

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

---

**Geschlechtsspezifische Mortalität und Morbidität sehr  
kleiner Frühgeborener im German Neonatal Network  
2009 – 2020**

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

vorgelegt von  
Robert Bonacker  
aus Lübeck

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Dorn

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.02.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Mortalität bei sehr und extrem kleinen Frühgeborenen.....	6
1.2 Geschlechtsunterschiede der Mortalität.....	7
1.3 Einflussfaktoren der Mortalität.....	9
1.4 Todesursachen.....	11
1.5 Morbidität und bronchopulmonale Dysplasie.....	13
1.6 „Less invasive Surfactant administration“ und bronchopulmonale Dysplasie.....	15
1.7 Langzeit Outcome der Lunge.....	16
1.8 Fragestellungen.....	17
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1 German Neonatal Network.....	18
2.2 Charakterisierung der analysierten Subgruppen.....	19
2.3 Die Spirometrie bei der 5-Jahres Nachuntersuchung.....	21
2.4 Definition Endpunkte.....	21
2.5 Statistische Analyse.....	23
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1 Basisdaten der Gesamtkohorte und nachuntersuchter Kinder.....	24
3.2 Gesamtmortalität und Zeitpunkt des Todes in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	26
3.3.Todesursachen.....	27
3.4 Mortalität und Gestationsalter.....	29
3.5 Basisdaten der Gruppe mit 5-Jahres-Verlaufsdaten.....	31
3.6 Klinische Behandlungsdaten und Komplikationen von Frühgeborenen mit Spirometrie.....	31
3.7 Spirometrie im 5 Jahres Follow Up.....	33
3.7.1 Geschlechtsspezifische Langzeiteffekte der bronchopulmonalen Dysplasie.....	34
3.7.2 Geschlechtsspezifische Langzeiteffekte der „Less invasive Surfactant Administration“ .....	35

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>37</b>
4.1 Ursachen der erhöhten Sterblichkeit von männlichen Frühgeborenen.....	37
4.2 Geschlechtsunterschiede in Bezug auf spezifische Todesursachen.....	39
4.3 Geschlechtsspezifische Morbidität Frühgeborener.....	42
4.4 Auswirkungen des männlichen Geschlechts auf die kurzfristige und langfristige Lungenfunktion.....	45
4.5 Geschlechtsspezifische Effekte der „Less invasive Surfactant Administration“.....	47
4.6 Schlussfolgerungen und Aussicht.....	49
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>50</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>51</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>63</b>

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Patientenauswahl.....	25
Tabelle 1: Geschlechtsspezifische Basisdaten von Frühgeborenen.....	26
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate.....	27
Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Mortalität der häufigsten Todesursachen.....	29
Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	30
Tabelle 4: Basisdaten der Follow Up Gruppe mit Spirometrie.....	31
Tabelle 5: Behandlungsdaten und Komplikationen im stationären Verlauf bei Frühgeborenen mit Spirometrie im Alter von 5 Jahren.....	33
Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Ergebnisse der Spirometrie Frühgeborener im Alter von 5 Jahren.....	34
Tabelle 7: Spirometrie von Kindern mit oder ohne BPD gesamt.....	35
Tabelle 8: Spirometrie von Kindern mit BPD geschlechtsspezifisch.....	35
Tabelle 9: Spirometrie von Kindern mit oder ohne LISA gesamt.....	36
Tabelle 10: Spirometrie von Kindern mit oder ohne LISA geschlechtsspezifisch.....	36

## Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
CXC	Chemokin Gruppe
EPICure	Prospektive Studie von extrem kleinen Frühgeborenen in Großbritannien und Irland
FEF	Forcierter Expirationsfluss
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FIP	Fokal intestinale Perforation
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GNN	German Neonatal Network, Deutsches Frühgeborenen Netzwerk
INSURE	Intubation-Surfactant-Extubation Technik
IQR	Interquartilsabstand
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey in Deutschland
LISA	Less invasive Surfactant administration
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NINSAPP	Nonintubated Surfactant Application Studie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Frühgeborenen Retinopathie
SGA	Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF-alpha	Tumornekrose Faktor alpha
UKOS	United Kingdom Oscillation Study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VP	Ventrikulo-peritoneal

# 1. Einleitung

Frühgeburtlichkeit ist durch die Weltgesundheitsorganisation definiert als eine Geburt vor der erreichten 37. Schwangerschaftswoche. Weltweit werden jedes Jahr ungefähr 15 Millionen Kinder als Frühgeburt entbunden, was einen Anteil von 11% aller Geburten entspricht (Blencowe et al. 2012). Geschätzt eine Millionen von diesen versterben aufgrund von Komplikationen einer Frühgeburt in den ersten fünf Lebensjahren (Liu et al. 2016). Zu der besonderen Risikogruppe zählen hierbei die sehr kleinen Frühgeborenen unterhalb der 32. Schwangerschaftswoche und die extrem kleinen Frühgeborenen unterhalb der 28. Schwangerschaftswoche. Aufgrund der Unreife der verschiedenen Organsysteme kann es entweder direkt postnatal oder im weiteren Verlauf zu verschiedenen Komplikationen kommen, die auf das Überleben und die Morbidität Einfluss nehmen.

Generell ist in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der Überlebensrate der Frühgeborenen zu beobachten, die auf eine Verbesserung der ante- und postnatalen Therapie in der Neonatologie zurückzuführen ist. An großen Errungenschaften sind unter anderem die Einführung der CPAP-Therapie, die Gabe von antenatalen Steroiden und die Applikation von exogenem Surfactant zu nennen (Glass et al. 2015).

Dass hierbei die Jungen ein höheres Risiko für Sterblichkeit in den ersten fünf Lebensjahren tragen, ist berichtet und auch unter reif geborenen Kindern zu beobachten (Patel et al. 2015; Alkema et al. 2014). Daneben scheint bei Frühgeborenen das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für schwere Komplikationen wie Hirnblutungen, bronchopulmonale Dysplasie und längere Beatmungszeiten zu sein (Binet et al. 2012; Kent et al. 2012; Tyson et al. 2008). Die globale Datenlage, ob diese geschlechtsspezifischen Unterschiede für Morbiditäten auch in Folgeuntersuchungen zu sehen sind, ist bisher noch gering.

Ziel dieser Arbeit ist es, ein deutsches Kollektiv von Frühgeborenen der 22+0 – 31+6 Schwangerschaftswoche aus dem German Neonatal Network hinsichtlich Mortalität, Morbidität und dem 5-Jahres Outcome der Lungenfunktion zu untersuchen und auf geschlechtsspezifische Unterschiede zu prüfen. Dies geschah vor dem Hintergrund, geschlechtsabhängige Risiken für Früh- und Spätkomplikationen zu detektieren, um daraus auf ein unterschiedliches Risikoprofil für den klinischen Alltag zu schließen.

## 1.1 Mortalität bei sehr und extrem kleinen Frühgeborenen

Das Frühgeborene ist im Vergleich zu einem am Termin entbundenen Neugeborenen verschiedenen Einflussfaktoren ausgesetzt, die die Gefahr eines Versterbens oder einer

Komplikation erhöhen. Vor allem Frühgeborene mit einem Gewicht unter 1000 g waren und sind bis heute die Risikogruppe für Mortalität und Morbidität.

Medizinhistorisch betrachtet wurden viele Verbesserungen erreicht, wodurch diese Risikogruppe im Lauf des letzten Jahrhunderts eine immer höher werdende Überlebenschance bekam. In England wurde in der EPICure Studie ein Anstieg der Überlebensrate von extrem kleinen Frühgeborenen von 40% auf 53% im Zeitraum 1995 bis 2006 verzeichnet (Costeloe et al. 2012). In China, dem Land mit der zweithöchsten Anzahl an Frühgeburten im Jahr, wurde in der Zeit von 2010 bis 2019 ein Anstieg des Überlebens von 56% auf 68% für Frühgeborene der 24.- 27. Schwangerschaftswoche gemeldet (Zhu et al. 2021). Weltweit existieren regionale Unterschiede in Überlebensraten, die in verschiedenen Frühgeborenen Netzwerken berichtet werden. In Japan war diese im Zeitraum 2007 bis 2013 mit 93% Überleben von Frühgeborenen der 24.- 29. Schwangerschaftswoche mit am höchsten (Helenius et al. 2017).

Insgesamt kam es zu einer Verlagerung des Gestationsalters, in dem in der heutigen Neonatologie kuratives Management angestrebt wird. In Deutschland liegt die Grenze der Überlebensfähigkeit zurzeit bei 22 bis 23 vollendeten Schwangerschaftswochen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frühgeborenen der 22. Schwangerschaftswoche betrug in Meta-Analysen aus 2019 weltweit 24,1% (Myrhaug et al. 2019). In Deutschland betrug die Wahrscheinlichkeit für Frühgeborene mit weniger als 500 g zu überleben in den Jahren 2008-2012 38% (Jeschke et al. 2016).

## 1.2 Geschlechtsunterschiede der Mortalität

In den meisten Publikationen zur Mortalität der extrem kleinen Frühgeborenen wird eine erhöhte Überlebensrate für Mädchen berichtet (Patel et al. 2015; Ito et al. 2017; Jeschke et al. 2016; Jones et al. 2005; Vu et al. 2018). Dies scheint insbesondere unterhalb der 25. Schwangerschaftswoche der Fall zu sein (Shim et al. 2017). Neben bekannten Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit von Frühgeborenen scheint auch eine geschlechtsabhängige, genetische Ursache zu existieren. Insbesondere pulmonale Faktoren scheinen einen maßgeblichen Einfluss auf die geringe Sterblichkeit von Mädchen zu haben. Hier liegt eine Differenz in Versterben, Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) und Beatmungszeiten zugunsten der Mädchen vor.

Der pathophysiologische Grund für die Anfälligkeit des Lungensystems der Jungen ist noch nicht bekannt.

In Tiermodellen konnte an Mäusen gezeigt werden, dass männliche Tiere sensibler auf Sauerstoff mit einem Stopp der Alveolarausbildung reagierten und im Lungengewebe vermehrte Entzündungsreaktionen zeigten als weibliche Individuen (Lingappan et al.

2018). Vermutet wird, dass dies an einer besseren Abwehr gegen oxidativen Stress liegt. Oxidativer Stress bedeutet, dass eine Stoffwechsellage vorliegt, in der zu viele freie, reaktive Sauerstoffverbindungen vorliegen. Diese verursachen Zellschäden und Entzündungsreaktionen. Weibliche Tiere hatten erhöhte Spiegel an Radikalfängern, zu denen die Glutathion Peroxidase und Superoxidase gehören (Enomoto et al. 2012; Tondreau et al. 2012). Wiederum wurden bei weiblichen Frühgeborenen im Nabelschnurblut eine höhere Menge an Antioxidantien und ein geringeres Level an oxidativem Stress als bei Jungen gemessen (Vento et al. 2009).

Ausgeprägtere Entzündungsreaktionen mögen auf einen genetischen Unterschied der immunologischen Reaktionen hinweisen. Bei männlichen Frühgeborenen wurden höhere Monocyten gezählt (Casimir et al. 2013), welche durch Ausschütten von Zytokinen eine wichtige Rolle in der Entstehung von Inflammation spielen. Ob unterschiedlich ausgeprägte Immunantworten der Frühgeborenen durch Abschnitte auf den Geschlechtschromosomen beeinflusst werden, ist noch nicht ausreichend erklärt.

Das Geschlecht hat jedoch eindeutig Einfluss auf den Level von manchen Hormonen. So besteht zum Beispiel ein Unterschied in den Katecholaminen im Blut zum Zeitpunkt der Geburt (Ingemarsson 2003). Katecholamine sind Hormone, die der Körper in Stresssituationen freisetzt und die einen wichtigen Mechanismus gegen eine Sauerstoffunterversorgung darstellen. Weibliche Frühgeborene haben signifikant höhere Katecholamin Spiegel als männliche zum Zeitpunkt der Geburt.

Daneben liegt die Vermutung nahe, dass die Sexualhormone und hierbei insbesondere Testosteron Einfluss auf das Risiko für das Versterben und die Komplikationsrate nehmen. Androgene führen bereits pränatal zu einem späteren Einsetzen der Surfactant Produktion (Nielsen 1985) und verursachen dadurch eine Verletzlichkeit des pulmonalen Gewebes im Falle einer Frühgeburt. Auf der anderen Seite wurde im Mausmodell gezeigt, dass Östrogen einen positiven Effekt auf Entzündungsprozesse in der Lunge aufweist (Speyer et al. 2005). Bei der Geburt unterscheiden sich die beiden Geschlechter im plötzlich ansteigenden Spiegel von luteinisierendem Hormon bei den Jungen, was einen Testosteron Anstieg bewirkt (Kuiri-Hänninen et al. 2014). Bei beiden Geschlechtern wird der gonadotrope Regelkreis aktiviert, was als „Mini-Pubertät“ bezeichnet wird (Lanciotti et al. 2018). Studien, die sich mit dieser hormonellen Veränderung und ihren Einfluss auf Überleben und Komplikationen befassen, stehen aus. Es bleibt jedoch zu anzunehmen, dass die Sexualhormone einen Einfluss auf die hier untersuchten Geschlechtsunterschiede haben.

### 1.3 Einflussfaktoren der Mortalität

Einer der wichtigsten Faktoren für das Überleben ist die Gestationswoche. Mit abnehmenden Gestationsalter nimmt die Wahrscheinlichkeit des Versterbens zu (Stoll et al. 2010). Wie schon berichtet, überlebt durchschnittlich jedes vierte Frühgeborene von 22 Schwangerschaftswochen, wohingegen Frühgeborene von 27 Schwangerschaftswochen eine Überlebenschance von 90,2% haben (Myrhaug et al. 2019). Die Unreife der Organsysteme ist hier eindrücklich als Risikofaktor der Sterblichkeit zu beobachten. Die Unreife ist in allen Organen vorhanden und zeigt sich vor allem am kardiopulmonalen System. Fehlende Reife der Lunge oder noch offene Verbindungen des fetalen Kreislaufes stellen große Risiken dar, wodurch die Sauerstoffversorgung eines Frühgeborenen insuffizient werden kann.

Neben dem Gestationsalter ist die intrauterine Wachstumsrestriktion ein weiterer wichtiger Faktor mit Einfluss auf die Mortalität. Aus verschiedenen Gründen wie mangelnde Blutversorgung über die Plazenta kann das Wachstum des Feten unterhalb der 10. Perzentile verlaufen. Im Vergleich zu Frühgeborenen ohne Wachstumsrestriktion haben sie ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für ein Versterben (Jesus et al. 2013; Ray et al. 2017). Hierbei ist ein Geburtsgewicht von unter 400 g eine Schwelle, unter der die Überlebensrate rapide absinkt (Brumbaugh et al. 2019). Weibliche Frühgeborene scheinen häufiger als männliche Frühgeborene eine Wachstumsrestriktion zu erleiden (Shim et al. 2017).

Die Einführung der pränatalen Lungenreifungstherapie durch Steroidgaben an die Mutter bewirkte einen deutlichen Anstieg des Überlebens der Frühgeborenen (Vento et al. 2009). Ohne eine Lungenreifung wird vor allem in den 22. – 25. Schwangerschaftswochen eine erhöhte Sterblichkeit und Komplikationsrate gemessen (Ehret et al. 2018). Auch die Rate an intraventrikulären Hirnblutungen wird durch antenatale Steroide reduziert und eine Reduktion des Risikos einer nekrotisierenden Enterokolitis, einer Sepsis und des Bedarfs einer Beatmung erscheinen assoziiert (Roberts et al. 2017).

Für die praktizierenden Neonatologen war die Einführung der Surfactantgabe wahrscheinlich die eindrücklichste Veränderung in der Versorgung der extrem kleinen Frühgeborenen (Fujiwara et al. 1980). Mit Beginn der „Surfactant-Ära“ konnte nicht nur in Bezug auf die Mortalität, sondern bei den Komplikationsraten ein beachtenswerter Fortschritt verzeichnet werden (Soll 2000). Surfactant spielt eine Schlüsselrolle bei der Entfaltung der Alveolen. Durch Herabsetzen der Oberflächenspannung können sich die Alveolen öffnen und die Lunge wird mit Luft gefüllt. Doch bei Frühgeborenen unter der 32. Schwangerschaftswoche ist die Surfactantproduktion reduziert. Daher wurde schon

1960 vermutet, dass eine exogene Surfactantgabe die Entfaltung der Lunge fördert (Avery und Mead 1959).

In den frühen Schwangerschaftswochen trägt ein Kaiserschnitt zu einer Reduzierung des Mortalitätsrisikos und der Rate von schweren Hirnblutungen bei (Grabovac et al. 2018). Daneben führen Infektionen der Fruchthöhle zu einem erhöhten Risiko für Tod und Komplikationen. Meist aufsteigende Infektionen aus dem Vaginaltrakt enden in einem Amnioninfektionssyndrom, durch welches im Feten eine Inflammationsantwort beginnt, die das Outcome verschlechtern (Galinsky et al. 2013) und für das Lungengewebe als „first inflammatory hit“ gelten. Auch wird das Risiko für eine früh einsetzende Sepsis hierdurch erhöht.

Mehrlingsgeburten sind ein weiterer Risikofaktor, der zu einer erhöhten Sterblichkeit der Frühgeborenen führt (Ko et al. 2018). Während der Schwangerschaft können sowohl für die Mutter als auch für die Feten verschiedene Komplikationen eintreten. Die Mütter erleiden häufig eine Hypertonie, Präeklampsie und Gestationsdiabetes. In der Fruchthöhle kommt es vor allem in der Spätschwangerschaft zu räumlichen Veränderungen, die die Plazenta und die Durchblutung erheblich beeinflussen können. Letztlich ist das Risiko einer Frühgeburt signifikant höher als bei Einlingsschwangerschaften. Eine Zwillingschwangerschaft endet durchschnittlich in der 35., bei Drillingen in der 33. Schwangerschaftswoche (Elster 2000). Die Mehrlinge sind durch eine geteilte Blutzufuhr meistens leichter als vergleichbare Einlinge, wodurch häufig eine Wachstumsrestriktion eintritt. Ein Feto-fetales Transfusionssyndrom bei monozygoten und monochorionischen Zwillingen kann das Wachstum eines Mehrlings dramatisch beeinflussen. Zusammenfassend kommen die Mehrlinge häufig früher und auch leichter zur Welt, was an sich schon das Risiko des Versterbens ansteigen lässt. Die Zahl der Mehrlingschwangerschaften hat seit den 1990er Jahren deutlich zugenommen. Dies ist insbesondere durch die Möglichkeit einer assistierten Reproduktion bedingt. Bei in Bezug auf das Geschlecht diskordanten Mehrlingen haben Jungen ein höheres Mortalitäts- und Hirnblutungsrisiko (Gagliardi et al. 2021).

Wenn eine Frühgeburt droht, spielen in der neonatologischen Praxis das Geburtsgewicht und die Gestationswoche eine wichtige Rolle, die dem Neonatologen in der Entscheidung und den Gesprächen mit den Eltern helfen, ob ein kuratives Vorgehen sinnvoll ist. Tyson et al. postulierte in einer Arbeit aus 2008, dass nicht nur die Gestationswoche bei der Entscheidungsfindung an der Grenze der Überlebensfähigkeit berücksichtigt werden sollte. Fünf Faktoren hatten in seiner Analyse einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen. Dazu zählten die Gestationswoche, das Geburtsgewicht, das Geschlecht, die antenatale Steroidtherapie und die Mehrlingsgeburt (Tyson et al. 2008). Aus dieser Arbeit abgeleitet gibt es für Frühgeborene der 22. – 25. Schwangerschaftswoche auf der Website des

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development ein „Extremely preterm birth outcome tool“. Dieses basiert auf den Daten von Frühgeborenen in den USA zwischen 2006 – 2012 und stellt einem die Wahrscheinlichkeit des Überlebens und auch der neurologischen Komplikationen dar (<https://www.nichd.nih.gov/research/supported/EPBO/use>).

