liegt im Übergang zwischen *V. cava superior* und rechtem Atrium (Koletzko und Koletzko, 2013).

Sonstige nichtabdominelle Operation: nominal skaliert, dichotom. In diese Kategorie wurden alle Operationen zusammengefasst, die intraoperativ nicht die Eröffnung der Peritonealhöhle beinhalteten und nicht in eine der vorher genannten Kategorien eingeordnet werden konnten. Hierbei handelte es sich zum Beispiel um eine Orchidopexie oder die Korrektur eines angeborenen Herzfehlers.

Stationäre Verweildauer: metrisch skaliert. Gibt die Dauer des sich an die Geburt anschließenden, stationären Aufenthalts an. Dieser kann durch Entlassung oder Versterben beendet worden sein.

Stationäres Versterben: nominal skaliert, dichotom.

Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Entlassung: metrisch skaliert.

Bei der Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 2 Jahren wurden die folgenden Outcome-parameter erhoben.

Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang: metrisch skaliert.

Mental Development Index (MDI): metrisch skaliert. Hierbei handelt es sich um die kognitive Komponente der *Bayley Scales of Infant Development* (s. 2.2.1). Die im Test erreichte Punktzahl wird in den *MDI-Score* überführt, der auf einer Normalverteilung mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 beruht. Anhand des so ermittelten Scores kann der Entwicklungsstand des Kindes mit dem einer Population im gleichen Alter verglichen werden. In der Literatur wird unter ehemaligen Frühgeborenen ein *MDI-Score* <70, also über zwei Standard-abweichungen unter dem Mittel, als mentale Retardierung eingestuft (Castro et al., 2004; Hintz et al., 2005; Hintz et al., 2006).

Freies Laufen: nominal skaliert, dichotom. Gibt an, ob der Patient zum Zeitpunkt der Unter-suchung ohne fremde Unterstützung laufen kann.

2.5 Statistische Auswertung

Zur computergestützten statistischen Auswertung des Datenmaterials wurde die Software SPSS (Version 20.0.0) verwendet.

Die metrisch skalierten Variablen wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, Körpermaße bei Entlassung oder Gewichtszunahme wurden durch den Median und die Interquartilendifferenz beschrieben. Zur Deskription der Operationshäufigkeit je Kind und zum Literaturvergleich von Gestationsalter und Geburtsgewicht wurden Mittelwert und Standardabweichung genutzt.

Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zweier Gruppen für metrisch skalierte Variablen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für den Vergleich zweier Stichproben aus nominal skalierten Variablen wurde der Chi^2-Test oder der exakte Test nach Fisher angewendet.

Zur Beschreibung des quantitativen Einflusses der Variablen Gestationsalter, Geburtsgewicht, Mehrlingsgeburt, SGA, Geschlecht, Herkunft der Mutter auf die Notwendigkeit eines operativen Eingriffs im Verlauf wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt.

Zur Prüfung des Einflusses einer isolierten inguinalen Herniotomie auf die Entwicklung eines Kindes wurden die Daten zunächst für Geburtsgewicht und Geschlecht gepaart. Erst dann wurden die gepaarten Gruppen mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher sowie des Mann-Whitney-U-Tests auf ihre Signifikanz geprüft.

Signifikanztestungen wurden immer zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0{,}05$ festgelegt.

2.6 Genomweite Assoziationsstudie

Bei Einschluss in die Studie wurden von jedem Patienten 2 Mundschleimhautabstriche, eine Nabelschnurprobe sowie von dessen Mutter ebenfalls 2 Mundschleimhautabstriche genommen. Die DNA der Frühgeborenen wurde vorzugsweise aus der tiefgefrorenen Nabelschnurprobe isoliert. In Fällen, für die keine solche Nabelschnurprobe vorlag, wurde die DNA aus einem der Mundschleimhautabstriche isoliert. Mittels des *DNA-Microarrays* Axiom® (CEU) von Affymetrix wurde das gesamte Genom des jeweiligen Frühgeborenen auf häufige Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) untersucht. Auf dem Chip wurden hierbei 500.000 Oligonukleotide, die den jeweils untersuchten SNP enthielten, mit der Patienten-DNA hybridisiert und wenn komplementär maschinell dokumentiert.

Die 2171 genotypisierten Patienten europäischer Herkunft wurden in eine der folgenden zwei Gruppen geordnet: Fälle mit Herniotomie im postnatalen stationären Verlauf und Kontrollen ohne Herniotomie. Nach einer Qualitätskontrolle und Bereinigung der Daten wurde die Korrelation zwischen dem jeweils untersuchten SNP und der Notwendigkeit einer Herniotomie in einem Manhattan-Plot dargestellt. Die beiden Hauptrisikofaktoren für eine Herniotomie, Geschlecht und Geburtsgewicht, wurden in der Multivarianzanalyse dieser Arbeit (s. Abschnitt 3.6.3) ermittelt und mittels additiv logistischen Modells in der GWAS berücksichtigt. Durch Imputation wurden weitere 7 Millionen SNPs auf ihre Assoziation geprüft. Auf Basis der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wird in dieser Arbeit ein genomweites Signifikanzniveau von $5x10^{-8}$ angenommen, um die Anzahl falsch positiver Ergebnisse einzugrenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von 2009 bis 2012 wurden 6102 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g in die Studie eingeschlossen. 2991 Kinder, die in einem Studienzentrum geboren wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Daraus ergibt sich eine Einschlussrate von 67,1%.

1377 Kinder, also 22,6%, wurden während ihres ersten Krankenhausaufenthalts nach der Geburt operiert. 4725 wurden nicht operiert.

908 Patienten (14,9%) wurden einmal, 496 (9,9%) wurden mehrfach operiert. Das Maximum der Operationshäufigkeit lag bei 11 operativen Eingriffen an einem Kind. 4,1% der Kinder (249) wurden zweimal, 1,6% (98) dreimal, 1,0% (64) viermal, 1,0% (58) fünf- oder mehr als fünfmal operiert.

Tabelle 1: Inzidenzen operativer Eingriffe an VLBW-Frühgeborenen

Operation	*n*	Anteil an Operierten, %	Anteil an gesamter Studienpopulation, %
Herniotomie	*653*	47,5	10,7
Abominelle OP	*479*	46,9	10,4
OP bei NEC	*164*	11,9	2,7
AP-Rückverlagerung	*143*	10,4	2,3
OP bei FIP	*118*	8,9	1,9
Mekoniumileus	*33*	2,4	0,5
OP bei Volvulus	*21*	1,5	0,3
Op. Verschluss eines PDA	*266*	19,3	4,4
ROP (Laser/ Kryo)	*152*	11,1	2,5
VP-Shunt-Anlage/ -Revision	*101*	7,3	1,7
Rickham-Reservoir-Anlage	*80*	5,8	1,3
Hämangiom (Laser/ Kryo)	*28*	2,0	0,5
OP bei Fehlbildung	*18*	1,3	0,3
Tracheostoma-Anlage	*16*	1,2	0,3
Op. Anlage eines Gefäßzugangs	*15*	1,1	0,2
Pyloromyotomie	*12*	0,9	0,2

AP: Anus praeternaturalis; FIP: fokale intestinale Perforation; NEC: nekrotisierende Enterokolitis; Op.: operativ; PDA: persistierender Ductus arteriosus; ROP: Retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie; VP: ventrikuloperitoneal.

Zu den drei häufigsten operativen Eingriffen in dieser Studienpopulation zählten die inguinale Herniotomie, die abdominelle Operation sowie die Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus. Ein Zehntel der eingeschlossenen Kinder wurde an einer Leistenhernie operiert und jedes Zehnte wurde einer abdominellen Operation unterzogen. Der dritthäufigste Eingriff, die Ligatur eines PDA, wurde an 4,4% der Studienpopulation durchgeführt.

Weitere häufige Eingriffe waren eine Operation bei NEC, die Laser- oder Kryotherapie einer Frühgeborenenretinopathie, die Rückverlagerung eines Anus praeter, Operation bei FIP, die Anlage oder Revision eines VP-Shunts sowie die Anlage eines Rickham-Reservoirs. 21 Kinder mussten wegen eines Volvulus operiert werden (s. Tabelle 1).

5% der gesamten Kohorte wurden mit kongenitalen Fehlbildungen geboren.

Im Vergleich zu den Nichtoperierten sind operierte Frühgeborene signifikant häufiger männlich, hypotroph geboren, haben angeborene Fehlbildungen und sind häufiger nichtdeutscher Herkunft. Geburtsgewicht und Gestationsalter sind signifikant niedriger bei Frühgeborenen mit Operationen im stationären Verlauf. Im Median wurden sie mit 26,6 SSW und einem Geburtsgewicht von 805g geboren (durchschnittlich 26,9 SSW und 854g). Operierte Frühgeborene zeigen häufiger Schwierigkeiten bei der postnatalen Adaptation. Frühgeborene aus Mehrlingsgeburten werden signifikant seltener operiert. Die Lungenreifeinduktion durch Steroide vor der Geburt sowie ein postnataler Transport in eine Klinik mit neonatologischer Intensivstation sind nicht häufiger mit einer Operation während des postnatalen stationären Aufenthalts assoziiert (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpopulation: Vergleich operierter zu nichtoperierten Frühgeborenen

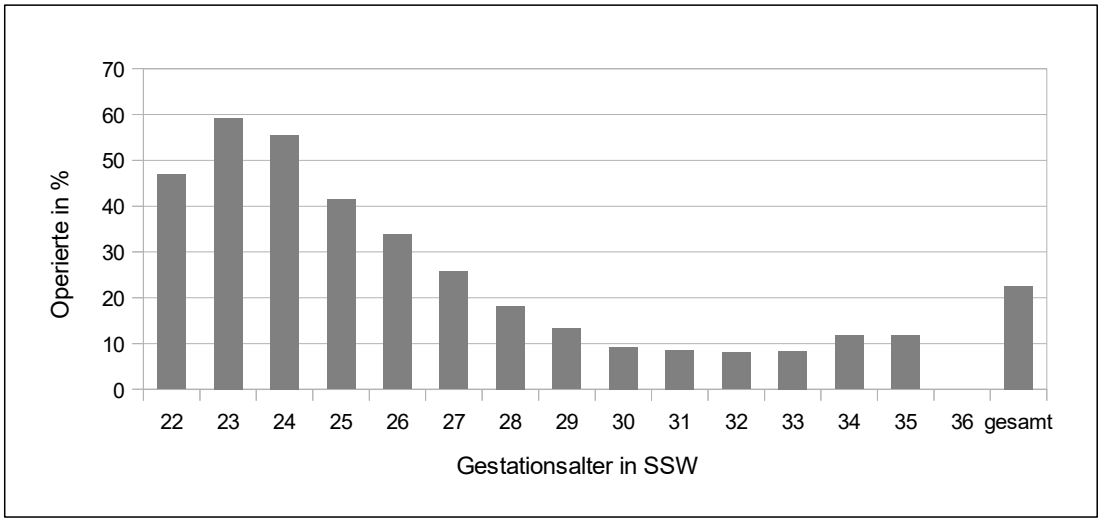
n = 6102	Operierte n = 1377		Nichtoperierte n = 4725		p-Werte
Gestationsalter, SSW	26,6	(24,9-28,5)	29,3	(27,3-31,0)	<0,001°
Geburtsgewicht, g	805	(630-1050)	1150	(900-1360)	<0,001°
Geschlecht, männlich	62,9	*866/1376*	47,0	*2218/4721*	<0,001
SGA (< P10)	23,0	*316/1375*	17,8	*839/4721*	<0,001
SGA (<P3)	10,1	*137/1360*	5,9	*276/4704*	<0,001
angeborene Fehlbildung	8,6	*118/1377*	4,0	*190/4725*	<0,001
Mehrling	28,6	*394/1377*	34,9	*1648/4718*	<0,001
5 min-Apgar	8	(6-8)	8	(7-9)	<0,001°
antenatale Lungenreife	88,1	*1210/1373*	90,0	*4236/4709*	0,52
Inborn	97,1	*1252/1290*	97,7	*4401/4504*	0,176
Herkunft der Mutter, deutsch	71,3	*973/1365*	75,1	*3520/4684*	0,004

SSW: Schwangerschaftswoche; SGA: small for gestational age. Metrische Variablen werden mittels Median (IQR) dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte wurden mittels Chi²-Test errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (°Mann-Whitney-U-Test)

3.2 Gestationsalter

Das Risiko, im postnatalen Krankenhausaufenthalt eine operationsbedürftige Erkrankung zu entwickeln, steigt mit abnehmendem Gestationsalter. Am häufigsten waren Frühgeborene mit 23 SSW betroffen, die zu 59% operiert wurden. Kinder mit einem Gestationsalter von 22 SSW hatten, obwohl noch unreifer, eine etwas niedrigere Inzidenz an Operationen von 47%. Ab einem Gestationsalter von 30 SSW wurde etwa ein Zehntel der Frühgeborenen operiert. (s. Abbildung 1)

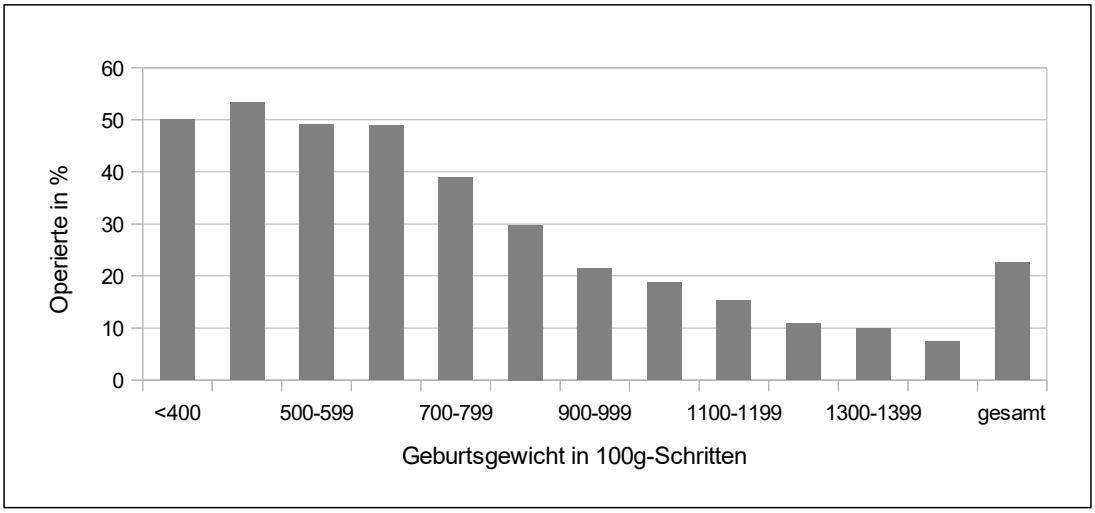
Abbildung 1: Gestationsalter als Einflussfaktor



3.3 Geburtsgewicht

Je niedriger das Geburtsgewicht desto höher ist das Risiko operiert zu werden (p<0,001). Etwa jedes zweite Kind, das bei Geburt weniger als 700g wog, wurde im Verlauf operiert. Ab einem Geburtsgewicht von 700g sank der Anteil operierter Kinder sukzessive. Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1400-1500g wurden deutlich seltener, nämlich zu 7,5%, operiert. (s. Abbildung 2)

Abbildung 2: Geburtsgewicht als Einflussfaktor



3.4 Geschlecht

Das männliche Geschlecht ist ein Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Operation im postnatalen stationären Verlauf (s. Tabelle 3). 62,9% der operierten Kinder waren männlich. 28% der Jungen und 17% der Mädchen wurden operiert (p<0,05). Männliche Frühgeborene wurden häufiger mehrfach operiert als weibliche. Während im Mittel 0,28 Operationen je Mädchen durchgeführt wurden, waren durchschnittlich 0,47 OPs pro Junge notwendig. Jungen werden häufiger

abdominell operiert. Sie erkranken signifikant häufiger an einer operationsbedürftigen FIP oder einem Mekoniumileus bzw. einem Mekoniumpfropf-Syndrom und werden häufiger zur AP-Rückverlagerung operiert. Männliche Frühgeborene werden auch signifikant häufiger herniotomiert: auf 3 Jungen wird ein Mädchen an einer Leistenhernie operiert. Auch die Anlage eines Rickham-Reservoirs sowie sonstige nichtabdominelle Operationen werden häufiger bei Jungen durchgeführt.

Das Verhältnis von operierten Jungen zu Mädchen bei hypertropher Pylorusstenose betrug 3:1. Hierbei besteht kein signifikanter Unterschied. Die Anlage oder Revision eines ventrikuloperitonealen Shunts, die Häufigkeit externer Liquordrainagen, die operative Ligatur eines PDA sowie Korrekturoperationen bei Fehlbildungen sind zwischen Jungen und Mädchen ebenfalls nicht signifikant verschieden.

Tabelle 3: Geschlecht als Einflussfaktor

n = 6102	männlich n = 3084		weiblich n = 3013		p-Werte
Operiert	28,1	*866*	16,9	*510*	<0,001
Anzahl der OPs pro Kind	0,47 ± 0,97		0,28 ± 0,83		-
Abdominelle OPs					
gesamt	7,6	*235*	6,1	*185*	0,023
OP bei NEC	2,8	*85*	2,6	*79*	0,752
OP bei FIP	2,4	*73*	1,5	*45*	0,015
AP-Rückverlagerung	2,8	*85*	1,9	*57*	0,027
OP bei Mekoniumileus	0,8	*25*	0,2	*7*	0,002
OP bei Volvulus	0,3	*10*	0,4	*11*	0,830
Sonstige abdominelle OP	3,0	*91*	2,5	*75*	0,272
Pyloromyotomie	0,3	*9*	0,1	*3*	0,146
Herniotomie	16,4	*506*	4,9	*147*	<0,001
Korrektur von Fehlbildungen					
Ösophagusatresie	0,1	*3*	0,2	*6*	0,338
Gastroschisis	0,1	*2*	0,1	*3*	0,684
Zwerchfellhernie	0,1	*2*	0,03	*1*	1,000
Omphalozele	0,03	*1*	0	*0*	1,000
Nichtabdominelle OPs					
Op. Verschluss PDA	4,6	*141*	4,1	*125*	0,452
ROP (Laser/ Kryo)	2,6	*79*	2,4	*73*	0,743
VP-Shunt-Anlage/ -Revision	2,0	*61*	1,3	*40*	0,056
Rickham-Reservoir-Anlage	1,6	*50*	1,0	*30*	0,033
externe Liquordrainage	0,4	*11*	0,3	*10*	1,000
Hämangiom (Laser/ Kryo)	0,3	*10*	0,6	*18*	0,131
Tracheostoma-Anlage	0,4	*11*	0,2	*5*	0,210
Op. Anlage eines Gefäßzugangs	0,2	*6*	0,3	*9*	0,449
Sonstige nichtabdominelle OP	1,8	*55*	0,8	*24*	0,001

AP: Anus praeternaturalis; FIP: fokale intestinale Perforation; NEC: nekrotisierende Enterokolitis; op.: operativ; PDA: persistierender Ductus arteriosus; ROP: Retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie; VP: ventrikuloperitoneal. Metrische Variablen werden mittels Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher errechnet.

3.5 Small for gestational age (SGA)

Fast jedes fünfte Kind dieser Studienpopulation (18,9%) wurde als *small for gestational age* eingestuft. Mit einem medianen Gestationsalter von fast 30 SSW und einem Geburtsgewicht von 900g waren sie bei Geburt im Median anderthalb Wochen älter aber 200g leichter als normosom Geborene.

SGA-Frühgeborene werden signifikant häufiger operiert als normosome. Sie wurden ebenfalls öfter mehrfach operiert.

Der am häufigsten an den SGA-Frühgeborenen durchgeführte Eingriff war die Herniotomie. Jedes siebente hypotroph geborene Kind musste an einer Leistenhernie operiert werden, während jedes zehnte normosome Kind einer solchen Operation bedurfte. Dieser Unterschied ist signifikant.

Tabelle 4: Small for gestational age als Einflussfaktor

n = 6102	SGA n = 1155		AGA n = 4941		p-Werte
Operiert	27,8	*318/1142*	21,7	*1064/4903*	< 0,001
Anzahl der OPs pro Kind	0,47 ± 1,03		0,35 ± 0,88		-
Gestationsalter, SSW	30,9	(26,7 - 33,0)	28,4	(26,6 - 30,1)	<0,001°
Geburtsgewicht, g	900	(550 - 1247)	1100	(860 - 1330)	<0,001°
Abdominelle OPs					
gesamt	8,4	*97*	6,5	*323*	0,028
OP bei NEC	3,1	*36*	2,6	*128*	0,313
OP bei FIP	2,3	*27*	1,8	*91*	0,285
AP-Rückverlagerung	2,8	*32*	2,2	*110*	0,278
OP bei Mekoniumileus	0,7	*8*	0,5	*24*	0,368
OP bei Volvulus	0,3	*4*	0,3	*17*	1,000
Sonstige abdominelle OP	3,9	*45*	2,4	*121*	0,009
Pyloromyotomie	0,2	*2*	0,2	*10*	1.000
Herniotomie	14,4	*166*	9,9	*487*	0,001
Korrektur von Fehlbildungen					
Ösophagusatresie	0,0	*0*	0,2	*9*	0,223
Gastroschisis	0,2	*2*	0,1	*3*	0,241
Zwerchfellhernie	0,1	*1*	0,04	*2*	0,468
Omphalozele	0,0	*0*	0,02	*1*	1,000
Nichtabdominelle OPs					
Op. Verschluss PDA	4,5	*52*	4,3	*213*	0,749
ROP (Laser/ Kryo)	3,8	*44*	2,2	*108*	0,002
VP-Shunt-Anlage / -Revision	0,7	*8*	1,9	*93*	0,003
Rickham-Reservoir-Anlage	0,5	*6*	1,5	*74*	0,006
Externe Liquordrainage	0,3	*2*	0,4	*19*	0,404
Hämangiom (Laser/Kryo)	0,4	*5*	0,5	*23*	1,000
Tracheostoma-Anlage	0,7	*8*	0,2	*8*	0,005
Op. Anlage eines Gefäßzugangs	0,7	*8*	0,1	*7*	0,003
Sonstige nichtabdominelle OP	1,7	*20*	1,2	*59*	0,149

AGA: appropriate for gestational age; AP: Anus praeternaturalis; FIP: fokale intestinale Perforation; NEC: nekrotisierende Enterokolitis; op.: operativ; PDA: persistierender Ductus arteriosus; ROP: Retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie ; SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche; VP: ventrikuloperitoneal. Metrische Variablen werden mittels Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median (IQR) dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (° Mann-Whitney-U-Test).

Abdominelle Eingriffe zählten mit 8,4% auch unter den hypotrophen Frühgeborenen dieser Population zu den drei häufigsten operativen Eingriffen. In der zusammengefassten Kategorie abdominelle Operationen sowie der Kategorie „sonstige abdominelle Operation“ konnte eine signifikante Häufung bei SGA-Geborenen nachgewiesen werden, während bei OPs wegen NEC, FIP, Volvulus oder Mekoniumileus sowie bei AP-Rückverlagerungen kein signifikanter Unterschied besteht.

Der dritthäufigste Eingriff, die Ligatur eines persistierender Ductus arteriosus, wird bei hypotrophen und normosomen Frühgeborenen, mit 4,5 bzw. 4,3 % in dieser Studienpopulation, etwa gleich häufig durchgeführt.

SGA-Frühgeborene werden darüber hinaus signifikant häufiger operativ an einer Frühgeborenen-retinopathie therapiert sowie mit einem VP-Shunt, einem Rickham-Reservoir, einem Tracheostoma und einem operativen Gefäßzugang versorgt (s. Tabelle 4).

3.6 Zusammenwirken verschiedener Einflussfaktoren

Auf das sehr kleine Frühgeborene wirken vielerlei Faktoren gleichzeitig ein, die seinen klinischen Verlauf und das kurz- und langfristige Outcome beeinflussen. Für die drei in dieser Studienpopulation am häufigsten durchgeführten Operationen, Herniotomie, abdominelle OP und operative Ligatur eines PDA, wurde mithilfe multipler Regressionsanalysen ermittelt, welche Risikofaktoren den überwiegenden Einfluss haben und welche eher untergeordneter Natur sind. Überprüft wurden hierbei diejenigen Einflussfaktoren, die schon bei den operierten Frühgeborenen signifikant verschieden zu den Nichtoperierten getestet wurden (s. Tabelle 2).

