

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

Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Marion Rapp
aus Lennestadt

Lübeck 2006

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. U. Thyen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Fenner

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2007
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.02.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | III |
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| | |
| 1 Einleitung | |
| 1.1 Das Frühgeborene – Grenze der Lebensfähigkeit | 1 |
| 1.2 Veränderung von Morbidität und Mortalität über die Zeit | 3 |
| 1.3 Leitlinien zur neonatalen Behandlung extrem unreifer Frühgeborener. | 5 |
| 1.4 Instrumente der Qualitätssicherung | 9 |
| 1.5 Methoden zur Untersuchung der Langzeitentwicklung von Frühgeborenen | 11 |
| 1.6 Fragestellung | 13 |
| | |
| 2 Patienten und Methode | |
| 2.1 Patienten | 14 |
| 2.1.1 Population der extrem frühgeborenen Kinder | 14 |
| 2.1.2 Rekrutierung der Patienten | 14 |
| 2.1.3 Durchführung der Studie | 16 |
| 2.2 Erhobene Messgrößen | 17 |
| 2.3 Entwicklungsdiagnostik | 20 |
| 2.3.1 Entwicklungstest von sechs Monaten bis sechs Jahren | 20 |
| 2.3.2 Vorstudie der Entwicklungsdiagnostik. | 22 |
| 2.3.3 Psychosozialer Hintergrund der Studienpopulation. | 22 |
| 2.4 Auswertung und statistische Analyse | 23 |

| | |
|--|----|
| 3 Ergebnisse | |
| 3.1 Patientenkollektiv | 25 |
| 3.2 Morbidität und Mortalität in der Neonatalzeit | 26 |
| 3.2.1 Neonatale Mortalität | 26 |
| 3.2.2 Neonatale Morbidität | 28 |
| 3.3 Frühkindliche Morbidität und Mortalität | 29 |
| 3.3.1 Mortalität in den ersten Lebensjahren | 29 |
| 3.3.2 Morbidität zum Untersuchungszeitpunkt | 30 |
| 3.4 Einfluss der neonatalen Risikofaktoren | 34 |
| 4 Diskussion | |
| 4.1 Studienstruktur | 36 |
| 4.2 Mortalität und Morbidität in der Neonatalzeit | 36 |
| 4.3 Frühkindliche Morbidität im Untersuchungszeitraum | 39 |
| 4.4 Kritische Einordnung der eigenen Ergebnisse | 42 |
| 4.5 Schlussfolgerungen | 43 |
| 5 Zusammenfassung | 44 |
| 6 Literaturverzeichnis | 45 |
| 7 Anhang | |
| 7.1 Teilnehmende Kliniken und Kooperationspartner in den Zentren . | 55 |
| 7.2 Anschreiben an die Eltern der Studienpopulation | 56 |
| 7.3 Neonataler Datenerfassungsbogen | 57 |
| 7.4 Anamneseerhebung | 58 |
| 7.5 Neurologischer Untersuchungsbogen | 60 |
| 8 Danksagung | 61 |
| 9 Lebenslauf | 62 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abbildung 1: Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter | 27 |
| Abbildung 2: Nachuntersuchungsrate | 30 |
| Abbildung 3: Überleben mit Behinderung bei allen untersuchten Kindern in Abhängigkeit vom Gestationsalter | 31 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1: Primäre Todesursache | 28 |
| Tabelle 2: Neonatale Morbidität | 29 |
| Tabelle 3: Soziodemographische Daten der im Alter von drei bis sechs Jahren nachuntersuchten Studienpopulation | 30 |
| Tabelle 4: Entwicklungsprofil und Ergebnisse der einzelnen Teilbe- reiche des ET 6-6 in Abhängigkeit vom Gestationsalter . . . | 33 |
| Tabelle 5: Variablen für das entwicklungsneurologische Outcome . . . | 35 |
| Tabelle 6: Literaturvergleich – Neonatale Überlebensraten | 37 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| BPD | Bronchopulmonale Dysplasie |
| CP | Zerebralparese |
| ELGA | Extremely Low Gestational Age |
| ET 6-6 | Entwicklungstest für Kinder von 6 Monaten bis 6 Jahren |
| GA | Gestationsalter |
| IVH | Intraventrikuläre Hämorrhagie |
| KI | Konfidenzintervall |
| N | Anzahl |
| NEC | Nekrotisierende Enterokolitis |
| PVL | Periventrikuläre Leukomalazie |
| ROP | Retinopathia praematorum |
| SD | Standardabweichung |
| SSW | Schwangerschaftswoche |

1 Einleitung

1.1 Das Frühgeborene – Grenze der Lebensfähigkeit

Die menschliche Schwangerschaft dauert 280 Tage oder 40 Wochen und wird vom ersten Tag der letzten Menstruationsblutung berechnet. Die Definition des Gestationsalters (GA) gründet auf der International Classification of Disease (ICD-10), wobei die Schwangerschaftswochen (SSW) in vollendeten Wochen angegeben werden. Als Beispiel umfasst die 24. Schwangerschaftswoche den Zeitraum von 24 Wochen und null Tagen bis 24 Wochen und sechs Tagen. Als Frühgeborene werden alle Kinder bezeichnet, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren werden. Kinder mit einem Gestationsalter unterhalb der 28. Schwangerschaftswoche werden als extrem frühgeborene Kinder eingestuft (extremely low gestational age = ELGA) (Obladen 2002).