#### 1.4 Todesursachen

Ungefähr 40% der Todesfälle bei extrem kleinen Frühgeborenen treten innerhalb der ersten 12 Lebensstunden auf (Patel et al. 2015). Als Ursache für ein frühes Versterben war in der Vergangenheit das unreife Lungensystem führend. Das Lungengewebe befindet sich in den frühen Schwangerschaftswochen noch in der Ausreifung und bei einer zu frühen Geburt entwickelt sich durch den Kollaps der Alveolen bei fehlendem Surfactant ein Atemnotsyndrom (ANS). Es kommt nicht nur zu nicht funktionierenden Arealen der Lunge, sondern auch zu schweren Schäden des Lungengewebes. Letztlich führt dies zu einer schweren Oxygenierungsstörung und die Organsysteme erleiden eine Sauerstoffunterversorgung, die zum Tod führen kann. Die Ausbildung und der Schweregrad eines ANS wurden durch antenatale Steroidgaben (Liggins und Howie 1972) deutlich verbessert. Daneben wurden die trachealen Gaben von Surfactant dahingehend weiterentwickelt, dass die meisten Frühgeborenen in Deutschland mittels wenig invasiver Applikationen mit Surfactant versorgt werden. Trotz dieser Errungenschaften entwickeln ungefähr 35% der extrem kleinen Frühgeborene eine BPD (Thébaud et al. 2019). Im Lungengewebe, welches vielleicht schon durch einen „first hit“ geschädigt wurde, kommt es durch das ANS zu einer Situation, die eine mechanische Beatmung notwendig macht. Es lässt sich häufig nicht vermeiden, dass diese das Lungengewebe durch mechanischen Druck schädigt. Aus diesem Zusammenspiel von pathophysiologischer und mechanischer Genese kommt es zu so ausgeprägten Läsionen und Umbauprozessen, dass das Frühgeborene an einer Lungeninsuffizienz leidet und ohne Sauerstoffzufuhr nicht überlebt. Auch mit bester Versorgung kommt es durch die Gewebeveränderungen teilweise durch einen arteriellen Hochdruck im Lungensystem zu pulmonalen Krisen, die nicht überlebt werden (Northway et al. 1967). Kinder mit solch schwer geschädigter Lungenstruktur und Funktion haben daneben ein hohes Risiko durch pulmonale Infektionen in den ersten Lebensjahren zu versterben. Generell wird in den letzten Jahrzehnten eine Abnahme der pulmonalen Genese als Todesursache beobachtet, auch wenn diese bei Frühgeborenen, die zwischen 24 und 27 Schwangerschaftswochen geboren werden, weiterhin dominiert (Berrington et al. 2012). Mit der Reduktion pulmonaler Todesursachen wurde ein Anstieg von anderen Todesursachen wie gastrointestinalen Komplikationen beobachtet. Eine nekrotisierende

Enterocolitis (NEC) ist im postnatalen Alter von 15 bis 60 Tagen eine der Hauptursachen des Versterbens der Frühgeborenen (Patel et al. 2015). Diese Erkrankung beschreibt eine die Schleimhaut durchdringende bakterielle Entzündung des Darmes, die zu einer Perforation und Sepsis führen kann. Bei Frühgeborenen mit einem Gewicht zwischen 500 g und 1500 g tritt diese Komplikation mit einer Wahrscheinlichkeit von 7% auf und endet in 20-30% tödlich (Neu und Walker 2011). Die pathophysiologischen Prozesse, die zur Entstehung einer nekrotisierenden Entzündung führen, sind bislang nicht geklärt. Es wird jedoch eine multifaktorielle Genese aus Genetik, unreifer Darmmukosa, inadäquater Immunantwort, einem veränderten mikrobiologischen Milieu und einer unzureichenden Durchblutung vermutet.

Nicht nur durch eine NEC kann bei Frühgeborenen eine Sepsis hervorgerufen werden. Man unterscheidet in der Neonatologie zwischen einer früh einsetzenden Sepsis (in den ersten 72 Lebensstunden) und einer spät einsetzenden Sepsis (nach 72 Lebensstunden). Während bei reifgeborenen Kindern ungefähr eines von 1000 Kinder eine „early onset Sepsis“ (vor 72 Lebensstunden auftretend) entwickelt, beträgt die Anzahl bei Frühgeborenen von 22 – 24 Schwangerschaftswochen 32 von 1000 (Stoll et al. 2011; Schrag et al. 2016). Die Übertragung eines Keimes kann bei Frühgeborenen schon pränatal im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms ablaufen. Die Mortalität liegt bei Frühgeborenen bei 29% und der häufigste Erreger bei Frühgeborenen sind aus dem gramnegativen Bereich Escherichia Coli und aus dem grampositiven Spektrum B-Streptokokken (Stoll et al. 2020). Ungefähr 20% der Frühgeborenen mit einem Gewicht von 400 g - 1500 g erkranken im Verlauf an einer Blutkultur positiven „late onset Sepsis“ (nach 72 Lebensstunden auftretend) (Stoll et al. 2002). Die Wahrscheinlichkeit an dieser zu versterben ist mit 13 bis 19% ebenfalls sehr hoch (El Manouni El Hassani et al. 2019). Das Keimspektrum ist dominiert von grampositiven Keimen. Am häufigsten werden Koagulase negative Staphylokokken nachgewiesen, gefolgt von Staphylokokkus aureus (Letouzey et al. 2021). Mit besonders hoher Sterblichkeit verlaufen Erkrankungen mit Pseudomonas aeruginosa und Candida (Tsai et al. 2014). Diese Anfälligkeit für die Sepsis ist im nicht kompetenten Immunsystem des Frühgeborenen zu begründen. Die Entwicklung des Immunsystems wird durch die Frühgeburt in seinem Ausreifungsprozess unterbrochen. Verschiedene Gründe lassen die Gefahr einer schweren Infektion deutlich ansteigen. Die Immunzellen sind zum Zeitpunkt der Geburt nicht ausgereift, die Migration und Adhäsion von Abwehrzellen ist unzureichend und die Menge der über die Plazenta übertragenen Antikörper ist noch gering. Der zuvor vor Keimen geschützte Fetus wird von Bakterien besiedelt und nicht alle werden vom Immunsystem auf adäquate Weise abgewehrt oder toleriert. Die epidemiologischen Zahlen bezüglich Sepsis haben sich interessanterweise für Frühgeborene in den letzten Jahren nur wenig verändert. In Daten aus den USA ist die Rate der „early onset Sepsis“

gleichgeblieben und bei der „late onset Sepsis“ ist hingegen ab dem Jahr 2004 eine Reduktion zu beobachten (Stoll et al. 2015). Das Vermeiden von schweren Infektionen wird in der Neonatologie weiterhin eine große Bedeutung haben.

Ein weiterer Grund des Versterbens liegt an schweren Blutungen der Frühgeborenen. Hier ist hauptsächlich die intraventrikuläre Hirnblutung zu nennen. Diese beschreibt eine Einblutung im Bereich der germinalen Matrix, einer ausgeprägt vaskularisierten Zone im Bereich des Thalamus und des Nucleus caudatus. Das Zusammenspiel aus einer hohen Empfindlichkeit der Gefäße und einer gestörten cerebralen Durchblutung trägt besonders bei extrem kleinen Frühgeborenen dazu bei, dass in diesem Bereich unterschiedlich ausgeprägte Blutungen auftreten (Ballabh 2010). Diese sind vor allem in den Seitenventrikeln und im angrenzenden Parenchym nachzuvollziehen. Die Einblutungen führen nicht nur zu einer erhöhten Mortalität, sondern auch bei den Überlebenden zu unterschiedlich ausgeprägten neurologischen Defiziten und zu der Ausbildung eines Hydrocephalus. In einer retrospektiven Studie aus einer australischen Kohorte von Frühgeborenen unterhalb der 32. Schwangerschaftswoche war die IVH die Hauptursache des Todes. Bei 32% der verstorbenen Kinder war eine Hirnblutung der Grund (Schindler et al. 2017).

Kongenitale Fehlbildungen waren und sind ein Risikofaktor, der zum Versterben der Frühgeborenen beiträgt. Unter diesem Oberbegriff fallen angeborene Struktur- oder Funktionsdefekte wie schwere Herzfehler, Neuralrohrdefekte, genetische Syndrome oder Stoffwechselstörungen. Zwar können viele strukturelle Defekte operativ behoben werden, die Fehlbildungen bleiben jedoch für Mortalität und Morbidität ein unabhängiger Faktor (Linhart et al. 2000). Über die Jahre hat sich die Rate der durch Fehlbildungen verstorbenen Frühgeborenen nicht deutlich verändert und es sind keine Geschlechtsunterschiede in den Zahlen ersichtlich.

Zusammenfassend finden sich folgende Geschlechtsunterschiede bei den genannten Todesursachen: Jungen versterben häufiger an einem ANS, einer BPD, Sepsis und IVH als Mädchen (Shim et al. 2017; Binet et al. 2012; Townsel et al. 2017).

### 1.5 Morbidität und BPD

Kleine Frühgeborenen sind aus verschiedenen Gründen einem erhöhten Risiko für Komplikationen ausgesetzt. Parallel zur Abnahme der Mortalität wurde ein Anstieg der Morbidität beobachtet, insbesondere bei den Frühgeborenen von 22 – 24 Schwangerschaftswochen (Stoll et al. 2015). Hierzu gehören im Bereich des Gehirns Parenchymläsionen und intraventrikuläre Einblutungen, welche auf die weitere kognitive und motorische Entwicklung Einfluss nehmen. Schwere Infektionen des Darmtraktes können Teilresektionen des Darmes nötig machen. Dieses kann zu einem

Kurzdarmsyndrom führen, welches Einfluss auf das Gedeihen und die kognitive Entwicklung nimmt. Pulmonal kann es zu ausgeprägten Veränderungen des Lungengewebes kommen, die zu einer BPD führen und die pulmonale Leistungsfähigkeit des Kindes beeinträchtigen.

Der Anteil der BPD ist wie bereits beschrieben mit ungefähr 35% aller Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche anzunehmen. Die BPD wird hierbei durch den Sauerstoffbedarf des Frühgeborenen im weiteren stationären Aufenthalt definiert. Eine milde BPD wird bei Sauerstoffzufuhr über 28 Tage diagnostiziert. Eine moderate BPD entspricht einer Sauerstoffzufuhr von weniger als 30% in der 36. Schwangerschaftswoche post menstruationem (zusätzlich muss der Sauerstoffbedarf über mehr als 28 Lebenstage bestehen). Eine schwere BPD bezeichnet eine über die 36. Schwangerschaftswoche post menstruationem bestehende Notwendigkeit von über 30% Sauerstoff in der Beatmung (Jobe und Bancalari 2001). Vor der breiten Anwendung von Surfactant in der klinischen Praxis wurde die „alte BPD“ hauptsächlich auf die mechanische Belastung einer Beatmung und die Sauerstofftherapie zurückgeführt, die in chronischen Schäden des Lungengewebes mündeten. Die „neue BPD“ wird hingegen auf einen gestörten Reifeprozess der unreifen Lunge und auf entzündliche Prozesse zurückgeführt.

In der Prä-Surfactant Ära fiel bereits auf, dass die männlichen Frühgeborenen benachteiligt waren, wenn es um pulmonale Komplikationen ging (Perelman et al. 1986). In der „Post-Surfactant Ära“ nach 1990 war dies nicht anders. Man sah bei den Jungen zwar eine deutliche Verbesserung in der Häufigkeit eines ANS, des Sauerstoffbedarfs und in den Zahlen des Überlebens. Die Inzidenz der BPD war jedoch nicht wesentlich verändert. Dies liegt teilweise an einer durch therapeutische Maßnahmen wie mechanische Beatmung und Sauerstoffgabe verursachte Schädigung des Lungengewebes, die beim männlichen Geschlecht ausgeprägter verläuft. Daneben ist auch in der Post-Surfactant Ära die Beatmungsrate von männlichen extrem kleinen Frühgeborenen höher (Elsmén et al. 2004).

Eine Differenz zum weiblichen Geschlecht in Bezug auf BPD und Beatmung bestand also weiterhin (Stevenson et al. 2000). Dies ließ vermuten, dass es trotz Steroiden und Surfactant noch weitere Gründe gibt, dass die männliche Lunge schlechter postnatal adaptiert. Ein Teil der vermuteten Gründe ist in 1.2 bereits angeführt.

Auf der Website des Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development lassen sich diese Geschlechtsunterschiede mithilfe eines Rechners für die Wahrscheinlichkeit einer BPD eindrücklich darstellen (<https://neonatal.rti.org/index.cfm> (Laughon et al. 2011)).

Der Nachteil des männlichen Geschlechts wurde nicht nur beim pulmonalen Organsystem beobachtet, sondern findet sich ebenso in weiteren Frühkomplikationen

wie der Sepsis, IVH und der Ausbildung einer PVL. Durch die häufigeren neurologischen Komplikationen wird verständlich, dass auch in neurokognitiven Nachuntersuchungen die Jungen schlechtere Ergebnisse erzielen (Joseph et al. 2016; Johnson et al. 2009). Auch hier kann man nur annehmen, dass dem eine multifaktorielle Genese aus hormonellen, genetischen und auch immunologischen Gründen zugrunde liegt.

#### 1.6 „Less invasive Surfactant administration“ und BPD

Weiterhin relevant für die Ausbildung einer BPD ist die Dauer der mechanischen Beatmung. Eine Beatmungsdauer von über 36 Tagen ist assoziiert mit der Ausbildung einer moderaten bis schweren BPD, einer pulmonalen Hypertonie und einem längeren Krankenhausaufenthalt (Escobar et al. 2020). Daher versucht man diese möglichst zu vermeiden und Spontanatmung unter einer CPAP-Therapie anzustreben. CPAP steht für continuous positive airway pressure und bedeutet, dass mittels einer Atemmaske oder nasalen Kanülen der endexpiratorische Atemwegsdruck leicht erhöht gehalten wird und dadurch die Alveolen geöffnet bleiben.

Die Applikation von Surfactant erfolgt endotracheal. Seit Beginn der Surfactant Ära kann man hier eine Umstellung der Applikationsart beobachten. Die Gaben über einen Tubus während kontinuierlicher mechanischer Beatmung wurden abgelöst durch eine Intubation-Surfactant-Extubation Technik (INSURE) und anschließendem CPAP. Diese zeigte in der Folge eine Überlegenheit in Reduzierung der Beatmungszeit und Entwicklung einer BPD (Stevens et al. 2007). Für die INSURE Applikation muss das Frühgeborene jedoch sediert und kurzzeitig über einem Tubus beatmet werden. Mit der Technik der „less invasive surfactant administration“ (LISA) wird Surfactant über eine dünne Sonde bei einem spontan atmenden Frühgeborenen verabreicht. Diese Applikationstechnik zeigte im letzten Jahrzehnt in randomisiert kontrollierten Studien eine Abnahme der mechanischen Beatmung in den ersten 72 Lebensstunden (Göpel et al. 2011) und eine weitere Reduzierung der BPD Rate (Kanmaz et al. 2013) im Vergleich zur INSURE Technik. Auch in mehreren Meta-Analysen wurden diese beiden Effekte nach LISA berichtet (Isayama et al. 2016; Aldana-Aguirre et al. 2017).

Interessanterweise wurden auch Veränderungen bei weiteren Komplikationen observiert. Die IVH Rate erscheint reduziert bei LISA behandelten Frühgeborenen (Klebermass-Schrehof et al. 2013). Aber auch über eine Zunahme von fokaler intestinaler Perforation wurde im deutschen Frühgeborenen Netzwerk bei den sehr frühen Gestationswochen berichtet (Härtel et al. 2018).

Zusammenfassend wurde durch die Verbesserung der Surfactant Applikation eine Reduktion der mechanischen Beatmung und BPD erreicht, insbesondere bei extrem

kleinen Frühgeborenen. Ob dies auch Einfluss auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Überlebens und der BPD Rate hat, ist bisher nicht ausreichend geklärt.

### 1.7 Langzeit Outcome der Lunge

Die Empfindlichkeit der unreifen Lunge des Frühgeborenen führt zu zuvor genannten kurzfristigen Komplikationen. Die Lungenentwicklung ist zum Zeitpunkt der Frühgeburt noch nicht abgeschlossen und wird deutlich gestört. Veränderungen im Bereich der Alveolenstruktur, der Atemwege und der Gefäßversorgung führen zu einer veränderten Struktur, die erheblichen Einfluss auf die Lungenfunktion im späteren Leben nimmt. Im stationären Verlauf kommen mit einer Beatmung, Sauerstofftherapie, Infektionen und Operationen weitere Faktoren hinzu, die Auswirkungen auf das Langzeit Outcome haben. Zahlreiche Follow Up Studien betrachten die Hospitalisierungsraten, die Neigung zu obstruktiven Erkrankungen und die Lungenfunktion im weiteren Verlauf der Kindheit. Hier zeigen sich für die Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen deutliche Unterschiede.

Die Hospitalisierungen von Frühgeborenen erfolgen in den ersten Lebensjahren zum größten Teil aufgrund von respiratorischen Infektionen. Es wurde gezeigt, dass die Rate mit ansteigender Gestationswoche deutlich abnimmt und die Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für stationäre Behandlung einer Entzündung der unteren Atemwege haben (Haataja et al. 2018). Ein Geschlechtsunterschied war in manchen Studien zugunsten der Mädchen gesehen worden (Elisabeth et al. 2014) in anderen nicht (Collaco et al. 2017).

Aus der Prä-Surfactant Ära wurden an 19-jährigen, die als Frühgeborene entbunden waren, bereits eine deutlich erhöhte Rate an obstruktiven Erkrankungen und eingeschränkter Leistungsfähigkeit gemessen. Hierbei waren interessanterweise die Mädchen im Nachteil (Vrijlandt et al. 2005).

Um die pulmonale Leistungsfähigkeit der Kinder zu überprüfen, wurde in den Follow Up Studien häufig die Lungenfunktion überprüft. Generell schnitten die Frühgeborenen zum Entlassungszeitpunkt und im weiteren Verlauf der Kindheit schlechter ab als reifgeborene Vergleichsgruppen. In einer norwegischen Kohorte von extrem kleinen Frühgeborenen sah man zum Zeitpunkt der korrigiert 39. Schwangerschaftswoche eine veränderte Lungenfunktion, die häufig eine obstruktive Komponente zeigte (Bentsen et al. 2017). Eine schlechtere Lungenfunktion war vor allem beim männlichen Geschlecht und insbesondere verbunden mit einer BPD zu messen. Diese geschlechtsabhängige schlechtere Lungenfunktion der Jungen zum Zeitpunkt der Entlassung war auch zuvor schon berichtet worden (Stocks et al. 1997).

In den Follow Up Kontrollen zu einem späteren Zeitpunkt des Heranwachsens wurden weiterhin Unterschiede zu reifgeborenen Kindern gemessen. Aus der EPICure Studie aus Großbritannien hatten unterhalb der 26. Schwangerschaftswoche geborene Kinder im Alter von 11 Jahren durchschnittlich schlechtere Lungenfunktionen als die Vergleichsgruppe. Frühgeborene mit BPD schnitten am schlechtesten ab (Fawke et al. 2010; Bolton et al. 2012). Die Diagnose Asthma war zweifach häufiger in der Gruppe der Frühgeborenen und es wurde ein gutes Ansprechen auf bronchodilatatorische Medikation gesehen. In einem ebenfalls aus Großbritannien stammenden Follow Up der UKOS Studie zeigte sich erneut ein Geschlechtsunterschied zugunsten der Mädchen. Die Frühgeborenen Kohorte bestand hier aus 11 – 14-jährigen Kindern, die unterhalb der 29. Schwangerschaftswoche geboren waren. In den Parametern des FEF25, FEF25-75 und des FEV1 zeigte das männliche Geschlecht signifikant niedrigere Werte (Harris et al. 2020).

Auch wenn man vermuten möchte, dass die weniger invasiven Maßnahmen der Beatmung zu einer Verbesserung der Lungenfunktion der Kinder mit BPD im Follow Up beigetragen haben, existieren hierzu noch unterschiedliche Aussagen (Doyle et al. 2017; Vollsæter et al. 2015). Hierzu muss gesagt werden, dass diese Daten der Follow Up Studien an Kindern erhoben wurden, die aus der „Prä-LISA Ära“ stammen.

## 1.8 Fragestellungen

In dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Zeigen sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Mortalität auch in dem Kollektiv des German Neonatal Network? Haben Mädchen einen Überlebensvorteil?
- Existieren Unterschiede bei Einflussfaktoren auf die Mortalität?
- Unterscheiden sich die Todesursachen der beiden Geschlechter signifikant?
- Wie unterscheiden sich die Geschlechter bei Früh- und Spätkomplikationen?
- Findet sich ein Vorteil für Mädchen in der Lungenfunktion mit 5 Jahren?
- Hat LISA einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Lungenfunktion mit 5 Jahren?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 German Neonatal Network

Die Daten, die in dieser Arbeit verwendet wurden, stammen aus dem deutschen Frühgeborenen Netzwerk, dem „German Neonatal Network“. Das GNN ist eine seit dem 01.01.2009 bestehende prospektive Studie, die aus 67 Neonatalzentren in Deutschland, davon 28 von 36 Universitätskliniken, Daten zu Frühgeborenen sammelt. Ziel dieser multizentrischen Studie ist, Informationen über die in Deutschland zu früh geborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g zu erheben. Zusammengefasst werden dafür genetische und klinische Risikofaktoren und die Einflüsse der unterschiedlichen Behandlungsstrategien der Zentren betrachtet. Schließlich wird auch die Auswirkung von randomisierten Studien auf die klinische Praxis ermittelt. Daneben soll beobachtet werden, wie diese Faktoren Einfluss auf die weitere Entwicklung der Frühgeborenen nehmen. Zentrum der Datensammlung ist die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Lübecker Universität.

Für die vorliegende Arbeit sind die Daten des ersten stationären Aufenthaltes und der Folgeuntersuchungen relevant, die im Alter von 5 Jahren durchgeführt wurden.

Wenn die Einschlusskriterien für ein Frühgeborenen zutrafen, wurden zunächst die Eltern aufgeklärt und ihr Einverständnis zum Studieneinschluss eingeholt.