3.6.1 Multivarianzanalyse für den Endpunkt abdominelle Operation

In dieser Studienpopulation sind abdominell Operierte im Median nahezu drei Schwangerschaftswochen früher und 370g leichter geboren als die nichtabdominell operierten Kinder. Diese Unterschiede sind signifikant. Betrachtet man die Risikofaktoren für eine abdominelle Operation im Einzelnen, dann haben auch hypotrophe sowie männliche Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für einen abdominellen Eingriff im postnatalen stationären Aufenthalt. Mehrlinge und Kinder nichtdeutscher Herkunft tragen kein erhöhtes Risiko.

Betrachtet man diese sechs Risikofaktoren gemeinsam in einer multiplen Regressionsanalyse, so stellen sich ein niedriges Geburtsgewicht, männliches Geschlecht sowie geringes Gestationsalter als die bedeutendsten Einflussfaktoren für die Notwendigkeit abdomineller Operationen im Verlauf heraus (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Multivarianzanalyse für abdominelle Operation

	Z.n. abdomineller OP				Logistische Regression n = 6036	
	ja n = 421	nein n = 5681	gesamt n = 6102	p-Werte der Einzel-parameter	p-Werte	OR (95%CI)
Gestationsalter, SSW,	26,0 (24,4-28,0)	28,9 (26,9-30,7)	28,7 (26,6-30,6)	<0,001°	<0,001 [1]	0,805 [1] (0,742-0,873)
Geburtsgewicht, g	730 (600-989)	1100 (840-1330)	1080 (810-1320)	<0,001°	<0,001 [2]	0,871 [2] (0,807-0,940)
SGA (<P10)	23,1 *97/420*	18,6 *1058/5676*	18,9 *1155/6096*	0,025	0,627	1,089 (0,772-1,536)
männlich	56,0 *235/420*	50,2 *2849/5677*	50,6 *3084/6097*	0,023	0,015 [3]	0,770 [3] (0,624-0,950)
Mehrling	31,1 *131/421*	33,7 *1191/4954*	33,5 *2042/6095*	0,282	0,455	1,089 (0,871-1,362)
Herkunft der Mutter, deutsch	70,5 *294/417*	74,6 *4199/5632*	74,3 *4493/6049*	0,068	0,814	0,973 (0,775-1,222)

P10: zehnte Perzentile nach Voigt; SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche. Metrische Variablen werden mittels Median (IQR) dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte der Einzelparameter wurden mittels Chi²-Test errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (° Mann-Whitney-U-Test).

[1] Gestationsalter je SSW ; [2] Geburtsgewicht in 100g Schritten; [3] Geschlecht kodiert mit 0 für männlich und 1 für weiblich

3.6.2 Multivarianzanalyse für den Endpunkt Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus

Frühgeborene, bei denen in dieser Studie ein persistierender Ductus arteriosus operativ ligiert werden musste, wurden im Median nach 25 SSW mit 700g Geburtsgewicht geboren und somit über dreieinhalb Schwangerschaftswochen früher und 400g leichter als nicht am Ductus arteriosus operierte Kinder. Diese Unterschiede sind signifikant. Die Faktoren SGA, männliches Geschlecht, Mehrlingsgeburt oder Mutter nichtdeutscher Herkunft haben keinen Einfluss auf die Entwicklung eines operationsbedürftigen PDA.

Auch im Zusammenwirken der sechs untersuchten Risikofaktoren dominieren in der multiplen Regressionsanalyse ein niedriges Geburtsgewicht sowie geringes Gestationsalter (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Multivarianzanalyse für PDA

	Z.n. operativem PDA-Verschluss				Logistische Regression n = 6036	
	ja n = 267	nein n = 5835	gesamt n = 6102	p-Werte der Einzel-parameter	p-Werte	OR (95%CI)
Gestationsalter, SSW	25,1 (24,1-26,4)	28,9 (26,9-30,7)	28,7 (26,6-30,6)	<0,001°	<0,001 [1]	0,659 [1] (0,589-0,438)
Geburtsgewicht, g	700 (585-820)	1100 (840-1330)	1080 (810-1320)	<0,001°	0,003 [2]	0,853 [2] (0,767-0,949)
SGA (<P10)	19,6 *52/265*	18,9 *1103/5831*	18,9 *1155/6096*	0,774	0,217	0,757 (0,486-1,178)
männlich	53,0 *141/266*	50,5 *2943/5831*	50,6 *3084/6097*	0,419	0,368 [3]	0,885 [3] (0,679-1,154)
Mehrling	29,2 *78/267*	33,7 *1964/5828*	33,5 *2042/6095*	0,129	0,933	1,012 (0,761-1,346)
Herkunft der Mutter, deutsch	72,3 *193/267*	74,4 *4300/5782*	74,3 *4493/6049*	0,446	0,157	1,235 (0,922-1,653)

P10: zehnte Perzentile nach Voigt; SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche. Metrische Variablen werden mittels Median (IQR) dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte der Einzelparameter wurden mittels Chi²-Test errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (° Mann-Whitney-U-Test).
[1] Gestationsalter je SSW; [2] Geburtsgewicht in 100g Schritten; [3] Geschlecht kodiert mit 0 für männlich und 1 für weiblich

3.6.3 Multivarianzanalyse für den Endpunkt inguinale Herniotomie

Der häufigste operative Eingriff an den sehr kleinen Frühgeborenen dieser Studie war die inguinale Herniotomie. Kinder, die herniotomiert werden mussten, wurden im Median nach 27 SSW mit 850g geboren und waren signifikant leichter und früher geboren als nichtherniotomierte Kinder. 3 von 4 Kindern, die an einer Leistenhernie operiert wurden, waren Jungen. Jedes Vierte war bei Geburt *small for gestational age*. Nach der Signifikanztestung der Einzelparameter stellten sich die Hypotrophie bei Geburt, das männliche Geschlecht, die Geburt als Einling sowie ein geringes Gestationsalter und niedriges Geburtsgewicht als Risikofaktoren für eine Herniotomie im postnatalen stationären Verlauf heraus.

Bei Betrachtung aller sechs Einflussfaktoren gemeinsam in der multiplen Regressionsanalyse dominieren ein niedriges Geburtsgewicht sowie das männliche Geschlecht. Diese können hier als Hauptrisikofaktoren für die inguinale Herniotomie betrachtet werden (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Multivarianzanalyse für Herniotomie

	Z.n. inguinaler Herniotomie				Logistische Regression (n = 6036)	
	ja n = 654	nein n = 5448	gesamt n = 6102	p-Werte der Einzel-parameter	p-Werte	OR (95%CI)
Gestationsalter, SSW	27,1 (25,4-29,0)	28,9 (26,9-30,7)	28,7 (26,6-30,6)	<0,001°	0,209 [1]	1,042 [1] (0,977-1,111)
Geburtsgewicht, g	850 (660-1080)	1110 (840-1340)	1080 (810-1320)	<0,001°	<0,001 [2]	0,768 [2] (0,722-0,816)
SGA (<P10)	25,4 *166/653*	18,2 *989/5443*	18,9 *1155/6096*	<0,001	0,323	0,868 (0,655-1,150)
männlich	77,5 *506/653*	47,4 *2578/5444*	50,6 *3084/6097*	<0,001	<0,001 [3]	0,228 [3] (0,187-0,279)
Mehrling	29,2 *191/654*	34,0 *1851/5441*	33,5 *2042/6095*	0,014	0,886	0,986 (0,818-1,190)
Herkunft der Mutter, deutsch	71,9 *466/648*	74,6 *4027/5401*	74,3 *4493/6049*	0,145	0,537	0,941 (0,776-1,141)

P10: zehnte Perzentile nach Voigt; SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche.Metrische Variablen werden mittels Median (IQR) dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte der Einzelparameter wurden mittels Chi²-Test errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (°Mann-Whitney-U-Test).
[1] Gestationsalter je SSW; [2] Geburtsgewicht in 100g Schritten; [3] Geschlecht kodiert mit 0 für männlich und 1 für weiblich

3.7 Risikofaktoren für eine isolierte Herniotomie

156 VLBW-Frühgeborene der Kohorte wurden zusätzlich zur inguinalen Herniotomie noch einem weiteren operativen Eingriff unterzogen, also jedes vierte herniotomierte Kind. Um die langfristigen Auswirkungen einer Herniotomie in der frühen Säuglingszeit bei sehr kleinen Frühgeborenen beurteilen zu können, sind vor allem die Kinder interessant, an denen im postnatalen stationären Verlauf außer einer Herniotomie keine weiteren Operationen durchgeführt wurden.

Frühgeborene mit einer solchen isolierten Herniotomie sind mit 900g Geburtsgewicht und 27 vollendeten Schwangerschaftswochen signifikant früher und leichter geboren als die überhaupt nicht operierten Kinder. Sie waren zu 74% männlich. Im Vergleich hierzu waren weniger als die Hälfte der Nichtoperierten männlich. Das männliche Geschlecht ist also weiterhin ein Risikofaktor, ebenso die Hypotrophie. Ein Viertel der Patienten, die ausschließlich herniotomiert wurden, war hypotroph geboren. Jedes zehnte Kind wurde mit einem Gewicht unter der dritten Perzentile nach Voigt geboren. Geburtsursachen, die im Verlauf ein erhöhtes Risiko für eine isolierte Herniotomie in sich bergen, sind die intrauterine Wachstumsretardierung, unhemmbare Wehen, eine EPH-Gestose und ein präpartal pathologisches CTG. Die postnatale Adaptation an die extrauterine Umgebung ist bei diesen Kindern signifikant häufiger gestört und sie werden häufiger mit kongenitalen Fehlbildungen geboren (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Risikofaktoren für die isolierte Herniotomie

	isolierte Herniotomie n = 491		keine Operation n = 4725		p-Werte
Gestationsalter, SSW	27,7	(26,0-29,6)	29,3	(27,3-31,0)	0,001°
Geburtsgewicht, g	900	(720-1135)	1150	(900-1360)	<0,001°
männlich	74,7	*367/491*	47,0	*2218/4721*	<0,001
SGA (<P10)	24,8	*122/491*	17,8	*839/4721*	<0,001
SGA (< P3)	9,8	*48/490*	5,9	*276/4704*	0,001
Mehrling	29,5	*145/491*	34,9	*1648/4725*	0,017
Fehlbildung	8,4	*41/491*	4,0	*190/4725*	<0,001
Herkunft der Mutter, deutsch	72,1	*351/487*	75,1	*3520/4684*	0,136
5 min-Apgar	7,5	±1,5	7,9	±1,5	<0,001°
Inborn	98,7	*450/456*	97,7	*2201/4504*	0,178
antenatale Lungenreife	91,2	*447/490*	90,0	*423/4709*	0,371
Geburtsursachen					
Unhemmbare Wehen	10,2	*50/491*	7,7	*362/4725*	0,044
Amnioninfektionssyndrom	20,4	*100/490*	20,7	*977/4723*	0,885
EPH-Gestose	10,2	*50/491*	7,7	*362/4725*	0,049
HELLP-Syndrom	8,4	*41/490*	8,9	*420/4724*	0,698
pathologisches CTG	27,1	*133/490*	20,2	*953/4723*	<0,001
IUGR, pathologischer Doppler	28,5	*140/491*	23,6	*1115/4724*	0,015
Plazentalösung	7,8	*38/490*	6,5	*309/4724*	0,305

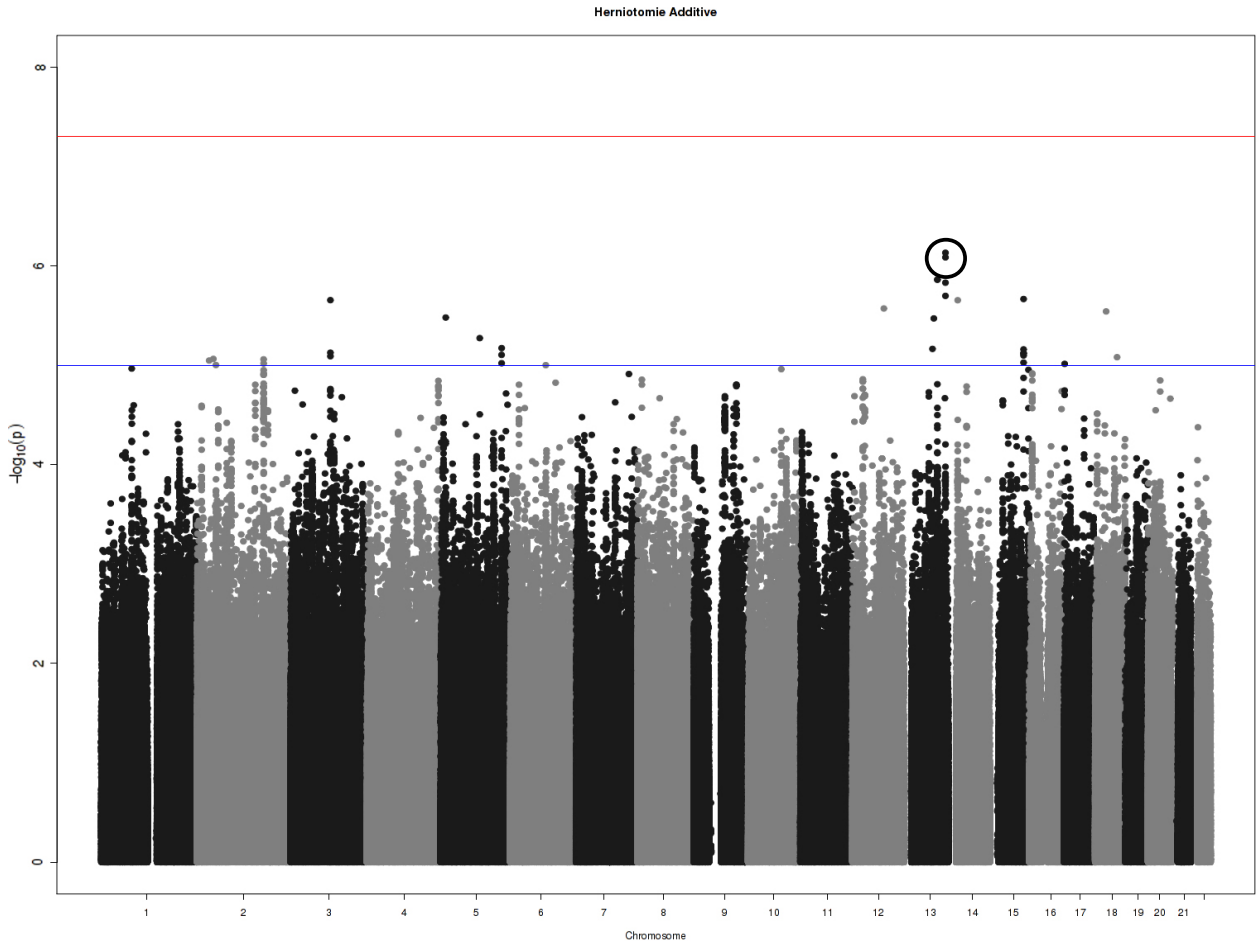
CTG = Cardiotokographie; IUGR = intrauterine Wachstumsretardierung; P10: zehnte Perzentile; P3: dritte Perzentile nach Voigt; SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche
Metrische Variablen werden mittels Median (IQR) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte wurden mittels Chi²-Test errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (° Mann-Whitney-U-Test)

3.8 Einfluss genetischer Polymorphismen am Beispiel der inguinalen Herniotomie

In der ersten Phase der hier durchgeführten genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) wurden 246 herniotomierte Frühgeborene und eine Kontrollgruppe von 1925 Frühgeborenen ohne Herniotomie im stationären Verlauf genotypisiert und unter Korrektur für Geburtsgewicht und Geschlecht auf Einzelnukleotid-Polymorphismen mit Assoziation zu einer inguinalen Herniotomie geprüft. Zur Darstellung der Ergebnisse wurde der p-Wert der Korrelation auf einer negativ logarithmierten Skala der y-Achse des Manhattan-Plots gegen die chromosomale Position des zugehörigen SNPs auf der x-Achse aufgetragen (s. Abbildung 3).

Setzt man ein genomweites Signifikanzniveau von $5x10^{-8}$ voraus, ist in dieser Untersuchung kein Polymorphismus mit einer inguinalen Herniotomie assoziiert. Der assoziierte Einzelnukleotid-Polymorphismus mit dem kleinsten p-Wert, der sich mit $8{,}2x10^{-7}$ einer genomweiten Signifikanz nähert, ist auf Chromosom 13 lokalisiert (s. Abbildung 3). Er kann nicht mit einem bekannten Gen in Verbindung gebracht werden. In einer zweiten Phase der GWAS soll an einer weiteren unabhängigen Stichprobe die Replikation durchgeführt werden, welche jedoch nicht mehr Bestandteil dieser Arbeit ist.

Abbildung 3: Manhattan-Plot



Die hier ermittelte Verteilung der Genotypen für den assoziierten Einzelnukleotid-Polymorphismus von der Kontrollpopulation entspricht der im HapMapProject ermittelten Verteilung für die nord- und westeuropäische Bevölkerung (CEU). Die Frühgeborenen mit einem Leistenbruch zeigten häufiger homozygote T-Allele und seltener einen CC-Genotyp als die Kontrollgruppe. Die Hälfte beider Gruppen war heterozygot für den untersuchten Polymorphismus (s. Tabelle 9).

Bei der Betrachtung der Allelfrequenzen (s. Tabelle 10) zeigt sich dementsprechend, dass unter Herniotomierten das T-Allel häufiger und das C-Allel seltener auftrat. Die Allelfrequenzen von den Nichtherniotomierten entsprechen hierbei ebenfalls der erwarteten Verteilung in der nord- und westeuropäischen Bevölkerung (CEU). Ein Träger eines T-Allels hatte in dieser Kohorte von Frühgeborenen ein 1,3fach erhöhtes Risiko im postnatalen stationären Verlauf herniotomiert zu werden. Eine Signifikanztestung wird erst nach Bestätigung der Assoziation durch Replikation erfolgen.

Tabelle 9: Verteilung der Genotypen für den assoziierten Polymorphismus

(n=2171) Genotyp	herniotomiert (n=246)		nichtherniotomiert (n=1925)		Genotypen-Verteilung in HapMap CEU*
	%	*n*	%	*n*	
TT	32,9	*81*	23,0	*443*	21,2
TC	50,8	*125*	50,5	*972*	52,2
CC	16,3	*40*	26,5	*510*	26,5

Tabelle 10: Allelfrequenzen für den assoziierten Polymorphismus

Allel	herniotomiert		nichtherniotomiert		Allelfrequenz in HapMap CEU*
	%	*n*	%	*n*	
T	55,5	*206*	48,8	*1415*	47,3
C	44,4	*165*	51,1	*1482*	52,7
Odds eines T-Allels	1,25		0,95		
OR	1,31				

* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/, Tag des Zugriffs: 03.02.2014

3.9 Verlauf nach operativen Eingriffen an sehr kleinen Frühgeborenen

3.9.1 Stationäre Mortalität bei operierten Frühgeborenen

Neben den Risikofaktoren wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls die Auswirkungen operativer Eingriffe auf den stationären Verlauf sowie auf die Langzeitentwicklung der Kinder untersucht. Die stationäre Mortalität beschreibt hierbei die Anzahl vor Entlassung verstorbener Kinder bezogen auf die Gesamtzahl eingeschlossener Frühgeborener. Zur stationären Mortalität konnten die Daten von 6055 Patienten ausgewertet werden. 225 dieser sehr kleinen Frühgeborenen verstarben postnatal, bevor sie aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten. Somit beträgt die stationäre Mortalität in dieser Studie 3,7%. Die Mortalität nicht eingeschlossener Frühgeborener, die aber die Einschlusskriterien erfüllten, beträgt 21,7%. Hieraus ergibt sich eine Gesamtmortalität von 9,5%.

Tabelle 11: Stationäre Mortalität bei operierten Frühgeborenen

n = 6055	Verstorben (stationär)				p-Werte
	Operation durchgeführt		Operation nicht durchgeführt		
gesamt	6,5	*89/1370*	2,9	*136/4685*	<0,001
Abdominelle OPs					
gesamt	15,5	*65/419*	2,8	*160/5636*	<0,001
OP bei NEC	22	*36/164*	3,2	*189/5891*	<0,001
OP bei FIP	12,8	*15/117*	3,5	*210/5938*	<0,001
AP-Rückverlagerung	3,5	*5/142*	3,7	*220/5913*	1,000
OP bei Mekoniumileus	21,2	*7/33*	3,6	*218/6022*	<0,001
OP bei Volvulus	9,5	*2/21*	3,7	*223/6034*	0,182
Sonstige abdominelle OP	13,9	*23/165*	3,4	*202/5890*	<0,001
Pyloromyotomie	0,0	*0/11*	3,7	*225/6044*	1,000
Herniotomie	0,8	*5/652*	4,1	*220/5403*	<0,001
isolierte Herniotomie	0,0	*0/491*	2,9	*136/4685*	<0,001
Korrektur von Fehlbildungen					
Ösophagusatresie	0,0	*0/9*	3,7	*225/6046*	1,000
Gastroschisis	0,0	*0/4*	3,7	*225/6051*	1,000
Zwerchfellhernie	0,0	*0/3*	3,7	*225/6052*	1,000
Omphalozele	0,0	*0/1*	3,7	*225/6054*	1,000
Nichtabdominelle OPs					
Op. Verschluss PDA	8,7	*23/265*	3,5	*202/5790*	<0,001
ROP (Laser/ Kryo)	6,6	*10/151*	3,6	215/5904	0,075
VP-Shunt-Anlage / -Revision	0,0	*0/100*	3,8	225/5955	0,054
Rickham-Reservoir-Anlage	2,5	*2/79*	3,7	223/5976	1,000
Externe Liquordrainage	0,0	*0/21*	3,7	225/6034	1,000
Hämangiom (Laser/Kryo)	0,0	*0/28*	3,7	225/6027	0,625
Tracheostoma-Anlage	43,8	*7/16*	3,6	218/6039	<0,001
Op. Anlage eines Gefäßzugangs	20,0	*3/15*	3,7	222/6040	0,017
Sonstige nichtabdominelle OP	5,1	*4/71*	3,7	*221/5976*	0,539

AP: Anus praeternaturalis; FIP: fokale intestinale Perforation; NEC: nekrotisierende Enterokolitis; op.: operativ; PDA: persistierender Ductus arteriosus; ROP: Retinopathy of prematurity; VP: ventrikuloperitoneal. Nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher errechnet.

Ein vor der Entlassung aus dem Krankenhaus operiertes VLBW-Frühgeborenes hat ein signifikant höheres Risiko im stationären Verlauf zu versterben als ein Nichtoperiertes. In dieser Studie verstarben 6,5% der operierten und demgegenüber 2,9% der nichtoperierten Kinder (s. Tabelle 11).

Ein Frühgeborenes hat nach einer abdominellen Operation ein erhöhtes Risiko im stationären Verlauf zu versterben. Eine signifikant erhöhte stationäre Mortalität findet sich nach OP bei NEC, bei FIP, bei Mekoniumileus sowie nach Operationen der Kategorie „sonstige abdominelle Operation“. Vor ihrer Entlassung verstarben 15,5% der Patienten mit einem abdominellen Eingriff, 22% der wegen einer NEC Operierten, 12,8% mit FIP-OP, 21,2% der bei Mekoniumileus Operierten und 9,5% nach OP bei Volvulus.

Auch die operative Ligatur eines PDA erhöht die stationäre Mortalität. In dieser Studienpopulation betrug sie 8,7%. Die Anlage eines Tracheostomas sowie die operative Anlage eines Gefäßzugangs sind ebenfalls mit einer erhöhten stationären Mortalität assoziiert. Rund 44% der Kinder mit Tracheostoma und jedes fünfte Kind mit Broviac- oder Hickman-Katheter verstarb.

Wird ein Frühgeborenes an einer Leistenhernie operiert, so sinkt statistisch gesehen sein Risiko im weiteren stationären Verlauf zu versterben. Alle Kinder, die ausschließlich herniotomiert oder bei denen kongenitale Fehlbildungen operativ korrigiert wurden sowie Kinder mit Pyloromyotomie, externer Liquordrainage oder ventrikuloperitonealem Shunt überlebten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus.