Während und nach der Geburt kann es bei extrem frühgeborenen Kindern zu akut lebensbedrohlichen Ereignissen wie respiratorische Insuffizienz, Infektion mit septischem Schock oder Hirnblutungen kommen, welche mit ihrer Ausprägung die Mortalität und deren Zeitpunkt maßgeblich mitbestimmen (Costeloe et al. 2000, Shankaran et al. 2002). Eine Ursache der respiratorischen Insuffizienz ist, dass in der Lunge erst ab der 22. Schwangerschaftswoche die Bildung der Alveolarmakrophagen Typ II einsetzt, welche zur Surfactant Produktion befähigt sind. Dieses oberflächenaktivierende Phospholipidgemisch verhindert ein Kollabieren der Lungen und macht den Gasaustausch zwischen kindlicher Lunge und Außenwelt erst möglich (Sadler 1998, Avery 2000). Ebenso sind bei extrem frühgeborenen Kindern die hirnversorgenden Arterien mit ihren Grenzstromgebieten noch sehr vulnerabel und bergen die Gefahr von Ischämien oder Blutungen (Jensen und Schumacher 1987).

Durch diese frühen Komplikationen entstehen im weiteren Verlauf chronische Schäden, die eine erhöhte kindliche Morbidität zur Folge haben (Matthia und

Einleitung

deRegnier 1998, McGrath et al. 2000). Hirnschädigungen wie eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) oder Hirnblutungen (IVH) sind mit kognitiven und motorischen Behinderungen vergesellschaftet (Häusler et al. 2004, Kitchen et al. 1990, Wilson-Costello et al. 1998). Schädigungen am Innenohr oder der Netzhaut im Sinne einer Retinopathia praematorum (ROP) führen zur Einschränkung der Wahrnehmungsfähigkeit bis hin zu Taubheit oder Blindheit (Vohr et al. 2000). Die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) als chronische Lungenerkrankung des extrem frühgeborenen Kindes mit einem Sauerstoffbedarf jenseits der 36. Schwangerschaftswoche (Shennan et al. 1988) und andere chronische Organerkrankungen führen ebenfalls zu Einschränkungen in der kognitiven und motorischen Entwicklung (Kamper et al. 2004, Katz-Salamon et al. 2000).

Sehr frühgeborene Kinder (ELGA) bedürfen unmittelbar nach der Geburt aktiver, lebensunterstützender Maßnahmen, insbesondere der Gabe von Surfactant und Atemhilfen. Angesichts der dennoch hohen Mortalität und Morbidität stellt sich für behandelnde Ärzte die Frage nach Begrenzung der ärztlichen Maßnahmen.

In aktuellen internationalen Studien gibt es große Unterschiede in den Überlebensraten extrem frühgeborener Kinder an der Grenze der Lebensfähigkeit (Doyle et al. 1999, El-Metwally et al. 2000, Wood et al. 2000). Hierbei zeigt sich im Vergleich der Studien, dass eine Entscheidungsfindung über die Einleitung intensivmedizinischer Maßnahmen beim Kind im Hinblick auf das Gestationsalter und nicht allein nach seinem Geburtsgewicht erfolgen muss. Durch die Kombination der Berechnung der Schwangerschaftsdauer mit Hilfe des ersten Tages der letzten Menstruationsblutung und einer Ultraschalluntersuchung des Feten bei Aufnahme der Schwangeren im Krankenhaus lässt sich das Gestationsalter relativ genau bestimmen und korreliert mit der postnatalen klinischen Reifebestimmung nach entsprechenden Reifescorers (Savitz et al. 2002).

Einleitung

Studien über die Mortalität und Morbidität extrem frühgeborener Kinder beschreiben meistens einen Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Überleben (Arnold et al. 1991, Hack & Fanaroff 2000). Es besteht dabei ein Überlebensvorteil für weibliche extrem frühgeborene Kinder (Stevenson et al. 2000) und für Kinder aus afroamerikanischen Familien (Binkin et al. 1988, Draper et al. 1999). Die Morbidität bei extrem frühgeborenen Kindern korreliert allerdings nicht in allen Studien mit dem Gestationsalter (Arnold et al. 1991, Doyle et al. 2001, Wood et al. 2000, Hack & Fanaroff 2000).

1.2 Änderung von Mortalität und Morbidität über die Zeit

Anfang des 20. Jahrhunderts begann die Einführung von nationalen Geburtenregistern und einzelne selbständige neonatologische Abteilungen entstanden, zunächst außerhalb der Geburtskliniken. Zusammen mit der Verbesserung der hygienischen Verhältnisse kam es zu einem deutlichen Absinken der Säuglingssterblichkeit. In der Folge dieser Verbesserungen rückte das Überleben von frühgeborenen Kindern in den Blickwinkel des Interesses (Desmond 1991).