Für den ersten stationären Aufenthalt wurden den jeweiligen Kliniken drei Dokumentationsbögen für ein eingeschlossenes Frühgeborenes ausgefüllt. In diesen wurden im Dokumentationsbogen 1 alle präklinischen Daten zum Kind, zur Mutter und zur Geburt angegeben. In den Dokumentationsbögen 2 und 3 wurden Angaben zu allen Therapien und Endpunkten während des Aufenthaltes dokumentiert. Falls das Kind in eine andere Klinik verlegt wurde, gab es einen vierten Dokumentationsbogen, der bei Entlassung ausgefüllt wurde. Den Eltern wurde jedes Jahr ein Fragebogen zugeschickt, in dem unter anderem die Ernährung und Arztbesuche erfragt wurden.

Im Alter von 5 Jahren wurde eine umfangreiche Nachuntersuchung vorgenommen. Diese beinhaltete eine körperliche und neurologische Untersuchung durch einen Arzt und eine Befragung der Eltern über den Gesundheitszustand des Kindes. Daneben fanden eine Testung der Grob- und Feinmotorik, ein Hör- und Sehtest, ein Entwicklungstest (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, WPPSI III) und eine Spirometrie statt. Die Untersuchungen wurden in den Heimatstädten durchgeführt. Ein geschultes Team aus Lübeck, bestehend aus study nurses, Ärzten und Doktoranden fuhr hierzu in die Kliniken und nahm dort die Untersuchungen in den Räumlichkeiten des Krankenhauses vor. Alle Gerätschaften wurden vor Ort aufgebaut und die komplette

Untersuchung nahm pro Kind ungefähr zwei Stunden in Anspruch. Auch bei dieser Untersuchung wurde von den Eltern ein Fragebogen ausgefüllt. Aufgrund der limitierten finanziellen Mittel der GNN Studie konnten nicht alle eingeschlossenen Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren nachuntersucht werden. Seit 2009 wurden mehr als 21000 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen und nicht alle sind bis heute „alt genug“, um an einer Nachuntersuchung teilnehmen zu können.

Die genetischen Proben werden bei Geburt von allen teilnehmenden Kindern und Müttern in Form der Nabelschnur und einem Abstrich der Mundschleimhäute entnommen. Die Abstriche werden in die Studienzentrale verschickt, die Nabelschnüre werden bei -20°C tiefgekühlt und extra transportiert. Aus den Nabelschnurproben wird DNA isoliert, die für die Untersuchung von genetischen Risikofaktoren für typische Erkrankungen des Frühgeborenen (wie zum Beispiel der NEC) genutzt wird (Härtel et al. 2016).

Auch randomisierte Studien werden im Rahmen des GNN durchgeführt. Hier sei als Beispiel die AMV-Studie genannt (Göpel et al. 2011), die aufzeigte, dass die Verabreichung von Surfactant am spontan atmenden Kind mit zahlreichen Vorteilen verbunden ist.

Allen teilnehmenden Kliniken werden regelmäßig Berichte zugeschickt, in denen die eigene Behandlungsstatistik mit den anderen Kliniken und besonders erfolgreichen Kliniken bezüglich der kurz- und langfristigen Endpunkte verglichen wird. Dies dient vor allem dem Informationsaustausch und letztlich der Verbesserung der neonatologischen Therapie. Übersichtsarbeiten konnten im letzten Jahrzehnt eine Zunahme der Überlebensrate im GNN aufzeigen (Humberg et al. 2020b).

Diese Arbeit konzentrierte sich vor allem auf die Daten des ersten stationären Aufenthaltes und auf die Lungenfunktion im Alter von 5 Jahren. Diese wurde durch eine Spirometrie bestimmt. Die klinischen Daten und die Daten der Nachuntersuchungen werden durch ein Team in Lübeck in eine Access-Datenbank eingegeben. Das Datenprogramm SPSS® der Firma IBM wird zur Auswertung genutzt. Die Dateneingabe erfolgt zur Qualitätssicherung doppelt. Die GNN Studie wurde von den Ethikkommissionen der Studienzentrale Lübeck sowie sämtlichen teilnehmenden Studienzentren befürwortend begutachtet (Aktenzeichen der Ethikkommission Lübeck 08-022, Datum: 27.06.2008).

## 2.2 Charakterisierung der analysierten Subgruppen

Aus dem Gesamtkollektiv aller bisher erhobenen Daten der GNN-Studie wurden für die Datenanalyse Eingrenzungen getroffen.

Wir analysierten Frühgeborene, die in einem GNN Studienzentrum zwischen dem 1.1.2009 und dem 31.12.2020 geboren wurden, die Einschlusskriterien der GNN-Studie erfüllten und bis zum 31.12.2020 entlassen oder verstorben waren. Wir verwendeten für diese Analyse auch Daten von Kindern, die nicht in das GNN eingeschlossen worden waren, da von allen Frühgeborenen, die die Einschlusskriterien erfüllten, ausgewählte Daten anonymisiert erhoben wurden.

Da Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 32+0 und 36+7 Schwangerschaftswochen sehr niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten aufweisen (auch wenn sie mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm geboren wurden) schlossen wir diese Kinder aus der Analyse aus. Für die Analyse der geschlechtsspezifischen Mortalität grenzten wir das Kollektiv ferner auf Frühgeborene ein, die mit einem Gestationsalter von 22+0 oder mehr SSW geboren worden waren, da Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 22+0 SSW nur in Einzelfällen überleben. Zusammenfassend verwendeten wir für die Mortalitätsanalysen folgende Einschlusskriterien:

- Geburt in einem an der GNN-Studie teilnehmenden Studienzentrum
- Erfüllung der Einschlusskriterien der GNN-Studie
- Geburtsgewicht < 1500 Gramm
- Aufnahmezeitraum 1.1.2009 – 31.12.2020
- Tag der Entlassung aus der stationären Betreuung 1.1.2009-31.12.2020
- Gestationsalter 22+0 bis 31+6 Schwangerschaftswochen

Für die Analyse der Lungenfunktion wurde die zuvor ausgewählte Gruppe auf Kinder eingegrenzt, die nach 5 Jahren im Follow Up aktiv an einer Spirometrie teilgenommen hatten. Da für die Nachuntersuchung nur Kinder eingeladen werden konnten, die mindestens 5 Jahre alt waren und die in die GNN-Studie eingeschlossen worden waren, ergaben sich folgende weitere Auswahlkriterien für die Kinder deren Daten in Bezug auf die Lungenfunktion im Alter von 5 Jahren analysiert wurden:

- Einschluss in die GNN-Studie
- Überleben bis zu einem Alter von 5 Jahren
- Teilnahme an der 5-Jahres Untersuchung
- Erfolgreiche Teilnahme an der spirometrischen Testung der Lungenfunktion

### 2.3 Die Spirometrie bei der 5-Jahres Nachuntersuchung

Die Spirometrie wird von einem Arzt angeleitet und vorgestellt. Dabei helfen Animationen dem Kind die Aufgabe visuell anzugehen. Es gibt verschiedene Aufgaben auf einem Computerprogramm, bei dem das Kind möglichst kräftig pusten muss, um die jeweilige Aufgabe zu bestehen. Die Animationen bestehen aus den Aufgaben einen Ballon aufzublasen, einem kleinen Affenbaby eine Banane zu bringen und alle Kerzen eines Geburtstagskuchens auszupusten. Dabei wird das Kind so gut es geht motiviert, kräftig auszupusten und solange auszuatmen, wie es nötig ist. Das Ergebnis wird dem Arzt direkt als Spirometrie inklusive Diagramm und Werten angezeigt und es werden die besten Versuche gewertet. Dabei wählt initial das Programm von mehreren Versuchen den besten aus und der Arzt beurteilt anschließend, ob das Ergebnis und die Flusskurve zu akzeptieren sind. Nicht alle Kinder können die Aufgabe verstehen oder korrekt ausführen, weswegen es hier auch zu einem Ausschluss kommen kann. Wie viele Versuche das Kind bekommt, hängt von der körperlichen Möglichkeit und der Motivation ab.

Die Sollwerte des Programms der Lungenfunktion beziehen sich auf die Daten aus der Arbeit von Zapletal (Zapletal und Chalupová 2003) von einer reifgeborenen Vergleichsgruppe im Alter von 3 - 6 Jahren.

Als Gerät wurde das Easy-On-PC Base Spirometer der Schweizer Firma NDD benutzt. Über eine TrueFlow™ Technologie wird ultraschallgesteuert eine Durchfluss- und Volumenmessung vorgenommen. Der Vorgang findet ohne Kalibrierung statt, denn das Gerät verspricht eine überprüfte sehr lange Stabilität der Werte (Skloot et al. 2010). Zur Messung bekommt das Kind eine Nasenklammer aufgesetzt und wird angeleitet durch ein Mundstück zu atmen. Die oben beschriebenen Animationen motivieren das Kind möglichst kräftig und lange auszuatmen. Die Ergebnisse werden direkt über einen USB-Anschluss auf einen PC angezeigt und für die Übertragung in die pseudonymisierte GNN-Datenbank gespeichert.

### 2.4 Definition Endpunkte

Endpunkte und Definitionen, die in dieser Analyse verwendet wurden, umfassen

SGA	Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile der für sein Gestationsalter entsprechenden Normalverteilung (Voigt et al. 2006).
-----	---

Antenatale Lungenreife	Intramuskuläre Injektion bei der Mutter von 2 x 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden (alternativ 4 x 6 mg Dexamethason).
Tracheale Beatmung	Jegliche tracheale Beatmung einschließlich intraoperativer Beatmung.
BPD	Sauerstoffbedarf mit 36+0 SSW nach NIH-Konsensus-Definition.
IVH	<p>Grad 1: Subependymale Blutung.</p> <p>Grad 2: Ventrikel Einbruchsblutung, &lt; 50 % des Ventrikelvolumens.</p> <p>Grad 3: Ventrikel Einbruchsblutung, &gt; 50 % des Ventrikelvolumens.</p> <p>Grad 4: Periventrikuläre Hämorrhagie, unabhängig vom Ausmaß der begleitenden intraventrikulären Hämorrhagie.</p>
PVL	Parenchymale, periventrikuläre zystische Läsion als Folge einer ischämischen Hirngewebsnekrose.
Sepsis	<p>Alle Definitionen werden in Anlehnung an das NEO-KISS Surveillance-Protokoll verwendet.</p> <p>Sepsis (klinisch): Klinische Zeichen einer Sepsis (beispielsweise reduzierte Mikrozirkulation, Atemstörung, metabolische Störungen).</p> <p>Sepsis mit Erregernachweis: Klinische Zeichen einer Sepsis und zusätzlich Nachweis des Erregers in der Blutkultur.</p> <p>Early onset Sepsis: Auftreten einer Sepsis innerhalb der ersten 72 Lebensstunden.</p>
ROP	Interventionsbedürftige Frühgeborenenretinopathie (d.h. Behandlung mit intravitrealer Injektion von VEGF-Antikörpern, oder Laserkoagulation oder Kryotherapie).

## 2.5 Statistische Analyse

In fast allen Analysen wurden Jungen mit Mädchen verglichen. Ausnahmen hiervon sind in Tabelle 7 und 9 zu sehen. In diesen wird der Endpunkt FEV1 zwischen Kindern mit und ohne BPD (Tabelle 7) als auch zwischen Kindern mit und ohne LISA Behandlung (Tabelle 9) verglichen.

Geburtsgewichte und Gestationswoche der Kinder in der GNN-Studie sind nicht normalverteilt. Deshalb verglichen wir Jungen und Mädchen für diese Parameter mit dem Mann-Whitney-U-Test und berichten die Mediane mit Interquartilsabständen. Im Gegensatz zum Geburtsgewicht und Gestationsalter konnten wir für die Ergebnisse der Spirometrie eine Normalverteilung annehmen, so dass wir hier Mittelwerte mit Standardabweichungen zur Beschreibung der Ergebnisse verwendeten und Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen mit dem T-Test prüften. Alle binären Endpunkte wie die Mortalität während des stationären Aufenthaltes werden meist als n/n und % berichtet. Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen wurden mit dem exakten Test nach Fisher geprüft. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig.

Der zeitliche Verlauf der Mortalität von Frühgeborenen wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, die das Überleben von beiden Geschlechtern in den ersten 100 Lebenstagen zusammenfasst.

### 3. Ergebnisse

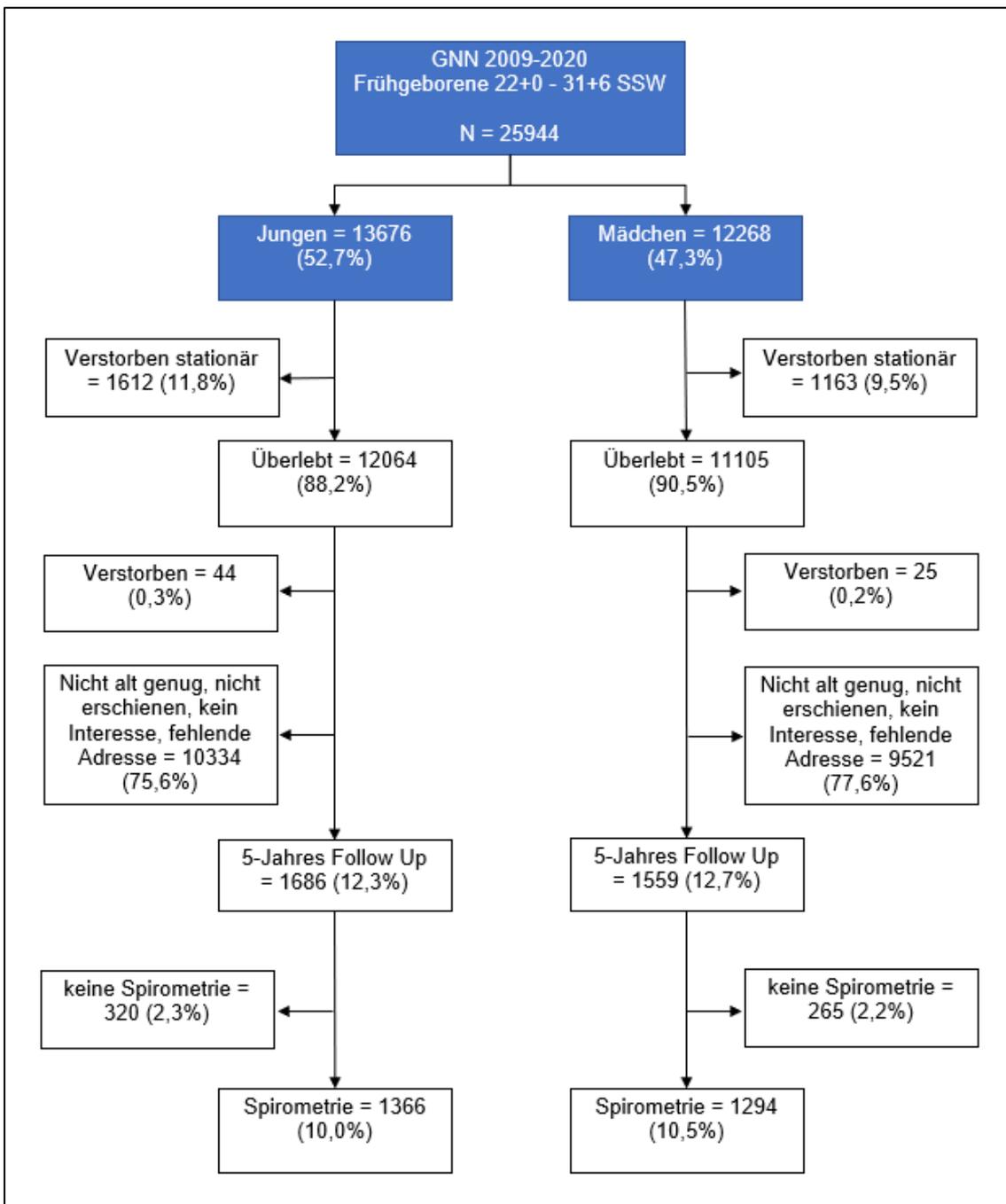
#### 3.1 Basisdaten der Gesamtkohorte und nachuntersuchter Kinder

Zwischen dem 1.1.2009 und dem 31.12.2020 erfüllten 29167 Frühgeborene in 67 Zentren die Einschlusskriterien der GNN-Studie. Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter  $>31+6$  geboren worden waren ( $n=3223$ ), wurden von der Mortalitätsanalyse ausgeschlossen.

Daten der verbleibenden 25944 Frühgeborenen wurden in Bezug auf die Gesamtmortalität (3.2), spezifische Todesursachen (3.3) und die geschlechtsspezifische Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter (3.4) analysiert.

Weitergehende klinische Daten und Behandlungsdaten wurden nur von Frühgeborenen analysiert, für die auch Daten zur Lungenfunktion im Alter von 5 Jahren vorlagen.

Nicht alle Kinder konnten nachuntersucht werden. 11437 Kinder (44,1%) waren zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht alt genug, um an der Nachuntersuchung teilzunehmen. Kinder, die zwar nachuntersucht wurden, aber nicht aktiv eine Lungenfunktion durchführen konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dies war bei beiden Geschlechtern in einem gleichen Anteil der Fall. Ein geringer Anteil der Eltern war an einer Nachuntersuchung nicht interessiert oder erschien nicht zum Termin. Ein weiterer Anteil der Familien konnte aufgrund fehlender Wohndaten nicht mehr kontaktiert werden. Letztlich wurden in dieser Arbeit Spirometrie Messungen von 2660 Kinder untersucht, was 10,3% von der ursprünglichen Kohorte entsprach. Abbildung 1 zeigt in einem nach Geschlechtern geteiltem Flussdiagramm die Fallzahlen und den prozentualen Anteil der Frühgeborenen, bei denen im Alter von 5 Jahren eine Spirometrie durchgeführt werden konnte.



**Abbildung 1:** Flussdiagramm der Patientenauswahl und Unterteilung nach Geschlecht. Relative Zahlen beziehen sich bei Angabe des Geschlechtes auf die Gesamtanzahl. Alle weiteren prozentualen Angaben beziehen sich auf die jeweilige Untergruppe der Jungen oder Mädchen.

Die Anzahl der untersuchten Fälle zur Mortalitätsanalyse betrug 25944. Die Geschlechtsaufteilung der gesamten Gruppe war ungefähr gleich, wenn auch mit etwas höheren Anteil an Jungen. Der Anteil an Mädchen betrug 47,3%. Die Kohorte wurde hinsichtlich mehrerer Einflussfaktoren auf die Mortalität betrachtet. Dazu gehörten das

Geburtsgewicht, die Gestationswoche, die Rate an SGA und Mehrlingsgeburten. Hier zeigte sich, dass Jungen durchschnittlich mit einem höheren Geburtsgewicht von 970 g zur Welt gekommen waren. Das mediane Geburtsgewicht der Mädchen war 930 g. Der Zeitpunkt der Entbindung war beim männlichen Geschlecht mit 27,6 Schwangerschaftswochen etwas früher als beim weiblichen Geschlecht (27,9 SSW). Dies entsprach einer durchschnittlich zwei Tage späteren Entbindung der Mädchen. In der Gruppe waren die Jungen zum Zeitpunkt der Geburt mit einem Anteil von 14,2% ebenfalls häufiger wachstumsretardiert als die Mädchen (13,3%). Mädchen waren hingegen 2,3% häufiger als Mehrlinge entbunden worden.