3.9.2 Langzeitverlauf nach inguinaler Herniotomie

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob eine frühe inguinale Herniotomie noch vor Entlassung aus der neonatologischen Betreuung Auswirkungen auf die anschließende Entwicklung des Kindes während der ersten 2 Lebensjahre hat. Hierzu wurden die Wachstums- und Entwicklungsparameter der Kinder mit isolierter Herniotomie denen der Kinder ohne Operationen im postnatalen Krankenhausaufenthalt gegenübergestellt. Um die bereits ermittelten *Confounder* für die Herniotomie zu kontrollieren, wurden die Daten zunächst für Geburtsgewicht und Geschlecht gepaart und dann erst auf ihre Unterschiedlichkeit geprüft. Nach der Paarung des Datenmaterials zeigen neben Geburtsgewicht und Geschlecht, auch die Variablen SGA und Gestationsalter in den beiden Vergleichsgruppen keinen signifikanten Unterschied mehr.

Frühgeborene mit inguinaler Herniotomie haben eine signifikant höhere stationäre Verweildauer als nichtoperierte Kinder. Im Median verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt um 10 Tage. Bei annähernd gleicher Gewichtszunahme am Tag wogen die operierten Kinder bei Entlassung im Median 210g mehr und waren damit signifikant schwerer als die Kontrollgruppe.

Bei der Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 2 Jahren zeigten sich bezüglich des Wachstums und der kognitiven und motorischen Entwicklung keine signifikanten Unterschiede zwischen ausschließlich herniotomierten und nichtoperierten Kindern. Körpergröße, -gewicht und Kopfumfang waren bei Follow-up annähernd gleich. Auch der Score im *Mental Development Index*

der *Bayley Scales* zeigte im Median nur einen Zähler Unterschied, welcher nicht signifikant war. Das freie Laufen beherrschten in beiden Gruppen rund 95% der Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, was nur bei etwa 5% der ehemaligen Frühgeborenen auf eine motorische Entwicklungsverzögerung hinweist.

Tabelle 12: Follow-up mit 24 Lebensmonaten nach isolierter Herniotomie (Matched-Pairs-Analyse)

n=306	isolierte Herniotomie n =110		keine Operation n =196		p-Werte
Gestationsalter, SSW	27,9	(26,6-29,9)	28,1	(26,4-29,8)	0,993°
Geburtsgewicht, g	918	(770-1170)	950	(800-1145)	0,540°
männlich	70,9	*78*	72,4	*142*	0,792
SGA	22,7	*25*	20,4	*40*	0,663
Bei Entlassung:					
Zunahme, g/d	21,9	(20,0-24,6)	21,3	(18,0-24,2)	0,142°
Körpergewicht, g	2650	(2380-3125)	2440	(2100-2820)	<0,001°
Stat. Verweildauer, d	79	(62-98)	69	(52-87)	0,001°
Bei 2-Jahres-Follow up					
Alter bei Follow up, LT	825	(802-855)	819	(796-839)	0,062°
Körpergewicht, kg	10,9	(10,3-12,0)	11,2	(10,3-12,5)	0,374°
Körpergröße, cm	85,5	(82,6-88,2)	85,5	(82,5-89,0)	0,883°
Kopfumfang, cm	47,5	(46,5-49,0)	48,0	(46,5-49,0)	0,290°
MDI-Score	95	(80-108)	96	(82-106)	0,909°
freies Laufen	96,4	*106*	95,4	*187*	0,776

MDI: Mental Development Index; LT: Lebenstage; SGA: small for gestational age; SSW: Schwangerschaftswoche; stat.: stationäre.
Metrische Variablen werden mittels Median (IQR) dargestellt, nominale Variablen mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl*. p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher errechnet, wenn nicht anderweitig markiert (°Mann-Whitney-U-Test).

4 Diskussion

4.1 Stärken und Limitationen der Studie

In dieser Studie wurde eine umfangreiche Kohorte von 6102 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g im Rahmen einer Multizenterstudie prospektiv untersucht. Aufgrund der hohen Fallzahlen konnten auch für selten durchgeführte Operationen Häufigkeiten errechnet werden. Durch die bundesweite Kooperation von 46 Perinatalzentren im Rahmen des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks werden geographische Schwankungen in der Erkrankungshäufigkeit und zentrumspezifische Unterschiede einander angeglichen. Das prospektive Studiendesign mit definierten Einflussgrößen und Endpunkten sowie deren Erhebung mittels standardisierter Dokumentationsbögen reduziert Verzerrungen wie Recall- oder Selektionsbias. Alle verwendeten Daten wurden doppelt kontrolliert in die Datenbank eingegeben und gemonitort. Die Güte der Daten ist daher hoch und die Vorgehensweise entspricht den Anforderungen einer guten wissenschaftlichen Praxis.

In einer Kohorte von VLBW-Frühgeborenen steigt der Anteil wachstumsretardierter Kinder mit zunehmenden Gestationsalter und normal gewachsene Kinder werden zunehmend ausgeschlossen. Der Einschluss der Frühgeborenen gemäß ihres Geburtsgewichts, ohne zusätzliche Eingrenzung des Gestationsalters, birgt also die Gefahr einer übermäßigen Repräsentation von hypotroph geborenen Kindern (Arnold et al., 1991). Trotz dieser potenziellen Verzerrung wird die Kategorisierung nach Geburtsgewicht, in ELBW- und VLBW-Frühgeborene, der Einteilung nach Gestationsalter wegen höherer Genauigkeit bevorzugt und in der Literatur vielfach verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird dies ebenso in der vorliegenden Arbeit angewendet, jedoch auch in der Auswertung berücksichtigt. Frühgeborene, die aus einer externen Kinderklinik in ein Studienzentrum verlegt worden sind, wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da es sich hierbei gehäuft um besonders kranke Patienten handelt, die eine intensivere Versorgung benötigen. Dies beugt ebenfalls verzerrten Ergebnissen vor.

Dem in Kohortenstudien häufig auftretenden *Confounding* wurde in dieser Arbeit begegnet mit der Identifikation von Haupteinflussfaktoren mittels multivariater Regressionsanalysen. Die auf diese Weise identifizierten *Confounder* konnten dann in der Auswertung des Langzeitoutcomes und in der GWAS berücksichtigt und mittels Matched-Pairs-Analyse bzw. additiv logistischen Modells kontrolliert werden. Diese Verfahren konnten jedoch nur bekannte *Confounder* berücksichtigen.

Die Einschlussrate der Studie liegt bei 67,1%. Frühgeborene, die in den ersten Lebenstagen verstarben, wurden dabei überzufällig häufig nicht in die Studie eingeschlossen. Hier liegt ein Selektionsbias vor, der eventuell auch für Kinder mit schweren Fehlbildungen aufgetreten sein könnte.

Es ist zu betonen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit nur Assoziationen, nicht aber kausale Zusammenhänge, beschreiben können und somit Hinweise für weitergehende Erforschung der Ursachen liefern.

4.2 Operationshäufigkeiten im internationalen Vergleich

Die wenigen, zu operierten VLBW-Frühgeborenen veröffentlichten Studien fasst Tabelle 13 zusammen und vergleicht deren Ergebnisse und ermittelten Häufigkeiten mit denen der vorliegenden Dissertation. Die Kohorten umfassten 20 bis 101 operierte Kinder aus den USA (Bell et al., 1983; Limpert et al., 2003), Polen (Sawicka et al., 2011) und Australien (Filan et al., 2012). Das Deutsche Frühgeborenen-Netzwerk bietet in diesem Vergleich die umfangreichste Stichprobengröße, sodass die angegebenen Häufigkeiten am ehesten repräsentativ für die Gesamtheit sehr kleiner Frühgeborener sind.

Tabelle 13: Literaturvergleich zu Operationshäufigkeiten

	GNN, 2009-12	Bell et al., 1983	Limpert et al., 2003	Sawicka et al., 2011	Filan et al., 2012
Operiert	*1377/6102* 22,6	*20/185* 10,8	*66/187* 35,3	*101/101* -	*41/208* 19,7
Einschlusskriterien	< 1500g	<1250g	< 1000g	<1500g	<1250g oder <30 SSW
GA in SSW	26,9	k.A.	25,0	27,0	27,1
GG in g	854	k.A.	715	952	858
Abdominelle OPs					
gesamt	**10,4**	**6,1**	-	(70,0)	**4,0**
OP bei NEC	2,7	-	-	(27,7)	-
OP bei FIP	1,9	-	-	(31,6)	-
→ GI-Perforation	4,6	-	**11,8**	**(63,3)**	-
Herniotomie	**10,7**	-	**12,8**	**(9,9)**	**9,7**
Nichtabdominelle OPs					
Ligatur eines PDA	**4,4**	**2,2**	**12,8**	-	**4,4**
VP-Shunt-Anlage/ -Revision	1,7	-	1,1	(3,0)	0,4
Rickham-Reservoir-Anlage	1,3	-	-	-	0,4
OP bei ROP	2,5	-	2,7	-	-

FIP: fokale intestinale Perforation; GA: Gestationsalter; GG: Geburtsgewicht; GI: gastrointestinale; k.A.: keine Angabe; NEC: nekrotisierende Enterokolitis; PDA: persistierender Ductus arteriosus; ROP: Frühgeborenenretinopathie; SSW: Schwangerschaftswoche; VP: ventrikuloperitoneal.
Für metrische Variablen wird der Mittelwert angegeben. Nominale Variablen werden mittels ihrer prozentualen Häufigkeit und ihrer *absoluten Anzahl* dargestellt. Operationshäufigkeiten werden prozentual zur gesamten Kohorte bzw. (zu allen Operierten) angegeben. Die drei häufigsten Eingriffe der jeweiligen Studie sind fett gedruckt.

Aufgrund des unterschiedlichen Profils der Kliniken sind die prozentualen Häufigkeiten von Operationen nur sinnvoll miteinander vergleichbar, wenn sie sich auf die gesamte Studienpopulation beziehen, also einschließlich der nichtoperierten Frühgeborenen. Die Zahlen von Sawicka et al. (2011) eignen sich daher nicht zum direkten Vergleich.

22% der Patienten des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks mussten operiert werden. In der australischen Kohorte mit vergleichbarem mittleren Gestationsalter und Geburtsgewicht war dieser

Anteil etwa gleich hoch (Filan et al., 2012). Die von Limpert et al. (2003) beschriebene Population von ELBW-Frühgeborenen wurde zu einem deutlich höheren Anteil (35%) operiert, was mit dem geringeren Gestationsalter und Geburtsgewicht erklärbar ist. Fast jedes zehnte Kind im Deutschen Frühgeborenen-Netzwerk wurde mehrfach operiert, von Filan et al. (2012) wurden vergleichbare 7% angegeben.

Die am häufigsten operativ zu behandelnden Erkrankungen bei sehr kleinen Frühgeborenen sind auch im internationalen Vergleich die inguinale Herniotomie, die Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus sowie abdominelle Eingriffe, vor allem bei gastrointestinaler Perforation.

Die im Deutschen Frühgeborenen-Netzwerk ermittelte Inzidenz einer chirurgisch behandelten **nekrotisierenden Enterokolitis** beträgt 2,7%. In anderen neonatalen Netzwerken mit Kohorten von bis zu 188 703 VLBW-Frühgeborenen wurden vergleichbare 2,8% - 4,7% an einer NEC operiert (Hintz et al., 2005; Moro et al., 2009; Hull et al., 2014).

Die **fokale intestinale Perforation** steigt in ihrer Häufigkeit, zum einen wegen der zunehmenden Überlebensraten auch sehr unreifer Frühgeborener, zum anderen aufgrund des verstärkten Bewusstseins für die Erkrankung (Ueceda et al., 1995; Holland et al., 2003). Die angegebenen Inzidenzen liegen zwischen 1,1 % und 7,4% (Ueceda et al., 1995; Holland et al., 2003; Kawase et al., 2006; Böhler et al., 2014) und unterscheiden nicht zwischen den Therapieverfahren. Die 1,9% der an FIP operierten Frühgeborenen des GNN entsprechen somit den veröffentlichten Fallzahlen.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Inzidenz eines **Volvulus** ist mit 0,3% der VLBW-Frühgeborenen ungewöhnlich hoch. In der Literatur finden sich nur einzelne Fallberichte von an Volvulus erkrankten Frühgeborenen. Diese weisen zumeist auf die bloße Existenz dieser Erkrankung unter Frühgeborenen hin und stellen sie als mögliche Differentialdiagnose zu einer, für diese Population viel typischeren, gastrointestinalen Perforation dar (Eggli et al., 1989; Costner et al., 2011; Sawicka et al., 2011; Maas et al., 2014; Kargl et al., 2015). Aufgrund kleiner Studienpopulationen fällt die Identifikation von Risikofaktoren oder verlässlichen klinischen Markern schwer, die eine schnellere Diagnose und damit bessere Prognose ermöglichen würden. Zurzeit wird die Inzidenz des Dünndarmvolvulus bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g im Rahmen einer bundesweiten Umfrage durch die Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin erhoben (http://hhu4.at.xencon.de/ , Tag des Zugriffs: 01.09.2015).

Herniotomiert werden etwa 9,7% bis 12,8% der VLBW-Frühgeborenen (s. Tabelle 13). Bei den extrem frühgeborenen Patienten unter 29 SSW in der Untersuchung von Yeo und Gray (1994) wurde sogar bei 14% noch während des ersten Krankenhausaufenthalts eine Leistenhernie diagnostiziert. Pathogenetisch liegt die Ursache der Leistenhernie bei Frühgeborenen in der noch nicht abgeschlossenen Obliteration des *Processus vaginalis*. Diese ist entweder durch die Unreife des Kindes bedingt oder durch andere Faktoren, die zu einer Verzögerung des Verschlusses führen (s. Abschnitt 4.9). Aus diesem Grund steigt die Inzidenz der Hernien, vor allem der

bilateralen Leistenhernien, bei Frühgeborenen mit zunehmender Unreife (Peevy et al., 1986; Powell et al., 1986; Burgmeier et al., 2014).

Der **operative Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus** ist bei 4,4% (GNN 2009-12; Filan et al., 2012) bzw. 3,7% (Moro et al., 2009) notwendig. In der Studie mit der unreiferen Population von Limpert et al. (2003) wird mit 12,8% wiederum eine deutlich höhere Inzidenz angegeben (s. 2.4 und 3.6.2).

Bei 1-2% der VLBW-Frühgeborenen muss infolge eines posthämorrhagischen Hydrozephalus ein **ventrikuloperitonealer Shunt** angelegt werden (Baumeister et al., 2000; Limpert et al., 2003; GNN 2009-12). Zur Häufigkeit der **Anlage eines Rickham-Reservoirs** wurden bisher nur wenige Zahlen veröffentlicht. Aktuell werden 0,4 bis 1,3% der VLBW-Frühgeborenen mit einem Rickham-Reservoir versorgt (GNN 2009-12; Filan et al., 2012).

3-9% aller sehr kleinen Frühgeborenen entwickeln ein behandlungsbedürftiges Stadium einer **Frühgeborenenretinopathie** (Jandek und Agostini, 2012). Das Neonatal-Netzwerk aus Australien und Neuseeland berichtet bei 9,6% ihrer 2105 VLBW-Frühgeborenen (GA<32 SSW) von einer dritt- oder viertgradigen Retinopathie (Darlow et al., 2005), die den Richtlinien zufolge größtenteils therapiebedürftig gewesen sein dürften. Aus dem Neonatal-Netzwerk Brasiliens wird eine Inzidenz einer chirurgisch behandelten ROP von 3% berichtet (Guinsburg et al., 2015). Im Deutschen Frühgeborenen-Netzwerk wurden 2,5% aller eingeschlossenen Patienten wegen einer Retinopathie operativ behandelt. Der im Vergleich geringere Anteil berichteter Behandlungen von Retinopathien in der vorliegenden Untersuchung, ist sicherlich nicht nur durch den verstärkten Gebrauch von intravitrealen Bevacizumab-Gaben als alternative Behandlungsmethode zu begründen. Im GNN wurden zwischen 2009 und 2012 nur 45 Kinder einer solchen Behandlung unterzogen.

Nur 0,26% der hier untersuchten Frühgeborenen wurden zur **Tracheostoma-Anlage** operiert. Die Untersuchung des *Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network* an 8683 Frühgeborenen ermittelte eine deutlich höhere Inzidenz von 3,5% (DeMauro et al. 2014). Der Anteil tracheotomierter Kinder schwankte unter den 16 teilnehmenden Zentren zwischen 1% - 10%. Zentrumsspezifisch unterschiedliche Behandlungsstrategien erklären womöglich die national sowie international voneinander abweichenden Inzidenzen.

4.3 Gestationsalter und Geburtsgewicht

Gestationsalter und Geburtsgewicht sind in der Literatur häufig beschriebene Einflussfaktoren auf die Morbidität und Mortalität sehr kleiner Frühgeborener. Je früher und leichter das Kind geboren wird, desto unreifer ist es und desto höher ist sein Risiko schwerwiegende Komplikationen zu erleiden, wie NEC, Sepsis oder schwere Hirnblutungen, und an diesen zu versterben (Fanaroff et al., 1995; Barthlen, 2006; Maier, 2006; Obladen, 2006[3]).

Gemäß der vorliegenden Untersuchung werden operierte Frühgeborene häufiger mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht, also unreifer, geboren als Nichtoperierte. Zu diesem Zusammenhang wurden bisher nur wenige und inkongruente Daten publiziert. Bell et al. (1983) beschreiben, dass 68% der chirurgisch behandelten und nur 52% der nichtchirurgisch behandelten Kinder bei Geburt weniger als 1000g wogen. Ein Signifikanzniveau wurde nicht angegeben. In der kleinen Studienpopulation von Limpert et al. (2003) konnten Gestationsalter und Geburtsgewicht der beiden Gruppen nicht signifikant verschieden getestet werden, obwohl die Kinder in dieser Studie größtenteils an Komplikationen der Frühgeburtlichkeit operiert worden sind. Von Filan et al. (2012) ist trotz der kleinen Studienpopulation bei chirurgisch behandelten Kindern mit vergleichbaren Operationsindikationen ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht, nicht aber Gestationsalter, ermittelt worden.

Eine bevölkerungsbasierte, schwedische Studie von Altman et al. (2011) an 6674 Frühgeborenen (30-34 SSW) beschreibt die Zunahme neonataler Morbidität mit abnehmendem Gestationsalter. Hierbei wurden auch Erkrankungen untersucht, die unter Umständen chirurgisch behandelt werden müssen und in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 30 SSW haben ein 4fach erhöhtes Risiko für einen operativen PDA-Verschluss im Vergleich zu nach 34 SSW Geborenen. Das Risiko für eine intraventrikuläre Hämorrhagie ist 2,4fach, das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis 5,7fach erhöht. Nach 30 SSW Geborene tragen zusätzlich ein 8,6fach erhöhtes Risiko an einer Frühgeborenenretinopathie zu erkranken, im Vergleich zu Kindern, die 2 SSW später geboren werden. Es fehlen jedoch Angaben darüber, ob die hier untersuchten, erkrankten Kinder operiert wurden.

Nahe der Grenze der Lebensfähigkeit nimmt die prozentuale Häufigkeit an operierten Frühgeborenen wiederum ab, da ein größerer Teil dieser sehr unreifen Kinder früh an pulmonalen Komplikationen verstirbt. In dieser Studie konnte dies bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 400g und einem Gestationsalter unter 23 SSW beobachtet werden.

4.4 Geschlecht

Stevenson et al. (2000) beschreiben in ihrer Studie über „das benachteiligte männliche Geschlecht“ an 6738 VLBW-Frühgeborenen eine erhöhte neonatale Mortalität, schlechtere postnatale Adaptation mit erhöhtem Risiko von Reanimationsmaßnahmen und Intubation sowie eine höhere neonatale Morbidität bei männlichen Frühgeborenen. Hiernach erkranken frühgeborene Jungen häufiger an Sepsis, intraventrikulärer Blutung, Atemnotsyndrom, symptomatischen PDA u.a. Die höhere neonatale und stationäre Mortalität bei frühgeborenen Jungen belegen viele Studien (Bell et al., 1983; Copper et al., 1993; Fanaroff et al., 1995; Shankaran et al., 2002; Ingmarson, 2003; Locatelli et al., 2005; Kent et al., 2012; Stichtenoth et al., 2012). Auch kommt es bei männlichen Feten häufiger zum Abort. Auf der anderen Seite aber werden auch mehr männliche Embryonen gezeugt. (Stevenson et al., 2000; Ingmarson, 2003). Der Grund hierfür ist bislang nicht geklärt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass männliche Frühgeborene bis zur ersten Entlassung aus dem Krankenhaus signifikant häufiger operiert werden müssen als weibliche. Dies zeigt sich auch in der Betrachtung einzelner operativer Eingriffe. So werden Jungen häufiger wegen einer Leistenhernie, einer fokalen intestinalen Perforation, eines Mekoniumileus sowie zur Rückverlagerung eines Anus praeter operiert. Ein operativer PDA-Verschluss ist unter Jungen und Mädchen gleich häufig notwendig. Die Ergebnisse zu den genannten abdominellen Operationen, zur Ligatur des PDA und zur Herniotomie werden in den Abschnitten 4.7 , 4.8 und 4.9 diskutiert.

Auch in weiteren Veröffentlichungen (s. Tabelle 14) stellt sich das männliche Geschlecht als Risikofaktor für frühe operative Eingriffe bei Frühgeborenen heraus. In der vorliegenden Studie wurden 28% der Jungen und nur 17% der Mädchen operiert, ein signifikanter Unterschied.

In der ebenfalls großangelegten Studie aus Australien zu extrem frühgeborenen Jungen und Mädchen (GA<29SSW) wird das erhöhte männliche Risiko bestätigt. Sie stellt 2549 Jungen und Mädchen mit großen operativen Eingriffen innerhalb der ersten 28 Lebenstage gegenüber. In dieser Untersuchung wurde jeder fünfte Junge, aber nur 14% der Mädchen operiert. Ein Unterschied der gleichfalls signifikant ist (Kent et al., 2012).

Tabelle 14: Literaturvergleich zum Einflussfaktor Geschlecht

Autor, Jahr	Einschluss bei	Anzahl Operierter	Operierte männlich, %	Nichtoperierte männlich, %	
Limpert et al., 2003	GG < 1000g	*66*	63,3	50,4	n. sig.
Filan et al., 2012	GG < 1250g; GA < 30 SSW	*41*	66,0	45,0	sig.
Kent et al., 2012	GA < 29 SSW	*439*	63,1	52,9	k.A.
GNN, 2009-12	GG < 1500g	*1377*	62,9	47,0	sig.

GA: Gestationsalter; GG: Geburtsgewicht; k.A.: keine Angabe; sig.: signifikant; n. sig.: nicht signifikant

Die **Pyloromyotomie** ist ein seltener Eingriff unter Frühgeborenen mit einer Inzidenz von 0,9% unter den operierten Kindern dieser Untersuchung. Nur 3,1% bis 19% der hypertrophen Pylorusstenosen treten bei Frühgeborenen auf (Wilson, 1960; Benson und Lloyd, 1964; Gotley et al., 2009). Die Kinder präsentieren sich später im postnatalen Verlauf als Reifgeborene (Gotley et al., 2009) und mit einer eher untypischen Klinik (Wilson, 1960). Auffällig ist auch, dass das männliche Geschlecht unter frühgeborenen Erkrankten weniger stark überwiegt. Für Reifgeborene wird ein Verhältnis von 4 Jungen zu einem Mädchen angegeben (Muntau, 2009[1]). Unter Frühgeborenen wurde in der vorliegenden Arbeit ein Verhältnis von 3:1 ermittelt. Cascio et al. (2013) beschreiben in ihrer Studie ein Verhältnis von 51:24, also nahezu 2:1.

Es ist bekannt, dass frühgeborene Jungen ein höheres Risiko für eine intraventrikulären Blutung tragen (Stevenson et al., 2000). Passend zu diesen Daten zeigt sich in der vorliegenden Analyse ein erhöhtes Risiko für die **Anlage eines Rickham-Reservoirs**. Bezüglich einer Shuntversorgung ergab sich aber kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

4.5 Small for gestational age

Die Hypotrophie bei Geburt ist ein weiterer häufig beschriebener Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome reif- und frühgeborener Kinder. Im Vergleich mit normosom Geborenen trägt ein SGA-Frühgeborenes sowohl ein höheres Risiko bereits intrauterin, als auch ein 3,6 bis 4,5faches Risiko in der Neonatalperiode zu versterben (Regev et al., 2003; Reiss et al., 2003; Zaw et al., 2003; Damodaram et al., 2011). Dieser Unterschied bleibt auch bei Anpassung für Gestationsalter, Geschlecht, Entbindungsmodus und antenatale Gabe von Steroiden signifikant (Garite et al., 2004, Damodaram et al., 2011). Neben der erhöhten Mortalität sind SGA-Frühgeborene häufiger von einer Vielzahl perinataler Komplikationen betroffen: von der Frühgeburt an sich, Asphyxie, Mekoniumaspirations-Syndrom, Atemnotsyndrom, pulmonale Hämorrhagie, BPD, IVH, Sepsis, NEC sowie von Fehlbildungen und genetischen Aberrationen (Reiss et al., 2003; Zaw et al., 2003; Yu und Upadhyay, 2004; Schneider und Schneider, 2006; Damodaram et al., 2011; von Beckerath et al., 2013).