In den frühen achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurden die ersten systematischen Studien über das Überleben von extrem frühgeborenen Kindern veröffentlicht. Es zeigten sich Überlebensraten um 10% in der 24.SSW mit einem Anstieg auf bis zu 70% in der 28.SSW, gleichzeitig sank die frühkindliche Morbidität mit zunehmendem Gestationsalter bei diesen Kindern (Kitchen et al. 1982, Yu et al. 1986).

Durch Fortschritte in der perinatalen Medizin (z.B. räumliche Zusammenlegung von Geburtshilfe und Neonatologie) und in der Neonatologie (z.B. Surfactantsubstitution, modifizierte Beatmungsstrategien oder später das „minimal handling“ des Frühgeborenen) wurde die Prognose hinsichtlich des Überlebens verbessert, sodass die Grenzen für ein aktives Vorgehen der betreuenden Ärzte zur Erhaltung des Lebens des

Einleitung

Frühgeborenen sich zunehmend in frühere Gestationsalter verschob (American Academy of Pediatrics 1995).

Im Vergleich der Kollektive von extrem frühgeborenen Kindern, welche von 1982 bis 1989 oder von 1990 bis 1998 in einem amerikanischen Zentrum geboren wurden, nahm das Überleben von 49% auf 67% zu. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 20 Monaten hatten jedoch die Kinder, welche in den neunziger Jahren geboren worden waren, unabhängig von ihrem Gestationsalter eine höhere Rate an kognitiven und sensorischen Schäden wie Blindheit und Taubheit (Wilson-Costello et al. 2005).

Entgegen der bisherigen Entwicklung der abnehmenden Morbidität mit steigendem Gestationsalter nahmen die Spätschäden in der Gruppe der Kinder < 26. SSW zu: Ein Vergleich zweier englischer Kohorten von Kindern unterhalb der 26. SSW, geboren 1984 bis 1989 und 1990 bis 1994, zeigte einen Anstieg der Überlebensrate von 27% auf 42%, aber auch eine Zunahme der Behinderungsraten einschließlich leichter Behinderungen von 38% auf 68%, wobei die Rate an Zerebralpareesen mit 20% in beiden Kohorten gleich blieb (Emsley et al. 1998). Im Verlauf der neunziger Jahre kam es ebenfalls nicht zu einem Absinken der neonatalen Morbidität, insbesondere nicht des Auftretens schwerer Hirnblutungen. Allerdings war in der länderübergreifenden Studie des Vermont Oxford Netzwerkes auch kein Anstieg nachweisbar (Horbar et al. 2002).

In den Niederlanden wurden zwei regionale Frühgeborenenstudien (The Projekt On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 und The Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996/1997) miteinander verglichen, indem eine definierte Region und eine Geburt unterhalb der 32. beziehungsweise 27. SSW als Auswahlkriterium galten. Zum einen zeigte sich eine Zunahme der Gesamtzahl an extrem frühgeborenen Kindern, wobei die Mortalität deutlich auch in den geringsten Gestationsaltern rückläufig war. Die neonatale Morbidität war allerdings in der zweiten Epoche über alle extrem frühgeborenen Gestationsalter gleich verteilt. In der

Einleitung

Zusammenfassung aller fatalen Ausgänge (Tod und schwere neonatale Erkrankung) gab es keinen Unterschied zwischen dem Gesamtanteil der betroffenen Kinder in beiden Ausgangsstudien (Stoelhorst et al. 2005).

In einer Übersichtsarbeit von Hack und Fanaroff (2000), bestehend aus 25 Originalarbeiten zur Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit vom Gestationsalter aus den neunziger Jahren, zeigte sich ebenfalls keine weitere signifikante Abnahme der frühkindlichen Morbidität, jedoch sind deutliche Schwankungen im Bereich der schwersten Morbidität mit Zerebralparese, Blindheit und geistiger Behinderung zwischen den Studien gegeben. So ist die Rate der Kinder mit Behinderungen in der 23. SSW zwischen 0 und 100%, in der 24. SSW zwischen 20 und 45% und in der 25. SSW zwischen 12 und 35% angegeben (Hack und Fanaroff 2000). Diese Streuung der berichteten Überlebens- und Morbiditätsraten erklärt sich zum Teil aus unterschiedlichen Einschlusskriterien wie Einschluss der Überlebenden aller Geborenen, aller Lebendgeborenen oder aller neonatologisch betreuten Kinder. (Mølholm Hansen et al. 2003, Larroque et al. 2004).