**Table 1:** Geschlechtsspezifische Basisdaten von Frühgeborenen, die in die Mortalitätsanalyse einbezogen wurden.

	Jungen n=13676 (52,7%)	Mädchen n=12268 (47,3%)	Gesamt n=25944	P*
Geburtsgewicht in g	970 (740 – 1220)	930 (700 – 1190)	950 (720 – 1205)	<b>&lt;0,001</b>
Gestationswoche	27,57 (25,71 – 29,29)	27,86 (25,86 – 29,57)	27,71 (25,71 – 29,43)	<b>&lt;0,001</b>
Mehrling	4334 (31,7%)	4176 (34%)	8510 (32,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<10 P. (Voigt)	1940 (14,2%)	1626 (13,3%)	3566 (13,7%)	<b>0,03</b>

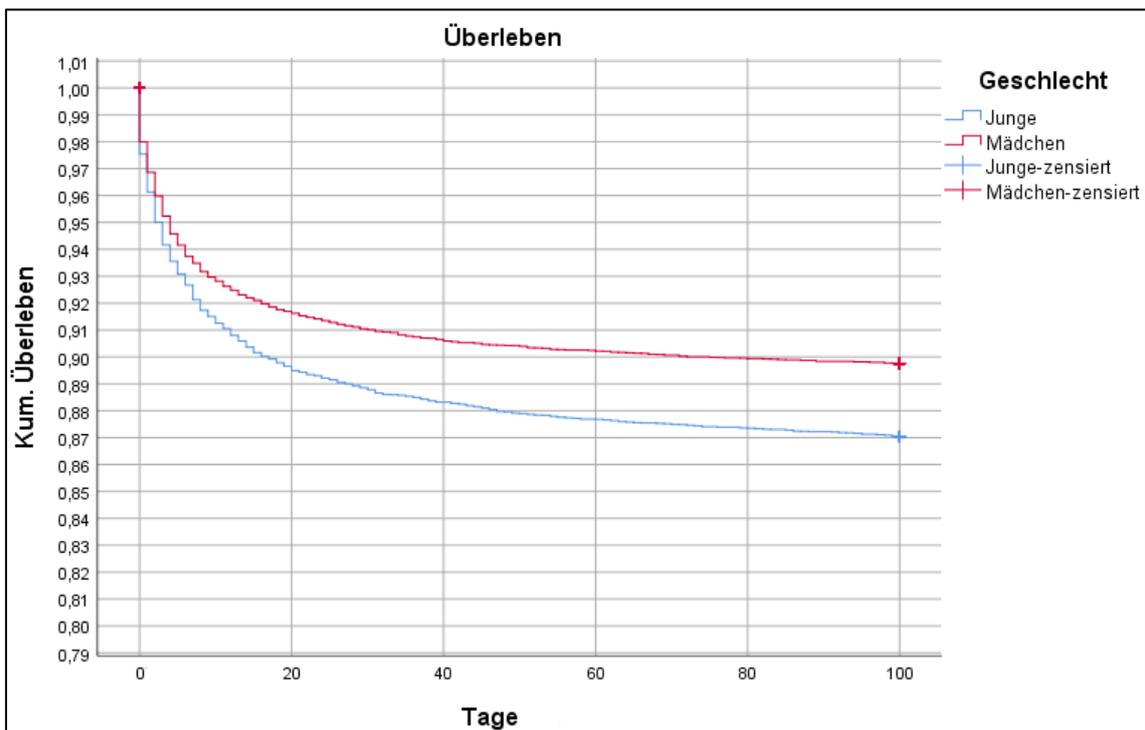
Angaben des Geburtsgewichtes und der Gestationswoche als Median (IQR). \* Mann-Whitney-U-Test für Geburtsgewicht und Gestationswoche. Für alle anderen Variablen exakter Test nach Fisher.

### 3.2 Gesamtmortalität und Zeitpunkt des Todes in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von dem Kollektiv aus 25944 Frühgeborenen verstarben im ersten stationären Aufenthalt 2775 Kinder (10,7%). Davon waren 1612 männlich und 1163 weiblich. Die Mortalitätsrate der Jungen lag hiermit bei 11,8%. Die der Mädchen bei 9,5%. Dieser Unterschied von 2,3% ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). 44 männliche (0,3%) und 25 weibliche Frühgeborene (0,2%) verstarben nach der Entlassung.

Zur Analyse des zeitlichen Auftretens der Mortalitätsdifferenz analysierten wir die Daten von 20265 Frühgeborenen (10541 Jungen und 9724 Mädchen) die innerhalb der ersten

100 Tage verstarben oder entlassen wurden (Abb.2). Die Differenz von etwa 2% Unterschied des Überlebens war schon ungefähr nach 14 Lebenstagen zu sehen. Daneben ist der meist sehr frühe Todeszeitpunkt von Frühgeborenen beider Geschlechter bereits in den ersten Lebenstagen eindrücklich zu erkennen. In der Abbildung ist das kumulative Überleben in den ersten 100 Lebenstagen dargestellt. Einige Kinder sind schon vor diesen ersten 100 Lebenstagen lebend entlassen worden. Aufgrund der niedrigen Sterblichkeit nach Entlassung aus der stationären Betreuung haben wir die Kurven jedoch nicht für entlassene Kinder adjustiert.



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate des Kollektivs von Frühgeborenen in den ersten 100 Lebenstagen.

### 3.3 Todesursachen

An Todesursachen wurden folgende Entitäten auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht: ANS, BPD, Lungenblutung, NEC oder FIP, Sepsis, Hirnblutung, Tod nach palliativer Versorgung, sonstige und unbekannte Ursachen und Fehlbildungen. Unter sonstigen Ursachen wurden für Frühgeborene eher untypische Ursachen eines Versterbens wie zum Beispiel Leberversagen gezählt. Aber auch Angaben wie Multiorganversagen, welches zum Beispiel auch im Rahmen einer Sepsis auftreten

konnte, wurden hierunter aufgeführt. Bei unbekanntem Ursachen fehlte im Studienbogen die Angabe zur Todesursache. Dies war in den Jahren 2009 – 2010 der Fall, da zu diesem Zeitpunkt die Todesursache noch nicht fester Bestandteil des Studienfragebogens war. Zu den Fehlbildungen wurden syndromale und chromosomale Erkrankungen, komplexe Organfehlbildungen und Stoffwechseldefekte gezählt.

An einem ANS waren insgesamt 504 Frühgeborene verstorben, was einem Anteil von 1,9% des Gesamtkollektivs und 18,2% der Gruppe der Verstorbenen gleichkommt. Innerhalb der Gruppe der Jungen waren 2,0% (274 Kinder) und bei den Mädchen 1,9% (230 Kinder) hieran gestorben. Die Differenz ist nicht signifikant.

Die BPD war bei 87 Patienten der Grund des Versterbens. Auch hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede bei den Geschlechtern (51 Patienten und damit 0,4% der Jungen und 36 Patienten und 0,3% der Mädchen). Somit war die pulmonale Ursache des Versterbens mit kumulativ 2,2% des Gesamtkollektivs und 21,3% der Verstorbenen die häufigste Todesursache.

An einer Lungenblutung verstarben mehr Jungen als Mädchen (91, d.h. 0,7% vs. 53, d.h. 0,4%).

An einer gastrointestinalen Ursache (NEC oder FIP) verstarben 1,2% der Kohorte. Hiervon waren 180 Jungen und 141 Mädchen betroffen. Es bestand kein signifikanter Unterschied bei den Geschlechtern.

Die Todesursache Sepsis erreichte wiederum das Niveau der Signifikanz. Mit 1,8% der männlichen Frühgeborenen im Vergleich zu 1,3% der weiblichen Frühgeborenen wurde ein p-Wert von 0,003 erzielt.

Auch bei den Hirnblutungen wurde eine signifikante Differenz zugunsten der Mädchen gemessen. 140 Jungen (1,0%) und 90 Mädchen (0,7%) verstarben an höhergradigen intrakraniellen Blutungen. Der p-Wert betrug 0,014.

Bei der palliativen Versorgung fanden sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Eine palliative Versorgung bedeutet, dass das Kind nach Geburt nicht kurativ therapiert wird, da man im Einvernehmen mit den Eltern aufgrund der Unreife und/oder des Geburtsgewichtes des Kindes von einer infausten Prognose ausgehen muss. Dies war bei 125 Jungen (0,9%) und 85 Mädchen (0,7%) der Fall. Der p-Wert lag mit 0,052 knapp oberhalb des Signifikanzniveaus.

Ebenfalls bei den sonstigen Todesursachen war eine geschlechtsspezifische Differenz zu beobachten. 1,9% der Jungen waren gegenüber 1,4% der Mädchen an andersartigen Todesursachen verstorben, was in einem p-Wert von 0,002 resultierte.

Auch an unbekanntem Todesursachen verstarben Jungen häufiger (n=186, 1,4%) als Mädchen (n=133, 1,1%).

Wie auch in anderen Arbeiten (Shim et al. 2017) waren die kongenitalen Fehlbildung nicht unterschiedlich bezogen auf das Geschlecht. Bei beiden Geschlechtern machten die Fehlbildungen 0,6% der Verstorbenen aus (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Geschlechtsspezifische Mortalität der häufigsten Todesursachen.

Mortalität (erster stationärer Aufenthalt) und Todesursachen geschlechtsspezifisch				P*
	Jungen	Mädchen	Gesamt	
Mortalität	1612 (11,8)	1163 (9,5)	2775 (10,7)	
ANS	274 (2,0)	230 (1,9)	504 (1,9)	0,471
BPD	51 (0,4)	36 (0,3)	87 (0,3)	0,284
Lungenblutung	92 (0,7)	53 (0,4)	145 (0,6)	<b>0,010</b>
NEC/FIP	180 (1,3)	141 (1,1)	321 (1,2)	0,238
Sepsis	248 (1,8)	165 (1,3)	413 (1,6)	<b>0,003</b>
IVH	140 (1,0)	90 (0,7)	230 (0,9)	<b>0,014</b>
Palliative Versorgung	125 (0,9)	85 (0,7)	210 (0,8)	0,052
Sonstige Ursachen	258 (1,9)	170 (1,4)	428 (1,6)	<b>0,002</b>
Unbekannte Ursachen	186 (1,4)	133 (1,1)	319 (1,2)	<b>0,048</b>
Fehlbildungen	80 (0,6)	75 (0,6)	155 (0,6)	0,810

\* Deskriptiver Vergleich des Anteils der spezifischen Todesursache mit allen überlebenden und allen an anderen Todesursachen verstorbenen Frühgeborenen. Die p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet und sind nicht für multiples Testen adjustiert.

### 3.4 Mortalität und Gestationsalter

In dem beobachteten Kollektiv zeigten sich mit jeder Gestationswoche steigende Überlebensraten der Frühgeborenen. Ein Kind von 22 Schwangerschaftswochen überlebte mit einer Wahrscheinlichkeit von 38,7%. Für Jungen in dieser Schwangerschaftswoche betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 35,2%, für Mädchen 43,9%. Trotz der großen absoluten Differenz von 8,7% war dieser Unterschied aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant (siehe Tabelle 3). Der Unterschied in den Mortalitätsraten sank mit steigendem Gestationsalter kontinuierlich ab (23 SSW 6,4%, 24 SSW 5,6%, 25 SSW 2,8%) und lag oberhalb eines Gestationsalters von 25

Schwangerschaftswochen bei unter 2%. Bis auf ein Gestationsalter von 27 und 30 SSW war in allen Subgruppen die Sterblichkeit bei Jungen höher als bei Mädchen (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Geschlechtsspezifische Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

Mortalität und Gestationswoche				P*
	Jungen	Mädchen	Gesamt	
22	136/210	78/139	214/349	0,117
	(64,8)	(56,1)	(61,3)	
23	319/727	221/590	540/1317	<b>0,021</b>
	(43,9)	(37,5)	(41,0)	
24	376/1363	264/1201	640/2564	<b>0,001</b>
	(27,6)	(22,0)	(25,0)	
25	271/1461	199/1271	470/2732	<b>0,048</b>
	(18,5)	(15,7)	(17,2)	
26	180/1749	128/1493	308/3242	0,105
	(10,3)	(8,6)	(9,5)	
27	121/1915	110/1694	231/3609	0,838
	(6,3)	(6,5)	(6,4)	
28	96/2157	77/1832	173/3989	0,755
	(4,5)	(4,2)	(4,3)	
29	60/1601	48/1532	108/3133	0,378
	(3,7)	(3,1)	(3,4)	
30	26/1443	26/1353	52/2796	0,889
	(1,8)	(1,9)	(1,9)	
31	27/1050	12/1163	39/2213	<b>0,009</b>
	(2,6)	(1,0)	(1,8)	
Gesamt	1612/13676	1163/12268	2775/25944	
	(11,8)	(9,5)	(10,7)	

\* Deskriptiver Vergleich der Mortalität in der jeweiligen Schwangerschaftswoche. Die p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet und sind nicht für multiples Testen adjustiert. Alle Daten als n/n (%).

### 3.5 Basisdaten von Frühgeborenen mit Spirometrie

Von den 25944 Frühgeborenen, die bezüglich Mortalität analysiert wurden, gab es bei 2660 Kindern (10,2%) Spirometrie-Daten im Alter von 5 Jahren (Flussdiagramm zur Patientenauswahl siehe Abbildung 1). Da pulmonale Komplikationen in der Vergangenheit eine besonders wichtige Ursache für geschlechtsspezifische Mortalitätsdifferenzen waren, unterzogen wir dieses Kollektiv einer spezifischen Analyse in Bezug auf mögliche schwerwiegende pulmonale Langzeitfolgen bei zu früh geborenen Jungen. In Tabelle 4 wird dieses Kollektiv analog zu Tabelle 1 charakterisiert. Ein Unterschied bestand hier im Vergleich zum Gesamtkollektiv nur im Geburtsgewicht, wobei erneut die Jungen ein signifikant höheres Gewicht als die Mädchen hatten.

**Tabelle 4:** Basisdaten der Follow Up Gruppe mit Spirometrie.

	Jungen n=1366 (51,4%)	Mädchen n=1294 (48,6%)	Gesamt n=2660	P*
Geburtsgewicht in g	1033 (826 - 1250)	960 (740 – 1200)	990 (790 – 1230)	<b>&lt;0,001</b>
Gestationswoche	28,14 (26,43 – 29,43)	28,00 (26,43 – 29,57)	28,00 (26,43 – 29,57)	0,967
Mehrling	536 (39,2%)	528 (40,8%)	1064 (40,0%)	0,428
<10 P. (Voigt)	148 (10,8%)	146 (11,3%)	294 (11,1%)	0,757

Angaben des Geburtsgewichtes und der Gestationswoche als Median mit IQR in Klammern. \* Signifikanztest durch Mann-Whitney-U-Test und exakten Fisher-Test analog zu Kollektiv in Tabelle 1.

### 3.6 Klinische Behandlungsdaten und Komplikationen von Frühgeborenen mit Spirometrie

Da zu diesen Kindern Langzeitdaten vorlagen, wurden hier die Morbiditäten, Komplikationen und Therapien des stationären Aufenthaltes betrachtet. Hierzu wurden die antenatale Lungenreife, die Surfactant Applikation mit oder ohne LISA Technik, eine tracheale Beatmung, ein Pneumothorax, Hirnblutungen, eine periventrikuläre Leukomalazie, Operationen, eine Sepsis, eine Frühgeborenenretinopathie und die BPD

gezählt. Unterschiede zeigten sich bei der Surfactant Gabe, der trachealen Beatmung, einer Hirnblutung und der BPD. Die Jungen bekamen durchschnittlich häufiger Surfactant und waren häufiger tracheal beatmet als die Mädchen. Auch Hirnblutungen und eine BPD traten vermehrt beim männlichen Geschlecht auf. Unter BPD wurden Kinder mit CPAP Therapie und Sauerstoffbedarf in der 36. SSW post menstruationem gezählt, was einer moderaten bis schweren BPD entsprach. Insgesamt entwickelten 16,6% der Kinder eine BPD (18,7% der Jungen und 14,4% der Mädchen).

Fast alle Kinder (92,3%) bekamen eine Lungenreife vor Geburt und einem Großteil (69%) wurde Surfactant verabreicht. 30,2% der Surfactant Applikationen wurden mit der LISA Technik verabreicht. Die Surfactantgabe war wie bereits berichtet häufiger beim männlichen Geschlecht, die LISA Technik hingegen zeigte keine Geschlechtsunterschiede. Pneumothoraces traten etwas vermehrt beim männlichen Geschlecht auf, für diesen Endpunkt bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede. 16,2% der 2660 Frühgeborenen bekamen eine Hirnblutung, wobei in allen Graden die Jungen hiervon häufiger betroffen waren. Die Entwicklung einer PVL war hingegen nicht geschlechtsspezifisch. Diese entsteht nach Untergang von Neuronen, die meistens in einer perinatalen Sauerstoffunterversorgung zu begründen ist.

Bei den Operationen, die entweder aufgrund einer Unreife des kardiorespiratorischen Systems (Persistierender Ductus arteriosus) oder einer Darmkomplikation vorgenommen wurde, waren keine Unterschiede zu sehen. Auch bei Anlagen eines ventrikulo-peritonealen Shuntes gab es erstaunlicherweise keine Unterschiede, auch wenn Jungen häufiger Hirnblutungen erlitten hatten. Die Entwicklung eines Hydrocephalus entsteht bei den Frühgeborenen meistens nach Hirnblutungen, wobei dies mit den Graden der IVH korreliert (Christian et al. 2016).

Die Sepsis war im Vergleich zu den oben genannten Todesursachen bemerkenswerterweise auch nicht geschlechtsspezifisch zuzuordnen. Der Anteil war sogar beim weiblichen Geschlecht ein wenig höher.

Eine Netzhautschädigung im Sinne einer ROP trat bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf.

**Tabelle 5:** Behandlungsdaten und Komplikationen im stationären Verlauf bei Frühgeborenen mit Spirometrie im Alter von 5 Jahren.

Therapie und Outcome Follow Up Gruppe		Jungen	Mädchen	Gesamt	P
Gesamt		1366 (51,4)	1294 (48,6)	2660	
Antenatale Lungenreife		1250 (91,5)	1205 (93,1)	2455 (92,3)	0,127
Surfactant		978 (71,6)	857 (66,2)	1835 (69,0)	<b>0,003</b>
LISA		423 (31,0)	379 (29,3)	802 (30,2)	0,353
Tracheale Beatmung		812 (59,4)	651 (50,3)	1463 (55,0)	<b>&lt;0,001</b>
Pneumothorax		83 (6,1)	59 (4,6)	142 (5,3)	0,085
IVH in %	1°	111 (8,1)	82 (6,3)	193 (7,3)	
	2°	77 (5,6)	49 (3,8)	126 (4,7)	
	3°	36 (2,6)	29 (2,2)	65 (2,4)	
	4°	26 (1,9)	20 (1,5)	46 (1,7)	
	Gesamt	251* (18,4)	180 (13,9)	431 (16,2)	<b>0,002</b>
PVL		28 (2,0)	24 (1,9)	52 (2,0)	0,780
OP PDA		51 (3,7)	43 (3,3)	94 (3,5)	0,600
OP NEC		25 (1,8)	27 (2,1)	52 (2,0)	0,676
OP FIP		37 (2,7)	23 (1,8)	60 (2,3)	0,118
OP VP		14 (1,0)	11 (0,9)	25 (1,0)	0,691
Sepsis		177 (13,0)	188 (14,5)	365 (13,7)	0,26
ROP		42 (3,1)	34 (2,6)	76 (2,9)	0,561
BPD		256 (18,7)	186 (14,4)	442 (16,6)	<b>0,003</b>

Signifikanztest durch exakten Fisher-Test. In Klammern prozentuale Angaben.

\* Eine Hirnblutung konnte nicht in die IVH Grade eingeteilt werden.

### 3.7 Spirometrie im 5 Jahres Follow Up

Die Kinder dieses Kollektivs haben im Rahmen der 5-Jahres Nachuntersuchung eine Spirometrie durchgeführt. Von den erfassten Daten wurden repräsentativ das forcierte expiratorische Volumen der ersten Sekunde, die forcierte Vitalkapazität und die

prozentuale Angabe des FEV 1 und der FVC vom Soll in dieser Arbeit untersucht. Die Sollangaben beruhen auf den ermittelten Spirometrie-Ergebnissen von 3 – 6-jährigen Kindern im Vorschulalter aus Tschechien (Zapletal und Chalupová 2003).

Die Ergebnisse der Spirometrien wurden für beide Geschlechter aufgeteilt und es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen bestimmt. Auch das Gesamtergebnis beider Geschlechter wurde vergleichend aufgeführt.

Es ist bekannt, dass Jungen bereits im Vorschulalter höhere absolute FEV1 und FVC Werte als Mädchen erreichen. Die Umrechnung in % des Erwartungswertes adjustiert für die bei gesunden Kindern erwartete Differenz. Die zu früh geborenen Jungen erreichten in der FEV 1 und der FVC höhere absolute Werte als die Mädchen. Korrigiert man die absoluten Werte jedoch auf die erwarteten Werte, so finden sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bezogen auf termingeborene, gleichaltrige Kinder erreichten die Frühgeborenen Werte, die in der FEV 1 durchschnittlich um etwa 10% und in der FVC um über 15% schlechter waren als der Erwartungswert von 100%.

**Tabelle 6:** Geschlechtsspezifische Ergebnisse der Spirometrie Frühgeborener im Alter von 5 Jahren.

Spirometrie Follow Up nach 5 Jahren				
	Jungen	Mädchen	Gesamt	P*
FEV 1 Sekunde in l	0,98 (0,22)	0,94 (0,21)	0,96 (0,22)	<0,001
FVC in l	1,06 (0,26)	1,01 (0,30)	1,04 (0,28)	<0,001
FEV 1 s in % vom Soll	89,91 (16,79)	89,31 (16,43)	89,62 (16,62)	0,356
FVC in % vom Soll	83,14 (16,30)	83,83 (29,77)	83,48 (23,82)	0,452
Gesamt	1366	1294	2660	

Angaben vom Mittelwert, in Klammern Standardabweichung. \* t-Test.

### 3.7.1 Geschlechtsspezifische Langzeiteffekte der BPD

Von den 2660 nachuntersuchten Kindern waren 442 Kinder mit einer schweren BPD entlassen worden. Diese wurden in einer weiteren Analyse geschlechtsspezifisch ausgewertet, da es sein könnte, dass zu früh geborene Jungen mit BPD ein besonders hohes langfristiges Risiko für eine schlechte Lungenfunktion haben. Die Tabelle 7 bietet zunächst eine Übersicht der Gesamtgruppe, Tabelle 8 fasst die geschlechtsspezifischen

Daten zusammen. Sowohl Jungen als auch Mädchen mit BPD hatten eine deutlich schlechtere Lungenfunktion als Kinder ohne BPD.