Tabelle 15: Literaturvergleich zum Anteil SGA-Frühgeborener

Autor, Jahr	Einschlusskriterien		n	SGA-Rate, %
Reiss et al., 2003	<32 SSW	-	1365	13,4
Regev et al., 2003	< 1500g; 24-31 SSW	Einling, ohne Fehlbildung	2764	14,6
Garite et al., 2004	23-34 SSW	Einling, ohne Fehlbildung	29 916	12,3
Zaw et al., 2003	<34 SSW	Einling	1267	11,6
GNN, 2009-12	<1500g; <37 SSW	-	6102	18,9

Der Anteil SGA-Frühgeborener in der vorliegenden Arbeit liegt bei 18,9%. Tabelle 15 vergleicht diesen Anteil mit der prozentualen Häufigkeit von SGA-Geborenen in anderen Veröffentlichungen. Dieser Vergleich zeigt, dass der Anteil hypotropher Kinder in der Erhebung des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks am höchsten ist. Dies überrascht nicht, da in das GNN alle Frühgeborenen eingeschlossen wurden, sofern sie bei Geburt weniger als 1500g wogen, während das Gestationsalter in den anderen aufgelisteten Studien bei 34 bzw. 32 SSW eingegrenzt wurde. In der Kohorte der VLBW-Frühgeborenen nimmt der Anteil wachstumsretardierter Kinder mit zunehmenden Gestationsalter zu und normal gewachsene Kinder werden zunehmend ausgeschlossen. Die reifsten Kinder der Kohorte sind so auch die am stärksten wachstumsretardierten (Arnold et al., 1991).

Die bereits erwähnte, höhere perinatale Morbidität hypotropher Frühgeborener bildet sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit ab. Unter den operierten Kindern finden sich zu einem höheren Anteil SGA-Geborene als unter den Nichtoperierten, wie bereits in zwei weiteren Untersuchungen beobachtet werden konnte (Bell et al., 1983; Filan et al., 2012). Sie müssen häufiger herniotomiert sowie abdominell operiert werden (Diskussion in 4.7 bzw. 4.9) und benötigen häufiger ein Tracheo-

stoma, einen operativen zentralvenösen Zugang, einen ventrikuloperitonealen Shunt sowie ein Rickham-Reservoir. Außerdem sind SGA-Frühgeborene häufiger unter den chirurgisch behandelten Kindern mit Frühgeborenenretinopathie zu finden.

Die Häufung von **Tracheostoma-Anlagen** unter SGA-Frühgeborenen ist bisher noch nicht veröffentlicht worden. Zwei aktuelle Studien definieren Risikofaktoren für eine Tracheotomie bei Frühgeborenen. In einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie des *Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network* wurden 304 tracheotomierte Frühgeborene (<30 SSW Gestationsalter) und 8379 Kontrollen, die 36 Wochen post menstruationem überlebt hatten, bezüglich Einflussfaktoren, Mortalität und entwicklungsneurologischem Outcome untersucht. Jungen, Frühgeborene mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht, Kinder mit kongenitalen Malformationen oder genetischen Syndromen sowie an bronchopulmonaler Dysplasie Erkrankte wurden signifikant häufiger tracheotomiert (Demauro et al., 2014). Der Faktor SGA wurde hier nicht betrachtet.

Die Studiengruppe um Viswanthan (2013) beschreibt an ihrer Population von 8 Tracheotomien und 16 Kontrollen folgende Risikofaktoren für eine Tracheotomie: mehrfache Intubationen und Intubationsversuche, die Tage mit mechanischer Beatmung, erworbene Verlegung der oberen Atemwege und eine chronische Lungenerkrankung. Die chronische Lungenerkrankung ist in beiden Studien als bedeutender Einflussfaktor auf die Notwendigkeit einer Tracheotomie benannt und es ist mehrfach beschrieben, dass SGA-Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für eine chronische Lungenerkrankung tragen (Regev et al., 2003; Reiss et al., 2003; Zaw et al., 2003). Somit ist die in dieser Arbeit ermittelte Assoziation zwischen SGA und Tracheostoma-Anlage zumindest plausibel. Wie stark der Einfluss dieser Größe jedoch tatsächlich ist, sollte an einer größeren Studienpopulation und unter Berücksichtigung weiterer beeinflussender Faktoren nochmals untersucht werden.

Die Beziehung zwischen SGA und der Häufigkeit von **Broviac- oder Hickman-Katheter-Anlagen** ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Ebenso unveröffentlicht ist die Assoziation zwischen SGA und häufigerer Anlage und Revision von **ventrikuloperitonealen Shunts oder Rickham-Reservoirs**. Bekannt ist jedoch das erhöhte Risiko hypotropher Frühgeborener eine intraventrikuläre Hämorrhagie zu entwickeln (Zaw et al., 2003; Damodaram et al., 2011). Deren Komplikation, ein posthämorrhagischer Hydrozephalus, tritt mit einer Häufigkeit von 36% bis 50% unter den Frühgeborenen mit IVH auf (Obladen, 2006[4]; Lee et al., 2009). Sofern dieser progredient verläuft, etwa bei 25% (Kazan et al., 2005; Obladen, 2006[4]), kann er mittels Rickham-Reservoir oder VP-Shunt behandelt werden.

SGA-Frühgeborene tragen ein erhöhtes Risiko eine behandlungsbedürftige **Frühgeborenenretinopathie** zu entwickeln (Bardin et al., 1997; GNN 2009-2012). Das neonatologische Netzwerk aus Australien und Neuseeland untersuchte alle Frühgeborenen (<1500g bzw. <32 SSW), die in ein tertiäres neonatologisches Zentrum aufgenommen wurden, auf

Risikofaktoren für die Entwicklung einer dritt- oder viertgradigen Retinopathie. Eine Wachstumsretardierung wurde hier als Risikofaktor identifiziert (Darlow et al., 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Studiengruppe um Regev et al. (2003), deren Studienpopulation 2764 Einlinge mit einem Gestationsalter von 24 bis 32 SSW einschloss. Dieser Studie zufolge haben SGA-Frühgeborene ein 2,06fach erhöhtes Risiko eine Frühgeborenenretinopathie Grad 3 oder 4 zu entwickeln. Eine internationale Mulitcenter-Studie an 2941 Frühgeborenen (<32 SSW) beobachtet, dass erst ab einem Gestationsalter von 26 SSW die Wachstumsretardierung zum Hauptrisikofaktor für eine behandlungsbedürftige ROP wird. Bei früher geborenen Kindern dominiert das niedrige Gestationsalter als Risikofaktor (Lundgren et al., 2014).

Auch der pathogenetische Hintergrund dieser Assoziation lässt sich herleiten. Der zu einem großen Teil von der Kindsmutter gebildete und plazentagängige *Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)* reguliert vor allem im dritten Trimenon der Schwangerschaft das Größenwachstum des Fetus. Wachstumsretardierte Feten haben schon in utero einen verminderten IGF-1-Spiegel (Lassarre et al., 1991; Leger et al., 1996; Nagano et al., 2013). Zusätzlich fehlt dem Neugeborenen durch die Frühgeburt das mütterliche IGF-1, was es durch Eigenproduktion in der Leber nicht ausgleichen kann (Jandek und Agostini, 2012). IGF-1 beeinflusst aber die intrazelluläre Signalübertragung für den in der retinalen Angiogenese so wichtigen *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Wie schon in der Arbeitsgruppe um Lois Smith gezeigt werden konnte, steigt das Risiko für eine schwerwiegende Frühgeborenenretinopathie umso länger der mittlere IGF-1-Serumspiegel in der 30. bis 33. Woche post menstruationem vermindert ist (Hellström et al., 2003). Auch weitere Studien belegen den Zusammenhang zwischen ROP und vermindertem IGF-1-Serumspiegel (Villegas Becerril et al., 2005; Pérez-Munuzuri et al. 2010). Aus diesen Überlegungen ergibt sich die Schlussfolgerung, dass SGA-Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende Retinopathie tragen als normosome Frühgeborene.

Diese Ergebnisse gehen konform mit der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Aussage, dass SGA-Frühgeborene signifikant häufiger eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie entwickeln. Wie schon in Abschnitt 2.4 beschrieben, ist laut deutscher Leitlinie die therapeutische Laserkoagulation ab dem Stadium 3 mit oder ohne *plus disease* indiziert, abhängig vom Verlauf der Vaskularisationsgrenze. Vereinfacht betrachtet ist also auch eine schwerwiegende ROP ab Stadium 3, wie in den oben genannten Studien erfasst, in einem großen Teil der Fälle mit einem operativen Therapiebedarf verbunden. Mit der vorliegenden Untersuchung kann dieser nun auch konkret belegt werden.

4.6 Sonstige Einflussfaktoren

Als **Zwilling** oder als **höhergradiger Mehrling** geborene Frühgeborene werden den Ergebnissen dieser Arbeit nach seltener operiert sowie herniotomiert als Einlinge. In der Multivarianzanalyse für die inguinale Herniotomie dominierten aber andere Risikofaktoren. Zu ähnlicher Aussage führte folgende Untersuchung: Unter 5507 VLBW-Frühgeborenen, davon 1391 Zwillinge und 324

höhergradige Mehrlinge, konnte die Arbeitsgruppe um Kirkby (2010) mittels logistischer Regressionsanalyse nachweisen, dass eine Mehrlingsgeburt, wenn überhaupt, nur einen untergeordneten Einflussfaktor für die Entwicklung einer operationsbedürftigen Erkrankung darstellt.

Eine **angeborene Fehlbildung** ist der vorliegenden Arbeit zufolge unter Operierten signifikant häufiger als unter Nichtoperierten (s.Tabelle 16). Dieser Zusammenhang ist naheliegend und konnte auch von anderen Untersuchungen bestätigt werden (Suresh et al., 2001; Adams-Chapman et al., 2013).

Tabelle 16: Angeborene Fehlbildung unter operierten VLBW-Frühgeborenen

Autor, Jahr	n	Fehlbildung	operiert, mit Fehlbildung	operiert, ohne Fehlbildung	
Suresh et al., 2001	19 228	4,3	29	5	sig.
Adams-Chapman et al., 2013	37 262	4,8	48	13	sig.
GNN, 2009-12	6102	5,0	38	22	sig.

sig.: signifikant. Operiert während des postnatalen stationären Aufenthalts. Nominale Variablen werden mittels ihrer prozentualen Häufigkeit dargestellt.

Im Deutschen Frühgeborenen-Netzwerk wurden 5% der Kinder mit einer Fehlbildung geboren. Dies entspricht der Prävalenz von angeborenen Malformationen bei VLBW-Frühgeborenen, wie sie in Untersuchungen der zwei großen Frühgeborenen-Netzwerke, dem *Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network* (Adams-Chapman et al., 2013) und dem *Vermont Oxford Network* (Suresh et al., 2001), ermittelt wurde. In beiden Netzwerken konnte über die Jahre hinweg eine Zunahme an Fehlbildungen beobachtet werden (Horbar et al., 2012; Adams-Chapman et al., 2013), die auch in Tabelle 16 nachvollzogen werden kann.

Frühgeborene von Müttern nichtdeutscher Herkunft haben der vorliegenden Arbeit zufolge ein erhöhtes Risiko operiert zu werden. In den Multivarianzanalysen zu den drei häufigsten Operationen ist diese Assoziation jedoch nicht mehr signifikant. In der Literatur ist bisher kein solcher Zusammenhang beschrieben worden. Es ist möglich, dass das scheinbar erhöhte Operationsrisiko nicht auf die Herkunft sondern auf das signifikant geringere Geburtsgewicht dieser Kinder zurückzuführen ist.

4.7 Risikofaktoren für abdominelle Operationen

Mittels logistischer Regressionsanalyse konnten in dieser Studie Risikofaktoren identifiziert werden, die im postnatalen klinischen Verlauf die Entwicklung einer abdominell-chirurgisch zu behandelnden Erkrankung begünstigen. Als Hauptrisikofaktoren konnten das Gestationsalter, das Geburtsgewicht und das männliche Geschlecht identifiziert werden.

Die retrospektive Analyse von Messina et al. (2009) untersucht 85 Frühgeborene eines Klinikums, die aufgrund akuter abdomineller Symptomatik ein chirurgisches Konsil benötigten. Beim Vergleich

der nichtchirurgisch behandelten Kinder mit den 13 operativ behandelten Patienten, zeigen letztere ein signifikant geringeres Gestationsalter. Ein **niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter** ist ein Ausdruck für die Unreife bei Geburt. Bei den am häufigsten operierten gastrointestinalen Komplikationen NEC, FIP und Mekoniumileus handelt es sich um Erkrankungen, die pathogenetisch mit der Unreife der Kinder zusammenhängen. Sowohl von einer nekrotisierenden Enterokolitis als auch einer fokalen intestinalen Perforation sind überwiegend Frühgeborene betroffen und hierbei vor allem diejenigen mit weniger als 28 SSW bei Geburt (Hintz et al., 2005; Barthlen, 2006; Messina et al., 2009; Ahle et al., 2013).

Ahle et al. (2013) zeigen in ihrer populationsbasierten, schwedischen Studie an über 2 Millionen Geburten den Anstieg der Inzidenz einer NEC mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter. Gleiches konnte in einer populationsbasierten, deutschen Studie an 3549 VLBW-Frühgeborenen beobachtet werden. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000g erkranken beinahe 9 mal häufiger an einer FIP und bei einem Geburtsgewicht unter 750g 10 mal häufiger an einer NEC als Frühgeborene mit 1250-1499g bei Geburt (Böhler et al., 2014). Nach erforderlicher Therapie wurde in diesen Studien nicht unterschieden. In der retrospektiven Multizenterstudie an 2948 ELBW-Frühgeborenen des *NICHD Neonatal Network* war ein geringes Geburtsgewicht ebenfalls sowohl mit einer chirurgisch als auch mit einer konservativ behandelten NEC assoziiert (Hintz et al., 2005).

Die Rückverlagerung eines Anus praeter findet meist infolge von Darmresektionen zur Therapie einer FIP oder NEC statt, sodass man von ähnlichen prädisponierenden Faktoren für diese Operation ausgehen kann.

Männliche Frühgeborene tragen, der Multivarianzanalyse dieser Studie zufolge, ebenfalls ein erhöhtes Risiko abdominell operiert zu werden. Ein möglicher Einfluss von anderen bekannten Risikofaktoren für abdominelle Komplikationen bei sehr kleinen Frühgeborenen wurde hierbei bereits berücksichtigt, nämlich die Faktoren Gestationsalter, Geburtsgewicht und Hypotrophie. Auch bei der Gegenüberstellung der Operationen an Jungen und Mädchen (s. Tabelle 3) konnte gezeigt werden, dass Jungen signifikant häufiger an einer operationsbedürftigen fokalen intestinalen Perforation sowie einem Mekoniumileus bzw. Mekoniumpfropf-Syndrom erkranken und häufiger zur Rückverlagerung eines Anus praeter operiert werden.

Interessanterweise erkranken Jungen, der vorliegenden Untersuchung zufolge, nicht häufiger an einer operationsbedürftigen nekrotisierenden Enterokolitis. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kent et al. (2012), die in Ihrer retrospektiven Studie alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 29 SSW aus 2 australischen Staaten (n=2549) bezüglich ihrer NEC-Inzidenz verglichen. Demgegenüber identifizierte aber die populationsbasierte Analyse aus Schweden das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine NEC (Ahle et al., 2013). Ein Operationsbedarf wurde bei beiden Studien nicht verglichen.

Unter den abdominell operierten Kindern fanden sich in dieser Studie signifikant häufiger **SGA-Frühgeborene**. In der Multivarianzanalyse zu abdominellen Operationen bildet sich der Faktor SGA in den Haupteinflussfaktoren Gestationsalter und Geburtsgewicht ab.

Die Leipziger Forschergruppe um Robel-Tillig et al. (2002) konnte einen ätiologischen Zusammenhang zwischen postnatal auftretender gastrointestinaler Probleme und Hypotrophie aufdecken. Auf der Grundlage pränataler dopplersonographischer Befunde wurden 124 VLBW-Frühgeborene in 2 Gruppen unterteilt: Frühgeborene mit pränataler Perfusionsstörung und Frühgeborene mit normaler pränataler Perfusion. Als perfusionsgestört wurden diejenigen Feten eingeteilt, die einen Pulsatilitätsindex der uterinen und umbilikalen Gefäße sowie der fetalen Aorta oberhalb der 90. Perzentile zeigten und diejenigen mit einem Pulsatilitätsindex der *A. cerebri media* unter der 10. Perzentile. Alle Feten mit Perfusionsstörung wurden *small for gestational age* geboren (n=42). 88% zeigten postnatal gastrointestinale Probleme wie verzögerte Mekoniumausscheidung, abdominale Distension, galliges Erbrechen und gastroösophagealer Reflux innerhalb der ersten Lebenstage. 5% wurden wegen eines Mekoniumileus operiert. Es konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit pränatal pathologischem Doppler die intestinale Hypoperfusion innerhalb der ersten 5 Lebenstage persistiert, woraus schwere intestinale Motilitätsstörungen resultieren.

In einer anderen aktuellen Studie an 404 intrauterin wachstumsretardierten Frühgeborenen konnte der Zusammenhang zwischen fetalem pathologischen Dopplermuster und postnatalen abdominellen Komplikationen bestätigt werden. Manogura et al. (2008) konnten zeigen, dass die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis unter hypotrophen Frühgeborenen die pränatale Dopplerpathologie in den Umbilikalarterien und das erniedrigte Geburtsgewicht, also das Ausmaß der Wachstumsretardierung, sind.

Auch andere Untersuchungen belegen, dass eine nekrotisierende Enterokolitis signifikant häufiger unter SGA-Frühgeborenen vorkommt. Dieser Unterschied bleibt auch bei Anpassung für Gestationsalter, antenatale Steroide, Geschlecht und Entbindungsmodus signifikant (Zaw et al., 2003; Garite et al., 2004; Damodaram et al., 2011). In diesen Studien wie auch in der Vorliegenden ist jedoch der Anteil intrauterin wachstumsretardierter Kinder mit pränataler Perfusionsstörung und demgegenüber der Anteil konstitutionell klein gewachsener Kinder in der jeweiligen Studienpopulation unbekannt.

4.8 Risikofaktoren für den operativen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus

Die Hauptrisikofaktoren für den operativen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus sind den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge ein niedriges Gestationsalter und geringes Geburtsgewicht, also vorrangig die Unreife des Kindes. Denn je unreifer die glatte Muskulatur des Ductus arteriosus, desto schwächer reagiert diese auf postnatale Kontraktionsreize, sodass der Ductus persistiert (Stiller, 2006). Eventuell aus dem gleichen Grund ist auch die Gabe von den

Cyclooxygenase-Hemmern Indometacin oder Ibuprofen weniger effektiv (Vida et al., 2009; Popat et al., 2012; Ahamed et al., 2015).

Bereits 1990 konnte der Zusammenhang zwischen niedrigem **Gestationsalter und Geburtsgewicht** und dem Versagen eines medikamentösen Verschlusses und die anschließend notwendige chirurgische Ligatur beschrieben werden (Hammerman und Aramburo, 1990). Unter VLBW-Frühgeborenen mit hämodynamisch relevantem PDA waren ein höheres Gestationsalter, höhere Thrombozytenzahl sowie das männliche Geschlecht assoziiert mit dem erfolgreichen medikamentösen PDA-Verschluss unter Indometacintherapie (Ahamed et al, 2015). Ein sekundär chirurgischer Verschluss wäre demnach eher bei unreifer Geborenen zu erwarten. Die bevölkerungsbasierte, schwedische Untersuchung an 6674 Frühgeborenen von Altman et al. (2011) zeigte, dass ein Kind mit einem Gestationsalter von 30 SSW ein 4fach erhöhtes Risiko für eine operative Ligatur trägt im Vergleich zu einem 4 SSW reiferen Kind. Das *NICHD Neonatal Research Network* zeigte ebenfalls an 2838 ELBW-Frühgeborenen, dass Kinder mit primärem oder sekundärem operativen Verschluss signifikant unreifer geboren waren als Unbehandelte oder medikamentös Therapierte (Madhan et al., 2009).

Das **Geschlecht** beeinflusst das Risiko eines chirurgisch zu behandelnden PDA in der vorliegenden Studie nicht. Die multivariate Analyse von Stevenson et al. (2000) an 6738 VLBW-Frühgeborenen zeigte, dass Jungen ein 1,18fach erhöhtes Risiko (CI 1,06-1,31) für einen symptomatischen PDA tragen. Zwischen chirurgischer oder konservativer Therapie wurde hierbei jedoch nicht unterschieden. Die Arbeitsgruppe um Kent (2012) konnte diesbezüglich in ihrer Studie an 2549 Frühgeborenen unter 29 SSW keinen signifikanten Unterschied zwischen Jungen und Mädchen ermitteln. Eine Regressionsanalyse wurde hier nicht durchgeführt. Schlussfolgernd ist das Geschlecht am ehesten von untergeordneter Bedeutung, was das Risiko für einen operativen PDA-Verschluss betrifft.

4.9 Risikofaktoren für eine inguinale Herniotomie

In der logistischen Regressionsanalyse konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Leistenhernie das männliche Geschlecht und ein niedriges Geburtsgewicht sind.

Die Leistenhernie des Frühgeborenen ist, bis auf wenige Ausnahmen, eine indirekte Hernie, die in den persistierenden *Processus vaginalis* herniert. Der *Processus vaginalis* ist eine Ausstülpung des Peritoneums, die sich in das sogenannte *Gubernaculum* hinein stülpt und sich noch vor dem Deszensus der Hoden entwickelt. Bei dem *Gubernaculum* handelt es sich um einen mesenchymalen Strang, der vom unteren Pol der Gonadenanlage, der sogenannten Urniere, entlang der vorderen Bauchwand und dem noch nicht entwickelten Leistenkanal bis in die Geschlechtshöcker, der Anlage des äußeren Genitals, zieht. Bis zum dritten Fetalmonat verlagern sich die Gonaden durch starkes Wachstum der Rumpfwand bei nur geringem Wachstum des Gubernaculums aus dem Bauchraum in das große Becken. Nach 17 Wochen erreicht der

Processus vaginalis den äußeren Leistenring. Bei weiblichen Feten ist dessen Entwicklung an diesem Punkt abgeschlossen und der *Processus* persistiert bis zu seinem Verschluss als Nuck'scher Kanal. Aus diesem Grund treten Hernien bei Mädchen nicht etwa in den großen Labien auf, sondern verbleiben in der Schambeingegend. Das Gubernaculum entwickelt sich zum *Ligamentum teres uteri*, das durch den Leistenkanal bis in die großen Labien zieht, und in das *Ligamentum ovarii proprium*. Bei männlichen Feten kommt es ab dem siebenten Monat durch die Wirkung von Androgenen zum Fortschreiten des *Processus vaginalis* und zum inguinoskrotalen Deszensus der Hoden durch den Leistenkanal bis in das Skrotum. Physiologischerweise obliteriert der *Processus vaginalis* nach Abschluss des Deszensus vom oberen Pol der Hoden bis zum inneren Leistenring. Der kaudale Anteil des *Processus* persistiert als *Tunica vaginalis testis* (Clarnette und Hutson, 1999; Maurer, 2003). Ein Maldeszensus führt daher auch bei 85-95% zu einer Persistenz des *Processus vaginalis* (Rokitansky, 2013). Der rechte *Processus vaginalis* verschließt sich etwas verzögert, da der rechte Hoden einen späteren Deszensus erfährt. Dies erklärt womöglich das häufigere Auftreten einer rechtsseitigen Leistenhernie (Rokitansky, 2013; Burgmeier et al., 2014) sowie das gehäufte Auftreten bilateraler Hernien mit zunehmender Unreife (Misra et al., 1994; Burgmeier et al., 2014).