1.3 Leitlinien zur neonatalen Behandlung extrem unreifer Frühgeborener

Aufgrund der hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten beinhaltet die Geburt eines Kindes mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 26 Wochen für die Geburtshelfer, Neonatologen und die Eltern den Konflikt zwischen der Pflicht der Lebenserhaltung einerseits und andererseits dem Auftrag, unverhältnismäßig großes Leid durch die intensivmedizinische Behandlung zu vermeiden. Die Verhältnismäßigkeit der angewandten Methoden mit der Möglichkeit zu heilen und der Lebensverlängerung ohne erkennbare Lebensqualität oder der Verursachung von Leiden muss berücksichtigt werden. Sowohl die Lebenserhaltung um jeden Preis als auch ein sehr restriktiver Einsatz lebensrettender Maßnahmen nur bei höchstmöglich zu

Einleitung

erwartender Lebensqualität des Kindes und seiner Eltern stellen keine vertretbaren Lösungen des Konfliktes dar.

Bei der Entscheidung über die aktive Behandlung eines extrem frühgeborenen Kindes treffen somit die Vorstellungen, Erwartungen und Wünsche der betroffenen Berufsgruppen und der Eltern häufig aufeinander (Streiner et al. 2001). Um diese Konflikte zum Wohle des Kindes zu reduzieren, wurden neben der Beachtung einer ausführlichen Aufklärung der Eltern, im Sinne eines „informed consent“, von den Fachgesellschaften verschiedener Nationen allgemeine Leitlinien entwickelt (Pinkerton et al. 1997). Diese Leitlinien sollen nicht als starre Vorgaben verstanden werden, sondern müssen die individuellen Begebenheiten im Kreißaal berücksichtigen. So zeigt sich gerade in den unterschiedlichen Überlebensraten je nach Geschlecht und nach ethnischen Ursprung, sowie den speziellen Problemen höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften, dass nicht alle Einzelfälle in den Leitlinien berücksichtigt werden können (Carter und Stahlman 2001). Daher ist eine individuelle Beratung und Beteiligung der Eltern im Entscheidungsprozess erforderlich.

Die Empfehlungen der nationalen Fachgesellschaften unterscheiden sich jedoch stark voneinander, nicht nur im Hinblick auf die mutmaßliche Grenze der Lebensfähigkeit, sondern auch im länder- und kulturspezifischen Verständnis von Recht auf Leben und/ oder Lebensqualität (Nicolopoulos 1998).

So gibt die Amerikanische Akademie für Kinderheilkunde nicht vor, ab wann eine aktive Behandlung gerechtfertigt ist, sondern in welchen Einzelfällen eine intensivmedizinische Betreuung nicht durchgeführt werden muss und die Entscheidung den Eltern und Ärzten obliegt. Diese Einzelfälle werden bei Kindern unterhalb der 23. Schwangerschaftswoche oder bei einem Geburtsgewicht von unter 400g gesehen, wobei im amerikanischen Rechtssystem diese Grenze bei divergierenden Ansichten von Eltern und

Einleitung

Ärzten für beide Seiten nicht als verbindlich angesehen wird (American Academy of Pediatrics 2002).

Da in der Rechtssprechung Italiens das Recht auf Leben auch bei nur minimaler Chance auf ein selbstbestimmtes Sein als eines der höchsten Güter angesehen wird, empfiehlt die italienische Arbeitsgruppe bereits ab der 23. vollendeten Schwangerschaftswoche bei jedem lebend geborenen Kind eine intensivmedizinische Versorgung vorzunehmen, wobei jedoch eine regelmäßige Überprüfung dieser Entscheidung erfolgen sollte, um eine Leidensverlängerung bei fehlender Lebensfähigkeit zu vermeiden (Verlato et al. 2004).

Die kanadische perinatologische Kommission weist dagegen in ihrer Stellungnahme explizit auf die Beachtung der zentrumsspezifischen neonatologischen Daten und auf den ausdrücklichen Elternwillen hin. Hier wird allgemein von einer Behandlung unterhalb der 23. Schwangerschaftswoche abgeraten. Auch wird die aktive Reanimation von Kindern der 23. und 24. Schwangerschaftswoche nicht generell empfohlen, wobei insbesondere ein stets anwesender Neonatologe die aktuelle Situation des Kindes einschätzen soll, um darauf die erforderlichen Entscheidungen zusammen mit den Eltern aufzubauen. Kindern aus höheren Gestationsaltern wird allgemein eine qualitativ bessere Überlebenschance eingeräumt, jedoch soll die empfohlene aktive Behandlung der Kinder immer im Einvernehmen mit den Eltern erfolgen (Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society 1994).

Innerhalb des deutschsprachigen Raumes gibt es große Unterschiede in der Behandlung dieses Patientenkollektivs in Abhängigkeit von dem Gestationsalter und dem Umgang mit dem jeweiligen Elternwunsch. So lautet die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, ein aktives Vorgehen bei Kindern ab der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche auch ohne das Einverständnis der Eltern zu beginnen und verweist darauf, dass selbst vor der 24.