**Tabelle 7:** Spirometrie von Kindern mit oder ohne BPD gesamt.

Spirometrie Follow Up nach 5 Jahren, BPD			
BPD	Gesamt		P*
	nein n=2218	ja n=442	
FEV 1 Sekunde in l	0,98 (0,21)	0,84 (0,20)	<0,001
FVC in l	1,06 (0,28)	0,91 (0,23)	<0,001
FEV 1 s in % vom Soll	91,24 (16,02)	81,50 (17,20)	<0,001
FVC in % vom Soll	84,88 (24,80)	76,41 (16,40)	<0,001

Angaben vom Mittelwert, in Klammern Standardabweichung. \* t-Test.

**Tabelle 8:** Spirometrie von Kindern mit BPD geschlechtsspezifisch.

Spirometrie Follow Up nach 5 Jahren, BPD						
BPD	Jungen			Mädchen		P*
	nein n=1110	ja n=256	P*	nein n=1108	ja n=186	
FEV 1 Sekunde in l	1,00 (0,22)	0,87 (0,21)	<0,001	0,96 (0,20)	0,80 (0,18)	<0,001
FVC in l	1,09 (0,25)	0,96 (0,24)	<0,001	1,03 (0,30)	0,85 (0,21)	<0,001
FEV 1 s in % vom Soll	91,60 (16,10)	82,55 (17,77)	<0,001	90,87 (15,94)	80,04 (16,33)	<0,001
FVC in % vom Soll	84,46 (15,95)	77,39 (16,60)	<0,001	85,31 (31,25)	75,05 (16,05)	<0,001

Angaben vom Mittelwert, in Klammern Standardabweichung. \* t-Test.

### 3.7.2 Geschlechtsspezifische Langzeiteffekte der „Less invasive Surfactant Administration“

In einer weiteren Analyse wurde die Lungenfunktion von mit LISA Technik behandelten Kindern untersucht. Diese wurde mit Kindern verglichen, die nicht mit der LISA-Surfactantgabe behandelt worden waren. Es handelt sich bei der LISA-Surfactant Gabe um eine sehr neue Methode, zu der noch keine Langzeitdaten publiziert wurden.

Deshalb prüften wir, ob es einen geschlechtsspezifischen Vorteil bei der Anwendung der LISA-Technik in Bezug auf die langfristige Lungenfunktion gibt. Tabelle 9 gibt einen Überblick zu den Gesamtdaten, Tabelle 10 zeigt die geschlechtsspezifischen Ergebnisse. Vor allem Jungen erreichten bessere Werte in der FEV1 und FVC.

**Tabelle 9:** Spirometrie von Kindern mit oder ohne LISA gesamt.

Spirometrie Follow Up nach 5 Jahren, LISA			
LISA	Gesamt		P*
	nein n=1858	ja n=802	
FEV 1 Sekunde in l	0,95 (0,22)	0,97 (0,21)	0,094
FVC in l	1,03 (0,29)	1,05 (0,24)	0,193
FEV 1 s in % vom Soll	88,97 (16,93)	91,12 (15,77)	<b>0,002</b>
FVC in % vom Soll	83,03 (26,70)	84,50 (15,15)	0,146

Angaben vom Mittelwert, in Klammern Standardabweichung. \* t-Test.

**Tabelle 10:** Spirometrie von Kindern mit oder ohne LISA geschlechtsspezifisch.

Spirometrie Follow Up nach 5 Jahren, LISA						
LISA	Jungen			Mädchen		P*
	nein n=943	ja n=423	P*	nein n=915	ja n=379	
FEV 1 Sekunde in l	0,97 (0,22)	0,99 (0,21)	0,183	0,93 (0,21)	0,95 (0,20)	0,367
FVC in l	1,06 (0,26)	1,07 (0,25)	0,297	1,00 (0,32)	1,01 (0,23)	0,491
FEV 1 s in % vom Soll	88,93 (17,06)	92,10 (15,99)	<b>&lt;0,001</b>	89,01 (16,81)	90,04 (15,48)	0,306
FVC in % vom Soll	82,31 (16,66)	84,97 (15,35)	<b>0,005</b>	83,78 (34,08)	83,97 (14,94)	0,916

Angaben vom Mittelwert, in Klammern Standardabweichung. \* t-Test.

## 4. Diskussion

### 4.1 Ursachen der erhöhten Sterblichkeit von männlichen Frühgeborenen

Bevor auf die Fragestellungen dieser Arbeit eingegangen wird, lohnt es sich, zunächst die Gesamtmortalität der untersuchten Gruppe unabhängig vom Geschlecht zu betrachten. In dem deutschen Kollektiv der Frühgeborenen von 22+0 – 31+6 SSW sah man im Zeitraum 2009 – 2020 eine Mortalität von 10,7% im ersten stationären Aufenthalt. Ein Wert, der für eine deutliche Steigerung der Überlebenschance der Frühgeborenen im letzten Jahrzehnt steht. Eine Mortalitätsrate von 10,0% bei den Frühgeborenen der 24. – bis 29. Schwangerschaftswoche sprach im internationalen Vergleich für einen sehr hohen Standard der Neonatalversorgung. Genauer betrachtet sind diese Werte sehr unterschiedlich über die Gestationswochen verteilt, wie in Tabelle 3 dargestellt. Würde man nur die beiden Wochen mit den höchsten Mortalitätswochen betrachten, ergab sich für Frühgeborene von 22 und 23 Schwangerschaftswochen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 46,6%. Auch dies ist trotz der hohen absoluten Mortalität immer noch eine Steigerung im Vergleich zu erst vor wenigen Jahren publizierten Daten. Populationsbasierte Daten aus anderen Ländern zeigen einen Anstieg der Überlebensraten von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22 und 23 Schwangerschaftswochen, allerdings auf niedrigerem Niveau (Santhakumaran et al. 2018).

Wie im Abschnitt 1.2 erwähnt wurde, zeigten bisher zahlreiche Arbeiten, dass ein Geschlechtsunterschied in der Mortalität der Frühgeborenen existiert und Jungen mit einem Nachteil in das Leben starten.

Die erste Fragestellung dieser Arbeit war nun, ob sich auch im aktuellen GNN-Kollektiv ein Überlebensvorteil der Mädchen feststellen lässt. Hierzu lässt sich einleitend sagen, dass die Daten dieser Studie diese Aussage stützen. Im Gesamtergebnis verstarben 2% mehr Jungen als Mädchen. Der relative Anteil der verstorbenen Jungen war in fast allen Gestationswochen höher, wobei dies in der 27. und 30. Schwangerschaftswoche nicht der Fall war. Ein hohes Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ) wurde vor allem in der 23. – 25. und 31. Schwangerschaftswoche gemessen. Diese Daten lassen darauf schließen, dass ein messbarer Überlebensvorteil für weibliche Frühgeborene in Deutschland aktuell nur noch bei extrem unreifen Kindern besteht.

Um nach Gründen hierfür zu suchen, wurden die Ausgangsbedingungen bei der Geburt und die Todesursachen auf Geschlechtsunterschiede untersucht.

In den Basisdaten der Tabelle 1 waren die Frühgeborenen auf das Geburtsgewicht, die Gestationswoche, die Rate an Mehrlingsgeburten und der Wachstumsrestriktion

betrachtet worden. Diese waren alle Faktoren, die in Abschnitt 1.3 als protektive oder negative Einflüsse für das Überleben beschrieben worden waren. Die Surfactantproduktion ist bei den Jungen ungefähr eine Woche später einsetzend als bei den Mädchen (Fleisher et al. 1985). Insofern bedeutet dies, dass die Gefahr eines ANS und einer BPD höher ist. Gleichzeitig war der durchschnittliche Zeitpunkt der Geburt in der männlichen Gruppe um zwei Tage früher, was im Bereich der extrem kleinen Frühgeborenen einen nicht unbedeutenden Einfluss auf die Unreife und Empfindlichkeit nimmt. Die oben beschriebene stratifizierte Auswertung nach vollendeten Schwangerschaftswochen egalisiert allerdings diese Unterschiede in den Basisdaten. Bei Geburt waren die Jungen durchschnittlich schwerer, was man als protektiven Faktor werten muss. Daneben ist dieses Ergebnis im Kontext des bekannten unterschiedlichen Wachstums der Geschlechter in der Schwangerschaft zu sehen. Das männliche Geschlecht ist schon im ersten Trimenon mit einem stärkeren Wachstum verbunden und kommt durchschnittlich mit einem höheren Geburtsgewicht zur Welt (Broere-Brown et al. 2016). Berechnet man nun die Perzentilen für das mediane Geburtsgewicht für Jungen in der vorliegenden Arbeit (970 g in der 27+4 SSW) und Mädchen (930 g in der 27+6 SSW) nach Voigt, ergibt sich für beide Geschlechter die 34. Perzentile bei Geburt (Voigt et al. 2006). Die Erkenntnis der Gewichtsdivergenz ist schon seit langem berichtet. Über dies und auch die höhere Sterblichkeit der Jungen schrieb schon 1786 Clarke an der Royal Society of London (Joseph Clarke, 1786).

Weibliche Frühgeborene kamen in dieser Kohorte häufiger als Mehrling zur Welt, was deren Risiko für ein Versterben eigentlich erhöhte. Denn wie in Abschnitt 1.3 erwähnt, kommt es bei Mehrlingsschwangerschaften unter anderem häufiger zu einer Wachstumsrestriktion. Jedoch gerade diese wurde bei den weiteren Einflussfaktoren innerhalb der Jungen häufiger gemessen. Dies entsprach nicht dem erwarteten Ergebnis, dass nämlich die Wachstumsrestriktion häufiger beim weiblichen Geschlecht auftritt, gerade in Anbetracht der häufigeren Mehrlingsgeburten. Die Wachstumsrestriktion geht mit einer zwei- bis dreifachen höheren Mortalität und einer dreifach erhöhten Wahrscheinlichkeit einer BPD (Bose et al. 2009) einher, was also wiederum ein Nachteil des männlichen Kollektivs war. Nach Tyson et al. sind dies insgesamt nicht unerhebliche Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit eines Versterbens statistisch erhöhen (Tyson et al. 2008). In dessen Arbeit war ebenfalls eine der Schlussfolgerungen, dass diese Risikofaktoren, zu denen auch das männliche Geschlecht zählte, zu einer anderen Bewertung des Gestationsalters und letztlich auch zu einer anderen Beratung der Eltern zur Prognose des noch ungeborenen Kindes führen müssten. In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten von Tyson insofern bestätigt werden, dass bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 26 SSW Jungen schon zum Zeitpunkt Geburt ein höheres Mortalitätsrisiko trugen.

Unabhängig davon verstarben bei beiden Geschlechtern die meisten Kinder in den ersten 14 Lebenstagen. Auch der Überlebensvorteil von 2 % für weibliche Frühgeborene zeigte sich bereits in den ersten 14 Lebenstagen, weswegen man grundsätzlich in diesem Zeitraum nach Ursachen der Geschlechtsunterschiede suchen muss. Denn anschließend traten keine so dramatischen Unterschiede mehr zwischen den Geschlechtern auf.

#### 4.2 Geschlechtsunterschiede in Bezug auf spezifische Todesursachen

Wenn man die Todesursachen analysiert, zeigte sich erstaunlicherweise, dass Lungenerkrankungen nicht den Hauptanteil zum Geschlechterunterschied beitrugen. Zwar war die Hauptursache des Gesamtversterbens pulmonal. Jedoch hatte dies keinen signifikanten Beitrag an dem 2% Unterschied. Möglicherweise führten Fortschritte der Neonatologie in Hinblick auf lungenschonende Beatmungsverfahren und Beatmungsvermeidung zu einer besonders starken Reduktion der Sterblichkeit bei zu früh geborenen Jungen. Oben beschriebene Nachteile des männlichen Geschlechts bezüglich der Unreife des Lungensystems sind zumindest im Bereich der Mortalität ausgeglichen worden.

Viel mehr wurden Geschlechtsunterschiede bei der Sepsis, Lungenblutungen, Hirnblutungen und der Gruppe der sonstigen Ursachen deutlich. Eindrücklich mehr Jungen verstarben an diesen Ursachen, vor allem die Sepsis stach hervor.

Auf den ersten Blick lässt dieses Ergebnis vermuten, dass das männliche Geschlecht empfindlicher auf ein bakterielles Infektionsgeschehen zu reagieren scheint. Arbeiten hierzu gehen von einer multifaktoriellen Begründung aus (O'Driscoll et al. 2018). Eine wichtige Rolle muss jedoch hierbei das angeborene und erworbene Immunsystem spielen. Dass ein Geschlechtsunterschied zwischen dem weiblichen und männlichen Immunsystem besteht, ist aus immunologischen Forschungen beschrieben (Klein und Flanagan 2016). Zusammengefasst führen sowohl Genabschnitte auf den Geschlechtschromosomen als auch die Sexualhormone zu Unterschieden im angeborenen und erworbenen Immunsystem. Als Beispiel sei hier eine höhere pro-inflammatorische Zytokin Freisetzung beim männlichen Geschlecht genannt. Die „männlichen“ Abwehrzellen zeigten eine höhere Toll-like-Rezeptor 4 Expression, die nach Stimulation durch Lipopolysaccharide in einer höheren TNF-alpha und CXCL10 Chemokin Ligand 10 Freisetzung resultierte (Marriott et al. 2006; Aomatsu et al. 2013). Lipopolysaccharide sind Bestandteile der bakteriellen Membranen. Die Erforschung dieser speziellen immunologischen Abläufe basieren letztlich auf der Erkenntnis, dass sich das männliche Geschlecht auch bei den Erwachsenen hinsichtlich Infektionen und einer Sepsis als Nachteil erweist (Offner et al. 1999; Angele et al. 2014). Einen

Zusammenhang zwischen dem Spiegel von Sexualhormonen und dem Verlauf und Outcome der Sepsis bei erwachsenen Patienten ist beschrieben, welcher wahrscheinlich auf einer erhöhten Freisetzung von anti-inflammatorischen Botenstoffen beruht (Schröder et al. 1998). Wie genau Sexualhormone Einfluss auf die Immunreaktionen nehmen, bleibt noch unklar. Doch es ist zu vermuten, dass dies durch Rezeptorvermittelte Reaktionen an Immunzellen und Nicht-Immunzellen stattfindet, an denen sich Sexualhormonrezeptoren befinden.

Die Erkenntnisse aus dem Erwachsenenbereich können sicher nicht direkt auf frühgeborene Jungen übertragen werden. Doch muss man vermuten, dass ähnliche Gründe bei diesen zu einer ausgeprägteren Inflammationsreaktionen führen als beim weiblichen Geschlecht (O'Driscoll et al. 2018). In Zukunft sollte auch bei Frühgeborenen untersucht werden, inwiefern die Sexualhormone Einfluss auf den Verlauf der Sepsis nehmen und ob man Therapieansätze der Erwachsenenmedizin in die Neonatologie übertragen kann. Diese bestünden zum Beispiel im Einsatz von Androgen Rezeptor Antagonisten, Östrogenen oder Agonisten mit östrogenem Effekt. Die neonatale Sepsis bleibt eine der wichtigsten Komplikationen während der stationären Behandlung von Frühgeborenen. Nicht nur der Endpunkt des Versterbens ist hiermit verknüpft, auch Komorbiditäten wie die BPD und neurokognitive Störungen sind mit dem Erkrankungsbild verbunden (Simonsen et al. 2014).

Auch Hämorrhagien traten bei Jungen häufiger auf (Tabelle 5) und führten häufiger zum Tode (Tabelle 2). Sowohl bei Lungenblutungen als auch bei intraventrikulären Blutungen waren die Jungen signifikant häufiger betroffen. Dies war in Arbeiten zur IVH mehrfach berichtet (Mohamed und Aly 2010). Letztlich muss man hier von einer höheren Empfindlichkeit sowohl cerebraler als auch pulmonaler Gefäße ausgehen, die zu einer fatalen Blutung führten. Warum dies geschlechtsabhängig häufiger bei den Jungen vorkommt, ist noch nicht genau geklärt. Dass maternale Faktoren hier eine Rolle spielen, ist eher unwahrscheinlich, da auch bei diskordanten Zwillingsschwangerschaften Jungen ein höheres IVH-Risiko aufweisen als Mädchen (Gagliardi et al. 2021). Pathophysiologisch begünstigen drei Ursachen die Anfälligkeit für eine IVH: ein labiles Stützgerüst der Gefäße, ein veränderter Blutfluss und Gerinnungsstörungen. Die cerebralen Gefäße der germinalen Matrix sind äußerst fragil. Zum Zeitpunkt der 24. Schwangerschaftswoche ist die germinale Matrix noch deutlich dicker und vaskularisierter als in der späteren Schwangerschaft, was die Häufigkeit einer Blutung in den frühen Gestationswochen teilweise erklärt. Im Vergleich zu den anderen cerebralen Gefäßen liegt hier unter bestimmten Umständen ein Mangel an Pericyten vor. Diese sind gefäßumgebende Zellen, die die Stabilität von Kapillaren stützen. Ebenfalls wichtig als vaskuläre Stütze sind die das Gefäß umgebende Basallamina und die Astrozyten, welche neuronale Stütz- und Gerüstzellen sind. Das Fibronectin in der

Basallamina der Gefäße ist weniger ausgeprägt als in anderen Gehirnarealen und die Astrozyten bilden weniger saures Gliafaserprotein als im Cortex. Zusätzlich kommt bei Frühgeborenen hinzu, dass die germinale Matrix ein Gebiet mit sehr hoher Angiogenese ist. Diese resultiert aus Wachstumsfaktoren (VEGF, Angiopoetin 2), die insbesondere nach Hypoxie freigesetzt werden. In der Folge entstehen zahlreiche, fragile Gefäße (Ballabh 2014). Obwohl Jungen in der hier berichteten Kohorte kein höheres Risiko für eine pulmonale Todesursache haben, waren sie doch deutlich häufiger als Mädchen beatmet und benötigten auch häufiger Surfactant (Tabelle 5). Daher wären Jungen insgesamt anfälliger dafür, hypoxische Ereignisse zu durchleben, welche die Angiogenese in der germinalen Matrix beeinflussen würde. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die IVH vor allem in den ersten drei Lebenstagen auftritt. Eine stabilere Sauerstoffkonzentration im Blut könnte dementsprechend zu einer Reduzierung der neuen, fragilen Gefäße führen. Indomethacin, was als Medikament zum PDA Verschluss verwendet wird, hat ebenso einen protektiven Einfluss auf Hirnblutungen (Ment et al. 1994). Indomethacin inhibiert die Cyclo-Oxygenase-2, vermindert die Angiogenese und stärkt den Aufbau der Basallamina. Interessanterweise gibt es Analysen, die einen größeren protektiven Einfluss von Indomethacin auf eine IVH beim männlichen Geschlecht sahen (Ment et al. 2004).

Neben den fragilen Gefäßen ist ein gestörter cerebraler Blutfluss ein nachgewiesener Risikofaktor der IVH (Perlman et al. 1983). Schwankungen der Druckverhältnisse führen deutlich häufiger zu einem Blutungsereignis als bei stabilem Blutfluss. Dieser wird in den ersten Lebenstagen durch die Herzleistung, Hyper- oder Hypotension, Manipulation und Beatmung, CO<sub>2</sub> Gehalt im Blut und das Auftreten einer Sepsis beeinflusst. Aufgrund der schlechteren pulmonalen Adaptation könnten Jungen ein höheres Risiko für eine Störung des cerebralen Blutflusses haben und damit ein Risiko für eine IVH tragen.

Bei den Todesfällen durch Lungenblutungen waren Jungen 1,75fach häufiger betroffen als Mädchen. Diese Geschlechtsdifferenz war zuvor auch in anderen Kollektiven berichtet worden (Peacock et al. 2012). Die Pathogenese ist vermutlich auch in diesem Fall multifaktoriell zu begründen. Ein PDA mit relevantem Shunt, der die Druckverhältnisse im pulmonalen Kreislauf erhöht, führt zu einer Belastung der pulmonalen Gefäße. Zusätzlich sind vermutlich Lungenschädigungen durch das ANS, eine mechanische Beatmung und Sepsis Gründe, die die Lungengefäße empfindlicher für eine Durchlässigkeit von Blut machen. Dass die Lungenblutungen meistens im Zeitraum des zweiten bis vierten Lebenstages auftreten, lässt analog zum Zeitraum der IVH einen bestimmten Pathomechanismus im Bereich der Gefäße vermuten. Genaueres hierzu ist bisher nicht bekannt.