Der bei Mädchen nur rudimentär angelegte *Processus vaginalis* verschließt sich im Allgemeinen bereits um den siebenten Gestationsmonat unter Einfluss von *Calcitonin gene-related peptide* CGRP (Hutson, 2000; Maurer, 2003). Mit dem Wissen, dass der *Processus vaginalis* bei Mädchen ohnehin nur in geringer Ausprägung angelegt wird und sich früher verschließt, ist es auch nachvollziehbar, dass das männliche Geschlecht ein dominierender Risikofaktor für eine Leistenhernie ist. Auch von anderen Studien wurde bestätigt, dass frühgeborene Jungen häufiger an einer Leistenhernie erkranken (Boocock und Todd, 1985; Powell et al., 1986; Rajput et al., 1992; Filan et al., 2012).

Mit dem Wissen um die Embryologie ist es ebenfalls plausibel, dass mit größerer Unreife der Kinder und somit häufigerer Persistenz des *Processus vaginalis* das Risiko eines Leistenbruches steigt. Auch in anderen Studien wurde die Korrelation zwischen Geburtsgewicht und der Inzidenz von Leistenhernien beschrieben (Peevy et al. 1986; Powell et al., 1986; Filan et al., 2012). Boocock und Todd (1985) beobachteten ein 10fach erhöhtes Risiko für eine Leistenhernie bei Frühgeborenen und ein 20fach erhöhtes Risiko für VLBW-Frühgeborene im Vergleich zu reif geborenen Kindern. Hypotroph geborene Kinder werden ebenfalls häufiger herniotomiert. Dies ist bereits bekannt (Peevy et al., 1986; Filan et al., 2012) und schlägt sich in der vorliegenden Multivarianzanalyse im niedrigen Geburtsgewicht nieder.

Neben der Persistenz, die im Rahmen der Frühgeburtlichkeit noch als physiologisch anzusehen ist, kann es auch zur Verzögerung oder Ausbleiben des Verschlusses kommen. Dies kann im Rahmen von urogenitalen Fehlbildungen, beispielsweise bei Blasenekstrophie, oder bei hormonellen Störungen wie Kryptorchismus, Intersexualität oder kompletter Androgeninsensitivität vorkommen (Barthold et al., 2000; Deeb und Hughes, 2005; Barnett et al., 2009). Physiologisch schüttet der

Nervus genitofemoralis, der im Leistenkanal verläuft, *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP) aus, welches mesenchymale Veränderungen um den *Processus vaginalis* bewirkt sowie die Ausschüttung von Hepatozytenwachstumsfaktor triggert, welcher dann wiederum einen Verschluss auf epithelialer Ebene bewirkt (Cook et al., 2000; Hutson et al., 2000; Ting et al., 2005). Werden Androgene experimentell blockiert oder fällt *in vivo* die Wirkung von Androgenen aus, z.B. durch Rezeptorinsensitivität oder bei verminderter Ausschüttung, so wird die Wirkung des CGRP blockiert (Chan et al., 2009). Hierdurch oder in Folge verminderter Ausschüttung von CGRP (Rokitansky, 2013) oder verringerter Wirkung desselben kann es zu einem Persistieren des *Processus vaginalis* kommen. Eine Differenzierungsstörung glatter Muskulatur, die den *Processus vaginalis* umgibt, wird als weitere Ursache der Persistenz vermutet (Hosgor et al., 2004).

Ein offener *Processus vaginalis* ist allerdings nicht mit der Entwicklung eines Leistenbruches gleichzusetzen. 31–94% der Kinder haben im ersten Lebensjahr einen offenen *Processus* bei einer vergleichsweise geringeren Leistenbruchinzidenz (Powell et al., 1986; Rokitansky, 2013). Daher muss neben der Persistenz des *Processus* von zusätzlichen pathogenetischen Faktoren ausgegangen werden. Beispielsweise kann ein gesteigerter intraabdomineller Druck, etwa durch maschinelle Beatmung, Aszites, VP-Shunt, eine chronische Lungenerkrankung oder nach Korrektur großer Bauchdeckendefekte, zu einer Hernierung in den persistierenden *Processus* führen (Yeo und Gray, 1994; Fette und Höllwarth, 2001; Rokitansky, 2013).

4.9.1 Genetische Risikofaktoren für eine inguinale Herniotomie

Bereits in den 1970er Jahren beobachteten Bronsther et al. (1972) eine familiäre Häufung von indirekten Hernien und wiesen damit hin auf eine genetische Komponente in der Pathogenese von Leistenhernien im frühen Kindesalter. Barnett et al. (2009) beschreiben, dass Genom-Mutationen mit konsekutiver Störung von Mikrofibrillen, Kollagen, Elastin sowie der Glukosaminoglykane der Extrazellulärmatrix zu einer stärkeren Anfälligkeit für Leistenhernien führen, beispielsweise bei Ehlers-Danlos-, Cutis laxa- oder Marfan-Syndrom sowie bei Mukopolysaccharidosen (Barnett et al., 2009; Rokitansky, 2013). Hierbei handelt es sich um seltene Mutationen eines Gens mit großer Effektstärke, welche nicht mit einer genomweiten Assoziationsstudie erkannt werden können.

Gemäß der *Common-Disease-common-Variants-Hypothese* geht man jedoch auch davon aus, dass häufige Erkrankungen wie der Leistenbruch durch häufige Genvarianten hervorgerufen werden. Als einzelner Faktor weisen diese Genvarianten typischerweise nur eine geringe Effektstärke auf und treten *per definitionem* bei über 5% der Bevölkerung auf. Erst durch die Interaktion mehrerer solcher Polymorphismen mit Einflüssen aus der Umwelt können sie zur Krankheitsentstehung beitragen (Hardy und Singleton, 2009; Grimm et al., 2011; Heid, 2012). In der vorliegenden genomweiten Assoziationsstudie sollten Einzelnukleotid-Polymorphismen identifiziert werden, die im Rahmen eines solchen Zusammenwirkens die frühe Entwicklung einer inguinalen Hernie unter Frühgeborenen begünstigen. Diese GWAS ist bisher die einzig Veröffentlichte zur inguinalen Herniotomie bei VLBW-Frühgeborenen.

Mit dem gewählten, additiv logistischen Verfahren wurden die in Abschnitt 3.6.3 ermittelten Hauptrisikofaktoren für die Herniotomie, Geschlecht und Geburtsgewicht, kontrolliert und so einer Verzerrung der Assoziation vorgebeugt. Die Qualität der Daten wird bestätigt durch die ermittelten Allelfrequenzen und Genotypen-Verteilungen der Kontrollpopulation, die vergleichbar sind mit den vom HapMap Projekt veröffentlichten Verteilungen für die nord- und westeuropäische Bevölkerung (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/, Tag des Zugriffs: 03.02.2014).

Zur Validierung des Ergebnisses steht noch die Replikation aus. Hierfür sollen die im ersten Durchlauf identifizierten Polymorphismen ein zweites Mal an einem unabhängigen, mindestens gleich großen Patientenkollektiv auf ihre Korrelation geprüft werden. Bei eindeutiger Korrelation schließt sich daran die Untersuchung der durch die SNPs identifizierten Region an, das sogenannte *fine mapping.* Im Idealfall lassen sich hierbei krankheitsrelevante Genloci definieren. Der somit unter Vorbehalt zu betrachtende assoziierte Polymorphismus erreichte, aufgrund der für eine genomweite Assoziationsstudie kleinen Fallzahl, keine bzw. nur annähernd genomweite Signifikanz.

Eine in der Literatur häufig geäußerte Kritik an GWAS ist die geringe Effektstärke der identifizierten Loci auf die Krankheitsentwicklung. Doch auch solche SNPs können einen Hinweis liefern auf die zugrunde liegenden Pathomechanismen einer Erkrankung (Pfeufer, 2006; Grimm et al., 2011; Heid et al., 2012). Durch die uneingeschränkte Untersuchung des gesamten Genoms in einer GWAS, ohne vorher Kandidatengene festlegen und Hypothesen aufstellen zu müssen, wird dies begünstigt. Beispielsweise konnte in der ersten großen GWAS zur altersabhängigen Makuladegeneration, welche bis dato als degenerativ bedingt verstanden wurde, eine Assoziation zum Komplementfaktor H des angeborenen Immunsystem gefunden werden. Diese Entdeckung revolutionierte das Verständnis der Erkrankung, da sie eine partiell entzündliche Genese nahelegt (Klein et al., 2005).

Da der in dieser Arbeit identifizierte SNP nicht nahe eines bekannten Gens gelegen ist, lässt sich zu diesem Zeitpunkt auch noch keine Verbindung zur Pathogenese der Herniotomie bei Frühgeborenen ziehen. Hierfür werden noch weitere Untersuchungen, wie das oben genannte *fine mapping,* sowie der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs der assoziierten Loci nötig sein. Das tiefere Verständnis der Pathophysiologie multifaktorieller Erkrankungen birgt die Chance neue Therapieverfahren zu entwickeln, die in auf diese Weise identifizierte Signaltransduktionskaskaden oder Stoffwechselwege eingreifen. Perspektivisch wird durch genomweite Assoziationsstudien die Identifikation einer Vielzahl krankheitsrelevanter Genomvarianten angestrebt, die in Zukunft eine frühzeitige Erkennung von Risikopatienten und eine gezielte Prävention ermöglichen soll. Die Entwicklung eines solchen genetischen Risikoscores ist für die altersabhängige Makuladegeneration bereits gelungen (Grassmann et al., 2012). Die in diesem Beispiel geringe Sensitivität von 8% lässt jedoch auch ethische Fragen zu dieser Art von Screening aufkommen. Im Bereich der Neonatologie könnten in Zukunft eventuell schwerwiegende Komplikationen der Frühgeburtlichkeit antizipiert und dementsprechend behandelt werden.

Bei allen in einer GWAS ermittelten Genvariationen sollte aber berücksichtigt werden, dass die Penetranz der Mutation unvollständig sein kann und sich die gleiche Genvariante in unterschiedlichen Individuen heterogen äußern kann. Der Einfluss epigenetischer Variationen, welche in der GWAS nicht mit erfasst werden können, auf die Ausprägung des Phänotyps sollte nicht außer Acht gelassen werden. Außerdem können sich die auf das Individuum wirkenden Polymorphismen und Umwelteinflüsse untereinander verstärken, vermindern, aber auch auslöschen (Pfeufer, 2006; Grimm et al., 2011).

4.10 Stationäre Mortalität

In der vorliegenden Studie lag die stationäre Mortalität bei 3,7%. Diese ist im Vergleich zu anderen Studien und Daten des statistischen Bundesamts für VLBW-Frühgeborene auffällig niedrig. Hier lag bei Einschluss in die Studie ein Selektionsbias vor. Frühgeborene, die wenige Stunden oder Tage nach Geburt verstarben, wurden seltener eingeschlossen. Dies geschah meist wegen verstärkter Rücksichtnahme oder aufgrund fehlender Zustimmung der trauernden Eltern. Die Gesamtmortalität von 9,5%, unter Berücksichtigung ein- und ausgeschlossener Kinder, zeichnet ein realistischeres Bild und ist auch mit anderen Studien vergleichbar (Maier, 2006; Moro et al., 2009; Horbar et al., 2012; Numerato et al., 2015).

Operierte versterben häufiger als Nichtoperierte (GNN 2009-12; Bell et al., 1983; Limpert et al., 2003). Die Mortalität wird hierbei sowohl durch die Operation und ihrer Indikation beeinflusst, als auch durch das Risikoprofil der betroffenen Patienten.

Bereits bekannt und auch in dieser Arbeit bestätigt, erhöhen **abdominelle Operationen** die Mortalität von Frühgeborenen. Dies betrifft vor allem **gastrointestinale Perforationen** (Blakely et al., 2005; Shah et al., 2012). In unserer Studienpopulation verstarben 22% der an nekrotisierender Enterokolitis Operierten und 12% der wegen fokaler intestinaler Perforation operierten VLBW-Frühgeborenen. Die Mortalität in anderen Studien nach operierter NEC beträgt 30-46% (Tan et al., 2010; Sawicka et al., 2011; Fisher et al., 2014; Hull et al., 2014; Murthy et al., 2014), nach operierter FIP 18-19% (Tan et al., 2010; Sawicka et al., 2011). Wie auch die vorliegende, beschreiben umfangreiche Studien eine deutlich höhere Mortalität bei an NEC Operierten im Vergleich zu der an FIP Operierten (Tan et al., 2010; Sawicka et al., 2011; Fisher et al., 2014). Das amerikanische *NICHD Neonatal Research Network* ermittelte in ihrer Multizenterstudie an 156 ELBW-Frühgeborenen mit chirurgisch behandelter gastrointestinaler Perforation, dass das relative Risiko nach operativ therapierter NEC zu versterben um den Faktor 1,4 höher ist als nach einer OP bei FIP (Blakely et al., 2005). Des Weiteren tragen Kinder mit Operationen bei gastrointestinaler Perforation ein höheres Risiko zu versterben als konservativ Behandelte (Limpert et al., 2003; Shah et al., 2012; Hull et al., 2014).

Auch ein abdominell-chirurgischer Eingriff bei **Mekoniumileus** ist dieser Arbeit zufolge mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Von einem Mekoniumileus sind häufig unreifere Kinder betroffen, also Frühgeborene mit geringem Gestationsalter und Geburtsgewicht, sowie intrauterin

wachtumsretardierte Kinder (Robel-Tillig et al., 2002; Gara-Cox et al., 2004). Diese tragen *per se* schon ein erhöhtes Risiko zu versterben. Perforiert ein Mekoniumileus, sind 50% der Verläufe unter VLBW-Frühgeborenen letal (Arnoldi et al., 2011). Die erhöhte Mortalität wurde auch in einer aktuellen Matched-Pair-Vergleichsstudie an 261 VLBW-Frühgeborenen von Hayakawa et al. (2015) beobachtet.

Ein **persistierender Ductus arteriosus** ist mit einem erhöhten Risiko für BPD, FIP, IVH und andere Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (Barthlen, 2006; Obladen, 2006[4]; Sellmer et al., 2013) sowie mit einem 3- bis 8fach erhöhten Risiko zu versterben assoziiert (Brooks et al., 2005; Noori et al., 2009; Sellmer et al., 2013). Es besteht derzeit kein Konsens darüber, ab wann oder wie ein PDA therapiert werden sollte, ob ein medikamentöser oder chirurgischer Verschluss anzustreben ist oder ob ein konservatives Vorgehen zu bevorzugen ist, um einen eventuellen Spontanverschluss abzuwarten.

Bei einem Drittel der ELBW-Frühgeborenen verschließt sich der Ductus arteriosus 2 bis 6 Tage postnatal (Koch et al., 2006). Bis zur Entlassung kam es bei 73% der Frühgeborenen mit höchstens 28 SSW bei Geburt zum Spontanverschluss (Rolland et al., 2015). Auch nach längerer Zeit kann es noch zum spontanen Verschluss kommen. In der Untersuchung von Herrman et al. (2009) an VLBW-Frühgeborenen mit asymptomatischem PDA bei Entlassung erfolgte ein spontaner Verschluss bei 85% im Laufe des ersten Lebensjahres. Einen Verschluss schon prophylaktisch zu induzieren, birgt daher die Gefahr der Übertherapie. Als therapiebedürftig gilt ein PDA jedoch, wenn er als hämodynamisch relevant einzustufen ist. Zur Einschätzung werden klinische, radiologische und echokardiographische Kriterien sowie BNP als biochemischer Marker herangezogen. Eine einheitliche Definition konnte auch hier noch nicht entwickelt werden.

Zum Einfluss einer chirurgischen Therapie auf die Mortalität wurden widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht.

Dieser Arbeit zufolge tragen Frühgeborene, deren Ductus arteriosus operativ ligiert wurde, ein erhöhtes Risiko stationär zu versterben. Die Kontrollgruppe bestand hierbei aus Patienten ohne PDA und Kindern, deren PDA konservativ oder medikamentös therapiert werden konnte. Der derzeit allgemeinen Vorgehensweise folgend, erfolgt eine chirurgische Ligatur entweder primär bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Cyclooxygenase-Hemmer oder sekundär, wenn zuvor ein medikamentöser Behandlungsversuch fehlgeschlagen ist (gemäß AWMF-Leitlinie: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-015l_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-08.pdf, Tag des Zugriffs 16.07.2015). Doch eben diese Kinder tragen *per se* schon ein erhöhtes Risiko zu versterben, das sogenannte *confounding by indication*. Die Untersuchung von Chang et al. (2013) an Frühgeborenen mit chirurgisch behandeltem PDA zeigt, dass Kinder mit Kontraindikationen für nichtsteroidale Antirheumatika ein 8fach erhöhtes Risiko haben nach operativer Ligatur zu versterben. Zum Zweiten erfolgt ein sekundär chirurgischer Verschluss vor allem bei Frühgeborenen mit geringem Gestationsalter und Geburtsgewicht, da der

medikamentöse Verschluss aufgrund der Unreife häufiger fehlschlägt (Madhan et al., 2009; Ahamed et al., 2015). Dies bildet sich auch in den hier ermittelten Hauptrisikofaktoren ab (s. Abschnitt 3.6.2).

Dass ein chirurgisch ligierter PDA mit einer höheren Mortalität und Morbidität assoziiert ist als eine konservative oder medikamentöse Therapie, konnte auch in einer aktuellen Studie des *Canadian Neonatal Network* an 3556 Frühgeborenen gezeigt werden. Um einer Verzerrung vorzubeugen wurden hier multiple *Confounder* wie Geburtsjahr, Gestationsalter, SGA, maternaler Hypertonus und antenatale Kortikoide in der Analyse berücksichtigt (Mirea et al., 2012). Im Widerspruch hierzu zeigt das *NICHD Neonatal Research Network* in einer weiteren Multivarianzanalyse, ebenfalls unter Berücksichtigung bekannter *Confounder*, keinen Unterschied der stationären Mortalität von primär und sekundär chirurgisch Behandelten im Vergleich zu medikamentös oder konservativ therapierten Kindern mit PDA (Madhan et al., 2009).

Es existiert nur eine einzige randomisierte Studie an 154 Frühgeborenen, die die Auswirkungen eines primär chirurgischen Vorgehens mit der primären Gabe von Indomethacin bei symptomatischem PDA vergleicht. Hier findet sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der stationären Mortalität, wohl aber eine erhöhte Inzidenz von Pneumothoraces und schwerer Frühgeborenenretinopathie in der chirurgisch therapierten Gruppe (Malviya et al., 2013). Nicht berücksichtigte Einflussgrößen wie das Ausmaß der hämodynamischen Störung vor Ligatur, das Ausmaß maschineller Beatmung, die Zeit zwischen Diagnose und Ligatur, das intraoperative Management, der Stress einer Operation, der postoperative Verlauf u.a. könnten zu diesen Widersprüchen geführt haben.

Die Klärung der optimalen Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus steht weiterhin aus und wird intensiv beforscht.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelte Sterblichkeit nach operativem PDA-Verschluss von 8,7% ist etwas niedriger als die in Vergleichsstudien angegebenen 9% bis 16,3% (Chang et al., 2013; Sadeck et al., 2014; Youn et al., 2014).

Frühgeborene mit einer **Tracheotomie** im stationären Verlauf tragen laut der vorliegenden Ergebnisse ein erhöhtes Risiko vor Entlassung zu versterben. In der aktuellen Studie von Viswanthan et al. (2013) zu tracheotomierten ELBW-Frühgeborenen konnte dies ebenfalls anhand einer Matched-Pairs-Analyse beschrieben werden. Die angegebene Mortalität von 44% entspricht der hier ermittelten. Zur Mortalität nach **operativer Anlage eines Gefäßzugangs** bei VLBW-Frühgeborenen wurden bisher noch keine Studien veröffentlicht. Diese Kinder versterben der vorliegenden Arbeit zufolge signifikant häufiger. Dies überrascht nicht, da vor allem instabile Kinder solch eine invasive Maßnahme benötigen.

Frühgeborene mit einer **inguinalen Herniotomie** im postnatalen Verlauf haben ein geringeres Risiko zu versterben als Nichtherniotomierte. Nach einer isolierten Herniotomie ist kein Kind verstorben. Dies ist am ehesten einem Selektions-Bias zuzuschreiben, da die Kinder häufig erst

operiert werden, wenn sie reif für die Entlassung wären. Kinder, die vorher versterben tauchen somit in dieser Statistik nicht auf. Trotzdem ist die Herniotomie ein komplikationsarmer Eingriff. In Studien wird dementsprechend nur von Einzelfällen berichtet, die aufgrund anderer Komplikationen versterben, z.B. aufgrund einer schweren BPD (Emberton et al., 1996; Davies et al., 2003; Sawicka et al., 2011).

Ebenfalls ist keines der 100 Frühgeborenen nach **VP-Shunt-Anlage oder -Revision** bis zu seiner Entlassung verstorben. Die stationäre Mortalität ist jedoch nicht signifikant verschieden zu Kindern ohne VP-Shunt. Die Kinder werden meist erst operiert, wenn sie ein Gewicht von 1500g erreicht und sich Eiweiß- und Blutgehalt im Liquor nach der Blutung wieder normalisiert haben. Diejenigen Kinder, die vorher an den Komplikationen der Hirnblutung oder des Hydrozephalus versterben, werden hier also nicht mit berücksichtigt. Mittels VP-Shunt war der posthämorrhagische Hydrozephalus bei diesen Kindern also zunächst therapiert, im Langzeitverlauf kommt es jedoch regelmäßig zu Komplikationen. Es sind häufige Revisionen notwendig, Shuntinfektionen und -funktionsstörungen bedingen zusätzliche Risiken. Zur Mortalität wurden bisher vor allem Zahlen veröffentlicht, die sich auf das Langzeitoutcome nach VP-Shunt-Anlage beziehen.

Das *Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network* untersuchte Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 27 SSW und schwerer intraventrikulärer Blutung bezüglich ihres entwicklungsneurologischen Outcomes und der Mortalität. Sofern die Kinder 36 SSW p.m. überleben und mit einem Shunt versorgt werden müssen, werden der CART-Analyse zufolge 70% dieser Population mit 2 Jahren schwer neurologisch beeinträchtigt sein oder versterben (Davis et al., 2014). Boynton et al. (1986) berichten eine Mortalität von 14% unter 50 shuntversorgten Frühgeborenen mit posthämorrhagischem Hydrozephalus während der ersten beiden Lebensjahre. In der Population von 52 shuntversorgten Frühgeborenen mit massiver intraventrikulärer Blutung und progressivem Hydrozephalus verstarben 60% bis zum Alter von 16 Jahren (Pikus et al., 1997). Das neurologische Outcome nach VP-Shunt-Anlage in diesen und anderen Kohorten ist schlecht (Lee et al., 2009; Shooman et al., 2009).

Nach **Korrekturoperationen angeborener Fehlbildungen** ist in dieser Population ebenfalls kein Kind verstorben. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße lässt sich diese Aussage jedoch nicht generalisieren. Die in der Literatur angegebene Mortalität nach OP bei Ösophagusatresie liegt bei 62% (Sawicka et al., 2011), für Gastroschisis bei 12,5% (Durfee et al., 2002) und 35-50% für Zwerchfellhernien (Barthlen, 2006).

4.11 Langfristige Verlauf nach inguinaler Herniotomie

In der Literatur wurde schon vielfach die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt einer Herniotomie bei Frühgeborenen diskutiert. Bei Reifgeborenen wird der Leistenbruch standardmäßig innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung korrigiert, da in der Vergangenheit mehrfach darüber berichtet wurde, dass sich 90% der Komplikationen verhindern ließen, wenn die Hernienkorrektur innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung erfolgt (Rowe und Clathworthy, 1970; Rokitansky,

2013). Bei Frühgeborenen ist diese Entscheidung nicht so einfach. Einerseits steigt bei verspäteter Korrektur das Risiko einer Inkarzeration und ihrer Folgen, wie Darmperforation oder Schädigung des Hodens (Uemura et al., 1999; Coren et al., 2011; Sulkowski et al., 2015). Andererseits steigt bei frühem Eingriff an einem noch unreifen Kind das Risiko für postoperative Apnoen (Malviya et al., 1993; Coté et al., 1995; Murphy et al., 2008), für eine Verlängerung der Beatmungsdauer mit Folgen für die sich entwickelnde Lunge sowie die Rate an operativen Komplikationen wegen der noch kleinen, vulnerablen Strukturen (Misra, 2001). Außerdem steigt die Inzidenz von Rezidivhernien je jünger der Patient operiert wird (Phelps und Agrawal, 1997; Fette und Höllwarth, 2001; Sulkowski et al., 2015). Für Frühgeborene mit inguinaler Hernie gibt es daher kein einheitliches Vorgehen. Da die Inkarzerationsgefahr bei Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen deutlich geringer ist, nämlich nur 4% statt 24% (Rajput et al., 1992; Misra, 2001), tendieren mittlerweile jedoch viele Kinderchirurgen zu einem konservativen Abwarten bis das Kind reif genug für die Entlassung aus der Neugeborenenintensivstation ist. Erst dann folgt die operative Versorgung (Misra, 2001). Eine frühe Herniotomie erfolgt häufig nur noch bei Inkarzerationsgefahr sowie bei sehr großer oder nicht reponibler Hernie. Die stationäre Verweildauer ist bei dieser Vorgehensweise verlängert (Lee et al., 2011; Filan et al., 2012; GNN 2009-12).