Einleitung

Schwangerschaftswoche im Einvernehmen mit den Eltern eine aktive Behandlung gerechtfertigt sein könne. In der Praxis besteht derzeit jedoch aus Furcht vor einer hohen Rate an schweren langfristig bedeutsamen gesundheitlichen Schäden noch große Zurückhaltung, die Empfehlungen ab der vollendeten 24. SSW und nicht erst ab der 25. SSW konsequent umzusetzen. Einerseits besteht die Sorge, Frühgeborenen und deren Familien aufgrund der Fehleinschätzung der Prognose durch maximale intensivmedizinischen Maßnahmen unnötiges Leid zuzufügen, andererseits sollte Frühgeborenen mit einer realistischen Überlebenschance eine Therapie nicht vorenthalten werden.

Die Schweizer Gesellschaft für Neonatologie empfiehlt dagegen, dass aufgrund der häufigen schweren bleibenden Behinderungen dieser extrem frühgeborenen Kinder eine aktive Behandlung im Kreißaal erst mit der vollendeten 26. Schwangerschaftswoche begonnen werden sollte.

Aufgrund der aufgeführten Differenzen im deutschsprachigen Raum erarbeitete die Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde eine eigene Leitlinie. In ihr wird betont, dass Eltern über alle Behandlungsmaßnahmen aufgeklärt werden müssen, jedoch die letztendliche Entscheidung, ob eine aktive Behandlung des Kindes erfolgen soll oder nicht, aus ethischen Gründen auf keinen Fall eine alleinige Entscheidung der Eltern sein darf. Zusammenfassend wird in Österreich eine nicht-palliative Behandlung unterhalb der 24. SSW abgelehnt. Nur bei sehr guter postnataler Vitalität in der 22. und 23. SSW dürfen intensivtherapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Dagegen sollte in der 24. und 25. SSW immer eine aktive Behandlung stattfinden, auf welche nur bei extrem eingeschränkter Vitalität verzichtet werden darf.

Einleitung

1.4 Instrumente der Qualitätssicherung

Während Daten über die perinatale Sterblichkeit in Deutschland systematisch erfasst und über die perinatale und neonatale Datenerhebung der Bundesländer den behandelnden Ärzten zugänglich gemacht werden, existiert zur Erfassung der Langzeitmorbidity sehr unreifer Frühgeborener kein einheitliches Nachsorgeprogramm.

Der Vergleich mit Daten zum Outcome frühgeborener Kinder aus anderen Ländern ist notwendig, um die Qualität der eigenen Versorgung zu überprüfen. Bei der Beurteilung der verschiedenen Überlebensraten und Spätfolgen innerhalb eines Studienkollektivs ist eine differenzierte Betrachtung der Versorgungsstruktur (Chan et al. 2001, Lee et al. 2000, Lorenz et al. 2001) und der zugrundeliegenden Population (Binkin et al. 1988, Draper et al. 1999) notwendig, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu optimieren (Nicolopoulos 1998).

Bei der Versorgungsstruktur unterscheidet man zwischen zentral und dezentral organisierten Gesundheitssystemen. In zentralisierten Strukturen ist eine hochspezialisierte neonatologische Abteilung für eine möglichst große Region mit hoher Patientenzahl zuständig, dabei werden zum Teil mehrstündige Anfahrtswege akzeptiert. In eher dezentral organisierten Ländern findet eine wohnortnahe Versorgung auch in Spezialgebieten wie der Neonatologie statt. Daraus folgernd sind dementsprechende Abteilungen kleiner und weisen eine geringere Fallzahl an extrem frühgeborenen Kindern auf. Dieses Versorgungssystem entspricht den Verhältnissen in Schleswig-Holstein.

Epidemiologische Studien aus Ländern mit einem anderen Gesundheitssystem (Lorenz et al. 2001, Bohin et al. 1999) oder Fallserien aus großen internationalen Kinderkliniken (Jacobs et al. 2000, Sann et al. 2001) lassen sich also nicht direkt auf die Verhältnisse in einem Bundesland

Einleitung

wie Schleswig-Holstein mit hauptsächlich dezentralem Versorgungssystem übertragen.

Regionale oder nationale Nachuntersuchungsdaten extrem frühgeborener Kinder existieren für Deutschland aus den letzten Jahre nicht. Aus der Bayerischen Entwicklungsstudie liegen zwar Daten über die Langzeitfolgen bei sehr unreifen Frühgeborenen vor, jedoch wurden die Kinder dieser Kohorte in der Zeit vor der Einführung von Surfactant und anderen Neuentwicklungen in der Neonatalmedizin geboren (Wolke et al. 2001). Das Fehlen gesicherter Ergebnisse erschwert deshalb die Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsstandards für Deutschland.

Als Beispiel für die Qualitätssteigerung durch Nachuntersuchungsstudien dient eine kalifornische Kinderklinik, in der die Überprüfung der eigenen Ergebnisse zur Änderung der klinikinternen Leitlinien führte. Bisher waren alle dort geborenen Kinder in oder oberhalb der 22. Schwangerschaftswoche oder mit einem Geburtsgewicht von über 450g primär im Kreißsaal reanimiert worden, unabhängig von ihrem postnatalen Zustand. 22 der 104 betreuten Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 600g überlebten, 76% allerdings mit schwersten Behinderungen. Aus diesem Grunde wurden die klinikinternen Behandlungsstandards dahingehend geändert, dass nur noch Kinder mit einem Geburtsgewicht über 500g oder oberhalb der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche routinemäßig einer aktiven Behandlung im Kreißsaal zugeführt wurden (Sweet et al. 2003).