Eine NEC oder FIP war ursächlich für 11,6% der Todesfälle. Das relative Risiko für Jungen entsprach 1,18, es fanden sich aber keine signifikanten Differenzen zwischen

Jungen und Mädchen. In anderen Arbeiten aus Deutschland aus den Jahren 2000-2017, die auf Daten des Statistischen Bundesamtes basierten, wurde hingegen über ein höheres Risiko für Jungen berichtet (Relatives Risiko 1,25,  $p= 0,036$ ) und auch die Inzidenz einer nicht fatalen NEC war beim männlichen Geschlecht höher (Relatives Risiko 1,24,  $p <0,001$ ) (Schröder et al. 2020). Arbeiten aus Japan unterstützten die Hypothese, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für gastrointestinale Komplikationen darstellt (Ito et al. 2017). Wiederum wurde dieser Zusammenhang in Fall-Kontroll Studien aus Schweden nicht gänzlich signifikant nachgewiesen (Ahle et al. 2018).

Bei sonstigen und unbekanntem Ursachen muss man ebenfalls feststellen, dass das männliche Geschlecht häufiger betroffen war. Die sonstigen Ursachen beinhalteten wie bereits erwähnt nicht typische Todesursachen wie Leberversagen. Allerdings wurde auch das Multiorganversagen, welches sehr häufig im Rahmen einer Sepsis auftritt, als „sonstige Todesursache“ kodiert.

Auch wenn die Todesursache „palliative Versorgung“ statistisch keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen aufweist, waren es vermehrt Jungen, die ein „comfort care“ erhalten haben. Dies wirft die Frage auf, ob bei der Entscheidungsfindung gegebenenfalls von kurativen Maßnahmen abzusehen in der Praxis nicht auch das Geschlecht (und die damit verknüpfte schlechtere Prognose) eine Rolle spielt.

#### 4.3 Geschlechtsspezifische Morbidität Frühgeborener

Ein Überleben bedeutet bei den extrem kleinen Frühgeborenen häufig nicht, dass der weitere stationäre Aufenthalt ohne Komplikationen abläuft. Ein Überleben ist vielmehr oft mit langwieriger Intensivmedizin verknüpft, die unter anderem zu einer langen Beatmungszeit, Sauerstofftherapie, Antibiotikatherapie und teilweise Operationen führen kann. All das kann zu einer Beeinflussung des pulmonologischen, aber auch neurokognitiven Outcomes führen. Dies ist bereits in vielen Arbeiten untersucht worden. In dieser Arbeit sollte in der nächsten Fragestellung genauer analysiert werden, inwiefern sich die Geschlechter bei den kurzzeitigen und langfristigen Komplikationen unterscheiden. Hierbei lag der Schwerpunkt bei den pulmonalen Komplikationen. Dazu wurde eine Subgruppe des Gesamtkollektivs ausgewählt, zu denen Langzeitdaten der 5-Jahres Nachuntersuchungen vorlagen. Die Subgruppe war deutlich kleiner als das Gesamtkollektiv, nur knapp 10% der ursprünglich fast 26000 Frühgeborenen konnten nachbetrachtet werden. Dies war trotzdem im Vergleich zu anderen Langzeitstudien (wie zum Beispiel bei Harris et al. 2020) ein großes Kollektiv.

In der Analyse der Basisdaten der Follow Up Gruppe (Tabelle 4) gab es interessante Unterschiede zu dem Gesamtkollektiv. Hier war erneut das Geburtsgewicht zugunsten

der Jungen höher. Es traten auf der anderen Seite jedoch keine Unterschiede in der Gestationswoche, der Wachstumsrestriktion oder der Mehrlingsgeburten auf. Die Jungen waren sogar diesmal zu einem späteren Zeitpunkt entbunden worden. Insgesamt war das männliche Geschlecht in dieser Untergruppe also mit weniger Risikofaktoren verbunden als in der Gesamtgruppe.

Bei den Therapien und dem Outcome der Subgruppe (Tabelle 5) lassen sich neben geschlechtsspezifischen auch interessante allgemeine Daten ablesen. Ein Zeichen für das hohe Niveau der pränatalen Therapie in Deutschland ist die hohe Rate von antenatalen Steroidgaben. Eine pränatale Steroidtherapiequote von 90% ist eine im internationalen Vergleich sehr gute Behandlungsquote. Arbeiten aus den USA und Korea berichten über etwa 10% niedrigere Raten (Shim et al. 2017; Patel et al. 2015). Man muss hinzufügen, dass, auch wenn die Rate sehr hoch war, Mädchen um 1,6 % häufiger eine antenatale Lungenreife erhielten. Das war zwar nicht signifikant unterschiedlich, könnte jedoch das pulmonale Outcome auf geringe Weise beeinflusst haben.

Jungen benötigten signifikant mehr Surfactantgaben und waren deutlich häufiger tracheal beatmet. Daraus muss man schließen, dass sich die Lunge der Jungen deutlich schlechter angepasst hatte und eine Versorgung mit CPAP häufig nicht ausreichend war. Die Erkenntnis ist nicht neu (Townsel et al. 2017; Stevenson et al. 2000). Auch wenn die Rate der Pneumothoraces nicht ganz eine Signifikanz bezüglich der Geschlechtsunterschiede erreichte, war das relative Risiko eines männlichen Frühgeborenen 1,3fach erhöht. Eine häufigere intensive Beatmung sowie ein strukturell anfälligeres Gewebe sind mögliche Risikofaktoren für ein Leck zwischen den beiden Lungenfellern. In einem Kollektiv aus den USA mit knapp 7000 Frühgeborenen, welches in den frühen 90er Jahren betrachtet wurde, hatte Stevenson et al. über den männlichen Nachteil der Frühgeborenen berichtet. Auch dort war unter anderem die Odds Ratio für einen Pneumothorax mit 1,33 für Jungen erhöht (Stevenson et al. 2000). Ob die höhere BPD Rate der Jungen von fast 19% durch die häufigere (und möglicherweise auch intensivere) Beatmung in den ersten Lebenstagen verursacht wird, oder ob für die BPD Entwicklung andere Faktoren eine Rolle spielen, ist zurzeit noch nicht erforscht.

Im Gegensatz zu den Todesursachen finden sich in der Gruppe der überlebenden Frühgeborenen deutliche Geschlechtsdifferenzen für eine Reihe von pulmonalen Komplikationen. Man sollte annehmen, dass schwere strukturelle Veränderungen der Lunge eher beim männlichen Geschlecht stattfinden und diese in der Zukunft Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen müssten.

Wie bei den Todesursachen war auch im Follow Up Kollektiv die Rate der IVH beim männlichen Geschlecht erhöht. Blutungen traten bei allen Graden der IVH vermehrt bei

den Jungen auf. Die Überlegungen zu den pathophysiologischen Gründen, warum die Blutungen häufiger bei den Jungen auftreten, sind bereits im Abschnitt 4.2 angeführt. Die PVL trat bei beiden Geschlechtern gleich verteilt auf. Auch in anderen großen Frühgeborenenkollektiven wurde keine geschlechtsspezifische Neigung zur PVL beobachtet (Mohamed und Aly 2010). Andere Arbeiten sehen das männliche Geschlecht als einen Risikofaktor für die PVL an (Hatzidaki et al. 2009). In diesen wird neben dem männlichen Geschlecht ein Zusammenhang zwischen vorzeitigem Blasensprung, einer Chorioamnionitis und Präeklampsie mit der Schädigung der weißen Substanz vermutet. Es bleibt trotzdem umso erstaunlicher, dass sich trotz des signifikant schlechteren Outcomes der Hirnblutungen, der Beatmung und der Lungenadaptation keine Geschlechtsdifferenz in Bezug auf die PVL besteht. Man kann nur vermuten, dass beim männlichen Geschlecht Mechanismen besser greifen, die den Zelluntergang und eine PVL verhindern. Ein Aspekt, der hierbei eine Rolle spielen könnte, ist das Immunsystem und eine anhaltende Inflammation. Wie bei der Sepsis erwähnt, ist das Immunsystem bei der Frühgeburt unreif und reagiert inadäquat auf die Herausforderung der bakteriellen Besiedlung. Humberg et al. postulierten, dass es bei den Frühgeborenen teilweise zu einem Prozess kommt, der einer kontinuierlichen Entzündungsreaktion entspricht. Durch diese würde eine stete Ausschüttung von Zytokinen dauerhaft in Organen wie dem ZNS oder der Lunge zu strukturellen Veränderungen führen (Humberg et al. 2020a). Dementsprechend würde ein überreagierendes Immunsystem kontinuierlich Schäden und negative Umbauprozesse begünstigen. Ob dieser Prozess unterschiedlich bei den Geschlechtern ausgeprägt ist, bleibt unklar. Man kann nur mutmaßen, dass das weibliche Geschlecht bezüglich der Entwicklung einer PVL keine eindeutigen Vorteile hat. Limitationen zu diesen Daten sind vielleicht auch die bildgebenden Verfahren und damit verbunden die Diagnosestellung. Eigentlich alle Frühgeborene bekommen Ultraschalluntersuchungen vor Entlassung, bei denen man eindeutige Zeichen einer PVL sehr gut erkennen kann. Dazu gehören die typische Zystenbildung entlang der Seitenventrikel und ausgeprägte Echogenitätserhöhungen. Aber nicht alle Schädigungen der weißen Substanz können bei der geringen Auflösung detektiert werden. Und daneben ist eine geringe Echogenitätserhöhung im Bereich der weißen Substanz teilweise noch physiologisch (Deeg et al. 2014). Das lässt vermuten, dass weniger ausgeprägte Schädigungen nicht vom Ultraschall erfasst werden. Falls eine Unterdiagnostik der PVL vorlag, sollte man zumindest davon ausgehen, dass sie bei beiden Geschlechtern gleich vorlag.

Bei den operativen Eingriffen am Herz, am Darm und am Hirn waren keine Geschlechtsunterschiede festzustellen. Zumindest bei den Shuntoperationen wegen eines Hydrocephalus ist dies auffällig, denn die Hirnblutungen sind mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Hydrocephalus verbunden und Jungen waren signifikant

häufiger hiervon betroffen. Ein Shunt wird bei Entwicklung eines Hydrocephalus vorgenommen und dieser entsteht bevorzugt bei dritt- und viertgradigen Blutungen. Wenn man nun nur die Fälle dritt- und viertgradigen Blutungen betrachtete und diese in Relation zu den ventrikulo-peritonealen Shunt Operationen rechnete, sah man, dass die Rate gleich ist, nämlich ungefähr 22,5% bei beiden Geschlechtern. Die fehlende Geschlechtsdifferenz bei den VP Shuntableitungen ist also vermutlich durch die geringe Fallzahl der Follow Up Gruppe bedingt.

Zusammengefasst erhalten Jungen eine intensivere pulmonale Therapie und entwickeln häufiger eine Hirnblutung und/oder eine BPD.

#### 4.4 Auswirkungen des männlichen Geschlechts auf die kurzfristige und langfristige Lungenfunktion

Im vorhergehenden Abschnitt wurde beschrieben, dass Jungen pulmonal mehr von Komplikationen wie einer BPD und trachealer Beatmung betroffen waren. Man sollte also insgesamt erwarten, dass dies auch zu schlechteren Ergebnissen in der Spirometrie im Alter von 5 Jahren führen sollte. Der erwartete Geschlechtsunterschied trat allerdings nicht auf. Die Jungen hatten sogar teilweise etwas bessere Werte erzielt.

Zunächst sind die Gesamtergebnisse der Spirometrie bezüglich der FEV1 und FVC für die Frühgeborenen um 10-15% schlechter als in einer Vergleichspopulation (Zapletal und Chalupová 2003). Eine Meta-Analyse über 59 Studien von Kocheta et al. hatte eine ähnlich hohe Differenz der FEV1 von Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen gezeigt (Kotecha et al. 2013). Extreme Frühgeburt und pulmonale Morbiditäten sind bekannte Risikofaktoren für das Entwickeln von obstruktiven Erkrankungen in der Adoleszenz (Fawke et al. 2010) und im Erwachsenenalter (Stocks et al. 2013). Dazu gehören Asthma und im weiteren Verlauf eine COPD. Die Ergebnisse hier zeigten, dass die eingeschränkte FEV1 ein erstes Anzeichen von einer obstruktiven Komponente der Atemwege ist. Doch auch bei späten Frühgeborenen sind im Alter von 3 – 7 Jahren diese Auffälligkeit gemessen worden (Er et al. 2016).

Die Jungen hatten nun wider Erwarten in der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte keine schlechteren Werte in der FEV1 und FVC als die Mädchen. In der Arbeit von Harris et al. waren adoleszente Kinder (N=319) aus der UKOS Studie untersucht worden, bei denen eine adäquate Mitarbeit und ähnliche Untersuchungsbedingungen wie in der vorliegenden Studie anzunehmen waren (Harris et al. 2020). In dieser wurden Kinder, die vor der 29. Schwangerschaftswoche entbunden worden waren, im Alter von 11-14 Jahren untersucht. Das Kollektiv war also von den Geburtsmaßen her betrachtet „jünger“ und leichter als in der vorliegenden Arbeit. Die Jungen schnitten vor allem in der FEV1 signifikant schlechter ab. Im Vergleich hierzu zeigte Fawkes et al. bei 11-jährigen

(N=161) aus der EPICure Studie, die ebenfalls aus Großbritannien stammt, dass bei der Spirometrie keine Geschlechtsunterschiede auftraten (Fawke et al. 2010). Das besondere hierbei ist, dass die EPICure Frühgeborenen noch jünger und kleiner waren als in der UKOS Studie, nämlich unterhalb der 26. Schwangerschaftswoche. Fawke vermutete, dass der Geschlechtsunterschied der Lunge mit dem Wachstum erlischt und letzten Endes invertiert.

Durch das Betrachten von allen Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW ist aber auch die Fallzahl mit 2660 Spirometrien um einiges größer als in den beiden britischen Arbeiten. Daneben muss man bedenken, dass die Kinder der britischen Studien zum Zeitpunkt der Testung Adoleszente waren und vielleicht mehr mit protektiven Faktoren und negativen Faktoren wie zum Beispiel Zigaretten Konsum konfrontiert waren. Vom Ansatz her ähnelt die EPICure Studie dem GNN als eine prospektive Studie, die die extremen Frühgeborenen in ihrem Kurzzeit- und Langzeitoutcome untersucht. Mittlerweile wurden auch an den jetzt 19-jährigen Kontrollen vorgenommen, die im Bereich der Lunge weiterhin eine gleichbleibende Einschränkung sahen (Hurst et al. 2020).

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen die Daten der EPICure Studie, dass langfristig zwischen Mädchen und Jungen mit oder ohne BPD kein Unterschied in den Werten der FEV1 und FVC feststellbar ist.

Die pulmonale Einschränkung durch die BPD wird über die Jahrzehnte der Neonatologie fast unverändert gesehen und setzt sich leider auch in das Erwachsenenalter fort (Gough et al. 2014). Viele Arbeiten zeigten, dass insbesondere diese Gruppe mit Infekten, Arztkonsultationen, Krankenhausaufenthalten und Medikation konfrontiert ist. Zugrunde liegend ist seit Einführung von Surfactant die „neue BPD“. Pathophysiologisch steht diese für den Stopp der pulmonalen Entwicklung, was zu einer gestörten Alveolarisierung und Gefäßentwicklung in der Lunge führt. Die „neue BPD“ ist allein durch die Frühgeburt in den sehr frühen Gestationswochen begründet und lässt sich bisher nicht gänzlich kausal therapieren. Therapien wie Koffein, rascher Nahrungsaufbau oder die Applikation von Surfactant über nicht invasiven Weg sind assoziiert mit einer Senkung der BPD Inzidenz, aber es fehlt noch an einem Durchbruch zur Vermeidung der Erkrankung. Wenn man einen Ausblick in die Zukunft nehmen möchte, ist hier eine spannende Dynamik oder Verbesserung zu erwarten. Ziel der Forschung wird auf der einen Seite die pränatale Vermeidung der Initiierung von pathologischen Umbauprozessen der neonatalen Lunge sein. Es wird jedoch vermutlich schwierig bleiben, die pränatalen intrauterinen Risikofaktoren zu umgehen. Dazu gehören unter anderem SGA, Präeklampsie und eine Chorioamnionitis. Einen vielleicht noch höheren Stellenwert wird die kausale Therapie innehaben, die postnatal eingesetzt werden kann. Ein Ansatzpunkt wird die Surfactant Applikation sein. Die Gabe durch LISA scheint bisher eine der besten Methoden für Frühgeborene darzustellen, doch werden

weitere Studien betrieben, die eine Gabe via Aerosol oder Vernebelung anstreben. Vom Gedanken her wäre dies noch einen Schritt weniger invasiv. Neben der Beatmung und der Surfactantgabe werden Medikamente eine wichtige Rolle spielen. Bisher eingesetzt und nicht gänzlich in seiner Funktionsweise erklärt, ist Koffein (Schmidt et al. 2006). Dieses hat als Phosphodiesterase Hemmer eine immunmodulatorische und vasodilatatorische Wirkung und steigert darüber hinaus den Atemantrieb. In randomisierten Studien reduzierte Koffein die BPD-Rate (Schmidt 2006). Hier ist ein Ansatz für weitere Forschung, um andere Medikamente mit ähnlicher und vielleicht besserer Wirkung zu entdecken. Amnioninfektion, Sepsis, Beatmung und Sauerstofftherapie führen häufig zu einer Zellschädigung der Lunge und zu einer Entzündungsreaktion, die durch Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen (Balany und Bhandari 2015) aufrecht erhalten und befeuert werden. Hier bestehen zum Beispiel mit Rheuma-Biologika wie Interleukin 1 Inhibitoren die Möglichkeit, medikamentös eine Reduktion der Entzündung zu erreichen (Nold et al. 2013). Schon 1999 war in einer Arbeit von Tyson gezeigt worden, dass intramuskuläre Gaben von Vitamin A, welches in Frühgeborenen reduziert vorliegt, eine Reduktion der Mortalität und BPD bewirkten (Tyson et al. 1999). Dies hat bis heute aufgrund der Applikation über intramuskuläre Injektion und der vermutlich nur geringen Effektstärke keinen Eingang in die neonatologische Praxis gefunden. Daneben existieren noch weitere Überlegungen wie die Untersuchung des Mikrobioms der Lunge, Vermeidung von Radikalen und der Mitochondrien Dysfunktion, die allesamt zeigen, wie komplex die Entstehung der BPD ist (Collins et al. 2017). Es wird vermutlich ein multimodales Konzept brauchen, um dieses Erkrankungsbild in Zukunft zu reduzieren.

#### 4.5 Geschlechtsspezifische Effekte der „Less invasive Surfactant Administration“

Abschließend wurden die Spirometrien von Kindern verglichen, die entweder mittels LISA oder über andere Art Surfactant erhalten hatten. Bei knapp 30% der 2660 Kinder wurde die LISA Behandlungsstrategie angewendet. Die Anwendung von LISA ist eine insbesondere in Deutschland verwendete Therapie. Randomisierte Studien bezüglich des Kurzzeitoutcomes (Beatmung innerhalb der ersten Lebensstage, BPD) zeigen einen Vorteil für die LISA-Therapiegruppen (Göpel et al. 2011; Kanmaz et al. 2013). Bislang sind allerdings nur wenige Langzeitdaten aus randomisierten Studien publiziert (Herting et al. 2020; Mehler et al. 2021). In der vorliegenden Arbeit hatte die mit LISA behandelte Gruppe von Frühgeborenen signifikant bessere FEV1-Werte in der 5-Jahres Nachuntersuchung. Vor allem die Jungen mit LISA erzielten gute Spirometrie Ergebnisse und waren signifikant besser als die nicht mit LISA behandelten Jungen. Dieser geschlechtsinterne Vorteil konnte bei den Mädchen nicht nachgewiesen werden,

auch wenn die Werte in der LISA Gruppe etwas besser waren. Eventuell hat also die wenig invasive Applikation von Surfactant beim spontan atmenden Frühgeborenen beim männlichen Geschlecht einen besonders positiven Einfluss auf die langfristige Lungenfunktion.

Durch die Surfactant Gabe am spontan atmenden Kind vermeidet man meistens eine Sedierung, den Reiz des trachealen Tubus, die Komplikationen, die bei einer Intubation eintreten können, und auch die mechanische Beatmung (Herting et al. 2019). Diese Vorgänge scheinen besonders bei den Jungen einen negativen Einfluss auf das pulmonale Gewebe zu nehmen. Das männliche Geschlecht bringt scheinbar eine Prädisposition für schwere Umbauprozesse der Lunge, letztlich für eine BPD mit sich. In den Kurzzeitkomplikationen und Therapien der GNN Kohorte war dieser Geschlechtsunterschied auch noch eindrücklich zu sehen. Doch in den 5-Jahres-Nachuntersuchungen wird dieser Nachteil eventuell bedingt durch die häufig eingesetzte LISA Behandlung nicht mehr reproduzierbar. Man kann vorsichtig vermuten, dass das gleiche Abschneiden der Geschlechter durch die guten Ergebnisse der LISA Jungen, die immerhin 31% der Jungen Gruppe ausmachten, zustande gekommen war. In der EPICure Studie hatte Fawke auch diese Tendenz des Aufholens der Jungen und der gleichen Ergebnisse in der Spirometrie beobachtet. In dieser Studie waren die Kinder jedoch nicht mit LISA behandelt worden. Das kann, wie er vermutete, auch der natürliche, unterschiedliche Verlauf des Wachstums der Geschlechter sein. Und vielleicht sind mit der Pubertät und postpubertär die Mädchen auch im Nachteil, wie Vrijlandt bei 19-jährigen aus der Prä-Surfactant Ära gemessen hatte (Vrijlandt et al. 2005). Bei der UKOS Studie waren hingegen signifikant niedrigere Werte beim männlichen Geschlecht im Bereich der FEV1 gemessen worden (Harris 2020). Auch bei dieser Studie war LISA nicht angewendet worden.