Von besonderer Bedeutung ist auch die Frage, ob eine frühe Herniotomie und Narkose die Entwicklung eines ehemaligen Frühgeborenen auf lange Sicht beeinträchtigt.

Bereits seit Längerem bekannt sind die Auswirkungen von Ethanolkonsum in der Schwangerschaft auf das ungeborene Kind. Das fetale Alkoholsyndrom ist assoziiert mit kongenitalen Fehlbildungen und kognitiven sowie Verhaltensstörungen infolge von Neuroapoptose im Zentralnervensystem. Durch eine exzessive Stimulation von $GABA_A$-Rezeptoren und Blockade von NMDA-Rezeptoren setzt Ethanol diesen programmierten Zelltod von Neuronen in Gang (Ikonomidou et al., 2000). Die Arbeitsgruppe um Olney (2004) zeigte in einer Studie an neugeborenen Ratten, dass eine Narkose mit einem NMDA-Antagonisten oder einem GABA-Mimetikum und vor allem deren Kombination ebenfalls eine ausgedehnte neuronale Apoptose im sich entwickelnden Gehirn bewirkt. Zunächst wird hierbei der Zelltod intrinsisch über die Proteine bcl-2 und bax aktiviert, bei lang anhaltender Exposition auch extrinsisch über die Hochregulation des Fas-Rezeptors (Yon et al., 2005). Die Phase der höchsten Vulnerabilität, nämlich die der Synaptogenese, betrifft bei Ratten die ersten 21 Lebenstage. Beim Menschen handelt es sich aber hierbei um den Zeitraum vom Beginn des dritten Trimesters der Schwangerschaft bis in die ersten Lebensjahre hinein. Da es sich um Tierexperimente handelte, ist die Relevanz für den Menschen noch unklar. Doch gerade weil die Kombination aus Ketamin und einem Benzodiazepin besonders häufig in der Kinderanästhesie Verwendung findet, sorgte diese Entdeckung für die Forderung nach weitergehender Erforschung. Es konnte jedoch ebenso nachgewiesen werden, dass auch unbehandelter Schmerz zu einer Neuroapoptose mit konsekutiver Verhaltensänderung führt (Anand und Scalzo, 2000) und eine Anästhetika-Exposition unter Schmerzen somit eher als neuroprotektiv zu bewerten ist (Anand et al., 2007; Rovnaghi et al., 2008; Hays und Deshpande, 2013).

Seitdem wurde bereits mehrfach der Zusammenhang zwischen Lernbehinderungen, Entwicklungs- sowie Verhaltensstörungen und Operationen unter Vollnarkose vor dem 3. Geburtstag beschrieben (McCann et al., 2009; Wilder et al., 2009; DiMaggio et al., 2011; Ing et al., 2012; Trivedi et al., 2015). Vor allem Kinder mit multiplen Narkosen oder mit Operationen von über 90 Minuten Dauer in ihrer Anamnese sind von solchen Störungen betroffen (McCann et al., 2009; Wilder et al., 2009). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass es sich bei den genannten Ergebnissen lediglich um Assoziationen aus retrospektiven Studien handelt, die keine Kausalität beschreiben können. So müssen auch andere Einflussgrößen berücksichtigt werden, wie die systemische Entzündungsreaktion unter einer OP sowie postoperative Apnoen, Bradykardien oder Sättigungsabfälle, die ebenso zu einer Schädigung der Hirnsubstanz beitragen könnten.

Vielfach publiziert ist, dass Kinder mit chirurgisch behandelter gastrointestinaler Perforation ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome zeigen als konservativ Behandelte (Chacko et al., 1999; Hintz et al., 2005; Schulzke et al., 2007). Der Nachweis pathologischer Veränderungen in der Hirnsubstanz nach einer solchen Operation gelang ebenfalls in zwei aktuellen prospektiven Studien (Filan et al., 2012; Merhar et al., 2014).

Das Wissen über die Auswirkungen eines deutlich kleineren chirurgischen Eingriffs, wie der inguinalen Herniotomie, auf ein Neu- bzw. Frühgeborenes ist noch sehr begrenzt. In der vorliegenden prospektiven Studie an 115 ausschließlich herniotomierten Frühgeborenen konnte im Alter von 2 Jahren keine Entwicklungs- oder Wachstumsverzögerung nachgewiesen werden. Dies bestätigt auch die australische Studie von Filan et al. (2012), die Frühgeborene nach neonataler Operation unter Vollnarkose magnetresonanztomographisch auf Pathologien in der Hirnsubstanz untersuchte. Die herniotomierten Frühgeborenen zeigten postoperativ ein vermindertes Hirnvolumen, welches nach multivariater Anpassung an Signifikanz verlor, sowie signifikante Veränderungen in den subkortikalen Kerngebieten. Die Unterschiede im entwicklungsneurologischen Outcome mit 2 Jahren waren jedoch nach Anpassung für mögliche *Confounder* nicht mehr signifikant. Das Outcome wird Filan et al. (2012) zufolge zu einem größeren Anteil beeinflusst durch die Unreife bei Geburt, das Geschlecht, respiratorische Komorbidität oder eine intrauterine Wachstumsretardierung.

Nachuntersuchungen im Alter von circa 2 Jahren decken erfahrungsgemäß vor allem entwicklungsneurologische Verzögerungen auf, während ein Follow-up im Vor- oder Grundschulalter auch unauffälligere Defizite in den Bereichen Hand-Auge-Koordination, Feinmotorik, Verhalten und Lernen aufzudecken vermag (Hack et al., 1995; Hoekstra et al., 2004). Eine retrospektive Analyse an 383 Herniotomierten und 5050 altersentsprechenden Kontrollen zeigte, dass Kinder nach einer Herniotomie unter Vollnarkose vor ihrem 3. Geburtstag ein 2,3fach erhöhtes Risiko tragen eine Entwicklungs- oder Verhaltensstörung zu entwickeln (DiMaggio et al., 2009). Eine retrospektive populationsbasierte Studie aus Dänemark an 2689 im ersten Lebensjahr herniotomierten Kindern konnte ebenfalls beobachten, dass diese häufiger schlechte Schulleistungen zeigen. Ein Ergebnis, das jedoch nach Anpassung für kongenitale Fehlbildungen an Signifikanz verlor (Hansen et al.,

2011). In der Studie von Williams et al. (2014) zeigten Kinder, die im ersten Lebensjahr einmalig eine Spinalanästhesie zur Herniotomie, Zirkumzision oder Pyloromyotomie erhalten hatten, genauso häufig unterdurchschnittliche akademische Leistungen im Grundschulalter wie die gesunde Kontrollgruppe. Die Leistungen in Mathematik und Lesen waren jedoch nur wenig, aber trotzdem signifikant, schlechter. Diese Studie versucht zu differenzieren zwischen Langzeitfolgen einer Vollnarkose und den Auswirkungen eines kleinen operativen Eingriffs in früher Kindheit als solchen. Die widersprüchliche Studienlage zeigt, dass auf diesem Gebiet noch weiterer Klärungsbedarf besteht. Für das hier untersuchte Kollektiv wird zur weiteren Klärung eine zweite Nachuntersuchung im Vorschulalter angestrebt, welche jedoch nicht mehr Bestandteil dieser Arbeit ist.

4.12 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit dieser prospektiven Multizenterstudie an einer großen Kohorte VLBW-Frühgeborener konnten repräsentative Häufigkeiten von einer Vielzahl an Operationen ermittelt, klinische und genetische Risiken beleuchtet und Auswirkungen einer neonatalen Herniotomie auf das Outcome mit etwa 2 Jahren untersucht werden.

Bemerkenswert ist die auffallend hohe Zahl von an Volvulus erkrankten Frühgeborenen, die in dieser Studie erstmals beschrieben wurde. Diese Information ist relevant, da sich sowohl die klinische Symptomatik als auch die chirurgische Therapie eines Volvulus grundlegend von der einer fokalen intestinalen Perforation bzw. einer nekrotisierenden Enterokolitis unterscheidet.

Die in der Literatur bekannten, erhöhten Risiken für männliche und hypotrophe Frühgeborene konnten bestätigt werden. Das männliche Geschlecht konnte in dieser Arbeit als Hauptrisikofaktor für abdominelle Operationen identifiziert werden. Das Wissen um erhöhte Risiken und der quantitative Effekt einzelner Faktoren, wie in den Multivarianzanalysen dieser Arbeit ermittelt, sind insbesondere in der klinischen Praxis von Relevanz. Zukünftig wird es so ermöglicht spezifische Risikoscores für häufige neonatale Komplikationen zu entwickeln, eventuell sogar unter Einbeziehung identifizierter SNPs. Auf diese Weise ließen sich solche Komplikationen antizipieren, präventiv verhindern oder an das individuelle Risikoprofil angepasst therapieren.

Die in dieser Untersuchung gefundenen Assoziationen beschreiben zwar keine kausalen Zusammenhänge, jedoch geben sie wichtige Hinweise für deren Erforschung. Auch der mithilfe der genomweiten Assoziationsstudie gefundene Polymorphismus birgt das Potenzial Pathomechanismen aufzudecken. Ein tieferes Verständnis der beteiligten Stoffwechselwege oder Signaltransduktionskaskaden kann die Entwicklung neuer Therapieansätze begünstigen.

Die Kenntnis der Prognose, also der Mortalität und des Langzeitoutcomes, ist zum einen für die Entscheidung einer ethisch angemessenen Therapie, zum anderen für die Begleitung der Eltern und Angehörigen im klinischen Alltag essenziell. Die bereits bekannt erhöhte Mortalität bei operierten Frühgeborenen sowie nach abdominell-chirurgischen Eingriffen und nach Tracheotomien konnte hier an einer großen Population bestätigt werden.

Weiterhin konnte diese Arbeit einen Beitrag zur Diskussion um die Auswirkungen kleiner chirurgischer Eingriffe in der frühen Kindheit leisten. Bei der Nachuntersuchung im Alter von etwa 2 Jahren ergaben sich, bezüglich des Wachstums und der kognitiven und motorischen Entwicklung, keine signifikanten Unterschiede zwischen den ausschließlich herniotomierten und den nichtoperierten Kindern dieser Studie. Wegen Hinweisen aus der Literatur auf eine Häufung von Lern- und Verhaltensstörungen nach frühen Herniotomien wird eine zweite Nachuntersuchung im Vorschulalter angestrebt.

5 Zusammenfassung

Fragestellung: Die vorliegende Arbeit untersucht die chirurgische Versorgung von sehr kleinen Frühgeborenen bezüglich der Häufigkeiten verschiedener operativer Eingriffe, der Einflussfaktoren und dem Outcome mit 2 Jahren. In einer genomweiten Assoziationsstudie zur inguinalen Herniotomie sollten krankheitsassoziierte Einzelnukleotid-Polymorphismen identifiziert werden.

Patienten und Methoden: In diese prospektive Kohortenstudie wurden 6102 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g aus den neonatologischen Zentren des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks eingeschlossen. Es wurden nur operative Eingriffe ausgewertet, die während des sich unmittelbar an die Geburt anschließenden Krankenhausaufenthalts durchgeführt wurden. Mithilfe logistischer Regressionsanalysen wurden Hauptrisikofaktoren für Operationen bei Leistenhernie, bei abdomineller Erkrankung sowie bei persistierendem Ductus arteriosus ermittelt. Das Wachstum sowie die kognitive und motorische Entwicklung ausschließlich herniotomierter Kinder wurde mit Nichtoperierten verglichen und unter Kontrolle der Haupteinflussfaktoren mithilfe einer *Matched-Pairs-Analyse* ausgewertet. Von einem Teil der herniotomierten Kinder (n=246) wurde DNA aus direkt postnatal gewonnenen Nabelschnurproben isoliert, genotypisiert und im Rahmen einer genomweiten Assoziationsstudie ausgewertet.

Ergebnisse: Nahezu jedes vierte Frühgeborene entwickelte im postnatalen stationären Verlauf eine operationsbedürftige Erkrankung, jedes zehnte musste sogar mehrfach operiert werden. Diese Zahlen unterstreichen vor dem Hintergrund der steigenden Zahl von Frühgeburten die Relevanz der vorliegenden Arbeit.

Unerwartet hoch war die ermittelte Zahl der an Volvulus Operierten von 0,3% der Studienpopulation, die in dieser Studie erstmals berichtet wird.

Operierte Frühgeborene sind signifikant häufiger männlichen Geschlechts, mit geringem Geburtsgewicht und Gestationsalter, *small for gestational age* und als Einling geboren. Das männliche Geschlecht wurde als Risikofaktor für die Notwendigkeit abdominaller Operationen sowie der Anlage eines Rickham-Reservoirs identifiziert. Hypotrophe Frühgeborene tragen ein erhöhtes Risiko abdominell operiert, chirurgisch an einer Frühgeborenenretinopathie therapiert sowie operativ mit einem ventrikuloperitonealen Shunt, einem Rickham-Reservoir oder einem Gefäßzugang versorgt zu werden. Als Hauptrisikofaktoren für die drei häufigsten Eingriffe stellten sich ein niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter sowie das männliche Geschlecht heraus.

Signifikant erhöht ist die stationäre Mortalität nach abdominellen Eingriffen, nach operativer Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus, nach Tracheotomie, nach operativer Anlage eines Gefäßzugangs sowie nach Operationen im Allgemeinen. Bei der Nachuntersuchung im korrigierten Alter von 2 Jahren zeigten sich keine signifikanten Wachstums- und Entwicklungsunterschiede zwischen den ausschließlich herniotomierten und den nichtoperierten Kindern.

In der genomweiten Assoziationsstudie zur inguinalen Herniotomie bei Frühgeborenen konnte ein krankheitsassoziierter Einzelnukleotid-Polymorphismus auf Chromosom 13 mit annähernd genomweiter Signifikanz gefunden werden.

Diskussion: Die vorliegende Studie liefert repräsentative Fallzahlen zu chirurgischen Eingriffen, weist auf die Bedeutung eines Volvulus unter Frühgeborenen hin, leistet einen Beitrag zur Diskussion um die Auswirkungen kleinerer chirurgischer Eingriffe in der frühen Kindheit und beinhaltet die erste genomweite Assoziationsstudie zur Herniotomie bei Frühgeborenen.

6 Literaturverzeichnis

Adams-Chapman I, Hansen NI, Shankaran S, Bell EF, Boghossian NS, Murray JC, Laptook AR, Walsh MC, Carlo WA, Sánchez PJ, van Meurs KP, Das A, Hale EC, Newman NS, Ball MB, Higgins RD, Stoll BJ; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. “Ten-year review of major birth defects in VLBW-infants.” Pediatrics 132 (2013): 49–61.

Ahamed MF, Verma P, Lee S, Vega M, Wang D, Kim M, Fuloria M. “Predictors of successful closure of patent ductus arteriosus with indometacin.” J Perinatol 35 (2015): 729-34.

Ahle M, Drott P, Andersson RE. “Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987−2009.” Pediatrics 132 (2013): e443-51.

Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. “US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995–1997 rates for Whites, Hispanics, and Blacks.” Pediatrics 111 (2003): e61–e66.

Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. “Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study.” J Pediatr 158 (2011): 239–44.

Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. “Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain.” Pediatr Res 62 (2007): 283.

Anand KJ, Scalzo FM. “Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior?” Biol Neonat 77 (2000): 69.

Apgar V. “A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.” Curr Res Anesth Analg 32 (1953): 260–67.

Arnold CC, Kramer MS, Hobs CA, McLean FH, Usher RH. “Very low birth weight: a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates.” Am J Epidemiol 134 (1991): 604–13.

Arnoldi R, Leva E, Macchini F, Di Cesare A, Colnaghi M, Fumagalli M, Mosca F, Torricelli M. “Delayed meconium passage in very low birth weight infants.” Eur J Pediatr Surg 21 (2011): 395–8.

Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. “Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation.” Pediatrics 100 (1997): e4.

Barnett C, Langer JC, Hinek A, Bradley TJ, Chitayat D. “Looking past the lump: genetic aspects of inguinal hernia in children.” J Pediatr Surg 44 (2009): 1423–31.

Barthlen W. “Chirurgie im Neugeborenenalter.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenen-intensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 281-347, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Barthold JS, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekarriz B, Imperato-McGinley J. “Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: Implications for the role of androgens in testicular descent.” J Urol 164 (2000): 496–501.

Baumeister FAM, Hofer M, Egger J. “Progressive posthämorrhagische Ventrikelerweiterung des Frühgeborenen: Inzidenz, Prognose und Therapie.” Monatsschr Kinderheilkd 148 (2000): 1072–77.

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGBV) zur Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V, 20.09.2005, http://www.g-ba.de/downloads/39-261-229/2005-09-20-Vereinbarung-Frueh_Neu.pdf (Datum des Zugriffs: 22.01.2014)

Bell MJ, Maurer MM, Bower PJ, Ternberg JL. “Surgical mortality and morbidity in extremely low-birth-weight infants.” Am J Dis Child 137 (1983): 682–4.

Benson CD, Lloyd JR. “Infantile pyloric stenosis, a review of 1120 cases.” Am J Surg 107 (1964): 429–33.

Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR; Neonatal Genetics Study Group. “Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins.” Pediatrics 117 (2006): 1901–6.

Bizzarro MJ, Hussain N, Jonsson B, Feng R, Ment LR, Gruen JR, Zhang H, Bhandari V. “Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity.” Pediatrics 118 (2006): 1858–63.

Blakely ML, Lally KP, McDonald S, Brown RL, Barnhart DC, Ricketts RR, Thompson WR, Scherer LR, Klein MD, Letton RW, Chwals WJ, Touloukian RJ, Kurkchubasche AG, Skinner MA, Moss RL, Hilfiker ML; NEC Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. “Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network.” Ann Surg 241 (2005): 984–994.

Böhler T, Bruder I, Ruef P, Arand J, Teufel M, Mohrmann M, Hentschel R. “Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of baden-württemberg, Germany.” Pediatr Rep 17 (2014): 5194.

Boocock GR, Todd PJ. “Inguinal hernias are common in preterm infants.” Arch Dis Child 60 (1985): 669–70.

Boynton BR, Boynton CA, Merritt TA, Vaucher YE, James HE, Bejar RF. “Ventriculoperitoneal shunts in low birth weight infants with intracranial hemorrhage: neurodevelopmental outcome.” Neurosurg 18 (1986): 141-5.

Bronsther B, Abrams MW, Elboim C. “Inguinal hernias in children – a study of 1000 cases and a review of the literature.” J Am Med Womens Assoc 27 (1972): 522.

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 90 (2005): 235–9.

Bührer C. “Physiologie und Pathophysiologie des Neugeborenen.” In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage, 4, Springer Verlag, Berlin (2013)

Burgmeier C, Dreyhaupt J, Schier F. “Comparison of inguinal hernia and asymptomatic patent processus vaginalis in term and preterm infants.” J Pediatr Surg 49 (2014): 1416-8.

Cascio S, Steven M, Livingstone H, Young D, Carachi R. “Hypertrophic pyloric stenosis in premature infants: evaluation of sonographic criteria and short-term outcomes.” Pediatr Surg Int 29 (2013): 697–702.

Castro L, Yolton K, Haberman B, Roberto N, Hansen NI, Ambalavanan N, Vohr BR, Donovan EF. “Bias in reported neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight survivors.” Pediatrics 114 (2004): 404–10.

Chacko J, Ford WDA, Haslam R. “Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy.” Pediatr Surg Int 15 (1999): 496–99.

Chan JJ, Farmer PJ, Southwell BR, Sourial M, Hutson JM. “Calcitonin gene-related peptide is a survival factor, inhibiting apoptosis in neonatal rat gubernaculum in vitro.” J Pediatr Surg 44 (2009): 1497–1501.

Chang YH, Lee JY, Kim JE, Kim JY, Youn Y, Lee EJ, Moon S, Lee JY, Sung IK. “The Aristotle score predicts mortality after surgery of patent ductus arteriosus in preterm infants.” Ann Thorac Surg 96 (2013): 879–84.

Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. “Oesophageal atresia and associated anomalies.” Arch Dis Child 64 (1989): 364-8.

Clarnette TD, Hutson JM. “The development and closure of the processus vaginalis.” Hernia 3 (1999): 97-102.

Cook BJ, Hasthorpe S, Hutson JM. “Fusion of childhood inguinal hernia induced by HGF and CGRP via an epithelial transition.” J Pediatr Surg 35 (2000): 77–81.

Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, Iams JD, Cliver SP. “A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality.” Am J Obstet Gynecol. 168 (1993): 78–84.

Coren M, Madden N, Haddad M, Lissauer T. “Incarcerated inguinal hernia in premature babies- a report of two cases.”Acta Paediatrica 90 (2011): 453-454.

Costner BJ, Carter BS, Wentz SC, Wills ML. “Intestinal malrotation in an extremely preterm very low birthweight infant.” BMJ Case Rep 20 Apr 2011; doi: 10.1136/bcr.08.2010.3215.

Coté CJ, Zaslavsky A, Downes JJ, Kurth CD, Welborn LG, Warner LO, Malviya SV. “Postoperative apnea in former preterm infants after inguinal herniorrhaphy. A combined analysis.” Anesthesiology 82 (1995): 809-22.

Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. “Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses.” Aust N Z J Obstet Gynaecol 51 (2011): 204–9.

Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ, Donoghue DA, Simpson JM, Evans NJ; Australian and New Zealand Neonatal Network. “Prenatal risk factors for severe retinopathy of prematurity among very preterm infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network.” Pediatrics 115 (2005): 990–6.

Davies BW, Fraser N, Najmaldin AS, Squire RB, Crabbe DC, Stringer MD. “A prospective study of neonatal inguinal herniotomy: the problem of the postoperative hydrocele.” Pediatr Surg Int 19 (2003): 68–70.

Davis AS, Hintz SR, Goldstein RF, Ambalavanan N, Bann CM, Stoll BJ, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. “Outcomes of extremely preterm infants following severe intracranial hemorrhage.” J Perinatol 34 (2014): 203-8.

Deeb A, Hughes IA. “Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes?” BJU Int 96 (2005): 401–3.

Demauro SB, DAgostino JA, Bann C, Bernbaum J, Gerdes M, Bell EF, Carlo WA, D'Angio CT, Das A, Higgins R, Hintz SR, Laptook AR, Natarajan G, Nelin L, Poindexter BB, Sanchez PJ, Shankaran S, Stoll BJ, Truog W, Van Meurs KP, Vohr B, Walsh MC, Kirpalani H; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. “Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies.” J Pediatr 164 (2014): 1303-10.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. “Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen.” Ophthalmologe 105 (2008): 81–90.

DiMaggio C, Sun LS, Li G. “A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children.” J Neurosurg Anesthesiol 21 (2009): 286–91.

DiMaggio C, Sun LS, Li G. “Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort.” Anesth Analg 113 (2011): 1143.

Durfee SM, Downard CD, Benson CB, Wilson JM. “Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of gastroschisis.” JUM 21 (2002): 269–274.

Eggli KD, Loyer E, Anderson K. “Neonatal pneumatosis cystoides intestinalis caused by volvulus of the mid intestine.” Arch Dis Child 64 (1989): 1189–90.

Emberton M, Patel L, Zideman D, Karim, F, Singh M. “Early repair of inguinal hernia in preterm infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia.” Acta Paediatr 85 (1996): 96–99.

Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Younes N, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE. “Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992.” Am J Obstet Gynecol 173 (1995): 1423–31.

Fette A, Höllwarth M. “Special aspects of neonatal inguinal hernia and herniotomy.” Hernia 5 (2001): 92–96.

Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. “Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery.” J Pediatr 160 (2012): 409–14.

Fisher JG, Jones BA, Gutierrez IM, Hull MA, Kang KH, Kenny M, Zurakowski D, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T. “Mortality associated with laparotomy-confirmed neonatal spontaneous intestinal perforation: a prospective 5-year multicenter analysis.” J Pediatr Surg 49 (2014): 1215-9.