Einleitung

1.5 Methoden zur Untersuchung der Langzeitentwicklung von Frühgeborenen

Studien über die Langzeitentwicklung von extrem frühgeborenen Kindern gliedern sich zum einen in die Erfassung von neonataler Mortalität und neonatalen Parametern eines ausgewählten Untersuchungskollektivs, zum anderen in die entwicklungsneurologische Nachuntersuchung der Kinder in einem vorher festgelegten Altersspektrum.

Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Definitionen von Morbidität oder Behinderung und dem Einsatz verschiedener Testverfahren zur Messung der Entwicklung von Kindern sind diese Nachuntersuchungen nur bedingt vergleichbar (Kiely and Paneth 1981). Üblicherweise werden übergreifend motorische, kognitive und kommunikative Fähigkeiten sowie Gehör und Sehfähigkeit beurteilt. Um die Vergleichbarkeit und damit die Ergebnisqualität zu erhöhen, erfolgt oft eine Einteilung in „normal“, „leichte Behinderung“ und „schwere Behinderung“ mit Zerebralparese, Entwicklungsverzögerung > 2 Standardabweichungen (SD) unter der Altersnorm, Taubheit und Blindheit oder in „Überleben mit“ oder „ohne schwere Behinderung“.

Taubheit und Blindheit spielen bei maximal 5% der Kinder eine Rolle, so dass unter den Kindern mit schwerer Behinderung überwiegend solche mit schweren mentalen und motorischen Behinderungen zusammengefasst werden (Marlow 2004).

An den motorischen Behinderungen hat die infantile Zerebralparese den größten Anteil (Marlow 2004). Diese kann jedoch nur durch die Überprüfung der Erkrankungskriterien festgestellt werden, so dass zur Beurteilung der Langzeitentwicklung von extrem frühgeborenen Kindern in Nachuntersuchungsstudien stets eine klinisch neurologische Untersuchung eines jeden Kindes erforderlich ist (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe 2000).

Einleitung

Um die Entwicklung der extrem frühgeborenen Kinder vergleichbar messen zu können und die subjektive Einschätzung des Untersuchenden zu minimieren, ist die Verwendung von standardisierten Testverfahren erforderlich. Man unterscheidet bei den Untersuchungsinstrumenten allgemeine Screeningverfahren von spezialisierten Testbatterien mit eng umschriebener Fragestellung (Rauchfleisch 2001). Screeningverfahren nutzen das Konzept der Grenzsteine der Entwicklung, indem den Kindern altersentsprechende Aufgaben präsentiert werden, die als Minimalanforderung bei einem altersentsprechenden Entwicklungsstand zu lösen sind. Screeningverfahren dienen der frühzeitigen Erfassung von Risikokindern, die dann einer gezielten weiteren Diagnostik oder Therapie zugeführt werden können. Im Rahmen von Nachuntersuchungen größerer Kohorten reichen zur Festlegung, ob eine Behinderung vorliegt oder nicht, Screeningverfahren aus. Soll jedoch eine gezielte Diagnostik jedes einzelnen Kindes erfolgen, sollte auf spezialisierte Motorik-, Intelligenz- oder Verhaltenstests zurückgegriffen werden.

Neben den prä- und postnatalen Problemen frühgeborener Kinder hat ihr soziales Umfeld einen Einfluss auf die körperliche und geistige Entwicklung (Gross et al. 2001). Jedoch ist die Einflussstärke der sozialen Faktoren auf die Entwicklung bei biologischen Hochrisikokollektiven wie extrem frühgeborenen Kindern noch unklar. Kinder aus schwierigen familiären Kontexten sind nicht zwangsläufig in ihrer Entwicklung gehemmt. Somit scheint die Interaktion der biologischen und sozialen Faktoren eine Rolle zu spielen, d.h. die Balance von Risikofaktoren und protektiven sozialen oder biologischen Faktoren. In neueren Nachuntersuchungsstudien werden deshalb auch die soziodemographischen Parameter des Untersuchungskollektivs erhoben. Wenn diese auch meist nicht reichen, um die Einflussgröße sozialer Faktoren zu quantifizieren, erhöhen sie doch die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen (Lester et al. 2000).

Einleitung

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die neonatale Mortalität und die Morbidität extrem frühgeborener Kinder in einer regionalen Population mit dezentralem Versorgungssystem darzustellen und aufzuzeigen, ob die kurz- und langfristige Morbidität und Mortalität der unreifsten Kinder (23. und 24. SSW) im Vergleich mit den etwas reiferen Kindern (25. und 26. SSW) in dieser Population extrem frühgeborener Kinder erhöht sind.