Einschränkend muss zu den LISA-Langzeitergebnissen der vorliegenden Arbeit bemerkt werden, dass es sich um nicht randomisierte Beobachtungsdaten handelt. Es könnte also sein, dass LISA-Surfactant häufiger bei pulmonal relativ „stabilen“ männlichen Frühgeborenen eingesetzt wurde (möglicherweise, weil die betreuenden Ärztinnen und Ärzte eine langfristig schlechtere Lungenfunktion erwarteten) und dass dieser gehäufte Einsatz bei pulmonal stabilen Jungen zu einer langfristig besseren Lungenfunktion führte. Auch ein sogenannter „survivorship-Bias“ ist denkbar. Dabei handelt es sich um die systematische Überschätzung der Erfolgsaussichten einer Therapie aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Daten von verstorbenen Patienten.

Letztlich lässt sich der in dieser Arbeit erstmals beschriebene geschlechtsspezifische Vorteil einer LISA-Therapie für Jungen nur durch randomisierte Studien mit langfristiger Nachuntersuchung der Kinder klären.

#### 4.6 Schlussfolgerungen und Aussicht

Die Neonatologie hat in Deutschland einen sehr hohen Standard erreicht. Den vorliegenden Daten aus dem GNN ist zu entnehmen, dass eine Frühgeburt <32. SSW mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm mit einer - auch im internationalen Vergleich - sehr hohen Überlebenschance einhergeht. Die unterschiedlichen biologischen Geschlechter zeigen im Bereich der Mortalität und Morbidität einen Dimorphismus. Jungen versterben häufiger und erleiden vermehrt schwere Komplikationen. Vieles ist über diesen männlichen Nachteil bekannt, der schon intrauterin mit einer verzögerten Lungenreife, die durch Androgene verursacht wird, beginnt. Warum der männliche Nachteil aber trotz großer therapeutischer Fortschritte persistiert, ist bislang ungeklärt. Eine multifaktorielle Ursache durch Unterschiede der Sexualhormone und der immunologischen Reaktionen kann nur angenommen werden. Welche pathophysiologische Rolle dabei die Sexualchromosomen und die genetischen Faktoren spielen, bleibt noch unklar.

Deutliche Unterschiede in Bezug auf die Mortalität zeigen sich insbesondere bei Frühgeborenen unter 26 Schwangerschaftswochen. In den ersten Lebenswochen sind Jungen besonders durch eine erhöhte Hirnblutungs- und Lungenblutungsrate und durch eine hohe Rate an letal verlaufenden systemischen Infektionen vital bedroht.

Während pulmonale Komplikationen für die Mortaliätsdifferenz zwischen Jungen und Mädchen in Deutschland (zumindest in den am GNN teilnehmenden Kliniken) nur noch eine untergeordnete Rolle spielen, benötigen zu früh geborene Jungen nach wie vor häufiger intensivere pulmonale Therapien wie Surfactantgabe und/oder tracheale Beatmung.

Erstaunlicherweise konnte der männliche Nachteil zumindest für die Lunge in den 5-Jahres Untersuchungen nicht mehr reproduziert werden, obwohl die männliche Nachsorgegruppe, wie in Tabelle 5 dargestellt, eine intensivere Therapie während des stationären Aufenthaltes benötigte. Warum der Nachteil nicht mehr auftrat, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht eindeutig sagen. Die guten Ergebnisse der mit LISA behandelten Jungen könnten dazu beigetragen haben.

## 5. Zusammenfassung

In dem untersuchten Kollektiv mit 25944 Kindern aus der GNN Studie im Zeitraum 2009 - 2020 betrug die Mortalität von Frühgeborenen der 22+0 bis 31+6 SSW mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm 11%. Die Sterblichkeit der Frühgeborenen hat in den letzten Jahrzehnten daher auch in Deutschland deutlich abgenommen. Das Risiko zu versterben ist jedoch vor allem in den sehr frühen Schwangerschaftswochen noch sehr hoch. Das Geschlecht spielt in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle hinsichtlich der Mortalität und Morbidität. Die deutlichsten Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Mortalität traten von 23 – 25 SSW auf. Jungen verstarben signifikant häufiger an einer Sepsis, einer Hirnblutung oder Lungenblutung. Die häufigste Todesursache im Gesamtkollektiv war das ANS. Im GNN unterschieden sich die Geschlechter diesbezüglich nicht. Es besteht ein Geschlechtsunterschied in Frühkomplikationen. Jungen waren bei den kurzfristigen Komplikationen vor allem pulmonal im Nachteil. Sie wurden häufiger beatmet, erhielten häufiger Surfactant, entwickelten häufiger eine BPD und erlitten häufiger eine Hirnblutung. Die BPD ist die häufigste Komplikation, gefolgt von Hirnblutungen und Sepsis. Es bestanden keine Geschlechtsunterschiede bei NEC, PVL oder ROP.

Die Lungenentwicklung und letztlich die Lungenfunktion werden durch die Frühgeburtlichkeit negativ beeinflusst. In Nachuntersuchungen im Alter von 5 Jahren zeigten die Frühgeborenen des GNN Kollektivs Einschränkungen in der FEV1 und FVC. Kinder mit BPD erzielten die schlechtesten Werte. Im Gesamtergebnis trat bei der Spirometrie kein Geschlechtsunterschied auf. Kinder, die mit LISA behandelt worden waren, erreichten bessere Ergebnisse als die nicht mit LISA behandelten. Vor allem Jungen scheinen von der LISA-Therapie zu profitieren.

## 6. Literaturverzeichnis

Ahle, Margareta; Drott, Peder; Elfvin, Anders; Andersson, Roland E. (2018): Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. In: *PloS one* 13 (3), e0194352. DOI: 10.1371/journal.pone.0194352.

Aldana-Aguirre, Jose C.; Pinto, Merlin; Featherstone, Robin M.; Kumar, Manoj (2017): Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 102 (1), F17-F23. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310299.

Alkema, Leontine; Chao, Fengqing; You, Danzhen; Pedersen, Jon; Sawyer, Cheryl C. (2014): National, regional, and global sex ratios of infant, child, and under-5 mortality and identification of countries with outlying ratios: a systematic assessment. In: *The Lancet. Global health* 2 (9), e521-e530. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70280-3.

Angele, Martin K.; Pratschke, Sebastian; Hubbard, William J.; Chaudry, Irshad H. (2014): Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. In: *Virulence* 5 (1), S. 12–19. DOI: 10.4161/viru.26982.

Aomatsu, Megumi; Kato, Takayuki; Kasahara, Emiko; Kitagawa, Seiichi (2013): Gender difference in tumor necrosis factor- $\alpha$  production in human neutrophils stimulated by lipopolysaccharide and interferon- $\gamma$ . In: *Biochemical and biophysical research communications* 441 (1), S. 220–225. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.042.

AVERY, M. E.; MEAD, J. (1959): Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. In: *A.M.A. journal of diseases of children* 97 (5, Part 1), S. 517–523. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001.

Balany, Jherna; Bhandari, Vineet (2015): Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. In: *Frontiers in medicine* 2, S. 90. DOI: 10.3389/fmed.2015.00090.

Ballabh, Praveen (2010): Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. In: *Pediatric research* 67 (1), S. 1–8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.

Ballabh, Praveen (2014): Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. In: *Clinics in perinatology* 41 (1), S. 47–67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007.

Bentsen, Mariann Haavik; Markestad, Trond; Øymar, Knut; Halvorsen, Thomas (2017): Lung function at term in extremely preterm-born infants: a regional prospective cohort study. In: *BMJ open* 7 (10), e016868. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016868.

Berrington, Janet Elizabeth; Hearn, Richard Iain; Bythell, Mary; Wright, Chris; Embleton, Nicholas David (2012): Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. In: *The Journal of pediatrics* 160 (1), 49-53.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.046.

Binet, Marie-Eve; Bujold, Emmanuel; Lefebvre, Francine; Tremblay, Yves; Piedboeuf, Bruno (2012): Role of gender in morbidity and mortality of extremely premature neonates. In: *American journal of perinatology* 29 (3), S. 159–166. DOI: 10.1055/s-0031-1284225.

- Blencowe, Hannah; Cousens, Simon; Oestergaard, Mikkel Z.; Chou, Doris; Moller, Ann-Beth; Narwal, Rajesh et al. (2012): National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. In: *Lancet (London, England)* 379 (9832), S. 2162–2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Bolton, Charlotte E.; Stocks, Janet; Hennessy, Enid; Cockcroft, John R.; Fawke, Joseph; Lum, Sooky et al. (2012): The EPICure study: association between hemodynamics and lung function at 11 years after extremely preterm birth. In: *The Journal of pediatrics* 161 (4), 595-601.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.052.
- Bose, Carl; van Marter, Linda J.; Laughon, Matthew; O'Shea, T. Michael; Allred, Elizabeth N.; Karna, Padmani et al. (2009): Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. In: *Pediatrics* 124 (3), e450-8. DOI: 10.1542/peds.2008-3249.
- Broere-Brown, Zoe A.; Baan, Esme; Schalekamp-Timmermans, Sarah; Verburg, Bero O.; Jaddoe, Vincent W. V.; Steegers, Eric A. P. (2016): Sex-specific differences in fetal and infant growth patterns: a prospective population-based cohort study. In: *Biology of sex differences* 7, S. 65. DOI: 10.1186/s13293-016-0119-1.
- Brumbaugh, Jane E.; Hansen, Nellie I.; Bell, Edward F.; Sridhar, Amaanti; Carlo, Waldemar A.; Hintz, Susan R. et al. (2019): Outcomes of Extremely Preterm Infants With Birth Weight Less Than 400 g. In: *JAMA pediatrics* 173 (5), S. 434–445. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0180.
- Casimir, Georges J.; Lefèvre, Nicolas; Corazza, Francis; Duchateau, Jean (2013): Sex and inflammation in respiratory diseases: a clinical viewpoint. In: *Biology of sex differences* 4, S. 16. DOI: 10.1186/2042-6410-4-16.
- Christian, Eisha A.; Jin, Diana L.; Attenello, Frank; Wen, Timothy; Cen, Steven; Mack, William J. et al. (2016): Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. In: *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 17 (3), S. 260–269. DOI: 10.3171/2015.7.PEDS15140.
- Collaco, Joseph M.; Aherrera, Angela D.; McGrath-Morrow, Sharon A. (2017): The influence of gender on respiratory outcomes in children with bronchopulmonary dysplasia during the first 3 years of life. In: *Pediatric pulmonology* 52 (2), S. 217–224. DOI: 10.1002/ppul.23520.
- Collins, Jennifer J. P.; Tibboel, Dick; Kleer, Ismé M. de; Reiss, Irwin K. M.; Rottier, Robbert J. (2017): The Future of Bronchopulmonary Dysplasia: Emerging Pathophysiological Concepts and Potential New Avenues of Treatment. In: *Front. Med.* 4, S. 61. DOI: 10.3389/fmed.2017.00061.
- Costeloe, Kate L.; Hennessy, Enid M.; Haider, Sadia; Stacey, Fiona; Marlow, Neil; Draper, Elizabeth S. (2012): Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). In: *BMJ (Clinical research ed.)* 345, e7976. DOI: 10.1136/bmj.e7976.
- Deeg, Karl-Heinz; Hofmann, Volker; Hoyer, Peter Friedrich (2014): *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Lehrbuch und Atlas. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-106490>.*
- Doyle, Lex W.; Carse, Elizabeth; Adams, Anne-Marie; Ranganathan, Sarath; Opie, Gillian; Cheong, Jeanie L. Y. (2017): Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. In: *The New England journal of medicine* 377 (4), S. 329–337. DOI: 10.1056/NEJMoa1700827.

- Ehret, Danielle E. Y.; Edwards, Erika M.; Greenberg, Lucy T.; Bernstein, Ira M.; Buzas, Jeffrey S.; Soll, Roger F.; Horbar, Jeffrey D. (2018): Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. In: *JAMA network open* 1 (6), e183235. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3235.
- El Manouni El Hassani, Sofia; Berkhout, Daniel J. C.; Niemarkt, Hendrik J.; Mann, Sarah; Boode, Willem P. de; Cossey, Veerle et al. (2019): Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. In: *Neonatology* 116 (1), S. 42–51. DOI: 10.1159/000497781.
- Elisabeth, Ralser; Elke, Griesmaier; Vera, Neubauer; Maria, Gnigler; Michaela, Höck; Ursula, Kiechl-Kohlendorfer (2014): Readmission of Preterm Infants Less Than 32 Weeks Gestation Into Early Childhood: Does Gender Difference Still Play a Role? In: *Global pediatric health* 1, 2333794X14549621. DOI: 10.1177/2333794X14549621.
- Elsmén, E.; Hansen Pupp, I.; Hellström-Westas, L. (2004): Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 93 (4), S. 529–533. DOI: 10.1080/08035250410024998.
- Elster, N. (2000): Less is more: the risks of multiple births. The Institute for Science, Law, and Technology Working Group on Reproductive Technology. In: *Fertility and sterility* 74 (4), S. 617–623. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00713-5.
- Enomoto, Masahiro; Gosal, Kiran; Cubells, Elena; Escobar, Javier; Vento, Maximo; Jankov, Robert P.; Belik, Jaques (2012): Sex-dependent changes in the pulmonary vasoconstriction potential of newborn rats following short-term oxygen exposure. In: *Pediatric research* 72 (5), S. 468–478. DOI: 10.1038/pr.2012.120.
- Er, Ilkay; Gunlemez, Ayla; Uyan, Zeynep Seda; Aydogan, Metin; Oruc, Meral; Isik, Olcay et al. (2016): Evaluation of lung function on impulse oscillometry in preschool children born late preterm. In: *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 58 (4), S. 274–278. DOI: 10.1111/ped.12836.
- Escobar, Victoria; Soares, Darllyana S.; Kreling, Jane; Ferrari, Ligia S. L.; Felcar, Josiane M.; Camillo, Carlos A. M.; Probst, Vanessa S. (2020): Influence of time under mechanical ventilation on bronchopulmonary dysplasia severity in extremely preterm infants: a pilot study. In: *BMC pediatrics* 20 (1), S. 241. DOI: 10.1186/s12887-020-02129-2.
- Fawke, Joseph; Lum, Sooky; Kirkby, Jane; Hennessy, Enid; Marlow, Neil; Rowell, Victoria et al. (2010): Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 182 (2), S. 237–245. DOI: 10.1164/rccm.200912-1806OC.
- Fleisher, B.; Kulovich, M. V.; Hallman, M.; Gluck, L. (1985): Lung profile: sex differences in normal pregnancy. In: *Obstetrics and gynecology* 66 (3), S. 327–330.
- Fujiwara, T.; Maeta, H.; Chida, S.; Morita, T.; Watabe, Y.; Abe, T. (1980): Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. In: *Lancet (London, England)* 1 (8159), S. 55–59. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)90489-4.
- Gagliardi, Luigi; Rusconi, Franca; Reichman, Brian; Adams, Mark; Modi, Neena; Lehtonen, Liisa et al. (2021): Neonatal outcomes of extremely preterm twins by sex pairing: an international cohort study. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 106 (1), S. 17–24. DOI: 10.1136/archdischild-2020-318832.
- Galinsky, Robert; Polglase, Graeme R.; Hooper, Stuart B.; Black, M. Jane; Moss, Timothy J. M. (2013): The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects

on development. In: *Journal of pregnancy* 2013, S. 412831. DOI: 10.1155/2013/412831.

Glass, Hannah C.; Costarino, Andrew T.; Stayer, Stephen A.; Brett, Claire M.; Cladis, Franklyn; Davis, Peter J. (2015): Outcomes for extremely premature infants. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (6), S. 1337–1351. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000705.

Göpel, Wolfgang; Kribs, Angela; Ziegler, Andreas; Laux, Reinhard; Hoehn, Thomas; Wieg, Christian et al. (2011): Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 378 (9803), S. 1627–1634. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0.

Gough, Aisling; Linden, Mark; Spence, Dale; Patterson, Chris C.; Halliday, Henry L.; McGarvey, Lorcan P. A. (2014): Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. In: *The European respiratory journal* 43 (3), S. 808–816. DOI: 10.1183/09031936.00039513.

Grabovac, M.; Karim, J. N.; Isayama, T.; Liyanage, S. Korale; McDonald, S. D. (2018): What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 125 (6), S. 652–663. DOI: 10.1111/1471-0528.14938.

Haataja, Paula; Korhonen, Päivi; Ojala, Riitta; Hirvonen, Mikko; Korppi, Matti; Gissler, Mika et al. (2018): Hospital admissions for lower respiratory tract infections in children born moderately/late preterm. In: *Pediatric pulmonology* 53 (2), S. 209–217. DOI: 10.1002/ppul.23908.

Harris, Christopher; Zivanovic, Sanja; Lunt, Alan; Calvert, Sandy; Bisquera, Alessandra; Marlow, Neil et al. (2020): Lung function and respiratory outcomes in teenage boys and girls born very prematurely. In: *Pediatric pulmonology* 55 (3), S. 682–689. DOI: 10.1002/ppul.24631.

Härtel, Christoph; Hartz, Annika; Pagel, Julia; Rupp, Jan; Stein, Anja; Kribs, Angela et al. (2016): NOD2 Loss-of-Function Mutations and Risks of Necrotizing Enterocolitis or Focal Intestinal Perforation in Very Low-birth-weight Infants. In: *Inflammatory bowel diseases* 22 (2), S. 249–256. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000658.

Härtel, Christoph; Paul, Pia; Hanke, Kathrin; Humbert, Alexander; Kribs, Angela; Mehler, Katrin et al. (2018): Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 8333. DOI: 10.1038/s41598-018-26437-x.

Hatzidaki, Eleftheria; Giahnakis, Emmanouel; Maraka, Sophia; Korakaki, Eftychia; Manoura, Antonia; Saitakis, Emmanouel et al. (2009): Risk factors for periventricular leukomalacia. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 88 (1), S. 110–115. DOI: 10.1080/00016340802503039.

Helenius, Kjell; Sjörs, Gunnar; Shah, Prakesh S.; Modi, Neena; Reichman, Brian; Morisaki, Naho et al. (2017): Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. In: *Pediatrics* 140 (6). DOI: 10.1542/peds.2017-1264.

Herting, Egbert; Härtel, Christoph; Göpel, Wolfgang (2019): Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 104 (6), F655-F659. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316557.

Herting, Egbert; Kribs, Angela; Härtel, Christoph; Wense, Axel von der; Weller, Ursula; Hoehn, Thomas et al. (2020): Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. In: *European journal of pediatrics* 179 (8), S. 1309–1313. DOI: 10.1007/s00431-020-03572-0.

Humberg, Alexander; Fortmann, Ingmar; Siller, Bastian; Kopp, Matthias Volkmar; Herting, Egbert; Göpel, Wolfgang; Härtel, Christoph (2020a): Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. In: *Seminars in immunopathology* 42 (4), S. 451–468. DOI: 10.1007/s00281-020-00803-2.

Humberg, Alexander; Härtel, Christoph; Rausch, Tanja K.; Stichtenoth, Guido; Jung, Philipp; Wieg, Christian et al. (2020b): Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 105 (2), S. 190–195. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316770.

Hurst, John R.; Beckmann, Joanne; Ni, Yanyan; Bolton, Charlotte E.; McEniery, Carmel M.; Cockcroft, John R.; Marlow, Neil (2020): Respiratory and Cardiovascular Outcomes in Survivors of Extremely Preterm Birth at 19 Years. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 202 (3), S. 422–432. DOI: 10.1164/rccm.202001-0016OC.

Ingemarsson, Ingemar (2003): Gender aspects of preterm birth. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 110 Suppl 20, S. 34–38. DOI: 10.1016/s1470-0328(03)00022-3.

Isayama, Tetsuya; Iwami, Hiroko; McDonald, Sarah; Beyene, Joseph (2016): Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA* 316 (6), S. 611–624. DOI: 10.1001/jama.2016.10708.

Ito, Masato; Tamura, Masanori; Namba, Fumihiko (2017): Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. In: *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 59 (8), S. 898–905. DOI: 10.1111/ped.13320.

Jeschke, Elke; Biermann, Alexandra; Günster, Christian; Böhler, Thomas; Heller, Günther; Hummler, Helmut D.; Bühner, Christoph (2016): Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. In: *Frontiers in pediatrics* 4, S. 23. DOI: 10.3389/fped.2016.00023.

Jesus, Lilia C. de; Pappas, Athina; Shankaran, Seetha; Li, Lei; Das, Abhik; Bell, Edward F. et al. (2013): Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. In: *The Journal of pediatrics* 163 (1), 55-60.e1-3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.097.