Gara-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. “Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant.” Pediatrics 114 (2004): 285–290.

Garite TJ, Clark R, Thorp JA. “Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates.” Am J Obstet Gynecol 191 (2004): 481–7.

Gordon PV. “Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant.” Pediatr Res 65 (2009): 138–144.

Gotley LM, Blanch A, Kimble R, Frawley K, Acworth JP. “Pyloric stenosis: a retrospective study of an Australian population.” Emerg Med Australas 21 (2009): 407–13.

Grantzow R[1]. “Gefäßtumoren, Gefäßmalformationen und Nävi.” In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage, 218-23, Springer Verlag, Berlin (2013)

Grantzow R[2]. “Fehlbildungen und Erkrankungen der Halsorgane und der Trachea.” In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage, 214-15, Springer Verlag, Berlin (2013)

Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN, Heid IM, Weber BHF. “Modelling the Genetic Risk in Age-Related Macular Degeneration.” Plos One 7 (2012): e37979.

Grimm D, Blum HE, Thimme R. “Genomweite Assoziationsstudien: Prinzip und klinische Relevanz.” Dtsch Med Wochenschr 136 (2011): 95–98.

Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, Vale MS, Abdallah VO, Cardoso LE, Alves Filho N, Moreira ME, Acquesta AL, Ferrari LS, Bentlin MR, Venzon PS, Goncalves Ferri WA, Meneses JD, Diniz EM, Zanardi DM, Dos Santos CN, Bandeira Duarte JL, Rego MA. “Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers.” J Matern Fetal Neonatal Med 29 (2016): 1005-9.

Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. “Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants.” N Engl J Med 17 (2002): 149–57.

Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. “Outcomes of extremely low birth weight infants.” Pediatrics 98 (1996): 931–7.

Hack M, Klein NK, Taylor G. “Long-term developmental outcomes of low birth weight infants.” Future Child 5 (1995): 176–196.

Hack M, Weissman B, Breslau N, Klein N, Borawski-Clark E, Fanaroff AA. “Health of very-low-birth-weight children during their first eight years.” J Pediatr 122 (1993): 887–92.

Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, Incitti R, Huusko J, Jarreau PH, Lenclen R, Demenais F, Franco-Montoya ML, Layouni I, Patkai J, Bourbon J, Hallman M, Danan C, Delacourt C. “Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia.” Am J Respir Crit Care Med 184 (2011): 1164–70.

Hammerman C, Aramburo MJ. “Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus.” J Pediatr 117 (1990): 771–6.

Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Pedersen DA, Murray JC, Morton NS, Christensen K. “Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study.” Anesthesiology 114 (2011): 1076.

Hardy J, Singelton A. “Genomewide association studies and human disease.” N Engl J Med 360 (2009): 1759–68.

Hayakawa M, Taguchi T, Urushihara N, Yokoi A, Take H, Shiraishi J, Fujinaga H, Ohashi K, Oshiro M, Kato Y, Ohfuji S, Okuyama H. “Outcome in VLBW infants with surgical intestinal disorder at 18 months corrected age.” Pediatr Int 57 (2015): 633-8.

Hays SR, Deshpande JK. “Newly postulated neurodevelopmental risks of pediatric anesthesia: theories that could rock our world.” J Urol. 189 (2013): 1222–8.

Heid I. “Genetische Epidemiologie: Über kleine und große genetische Risiken.” Public Health Forum 76 (2012): 8.e1–8.e3.

Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith LE. “Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth.” Pediatrics 112 (2003): 1016–20.

Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. “Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit.” Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 94 (2009): F48-50.

Hindorff LA, MacArthur J, Morales J, Junkins HA, Hall PN, Klemm AK, Manolio TA. “A catalog of published genome-wide association studies.” http://www.genome.gov/gwastudies . Tag des Zugriffs 13.09.2015.

Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network. “Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis.” Pediatrics 115 (2005): 696–703.

Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD for the NICHD Neonatal Research Network. “Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants.” Acta Paediatr 95 (2006): 1239–1248.

Höger PH. “Hämangiome. Neue Aspekte zu Pathogenese, Differentialdiagnosen und Therapie.” Monatsschr Kinderheilkd 159 (2011): 1109–1118.

Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. “Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center.” Pediatrics 113 (2004): e1-6.

Holland AJ, Shun A, Martin HC, Cooke-Yarborough C, Holland J. “Small bowel perforation in the premature neonate: congenital or acquired?” Pediatr Surg Int 19 (2003): 489–94.

Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. “Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009.” Pediatrics 129 (2012): 1019–26.

Hosgor M, Karaca I, Ozer E, Erdag G, Ulukus C, Fescekoglu O, Aikawa M. “The role of smooth muscle cell differentiation in the mechanism of obliteration of processus vaginalis.” J Pediatr Surg 39 (2004): 1018–23.

Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, Zurakowski D, Modi BP, Horbar JD, Jaksic T. “Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study.” J Am Coll Surg 218 (2014): 1148-55.

Hutson JM, Albano FR, Paxton G, Sugita Y, Connor R, Clarnette TD, Gray AZ, Watts LM, Farmer PJ, Hasthorpe S. “In vitro fusion of human inguinal hernia with associated epithelial transformation.” Cells Tissues Organs 166 (2000): 249–258.

Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, Price MT, Stefovska V, Hörster F, Tenkova T, Dikranian K, Olney JW. “Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome.” Science 287 (2000): 1056.

Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, Davidson A, Wood AJ, Li G, Sun LS. “Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia.” Pediatrics 130 (2012): e476.

Ingemarsson I. “Gender aspects of preterm birth.” BJOG 110 (2003): 34–38.

Jandek C, Agostini H: “Frühgeborenenretinopathie.” In: Joussen AM (Hrsg.): Retinale Gefäß-erkrankungen. 1. Auflage, 164-78, Springer Verlag, Berlin (2012)

Kargl S, Wagner O, Pumberger W. “Volvulus without malposition - a single-center experience.” J Surg Res 193 (2015): 295-9.

Kawase Y, Ishii T, Arai H, Uga N. “Gastrointestinal perforation in very low-birthweight infants.” Pediatr Int 48 (2006): 599–603.

Kazan S, Güra A, Ucar T, Korkmaz E, Ongun H, Akyuz M. “Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low–birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting.” Surg Neurol 64 (2005): S77–S81.

Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group. “Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants.” Pediatrics 129 (2012): 124–31.

Kirkby S, Genen L, Turenne W, Dysart K. “Outcomes and milestone achievement differences for very low-birth-weight multiples compared with singleton infants.” Am J Perinatol 27 (2010): 439–44.

Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. “Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration.” Science 308 (2005): 385–9.

Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. “Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less.” Pediatrics 117 (2006): 1113-21.

Koletzko S, Koletzko B. “Spezielle enterale und parenterale Ernährung.” In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage, 53, Springer Verlag, Berlin (2013)

Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. “Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation.” Pediatr Res 29 (1991): 219-25.

Lee IC, Lee HS, Su PH, Liao WJ, Hu JM, Chen JY. “Posthemorrhagic hydrocephalus in newborns: clinical characteristics and role of ventriculoperitoneal shunts.” Pediatr Neonatol 50 (2009): 26–32.

Lee SL, Gleason JM, Sydorak RM. “A critical review of premature infants with inguinal hernias: optimal timing of repair, incarceration risk, and postoperative apnea.” J Pediatr Surg 46 (2011): 217–20.

Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P. “Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation.” Pediatr Res 40 (1996): 94-100.

Limpert JN, Limpert PA, Weber TR, Bower RJ, Trimble JA, Micelli A, Keller MS. “The impact of surgery on infants born at extremely low birth weight.” J Pediatr Surg 38 (2003): 924–7.

Locatelli A, Roncaglia N, Andreotti C, Doria V, Doni D, Pezullo JC, Ghidini A. “Factors affecting survival in infants weighing 750 g or less.” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 123 (2005): 52–5.

Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, Niklasson A, Smith LE, Wu C, Hellström A, Löfqvist C. “Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age.” PLoS One 9 (2014): e109460.

Maas C, Hammer S, Kirschner HJ, Yarkin Y, Poets CF, Franz AR. “Late-onset volvulus without malrotation in extremely preterm infants - a case-control-study.” BMC Pediatr 14 (2014): 287.

Maier RF. “Ergebnisse der Neueborenenintensivmedizin.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenen-intensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 571-86, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006).

Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. “Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase-inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.” Cochrane Database Syst Rev (2013): CD003951.

Malviya S, Swartz J, Lerman J. “Are all preterm infants younger than 60 weeks postconceptual age at risk for postanesthetic apnea?” Anesthesiology 78 (1993): 1076-81.

Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. “Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants.” Congenit Heart Dis 4 (2009): 34–7.

Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, Moyano D, Bower S, Nicolaides KH, Galan HL, Müller T, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR, Baschat AA. “Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates.” Am J Obstet Gynecol 198 (2008): 638.

Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. “Three decades of twin births in the United States, 1980-2009.” NCHS Data Brief 80 (2012): 1–8.

Maurer H. “Becken, Pelvis, Beckenhöhle, Cavitas pelvis.” In: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (Hrsg.): Waldeyer. Anatomie des Menschen. 17. Auflage, 1063-64, Water De Gruyter, Berlin (2003)

McCann ME, Bellinger DC, Davidson AJ, Soriano SG. “Clinical research approaches to studying pediatric anesthetic neurotoxicity.” Neurotoxicology 30 (2009): 766–71.

McNicholas F, Healy E, White M, Sherdian-Pereira M, O'Connor N, Coakley S, Dooley B. “Medical, cognitive and academic outcomes of very low birth weight infants at age 10-14 years in Ireland.” Ir J Med Sci 183 (2014): 525-32.

Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. “Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis.” J Pediatr 164 (2014): 410-2.

Messina M, Molinaro F, Ferrara F, Messina G, Di Maggio G. “Idiopathic spontaneous intestinal perforation: a distinct pathological entity in the preterm infant.” Minerva Pediatr 61 (2009): 355–60.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. “Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity.” N Engl J Med 364 (2011): 603-15.

Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, Lee SK, Shah PS for Canadian Neonatal Network. “Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias.” J Pediatr 161 (2012): 689–94.e1.

Misra D. “Inguinal hernias in premature babies: wait or operate?” Acta Paediatr 90 (2001): 370–71.

Moro M, Pérez-Rodriguez J, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Sheriff V, Quero J, Roques V, Groupo SEN1500. “Predischarge morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units.” Am J Perinatol 26 (2009): 335–43.

Muntau AC [1]. “Gastroenterologie.” In: Muntau AC. Intensivkurs Pädiatrie. 5. Auflage, 342-43, Urban & Fischer Verlag, München (2009).

Muntau AC [2]. “Neonatologie.” In: Muntau AC. Intensivkurs Pädiatrie. 5. Auflage, 11-13, Urban & Fischer Verlag, München (2009).

Murphy JJ, Swanson T, Ansermino M, Milner R. “The frequency of apneas in premature infants after inguinal hernia repair: do they need overnight monitoring in the intensive care unit?” J Pediatr Surg 43 (2008): 865-8.

Murthy K, Yanowitz TD, DiGeromino R, Dykes FD, Zaniletti I, Sharma J, Sullivan KM, Mirpuri J, Evans JR, Wadhawan R, Piazza A, Adams-Chapman I, Asselin JM, Short BL, Padula MA, Durand DJ, Pallotto EK, Reber KM. “Short-term outcomes for preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis.” J Perinatol 34 (2014): 736-40.

Nagano N, Okada T, Fukamachi R, Yoshikawa K, Munakata S, Usukura Y, Hosono S, Takahashi S, Mugishima H, Matsuura M, Yamamoto T. “Insulin-like growth factor-1 and lipoprotein profile in cord blood of preterm small for gestational age infants.” J Dev Orig Health Dis 4 (2013): 507-12.

Neubauer AP, Voss W, Kattner E. “Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment.” Eur J Pediatr 167 (2008): 87–95.

Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. “Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants.” Pediatrics 123 (2009): 138–44.

Numerato D, Fattore G, Tediosi F, Zanini R, Peltola M, Banks H, Mihalicza P, Lehtonen L, Sveréus S, Heijink R, Klitkou ST, Fletcher E, Heijden AV, Lundberg F, Over E, Häkkinen U, Seppälä TT. “Mortality and length of stay of very low birth weight and very preterm infants: a EuroHOPE study.” PloS One 10 (2015): e0131685.

Obladen M[1]. “Das untergewichtige Neugeborene.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 416-20, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Obladen M[2]. “Gestörte postnatale Adaptation.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenen-intensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 21-25, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Obladen M[3]. “Blutgasanalyse und Sauerstofftherapie.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 113-18, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Obladen M[4]. “Fehlbildungen und Erkrankungen des Nervensystems.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 416-20, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Olney JW, Young C, Wozniak DF, Ikonomidou C, Jevtovic-Todorovic V. “Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans?” Anesthesiology 101 (2004): 273–5.

Peevy KJ, Speed FA, Hoff CJ. “Epidemiology of Inguinal Hernia in Preterm Neonates.” Pediatrics 77 (1986): 246–47.

Pérez-Muñuzuri, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. “Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity.” Acta Paediatr 99 (2010): 519-25.

Pfeufer A. “Genomweite Assoziationsstudien: Durchbruch methodischer und technologischer Innovationen.” GenomXPress 3 (2006): 6–9.

Phelps S, Agrawal M. “Morbidity after neonatal inguinal herniotomy.” J Pediatr Surg 32 (1997): 445–447.

Pikus HJ, Levy ML, Gans W, Mendel E, McComb JG. “Outcome, cost analysis, and long-term follow-up in preterm infants with massive grade IV germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus.” Neurosurg 40 (1997): 983–9.

Popat H, Kapoor V, Travadi J. “Patent ductus arteriosus in infants <29 weeks gestation–outcomes and factors affecting closure.” Indian Pediatr 49 (2012): 615–20.

Powell TG, Hallows JA, Cooke RW, Pharoah PO. “Why do so many small infants develop an inguinal hernia?” Arch Dis Child 61 (1986): 991–995.

Rajput A, Gauderer MW, Hack M. “Inguinal hernias in very low birth weight infants: incidence and timing of repair.” J Pediatr Surg 10 (1992): 1322–4.

Rees CM, Pierro A, Eaton S. “Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis.” Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 92 (2007): 193–8.

Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanowitz I, Arnon S, Reichman B. “Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study.” J Pediatr 143 (2003): 186–91.

Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. “Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age.” Arch Gynecol Obstet. 269 (2003): 40–44.

Robel-Tillig E, Vogtmann C, Bennek J. “Prenatal hemodynamic disturbances – pathophysiological background of intestinal motility disturbances in small for gestational age infants.” Eur J Pediatr Surg 12 (2002): 175–9.

Rokitansky A. “Hernienchirurgie.” In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage, 568-75, Springer Verlag, Berlin (2013)

Rolland A, Shankar-Aguiler S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. “Natural evolution of patent ductus arterious in the extremely preterm infant.” Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 100 (2015): F55-8.

Rovnaghi CR, Garg S, Hall RW, Bhutta AT, Anand KJ. “Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects.” Behav Brain Funct 4 (2008): 35.

Rowe MI, Clathworthy HW. “Incarcerated and strangulates hernias in children: a study of high risk factors.” Arch Surg 101 (1970): 136–139.

Sadeck LS, Leone CR, Procianoy RS, Guinsburg R, Marba ST, Martinez FE, Rugolo LM, Moreira ME, Fiori RM, Ferrari LL, Menezes JA, Venzon PS, Abdallah VQ, Duarte JL, Nunes MV, Anchieta LM, Alves Filho N. “Effect on therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus.” J Pediatr (Rio J) 90 (2014): 616-23.

Sawicka E, Zak K, Boczar M, Proska-Urbanek B, Mydlak D, Woynarowska M. “Surgical treatment of neonates wirh very low (VLBW) or extremely low (ELBW) birth weight.” Med Wieku Rozwoj 15 (2011): 394–405.

Schneider H, Schneider KTM. “Intrauterine Wachstumsretardierung”. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.): Die Geburtshilfe. 3. Auflage, 524-42, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. “Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies.” Arch Pediatr Adolesc Med 161 (2007): 583–90.

Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, Bech BH, Henriksen TB. “Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3.” Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 98 (2013): 505–10.

Shah TA, Meinzen-Derr J, Gratton T, Steichen J, Donovan EF, Yolton K, Alexander B, Narendran V, Schibler KR. “Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation.” J Perinatol 32 (2012): 552–8.

Shankaran S, Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Langer JC, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, Bauer CR, Lemons JA, Oh W, Papile LA. “Risk factors for early death among extremely low-birth-weight infants.” Am J Obstet Gynecol 186 (2002): 796–802.

Shooman D, Portess H, Sparrow O. “A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants.” Cerebrospinal Fluid Res 30 (2009): 1.

Statistisches Bundesamt[1], http://www.gbe-bund.de, Tag des Zugriffs: 18.10.2013

StatistischesBundesamt[2],http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMehrlinge.html , Tag des Zugriffs 28.01.16

Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA. “Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage.” Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 83 (2000): 182–5.

Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mögel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Göpel W, Härtel C. “Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network.” Klin Padiatr 224 (2012): 276–81.

Stiller B. “Kardiale Erkrankungen.” In: Obladen M, Maier RF (Hrsg.): Neugeborenen-intensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7. Auflage, 256-62, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

Suresh GK, Horbar JD, Kenny M, Carpenter JH; Vermont Oxford Network. “Major birth defects in very low birth weight infants in the Vermont Oxford Network.” J Pediatr 139 (2001): 366–73.

Sulkowski JP, Cooper JN, Duggan EM, Balci O, Anandalwar SP, Blakely ML, Heiss K, Rangel S, Minneci PC, Deans KJ. “Does timing of neonatal inguinal hernia repair affect outcomes?” J Pediatr Surg 50 (2015): 171-6.

Tan K, Vakayil-Francis J, Karyadiguna C, Bawden K, Ferguson P, Sehgal A. “1187 outcome of preterm iinfants with necrotising enterocolitis or spontaneous intestinal perforation requiring laparotomy from a Level III NICU.” Pediatr Res 68 (2010): 587.

Ting AYS, Huynh J, Farmer P, Yong EXZ, Hasthorpe S, Fosang A, King S, Deshpande A, Hutson J. “The role of hepatocyte growth factor in the humoral regulation of inguinal hernia closure.” J Pediatr Surg 40 (2005): 1865–68.

Trivedi A, Walker K, Loughran-Fowlds A, Halliday R, Holland A, Badawi N. “The impact of surgery on the developmental status of late preterm infants - a cohort study.” J Neonatal Surg 4 (2015): 2.

Uceda JE, Laos CA, Kolni HW, Klein AM. “Intestinal perforations in infants with a very low birth weight: a disease of increasing survival?” J Pediatr Surg 30 (1995): 1314–6.

Uemura S, Woodward AA, Amerena R, Drew J. “Early repair of inguinal hernia in premature babies” Pediatr Surg Int 15 (1999): 36-39.

Ure B, Dingemann J: “Ösophagusfehlbilidungen und -erkrankungen.” In: von Schweinitz D, Ure B (Hrsg.): Kinderchirurgie. Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters. 2. Auflage, 286-94, Springer Verlag, Berlin (2013)

Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanesi O, Speggiorin S, Stellin G. “Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants?” Ann Thorac Surg 87 (2009): 1509–15.

Villegas Becerril E, Gonzalez Fernández R, Fernández Molina F, Gallardo Galera JM. “Growth factor levels and ROP.” Ophthalmology 112 (2005): 2238.

Viswanathan S, Mathew A, Worth A, Mhanna MJ. “Risk factors associated with the need for a tracheostomy in extremely low birth weight infants.” Pediatr Pulmonol 48 (2013): 146–50.

Voigt M, Briese V. “Somatische Klassifikation.” In: Jorch G, Hübler A (Hrsg.): Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1. Auflage, 14-17, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2006)

Voigt M, Schneider KT, Jährig K. “Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants.” Geburtshilfe Frauenheilkd 56 (1996): 550–8.

von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. “Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction.” Am J Obstet Gynecol. 208 (2013): 130.

Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, Krasnow MA, Quaintance CC, Oehlert JW, Jelliffe-Pawlowski LL, Gould JB, Shaw GM, O'Brodovich HM. “A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia.” Pediatrics 132 (2013): 290–7.

Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO. “Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort.” Anesthesiology 110 (2009): 796–804.

Williams RK, Black IH, Howard DB, Adams DC, Mathews DM, Friend AF, Meyers HW. “Cognitive outcome after spinal anesthesia and surgery during infancy.” Anesth Analg 119 (2014): 651-60.

Wilson MG. “Pyloric stenosis in premature infants.” J Pediatr 56 (1960): 490–97.

Yeo CL, Gray PH. “Inguinal hernia in extremely preterm infants.” J Paediatr Child Health 30 (1994): 412–13.

Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. “Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via intrinsic and extrinsic apoptotic pathways.” Neuroscience 135 (2005): 815-827.

Youn YA, Moon CJ, Kim SY, Lee JY, Sung IK. “Outcomes of primary ligation of patent ductus arteriosus compared with secondary ligation after pharmacologic failure in very-low-birth-weight infants.” Pediatr Cardiol 35 (2014): 793-97.

Yu VY, Upadhyay A. “Neonatal management of the growth-restricted infant.” Semin Fetal Neonatal Med 9 (2004): 403–9.

Zaw W, Gagnon R, Silva O. “The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards.” Pediatrics 111 (2003): 1273–77.

Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B, The Euro-Peristat Study Group. “Preterm birth trends in Europe: a study of 19 countries” BJOG 120 (2013): 1356-65.

7 Anhang

7.1 Liste der Kooperationspartner des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks

Standort, Name der Klinik
(sortiert in alphabetischer Reihenfolge nach Standort der Klinik)

Aachen, Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie
Aschaffenburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Berlin, Krankenhaus Neukölln, Vivantes, Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Bielefeld, Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Bochum, Kliniken der Ruhr-Universität Bochum, St. Elisabeth-Hospital
Bonn, St. Marienhospital Bonn, Neonatologie
Coesfeld, Christophorus-Kliniken-GmbH, Vincenz-Hospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Coesfeld
Datteln, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke
Dortmund, Westfälisches Kinderzentrum Klinikum Dortmund
Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Neonatologie u. Intensivmedizin
Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Eutin, Kinderklinik Eutin, Ostholstein Kliniken
Essen, Universitätskinderklinik
Flensburg, Ev.-Luth. Diakonissenanstalt zu Flensburg, Zentrum für Gesundheit und Diakonie
Frankfurt am Main, Bürgerhospital Frankfurt am Main, Verein Frankfurter Stiftungskrankenhäuser e.V., Klinik für Neonatologie
Göttingen, Universitäts-Kinderklinik
Greifswald, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Halle, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hamburg, Altonaer Kinderkrankenhaus
Hamburg, Asklepios Klinik Barmbek, Neonatologie
Hannover, Kinderkrankenhaus auf der Bult
Hannover, Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik I
Heide, Westküstenklinikum Heide, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin
Homburg, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Itzehoe, Klinikum Itzehoe, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Intensivmedizin
Kassel, Kinderklinik Kassel
Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH Campus Kiel

Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde
Köln, Kliniken der Stadt Köln, Kinderkrankenhaus - Neonatologie
Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche
Leverkusen, Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Leverkusen
Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck, UKSH, Campus Lübeck
Magdeburg, Universitätskinderklinik, Perinatalzentrum Magdeburg
Mannheim, Klinikum Mannheim, Kinderklinik
Mönchengladbach, Städtische Kliniken GmbH
Münster, Universitätsklinikum Münster, Kinderklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität
Neuburg/ Donau, Kliniken St. Elisabeth, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Regensburg, Kinderklinik St. Hedwig
Rostock, Klinikum Südstadt, Abteilung für Neonatologie
Saarbrücken, Klinik für Kinder und Jugendmedizin
Schwerin, HELIOS Kliniken Schwerin GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Siegen, DRK-Kinderklinik Siegen, Neonatologie
Stuttgart, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Olgahospital
Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abtlg. Neonatologie
Wuppertal, Helios Klinikum Wuppertal, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

7.2 Einverständniserklärung der Eltern

Studie *„Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“*

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre/n ich/wir mein/unser Einverständnis zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____

an der Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network)“

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie aufgeklärt.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne das mir oder meinem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Ich bin darüber aufgeklärt und einverstanden, dass die klinischen Verlaufsdaten meines Kindes und meine Anschrift an die Studienzentrale (Kinderklinik der Universität Lübeck) weitergeleitet werden und dass meine Anschriftendaten (z.B. im Fall eines Wohnortwechsels) mit der mein Kind behandelnden Klinik oder dem Einwohnermelderegister abgeglichen werden.