2 Patienten und Methode

2.1 Patienten

2.1.1 Population der extrem frühgeborenen Kinder

Die Studie umfasste alle extrem frühgeborenen Kinder bis zur 27. vollendeten Schwangerschaftswoche (<27+0 SSW), welche zwischen dem 01. Januar 1997 und dem 31. Dezember 1999 in Schleswig-Holstein lebend geboren und in einer neonatologischen Abteilung desselben Bundeslandes aufgenommen wurden.

Das Kriterium für das Ausscheiden eines Kindes aus der Studie war ein unklares Gestationsalter mit widersprüchlichen Angaben zwischen anamnestischem Gestationsalter, klinischer Reife und Gewicht des Kindes.

Die Nachuntersuchung der überlebenden Frühgeborenen fand im korrigierten Alter zwischen drei und sechs Jahren statt. Bei dem Begriff „korrigiertes Alter“ handelt es sich bei frühgeborenen Kindern um die Subtraktion der Zeit von der Geburt bis zum errechneten Geburtstermin von dem chronologischen Alter (Geburtsdatum). Also die Korrektur des Alters um 3 ½ bis 4 Monate in dieser Studienpopulation.

2.1.2 Rekrutierung der Patienten

Zunächst erfolgte über die Neonatalerhebung der Ärztekammer Schleswig-Holstein die Identifizierung aller neonatologischen Abteilungen, welche in den Jahren 1997 bis 1999 extrem frühgeborene Kinder unter der 27. SSW betreuten. Da es sich um freiwillige Meldungen der Kliniken an die Ärztekammer mit unklarer Erfassungsgenauigkeit aller potentiellen Fälle handelt, wurden zusätzlich alle Aufnahmebücher der beteiligten Abteilungen vollständig gesichtet, um die Studienpopulation zu identifizieren.

Patienten und Methode

Im Anschluss an diese zweistufige Suchstrategie kam es zu einem Abgleich zwischen den anonymisierten Daten der Neonatalerhebung mit Hilfe der eindeutigen Identifizierungsnummern der Kinder und den Datensätzen der Aufnahmebücher, um die Genauigkeit der Neonatalerhebung (Präzisions- und Recallrate) darzustellen und die Vollständigkeit der Studienpopulation zu erhöhen¹.

Der Studienleitung in Lübeck war eine direkte Kontaktaufnahme mit den Eltern verstorbener und überlebender Kinder aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht gestattet, so dass es über die jeweilige versorgende neonatologische Abteilung zur Kontaktaufnahme mit den Eltern kam. Lag bei verstorbenen Kindern bereits eine Einwilligung zur Akteneinsicht vor, wurden diese Eltern nicht erneut kontaktiert.

Die Adressen der identifizierten Kinder wurden zunächst in den jeweiligen Kliniken anhand der Patientenakten und der krankenhausinternen Datenerfassung aktualisiert. Danach kontaktierten die behandelnden Ärzte der Kinderkliniken schriftlich die Eltern der Kinder und informierten sie über die Studie. Die Eltern wurden um ihr Einverständnis für die Weitergabe medizinischer Daten aus den Krankenakten an die Studienleitung sowie die Vorstellung des Kindes zu einer Nachuntersuchung und Entwicklungsdiagnostik gebeten. Ein Musterbeispiel dieses Anschreibens an die Eltern ist im Anhang 7.2 aufgeführt.

Waren die betroffenen Eltern postalisch unbekannt verzogen, erfolgte bis zu viermal eine Adressaktualisierung über die Einwohnermeldeämter und die zuletzt behandelnden ambulanten Kinderärzte.

Nach Erhalt des Einverständnisses wurden die Daten an die Studienleitung in Lübeck weitergeleitet, von wo mit den Eltern telephonisch Kontakt

¹ Bei der Suche in Datenbanken handelt es sich bei der Präzision (Genauigkeit) um die Anzahl der gefundenen relevanten Datensätze geteilt durch alle gefundenen Datensätze, bei dem Recall (Vollständigkeit) um die gefundenen relevanten Datensätze geteilt durch alle gespeicherten relevanten Datensätze.

Patienten und Methode

aufgenommen wurde, um einen Untersuchungstermin und -ort zu vereinbaren. Erschienen die Eltern an mehr als drei Terminen nicht oder beantworteten sie zugesandte Fragebögen nicht, wurden die Kinder als ‚lost to follow up‘ gewertet.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck hatte am 17.01.2002 ein positives Votum zur Durchführung der obigen Studie erteilt.

2.1.3 Durchführung der Studie

Die überlebenden Kinder befanden sich während des Untersuchungszeitraumes vom 1. Oktober 2002 bis zum 30. April 2003 in einem korrigierten Alter zwischen drei und sechs Jahren. Die Untersuchungen wurden von Frau Rapp als Doktorandin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Sie fanden je nach Elternwunsch in der betreuenden Klinik oder im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck statt. Um eine Ergebnisverzerrung (information bias) durch die Untersuchende auszuschließen, erfolgte die Nachuntersuchung der Kinder ohne Kenntnis des neonatologischen Verlaufs.