Jobe, A. H.; Bancalari, E. (2001): Bronchopulmonary dysplasia. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 163 (7), S. 1723–1729. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.

Johnson, Samantha; Fawke, Joe; Hennessy, Enid; Rowell, Vicky; Thomas, Sue; Wolke, Dieter; Marlow, Neil (2009): Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. In: *Pediatrics* 124 (2), e249-57. DOI: 10.1542/peds.2008-3743.

Jones, Huw P.; Karuri, Stella; Cronin, Catherine M. G.; Ohlsson, Arne; Peliowski, Abraham; Synnes, Anne; Lee, Shoo K. (2005): Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants. In: *BMC pediatrics* 5, S. 40. DOI: 10.1186/1471-2431-5-40.

Joseph, Robert M.; O'Shea, Thomas M.; Allred, Elizabeth N.; Heeren, Tim; Hirtz, Deborah; Jara, Hernan et al. (2016): Neurocognitive and Academic Outcomes at Age 10 Years of Extremely Preterm Newborns. In: *Pediatrics* 137 (4). DOI: 10.1542/peds.2015-4343.

Kanmaz, H. Gozde; Erdeve, Omer; Canpolat, F. Emre; Mutlu, Banu; Dilmen, Ugur (2013): Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. In: *Pediatrics* 131 (2), e502-9. DOI: 10.1542/peds.2012-0603.

Kent, Alison L.; Wright, Ian M. R.; Abdel-Latif, Mohamed E. (2012): Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. In: *Pediatrics* 129 (1), S. 124–131. DOI: 10.1542/peds.2011-1578.

Klebermass-Schrehof, Katrin; Wald, Martin; Schwindt, Jens; Grill, Agnes; Prusa, Andrea-Romana; Haiden, Nadja et al. (2013): Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. In: *Neonatology* 103 (4), S. 252–258. DOI: 10.1159/000346521.

Klein, Sabra L.; Flanagan, Katie L. (2016): Sex differences in immune responses. In: *Nature reviews. Immunology* 16 (10), S. 626–638. DOI: 10.1038/nri.2016.90.

Ko, Hyun Sun; Wie, Jeong Ha; Choi, Sae Kyung; Park, In Yang; Park, Yong-Gyu; Shin, Jong Chul (2018): Multiple birth rates of Korea and fetal/neonatal/infant mortality in multiple gestation. In: *PloS one* 13 (8), e0202318. DOI: 10.1371/journal.pone.0202318.

Kotecha, Sarah J.; Edwards, Martin O.; Watkins, W. John; Henderson, A. John; Paranjothy, Shantini; Dunstan, Frank D.; Kotecha, Sailesh (2013): Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. In: *Thorax* 68 (8), S. 760–766. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203079.

Kuiri-Hänninen, Tanja; Sankilampi, Ulla; Dunkel, Leo (2014): Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. In: *Hormone research in paediatrics* 82 (2), S. 73–80. DOI: 10.1159/000362414.

Lanciotti, Lucia; Cofini, Marta; Leonardi, Alberto; Penta, Laura; Esposito, Susanna (2018): Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. In: *Frontiers in endocrinology* 9, S. 410. DOI: 10.3389/fendo.2018.00410.

Laughon, Matthew M.; Langer, John C.; Bose, Carl L.; Smith, P. Brian; Ambalavanan, Namasivayam; Kennedy, Kathleen A. et al. (2011): Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (12), S. 1715–1722. DOI: 10.1164/rccm.201101-0055OC.

Letouzey, Mathilde; Foix-L'Hélias, Laurence; Torchin, Héloïse; Mitha, Ayoub; Morgan, Andrei S.; Zeitlin, Jennifer et al. (2021): Cause of preterm birth and late-onset sepsis in very preterm infants: the EPIPAGE-2 cohort study. In: *Pediatric research*. DOI: 10.1038/s41390-021-01411-y.

Liggins, G. C.; Howie, R. N. (1972): A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. In: *Pediatrics* 50 (4), S. 515–525.

Lingappan, Krithika; Maturu, Paramahamsa; Liang, Yanhong Wei; Jiang, Weiwu; Wang, Lihua; Moorthy, Bhagavatula; Couroucli, Xanthi I. (2018):  $\beta$ -Naphthoflavone treatment attenuates neonatal hyperoxic lung injury in wild type and Cyp1a2-knockout

- mice. In: *Toxicology and applied pharmacology* 339, S. 133–142. DOI: 10.1016/j.taap.2017.11.017.
- Linhart, Y.; Bashiri, A.; Maymon, E.; Shoham-Vardi, I.; Furman, B.; Vardi, H.; Mazor, M. (2000): Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 90 (1), S. 43–49. DOI: 10.1016/s0301-2115(99)00196-7.
- Liu, Li; Oza, Shefali; Hogan, Dan; Chu, Yue; Perin, Jamie; Zhu, Jun et al. (2016): Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. In: *Lancet (London, England)* 388 (10063), S. 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- Marriott, Ian; Bost, Kenneth L.; Huet-Hudson, Yvette M. (2006): Sexual dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: a possible mechanism for gender-based differences in endotoxic shock susceptibility. In: *Journal of reproductive immunology* 71 (1), S. 12–27. DOI: 10.1016/j.jri.2006.01.004.
- Mehler, Katrin; Broer, Alexander; Roll, Claudia; Göpel, Wolfgang; Wieg, Christian; Jahn, Peter et al. (2021): Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 110 (3), S. 818–825. DOI: 10.1111/apa.15565.
- Ment, L. R.; Oh, W.; Ehrenkranz, R. A.; Philip, A. G.; Vohr, B.; Allan, W. et al. (1994): Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. In: *Pediatrics* 93 (4), S. 543–550.
- Ment, Laura R.; Vohr, Betty R.; Makuch, Robert W.; Westerveld, Michael; Katz, Karol H.; Schneider, Karen C. et al. (2004): Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. In: *The Journal of pediatrics* 145 (6), S. 832–834. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.07.035.
- Mohamed, Mohamed A.; Aly, Hany (2010): Male gender is associated with intraventricular hemorrhage. In: *Pediatrics* 125 (2), e333-9. DOI: 10.1542/peds.2008-3369.
- Myrhaug, Hilde Tinderholt; Brurberg, Kjetil Gundro; Hov, Laila; Markestad, Trond (2019): Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. In: *Pediatrics* 143 (2). DOI: 10.1542/peds.2018-0933.
- Neu, Josef; Walker, W. Allan (2011): Necrotizing enterocolitis. In: *The New England journal of medicine* 364 (3), S. 255–264. DOI: 10.1056/NEJMra1005408.
- Nielsen, H. C. (1985): Androgen receptors influence the production of pulmonary surfactant in the testicular feminization mouse fetus. In: *The Journal of clinical investigation* 76 (1), S. 177–181. DOI: 10.1172/JCI111943.
- Nold, Marcel F.; Mangan, Niamh E.; Rudloff, Ina; Cho, Steven X.; Shariatian, Nikeh; Samarasinghe, Thilini D. et al. (2013): Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (35), S. 14384–14389. DOI: 10.1073/pnas.1306859110.
- Northway, W. H.; Rosan, R. C.; Porter, D. Y. (1967): Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. In: *The New England journal of medicine* 276 (7), S. 357–368. DOI: 10.1056/NEJM196702162760701.

- O'Driscoll, David N.; McGovern, Matthew; Greene, Catherine M.; Molloy, Eleanor J. (2018): Gender disparities in preterm neonatal outcomes. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. DOI: 10.1111/apa.14390.
- Offner, P. J.; Moore, E. E.; Biffl, W. L. (1999): Male gender is a risk factor for major infections after surgery. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 134 (9), 935-8; discussion 938-40. DOI: 10.1001/archsurg.134.9.935.
- Patel, Ravi M.; Kandefer, Sarah; Walsh, Michele C.; Bell, Edward F.; Carlo, Waldemar A.; Lupton, Abbot R. et al. (2015): Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. In: *The New England journal of medicine* 372 (4), S. 331–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1403489.
- Peacock, Janet L.; Marston, Louise; Marlow, Neil; Calvert, Sandra A.; Greenough, Anne (2012): Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. In: *Pediatric research* 71 (3), S. 305–310. DOI: 10.1038/pr.2011.50.
- Perelman, R. H.; Palta, M.; Kirby, R.; Farrell, P. M. (1986): Discordance between male and female deaths due to the respiratory distress syndrome. In: *Pediatrics* 78 (2), S. 238–244.
- Perlman, J. M.; McMenamin, J. B.; Volpe, J. J. (1983): Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. In: *The New England journal of medicine* 309 (4), S. 204–209. DOI: 10.1056/NEJM198307283090402.
- Ray, Joel G.; Park, Alison L.; Fell, Deshayne B. (2017): Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. In: *Pediatrics* 140 (6). DOI: 10.1542/peds.2017-1881.
- Roberts, Devender; Brown, Julie; Medley, Nancy; Dalziel, Stuart R. (2017): Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
- Santhakumaran, Shalini; Statnikov, Yevgeniy; Gray, Daniel; Battersby, Cheryl; Ashby, Deborah; Modi, Neena (2018): Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008-2014: time trends and regional variation. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 103 (3), F208-F215. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312748.
- Schindler, Tim; Koller-Smith, Louise; Lui, Kei; Bajuk, Barbara; Bolisetty, Srinivas (2017): Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. In: *BMC pediatrics* 17 (1), S. 59. DOI: 10.1186/s12887-017-0810-3.
- Schmidt, Barbara; Roberts, Robin S.; Davis, Peter; Doyle, Lex W.; Barrington, Keith J.; Ohlsson, Arne et al. (2006): Caffeine therapy for apnea of prematurity. In: *The New England journal of medicine* 354 (20), S. 2112–2121. DOI: 10.1056/NEJMoa054065.
- Schrag, Stephanie J.; Farley, Monica M.; Petit, Susan; Reingold, Arthur; Weston, Emily J.; Pondo, Tracy et al. (2016): Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. In: *Pediatrics* 138 (6). DOI: 10.1542/peds.2016-2013.
- Schröder, A.; Muensterer, O. J.; Oetzmann von Sochaczewski, C. (2020): Jungen sterben häufiger an nekrotisierender Enterokolitis. In: *Monatsschr Kinderheilkd*. DOI: 10.1007/s00112-020-00877-0.

- Schröder, J.; Kahlke, V.; Staubach, K. H.; Zabel, P.; Stüber, F. (1998): Gender differences in human sepsis. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 133 (11), S. 1200–1205. DOI: 10.1001/archsurg.133.11.1200.
- Shim, So-Yeon; Cho, Su Jin; Kong, Kyoung Ae; Park, Eun Ae (2017): Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. In: *Scientific reports* 7 (1), S. 6161. DOI: 10.1038/s41598-017-06490-8.
- Simonsen, Kari A.; Anderson-Berry, Ann L.; Delair, Shirley F.; Davies, H. Dele (2014): Early-onset neonatal sepsis. In: *Clinical microbiology reviews* 27 (1), S. 21–47. DOI: 10.1128/CMR.00031-13.
- Skloot, Gwen S.; Edwards, Nicole T.; Enright, Paul L. (2010): Four-year calibration stability of the EasyOne portable spirometer. In: *Respiratory care* 55 (7), S. 873–877.
- Soll, R. F. (2000): Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD001149. DOI: 10.1002/14651858.CD001149.
- Speyer, Cecilia L.; Rancilio, Nicholas J.; McClintock, Shannon D.; Crawford, Jeffrey D.; Gao, Hongwei; Sarma, J. Vidya; Ward, Peter A. (2005): Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice. In: *American journal of physiology. Cell physiology* 288 (4), C881-90. DOI: 10.1152/ajpcell.00467.2004.
- Stevens, T. P.; Harrington, E. W.; Blennow, M.; Soll, R. F. (2007): Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
- Stevenson, D. K.; Verter, J.; Fanaroff, A. A.; Oh, W.; Ehrenkranz, R. A.; Shankaran, S. et al. (2000): Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 83 (3), F182-5. DOI: 10.1136/fn.83.3.f182.
- Stocks, J.; Henschen, M.; Hoo, A. F.; Costeloe, K.; Dezateux, C. (1997): Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 156 (6), S. 1855–1862. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.9607056.
- Stocks, Janet; Hislop, Alison; Sonnappa, Samatha (2013): Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 1 (9), S. 728–742. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70118-8.
- Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie; Fanaroff, Avroy A.; Wright, Linda L.; Carlo, Waldemar A.; Ehrenkranz, Richard A. et al. (2002): Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. In: *Pediatrics* 110 (2 Pt 1), S. 285–291. DOI: 10.1542/peds.110.2.285.
- Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Bell, Edward F.; Shankaran, Seetha; Laptook, Abbot R.; Walsh, Michele C. et al. (2010): Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. In: *Pediatrics* 126 (3), S. 443–456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959.
- Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Bell, Edward F.; Walsh, Michele C.; Carlo, Waldemar A.; Shankaran, Seetha et al. (2015): Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. In: *JAMA* 314 (10), S. 1039–1051. DOI: 10.1001/jama.2015.10244.

- Stoll, Barbara J.; Hansen, Nellie I.; Sánchez, Pablo J.; Faix, Roger G.; Poindexter, Brenda B.; van Meurs, Krisa P. et al. (2011): Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. In: *Pediatrics* 127 (5), S. 817–826. DOI: 10.1542/peds.2010-2217.
- Stoll, Barbara J.; Puopolo, Karen M.; Hansen, Nellie I.; Sánchez, Pablo J.; Bell, Edward F.; Carlo, Waldemar A. et al. (2020): Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. In: *JAMA pediatrics* 174 (7), e200593. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.
- Thébaud, Bernard; Goss, Kara N.; Laughon, Matthew; Whitsett, Jeffrey A.; Abman, Steven H.; Steinhorn, Robin H. et al. (2019): Bronchopulmonary dysplasia. In: *Nature reviews. Disease primers* 5 (1), S. 78. DOI: 10.1038/s41572-019-0127-7.
- Tondreau, Maxime Y.; Boucher, Eric; Simard, Marc; Tremblay, Yves; Bilodeau, Jean-François (2012): Sex-specific perinatal expression of glutathione peroxidases during mouse lung development. In: *Molecular and cellular endocrinology* 355 (1), S. 87–95. DOI: 10.1016/j.mce.2012.01.022.
- Townsel, Courtney Denise; Emmer, Sawyer F.; Campbell, Winston A.; Hussain, Naveed (2017): Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. In: *Frontiers in pediatrics* 5, S. 6. DOI: 10.3389/fped.2017.00006.
- Tsai, Ming-Horng; Hsu, Jen-Fu; Chu, Shih-Ming; Lien, Reyin; Huang, Hsuan-Rong; Chiang, Ming-Chou et al. (2014): Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. In: *The Pediatric infectious disease journal* 33 (1), e7-e13. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182a72ee0.
- Tyson, J. E.; Wright, L. L.; Oh, W.; Kennedy, K. A.; Mele, L.; Ehrenkranz, R. A. et al. (1999): Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. In: *The New England journal of medicine* 340 (25), S. 1962–1968. DOI: 10.1056/NEJM199906243402505.
- Tyson, Jon E.; Parikh, Nehal A.; Langer, John; Green, Charles; Higgins, Rosemary D. (2008): Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. In: *The New England journal of medicine* 358 (16), S. 1672–1681. DOI: 10.1056/NEJMoa073059.
- Vento, Máximo; Aguar, Marta; Escobar, Javier; Arduini, Alessandro; Escrig, Raquel; Brugada, María et al. (2009): Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: influence of gender and timing. In: *Antioxidants & redox signaling* 11 (12), S. 2945–2955. DOI: 10.1089/ars.2009.2671.
- Voigt, M.; Fusch, C.; Olbertz, D.; Hartmann, K.; Rochow, N.; Renken, C.; Schneider, K. (2006): Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66 (10), S. 956–970. DOI: 10.1055/s-2006-924458.
- Vollsæter, Maria; Skromme, Kaia; Satrell, Emma; Clemm, Hege; Røksund, Ola; Øymar, Knut et al. (2015): Children Born Preterm at the Turn of the Millennium Had Better Lung Function Than Children Born Similarly Preterm in the Early 1990s. In: *PloS one* 10 (12), e0144243. DOI: 10.1371/journal.pone.0144243.
- Vrijlandt, Elianne J. L. E.; Gerritsen, Jorrit; Boezen, H. Marika; Duiverman, Eric J. (2005): Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. In: *Respiratory research* 6, S. 117. DOI: 10.1186/1465-9921-6-117.

Vu, Huy Duc; Dickinson, Corrine; Kandasamy, Yogavijayan (2018): Sex Difference in Mortality for Premature and Low Birth Weight Neonates: A Systematic Review. In: *American journal of perinatology* 35 (8), S. 707–715. DOI: 10.1055/s-0037-1608876.

XVII. Observations on some causes of the excess of the mortality of males above that of females. By Joseph Clarke, M. D. Physician to the Lying-in Hospital at Dublin. Communicated by the Rev. Richard Price, D. D. F. R. S. in a letter to Charles Blagden, M. D. Sec. R. S (1786). In: *Phil. Trans. R. Soc.* 76, S. 349–362.

Zapletal, A.; Chalupová, J. (2003): Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). In: *Pediatric pulmonology* 35 (3), S. 200–207. DOI: 10.1002/ppul.10265.

Zhu, Zhicheng; Yuan, Lin; Wang, Jin; Li, Qiuping; Yang, Chuanzhong; Gao, Xirong et al. (2021): Mortality and Morbidity of Infants Born Extremely Preterm at Tertiary Medical Centers in China From 2010 to 2019. In: *JAMA network open* 4 (5), e219382. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9382.

## 7. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei mehreren Menschen bedanken, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit gelingen konnte.

Mein größter Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel, der mir diese Arbeit überlassen und ermöglicht hat. Nicht nur beim Schreiben der Dissertation, auch bei der Arbeit mit den Frühgeborenen war und ist er mir ein großartiger Mentor. Durch seine durchdachte und stets ruhige Art habe ich sowohl in der Theorie als auch in der Praxis sehr viel für mein weiteres Leben gelernt.

Dem gesamten Team des GNN möchte ich einen großen Dank aussprechen. Die gemeinsamen Autofahrten, die Nachuntersuchungen in den verschiedenen Städten und die gemeinsame Zeit nach der Arbeit werden mir in bester Erinnerung bleiben. Es war mir eine große Freude, mit so freundlichen und motivierten Menschen zusammengearbeitet und einen Teil meines Lebens verbracht zu haben.

Meiner Frau Magdalena danke ich für ihre unglaubliche Energie und Unterstützung, die sie mir während des Schreibens und auch abseits davon entgegenbringt. Daneben bin ich meinen Eltern dankbar für Alles, was sie mir in meinem Leben ermöglicht haben. Meinem Bruder und seiner Familie danke ich für die moralische und familiäre Unterstützung. Meinem Freund Jann möchte ich für seinen immer verlässlichen Beistand und seine aufmunternde Art danken.

Widmen möchte ich diese Arbeit den Frühgeborenen und deren Familien weltweit. Einen kleinen Teil konnte ich während der GNN Nachuntersuchungen und in der klinischen Praxis im Rahmen meiner Weiterbildung kennenlernen. Ich danke Ihnen für die Ermöglichung dieser und vieler weiterer wissenschaftlichen Arbeiten und verbleibe in der Hoffnung, dass noch viele Verbesserungen im Bereich der Neonatologie erreicht werden.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Bonacker  
Vorname Robert  
Geburtsdatum 22.05.1988  
Geburtsort Lübeck



### Hochschulstudium

10/2008 - 06/2015 Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck  
09/2010 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut  
04/2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: gut  
06/2015 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut  
2009 - 2010 Wissenschaftlicher Hilfsarbeiter in der Anatomie und Physiologie der Universität zu Lübeck  
07/2011 - 03/2012 Wissenschaftlicher Hilfsarbeiter in dem Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck  
09/2011 - 06/2012 Mitarbeiter im Schlaflabor der Psychiatrie des Universitätsklinikum Lübeck  
08/2012 - 06/2013 Erasmus Studium an der Universität von Bergen, Norwegen

### Praktisches Jahr

05/2014 - 09/2014 Chirurgie Haukeland Universitet Sykehus, Bergen  
09/2014 - 12/2014 Pädiatrie im Westküstenklinikum Heide  
01/2015 - 04/2015 Innere Medizin am Universitätsklinikum Lübeck

### Beruflicher Werdegang

08/2007- 05/2008 Zivildienst in der Pädiatrie des Universitätsklinikum Lübeck  
01/2013 - 06/2013 Ambulanter Pflegedienst bei Landås sykepleietjenesten  
und 05/2014 - 08/2014 in Bergen  
seit 12/2015 Assistenzarzt Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Lübeck

### Wissenschaftliche Mitarbeit

11/2018 - 05/2019 Studienarzt des Deutschen Frühgeborenen Netzwerk (GNN), Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck

### Dissertation

Seit 01/2019 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Lübeck, Thema:  
„Geschlechtsspezifische Mortalität und Morbidität sehr kleiner Frühgeborener im German Neonatal Network 2009 – 2020“