Ich bin darüber informiert, dass die entnommenen Proben ausschließlich in anonymisierter Form zur Erforschung von Einflussfaktoren für Erkrankungen des Frühgeborenen und Frühgeburtlichkeit genutzt werden und dass eine Befundmitteilung der genetischen Daten weder an mich noch an die mein Kind behandelnden Ärzte erfolgen kann.

Ich/wir hatte/n Gelegenheit, alle meine/unsere Fragen zu stellen, diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ort, Datum	Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Ort, Datum	Aufklärender Arzt/Ärztin (Name)	Aufklärender Arzt/Ärztin (Unterschrift)

7.3 Dokumentationsbögen 1-4 der GNN-Studie

GNN German Neonatal Network **Einschluss (1 / 3)**

***Wichtig!!!** Die Kreuzchen direkt in die Kästchen setzen → Bsp. ☒☐ u. in Blockschrift schreiben*

Name Kind: _____ Name Mutter: _____ PLZ: _____

Geburtstag: _____ Straße/ Nr.: _____ Ort: _____

Nabelschnurrest eingefroren? ja ☐ nein ☐

1. Eingabe

Von Studienzentrale auszufüllen:

Klinik: _____ - _____ EV vorhanden ☐

Eingangsdat.: _____

2. Eingabe

Monitor

Korr. Eing.

Abschluss

1. Geschlecht

weiblich ☐ männlich ☐

2. Mehrling ja ☐ nein ☐

Mehrling Nr.: _____ von _____

Fetofet. Transfusionssyn.?	nein	ja	Ja+Laser
	☐	☐	☐

3. Inform. zur Geburt

	nein	ja
Blasensprung vor Wehen?	☐	☐
Geburtsmodus: spontan		☐
Sectio		☐
Notsectio		☐

APGAR 5 Minuten:	
APGAR10 Minuten:	
Nabelarterien-ph:	
Nabelarterien BE:	

4. Geburtsdaten / Gestationsalter

GG: _____ Gramm Körpertemperatur: _____

KL: _____ cm Gestationsalter:

KU: _____ cm _____ + _____

5. Erstversorgung

Maskenbeatmung	☐	Intubation	☐
CPAP	☐	Adrenalin	☐
Pufferung	☐	Herzdruckmassage	☐
Volumensubstitution	☐		

6. CRIB - Score (erste 12h)

Max. Basendefizit: - _____ Min. O_2: _____ Max. O_2: _____

angeborene Fehlbildungen:

keine ☐ nicht lebensbedrohlich ☐

letal ☐ akut lebensbedrohlich ☐

7. Niedrigster MAD (innerhalb der ersten 24 h)

Manschette ☐ Arterie ☐ _____ mmHg

8. Katecholamine

Gabe innerhalb der ersten 24h? ja ☐ nein ☐

9. Lungenreifebehandlung v. Geburt ja ☐ nein ☐

Betamethason ☐

Dexamethason ☐

10. Tokolysebehandlung v. Geburt ja ☐ nein ☐

Magnesium intravenös	☐
Fenoterol (Partusisten®)	☐
Atosiban (Tractotile®)	☐
Nifedipin (Adalat®)	☐
anderes Medik.:	☐

→ _____

11. Antenat. Antibiotische Therapie ja ☐ nein ☐

Cephalosporine	☐
Metronidazol (Clont®)	☐
Ampicillin und andere Penicilline	☐
Imipenem/Meropenem	☐
sonstige	☐

→ _____

12. Ursache der zu frühen Geburt

unhemmbare Wehen	☐	patholog. CTG	☐
V.a. Amnioninfektion	☐	Wachstumsretardierung / patholog. Doppler	☐
EPH-Gestose	☐	Placentalösung	☐
HELLP	☐	Anhydramnie / BS > 5 Tage	☐
sonstiges	☐		

13. Alter u. Herkunftsland Mutter

Alter der Mutter _____

Deutschland	☐	Asien	☐
übriges Europa einschl. Russland	☐	Afrika	☐
Sonstige	☐	Naher Osten einschl. Türkei und Nordafrika	☐

14. Vorausgegangene Geburten ja ☐ nein ☐

Gravida: _____ Para: _____

Frühgeburten vor der 37+0 SSW?

nein ☐ ja ☐

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit je zwei Mundschleimhautabstrichen von Mutter und Kind an die Studienzentrale senden.
→Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

GNN **Behandlung (2 / 3)**

***Wichtig!!!** Die Kreuzchen direkt in die Kästchen setzen → Bsp. ☒☐ u. in Blockschrift schreiben*

Name Kind: _____ **Geburtstag:** _____

Von Studienzentrale auszufüllen: Klinik: _____ – _____

1. Prophylaktische Medikamente ja ☐ nein ☐

Vitamin K : nein ☐ **ja** ☐ **oral** ☐ **i.m.** ☐ **i.v.** ☐ **s.c.** ☐

Teicoplanin/Vanco zur Sepsis-Prophylaxe ☐
Fluconazol zur Pilzsepsis-Prophylaxe ☐
Indomethacin zur Prophylaxe der IVH ☐
Erythropoeitin zur Anämie-Prophylaxe ☐
_____ ☐

2. Antibiot. Therapie ja ☐ nein ☐

Ampi/Amoxicillin	☐	Erythromycin	☐
Gentamicin	☐	Mezlocillin	☐
Tobramycin	☐	Meropenem	☐
Cefotaxim	☐	Imipenem (Zienam®)	☐
Vancomycin	☐	Metronidazol (Clont®)	☐
andere	☐ →	_____	

4. Katecholamintherapie ja ☐ nein ☐

Dopamin ☐ Dobutamin ☐
Noradrenalin ☐ Adrenalin ☐

5. Analgetika u. Sedativa ja ☐ nein ☐

Paracetamol	☐	Midazolam	☐	Piritramid	☐
Morphin	☐	Fentanyl	☐	Sulfentanil	☐
Thiopental	☐	Phenobarbital	☐	Propofol	☐
Pentobarbital	☐	Chloralhydrat	☐	Diazepam	☐
andere	☐	_____			

6. Surfactantgabe ja ☐ nein ☐

	1	2	3	?
Wenn ja, Anzahl:	☐	☐	☐	_____

Sonde / Spontanatmung ☐
Tubus ☐

7. Diuretika ja ☐ nein ☐

Furosemid (Lasix®) ☐
Hydrochlorothiazid ☐
Spironolacton (Aldactone®) ☐

8. Inhalative Medikamente ja ☐ nein ☐

Salbutamol	☐	Budenosid	☐	Atrovent	☐
Furosemid	☐	Sultanol	☐	Flutide	☐
NO	☐		☐	Pulmicort	☐
andere	☐	_____			

9. Transfusionen "bitte komplett ausfüllen" ja ☐ nein ☐

	Keine	1x	2x	3x	Anzahl:
Blut (EK):	☐	☐	☐	☐	_____
FFP:	☐	☐	☐	☐	_____
TK:	☐	☐	☐	☐	_____

10. Atemanalept. Medik. ja ☐ nein ☐

Coffein ☐ Theophyllin ☐ Doxapram ☐

11. Sonst. Medik. ja ☐ nein ☐

Insulin	☐	Vitamine (nicht Vit. D)	☐	Phosphat	☐
Eisen	☐	Zink	☐	Calcium	☐
Indomethacin	☐	Ibuprofen	☐	Ca-Glyceroph	☐
Dexamethason	☐	Prednisolon	☐	Calcium-Phosphat	☐
Hydrocortison	☐	Acetylcystein (ACC)	☐	NaCl	☐
Ursodesoxycholsäure (Ursofalk®)	☐	NaBic	☐	Omeprazol	☐
andere	☐	Sildenafil	☐	Ranitidin	☐

_____

Eingabe 1
Eingabe 2
Monitor
Korr. Eing.
Abschluss

12. Probiotika ja ☐ nein ☐

Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B.Infloran®) ☐
Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®) ☐
E-coli (z.B. Mutaflor®) ☐
andere ☐ _____

13. Impfungen (stationär) ja ☐ nein ☐

6-fach-Impfstoff (TDP;HiB,IPV,HB) ☐
Pneumokokken-Konjugat ☐
RSV passiv (Palivizumab) ☐
andere Impfungen oder Immunglobuline ☐
_____

14. Medik. wg. NW abgesetzt? ja ☐ nein ☐

_____ weg. _____

15. Zentr.–venöser Kath. ja ☐ nein ☐

Katheterart: ZVK ☐ NVK ☐ Silastik ☐
☐ **Komplikation?:** _____

16. Arterielle Katheter ja ☐ nein ☐

Katheterart: Nabel ☐
periphere Arterienkatheter ☐
Extremitätennekrosen? **ja** ☐ **nein** ☐

17. Nahrungsaufbau

Beginn Nahrungsaufbau am _____ Lebenstag
Erstmals vollständig oral (150 ml/kg) _____ Lebenstag
Anzahl der **Tage** mit iv-Zugang _____ Tage

Nahrung	**bei Entlassung**	**während d. stat. Aufenthalts**
Muttermilch	☐	☐
Spenderinnenmilch	☐	☐
FG-Nahrung (z.B. HuO)	☐	☐
Pre-Nahrung	☐	☐
Zusätze (z.B. FM85, Ca, P)	☐	☐

Zusätze auf Station: _____
Zusätze bei Entlassung: _____

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Datenbogen bitte nach Entlassung des Kindes ausfüllen und an die Studienzentrale senden.
Klinik für Kinder und Jugendmedizin,Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck)

GNN German Neonatal Network

Verlauf (3 / 3)

***Wichtig!!!** Die Kreuzchen direkt in die Kästchen setzen → Bsp. ☒☐ u. in **Blockschrift** schreiben*

Name Kind: _____ **Geburtstag:** _____

Von Studienzentrale auszufüllen: Klinik: _____ – _____ Eingabe 1

Eingabe 2

Monitor

Korr. Eing

Abschluss

1. Sauerstoffzufuhr ja ☐ nein ☐

	Datum	Max. FiO2
Beginn:	_____	_____
endgültige Beendigung:	_____	

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? ja ☐ nein ☐

2. Beatmung u. CPAP ja ☐ nein ☐

(wenn nur CPAP, dann Zeitpunkt der Beendigung unten eintragen)

CPAP ☐
CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal) ☐
HFO - CPAP ☐
tracheale Beatmung ☐

1.Beatmg. vom _____ bis _____
2.Beatmg. vom _____ bis _____
3.Beatmg. vom _____ bis _____

◄- - - - - - - Weitere Beatmungen am Rand notieren

endg. Beendigung jegl. Atemhilfe (CPAP od. Beatmg.): _____

Beatmung bei Entlassung? ja ☐ nein ☐

3. Pneumothorax / PIE ja ☐ nein ☐

	nein	ja	Lebentag
PIE	☐	☐	
Pneumothorax mit Drainage	☐	☐	_____
- unter trachealer Beatmung	☐	☐	
- unter CPAP	☐	☐	
- unter Spontanatmung	☐	☐	
- Drainage	☐	☐	

4. Sepsis / SIRS (Kriterien nach NEO-KISS) ja ☐ nein ☐

	ja	nein
Beginn innerhalb 72h?:	☐	☐
!!! Erreger in Blutkultur?:	☐	☐

	→ Erreger lt. Katalog siehe unten	Datum Nachweis
1. Sepsis		
2. Sepsis		
3. Sepsis		

Andere Sepsiserreger: _____

kein Keimnachweis	00		
Enterokokken	ENT	Serratia	SER
Enterobacter	ENB	Listeria mon.	LMO
Pseudomonas aeruginosa	PAE	Candida	CAN
Staphyl. epidermidis	KNS	Strep. Gruppe B	BST
Staphyl. aureus	SAU		
Staphyl. aureus Oxacillin resistant	MRSA		
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO	E. coli	ECO
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE	Klebsiella	KLE
E. faecium/E. faecalis Vancomycin resistant	VRE		

5. Pneumonie / NEC (Kriterien NEO-KISS)

	nein	ja	vor 72h	nach 72h
Pneumonie:	☐	☐	☐	☐
NEC II/III (auch ohne OP):	☐	☐		

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

6. Schädelsonogramm/M R T ja ☐ nein ☐

	nein	ja	Grad:	I	II	III	IV
IVH	☐	☐	→	☐	☐	☐	☐
PVL	☐	☐					

7. Hüftsono ja ☐ nein ☐

Hüftgelenksdysplasie >= 2 nach Graf ? ja ☐ nein ☐

8. ophthalmol. Untersuchung ja ☐ nein ☐

max. ROP-Stadium: _____

	nein	ja	Datum	links	rechts	beide Augen
Bevacizumab (Avastin)	☐	☐		☐	☐	☐
Laser	☐	☐		☐	☐	☐
Kryo	☐	☐		☐	☐	☐

9. Apparatives Hörscreening

	nein	ja	unauffällig	auffällig
Hörscreening?	☐	☐	☐	☐
BERA / TOAE?	☐	☐	☐	☐

10. Operationen ja ☐ nein ☐

	nein	ja	Datum
PDA-OP	☐	☐	_____
NEC-OP	☐	☐	_____
FIP-OP	☐	☐	_____
VP-Shunt	☐	☐	_____
Herniotomie	☐	☐	_____
Sonst. OPs?	☐	☐	_____

Art der OP: _____

11. BPD (35+0 bis 36+6 Wochen p.m.)

	nein	ja	moderat → O_2 < 30%	schwer → O_2 > 30%, CPAP, Beatmung	Datum
BPD ?	☐	☐	☐	☐	_____

12. Verlegung von der Intensivstation, am: .....

13. letzte Bradykardie (HF <70/min)? Datum: .....

14. endgültige Entlassung

!!! Datum Entlassung: _____

Gewicht: _____ Gramm KL: _____ cm

KU: _____ cm

Nach Hause ☐ Grund Verlegg. / Tod

Endgültige Verlegung in andere Klinik ☐ → _____

Tod in Klinik ☐ → _____

Datenbogen bitte nach Entlassung des Kindes ausfüllen und an die Studienzentrale senden. (Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck)

GNN German Neonatal Network

Verlauf nach Verlegung

***Wichtig!!!** Die Kreuzchen direkt in die Kästchen setzen → Bsp. ☒☐ u. in Blockschrift schreiben*

Name Kind: _____ **Geburtstag:** _____

Von Studienzentrale auszufüllen: Klinik: _____ – _____

Eingabe 1 | Eingabe 2 | Monitor | Korr. Eing | Abschluss

01. Sauerstoffzufuhr ja ☐ nein ☐

	Datum
Beginn:	_____ _____
endgültige Beendigung:	_____

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? ja ☐ nein ☐

02. Beatmung u. CPAP ja ☐ nein ☐

(wenn nur CPAP, dann Zeitpunkt der Beendigung unten eintragen)

- CPAP ☐
- CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal) ☐
- HFO - CPAP ☐
- tracheale Beatmung ☐

1.Beatmg. vom _____ bis _____

2.Beatmg. vom _____ bis _____

3.Beatmg. vom _____ bis _____

← - - - - - - - Weitere Beatmungen am Rand notieren

endg. Beendigung jegl. Atemhilfe (CPAP od. Beatmg.):

_____

Beatmung bei Entlassung? ja ☐ nein ☐

03. Sepsis / SIRS (Kriterien nach NEO-KISS) ja ☐ nein ☐

	ja	nein
Beginn innerhalb 72h?:	☐	☐
!!! Erreger in Blutkultur?:	☐	☐

	Erreger lt. Katalog → siehe unten	Datum Nachweis
1. Sepsis		
2. Sepsis		
3. Sepsis		

Andere Sepsiserreger: _____

kein Keimnachweis	00		
Enterokokken	ENT	Serratia	SER
Enterobacter	ENB	Listeria mon.	LMO
Pseudomonas aeruginosa	PAE	Candida	CAN
Staphyl. epidermidis	KNS	Strep. Gruppe B	BST
Staphyl. aureus	SAU		
Staphyl. aureus Oxacillin resistant	MRSA		
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO	E. coli	ECO
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE	Klebsiella	KLE
E. faecium/E. faecalis Vancomycin resistant	VRE		

04. Schädelsonogramm/M R T ja ☐ nein ☐

	nein	ja	Grad:	I	II	III	IV
IVH	☐	☐	→	☐	☐	☐	☐
PVL	☐	☐					

05. ophthalmol. Untersuchung ja ☐ nein ☐

max. ROP-Stadium: _____

	nein	ja	Datum	links	rechts	beide Augen
Bevacizumab (Avastin)	☐	☐	_____	☐	☐	☐
Laser	☐	☐	_____	☐	☐	☐
Kryo	☐	☐	_____	☐	☐	☐

06. Apparatives Hörscreening

	nein	ja	unauffällig	auffällig
Hörscreening?	☐	☐	☐	☐
BERA / TOAE?	☐	☐	☐	☐

07. Operationen ja ☐ nein ☐

	nein	ja	Datum
PDA-OP	☐	☐	_____
NEC-OP	☐	☐	_____
FIP-OP	☐	☐	_____
VP-Shunt	☐	☐	_____
Herniotomie	☐	☐	_____
Sonst. OPs?	☐	☐	_____

Art der OP: _____

08. B P D (35+0 bis 36+6 Wochen p.m.)

	nein	ja	moderat → O_2 < 30%	schwer → O_2 > 30%, CPAP, Beatmung	Datum
BPD ?	☐	☐	☐	☐	_____

09. endgültige Entlassung aus Verlegungsklinik

!!! Datum Entlassung: _____

Gewicht: _____ Gramm KL: _____ cm

KU: _____ cm

Nach Hause ☐

Grund Tod

Tod in Verlegungsklinik ☐ → _____

_____

Alle Fragen betreffen ausschließlich den Verlauf in der externen Klinik nach Verlegung des Kindes bis zur Entlassung aus der stationären Betreuung. Bitte erheben Sie die Daten aus den Arztbriefen, die Sie für die verlegten Kinder erhalten.

Datenbogen bitte nach ausfüllen an die Studienzentrale senden:
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

7.4 Dokumentationsbogen für die Nachuntersuchung

Allgemeine Angaben

Name des Kindes .....

Geburtsdatum des Kindes ..... ☐☐ Tag ☐☐ Monat ☐☐☐☐ Jahr

Untersuchungsdatum ..... ☐☐ Tag ☐☐ Monat ☐☐☐☐ Jahr

Geschlecht ..... ☐ männlich ☐ weiblich

Untersuchungszentrum .....
(auch Stempel)

Name Untersucher/in .....

Falls das Kind nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen kann:

Gründe für die Nichtteilnahme

- ☐ Die Eltern waren nicht erreichbar
- ☐ Die Eltern wünschten keine Untersuchung
- ☐ Das Kind ist zwischenzeitlich verstorben
- ☐ Die Untersuchung erfolgte, die Eltern wünschten aber keine Weiterleitung der Daten an die Studienzentrale

Körpermesswerte

Größe (auf 0,1 cm genau) ..... ☐☐☐

Gewicht (auf 0,1 kg genau) ..... ☐☐☐

➲ **Körpergröße und Gewicht ohne Schuhe und mit leichter Kleidung (Unterwäsche) messen!**

Besondere Umstände bei der Größen- und Gewichtsmessung (z.B. Gipsverbände):

.....

.....

Kopfumfang (auf 0,1 cm genau) ..... ☐☐☐

Hat das Kind innerhalb der letzten 7 Tage Medikamente angewendet?

Bitte denken Sie dabei auch an Salben, Einreibungen, Vitamine (z.B. Vit. C, D, E, Multivitamine), Mineralstoffe (z.B. Magnesium, Kalzium, Silica, Selen), med. Tees, pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika!

☐ Nein ☐ Ja, falls ja: Bitte Medikament/e in Tabelle eintragen

Wie lautet der Name des Medikamentes?	Wofür bzw. wogegen wurde das Medikament angewendet?

FREIES LAUFEN

Kann das Kind frei laufen?

☐ Ja ☐ Nein ☐ Test nicht möglich (z.B. Gipsverbände)

SEHEN

Brillenträger/in? ..... ☐ Ja ☐ Nein

Brille seit wann? Seit dem..... ☐. Lebensjahr ☐ Weiß nicht

Weswegen verordnet? .....

HÖREN

Trägt das Kind Hörgeräte? ..... ☐ Ja ☐ Nein

Hat es Hörgeräte verordnet bekommen?..... ☐ Ja ☐ Nein

BAYLEY SCALES (Bayley II)

Tag der Testung ..... ☐☐ Tag ☐☐ Monat ☐☐☐☐ Jahr

Untersuchungszentrum: .....

Untersucher/in :.....

Indexwert	**Skala** (z.B. 24 Mon. 16 Tg. – 25 Mon. 15 Tg.)	Rohwert
MDI:		
PDI:		

8 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Egbert Herting für die Möglichkeit bedanken in seiner Kinderklinik promovieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Wolfgang Göpel für die Überlassung dieses interessanten Themas, für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung und seine Geduld und Ruhe bei der Beantwortung aller meiner Fragen.

Ein großes Dankeschön an alle Mitarbeiter des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks sowohl an diejenigen in der Studienzentrale hier in Lübeck, aber auch an alle Beteiligten in den teilnehmenden Kliniken. Ich danke Anja Sewe und Sabine Ziesenitz für ihre Arbeit im Labor sowie Sabine Brehm für die medizinische Dokumentation. Insbesondere danke ich Anja Kaufmann für die Dateneingabe, die Programmierung meiner Eingabemaske und ihre immer geduldige Hilfestellung sowie Bea Hatje, die mir jederzeit als Ansprechpartnerin für Organisatorisches zur Verfügung stand. Weiterhin danke ich Michael Preuß und dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik für ihre Unterstützung bei der Durchführung der genomweiten Assoziationsstudie.

Ich danke Dr. med. Leefke Gertz und Stefanie Gilka für das Korrekturlesen und die Überprüfung der Rechtschreibung.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden für ihren Ansporn und sozialen Rückhalt. Ein herzliches Dankeschön an meine lieben Eltern, die diese Arbeit durch ihr großes Vertrauen erst möglich gemacht haben. Ich danke meinem Freund dafür, dass ich mich jederzeit auf ihn und seine tatkräftige Unterstützung verlassen kann und meinen beiden Kindern, die mir jeden Tag aufs Neue viel Kraft und Freude schenken.

Ich habe die Bearbeitung dieses Themas sehr genossen und werde diese Zeit in guter Erinnerung behalten.

9 Lebenslauf

Name	Katja Domke
geboren	am 12.11.1985, in Berlin
Familienstand	in fester Partnerschaft, 2 Kinder (2009, 2012)
Kontakt	katja.domke@gmx.de

Akademische Laufbahn

06/05	Allgemeine Hochschulreife, Note 1,5
Studium der Medizin	
10/05 - 09/08	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
10/08 - 06/13	Universität Lübeck
09/07	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 2,0
08/11 - 08/12	Praktisches Jahr (Wahltertial: Pädiatrie)
06/13	Abschluss des Studiums mit der Ärztlichen Prüfung, Note 2,0
10/13 - 08/14	Promotionssemester

Wissenschaftliche Tätigkeiten

2010-2012	Versorgungsforschung zur Konsilarbeit, Kinder- und Jugendpsychosomatik und -psychotherapie , Universitätsklinik Lübeck
2013-2016	Promotion: „Operationen bei sehr kleinen Frühgeborenen: Einflussfaktoren, Häufigkeit, Mortalität und Outcome im Alter von 2 Jahren “
09/13 - 12/13	Datenerfassung und -auswertung
12/13 - 06/14	Verfassen der Dissertation
08/14 - 02/16	Arbeit an Veröffentlichung der Ergebnisse
10/15 - 02/16	Aktualisierung und Einreichen der Dissertation

Berufstätigkeit

	Ärztin in Weiterbildung zum FA Kinder- und Jugendmedizin
10/14 - 11/15	Kinderarztpraxis am Traveplatz, Berlin
seit 11/15	Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg

Publikationen

Spiegler J, Pagel F, Domke K, Herting E, Göpel W; German Neonatal Network (GNN):

„Operationen und chronische Erkrankungen von sehr kleinen Frühgeborene bis zum Vorschulalter in Deutschland“

(*angenommen* in der Zeitschrift Pädiatrische Praxis)

Domke K, Tafazzoli K, Faust K, Herting E, Wünsch L, Göpel W; German Neonatal Network (GNN):

“Gender specific risk factors for inguinal herniotomy in premature VLBW-infants“

(*eingereicht* im Journal of Pediatric Surgery)