Die Nachuntersuchung beinhaltete eine standardisierte somatische und psychosoziale Anamnese, eine neurologische Untersuchung und die Durchführung des Entwicklungstests ET 6-6 für Kinder zwischen sechs Monaten und sechs Jahren zur Bestimmung des Entwicklungsalters und möglicher Funktionsstörungen.

Die Kinder kamen mit ihren Eltern oder einer anderen Bezugsperson zum vereinbarten Untersuchungsort. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Eltern und die Kinder noch einmal über den Untersuchungsablauf aufgeklärt. Bei der neurologischen Untersuchung blieben die Eltern im Untersuchungsraum, wohingegen die anschließende Entwicklungsdiagnostik mit dem ET 6-6 nach Möglichkeit ohne die Eltern durchgeführt wurde. Die

Patienten und Methode

Testung selbst konnte jederzeit von den Kindern zur Erholung, zur Nahrungsaufnahme und zum Toilettenbesuch unterbrochen werden.

Mehrlinge erhielten einen gemeinsamen Untersuchungstermin, wobei sie aber einzeln nacheinander untersucht und getestet wurden. Erschien nur ein Elternteil mit zur Testung, wurden zunächst beide oder alle Kinder gemeinsam in Anwesenheit des Elternteils neurologisch untersucht. Dann wurde mit einem Kind die Testung begonnen, während das oder die Geschwisterkinder mit dem begleitenden Elternteil im Spielbereich der Kliniken warteten.

Alle Eltern der untersuchten Kinder erhielten im Anschluss an die Untersuchung innerhalb von drei Wochen einen schriftlichen Bericht über die Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik ihres Kindes.

Die retrospektive Datenerhebung der Neonatalzeit mit Mortalitäts- und Morbiditätszahlen erfolgte durch Frau Rapp in den betroffenen Kliniken durch Einsehen in die Patientenakten und die Entlassungsbriefe, nachdem die Untersuchungen am Kind durchgeführt und ausgewertet worden waren. Ebenso wurden die Akten der verstorbenen Kinder erst nach Abschluss der Untersuchungen eingesehen, um etwaige Informationen über Geschwisterkinder vor der Untersuchung zu umgehen.

2.2 Erhobene Messgrößen

Die neonatale Mortalität definiert sich bei reifgeborenen Kindern als das Versterben in den ersten vier Lebenswochen. In Nachuntersuchungsstudien extrem frühgeborener Kinder wird wie in dieser Studie die neonatale Mortalität der intensivmedizinisch betreuten Kinder als Tod während des postnatalen Krankenhausaufenthaltes bezeichnet, da auch nach den ersten vier Lebenswochen noch viele extrem frühgeborene Kinder versterben (Shankaran et al. 2002, Draper et al. 1999). Um den Todeszeitpunkt genauer zu erfassen, erfolgt die Einteilung in Versterben innerhalb der ersten sieben

Patienten und Methode

Lebenstage, zwischen dem achten und achtundzwanzigsten Lebenstag und in Versterben nach den ersten vier Lebenswochen. Das neonatale Überleben eines Kindes ist somit die erste Entlassung aus dem Krankenhaus in seine Ursprungsfamilie oder eine Pflegefamilie.

Die neonatale Morbidität der Studienkinder wurde festgelegt als Feststellung einer Intraventrikulären Hämorrhagie (IVH I°-IV° nach Papile et al. 1978), einer periventrikulären Leukomalazie (PVL), einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD nach Shennan et al. 1988) und/ oder einer Retinopathia praematorum mit oder ohne Laserkoagulation (ROP I°-V° nach dem AWMF- Leitlinienregister 024/010).

Bei der periventrikulären Leukomalazie kommt es zu fokalen Läsionen, Infarkten und Zysten der periventrikulären weißen Matrix. Aufgrund von Ultraschallbefunden lassen sich nach Papile die Hirnblutungen in vier Schweregrade einteilen: I° subependymale Blutung, II° <50% Füllung der Seitenventrikel mit Blut, III° > 50% Füllung der Seitenventrikel mit Blut und Erweiterung derselben, IV° Ventrikelblutung und intrazerebrale Blutung (Papile et al. 1978). In der ersten Studie über die Folgen der Hirnblutungen auf die kognitive und motorische Entwicklung der Kinder zeigte die Arbeitsgruppe um Papile bereits im Jahre 1983 auf, dass vor allem die Hirnblutungen Grad III und IV mit einem sehr schlechten neurologischen Outcome assoziiert sind, wohingegen bei Blutungen Grad I und II keine Zunahme der Behinderungen im Untersuchungskollektiv gefunden werden konnten. Staudt und Mitarbeiter veröffentlichten Ende des Jahres 1999 eine neue Klassifikation, in der die Grenze zwischen Grad II und III bei 60% angesetzt wird, wobei diese jedoch erst im drauffolgenden Jahr in den Kliniken umgesetzt wurde und daher für diese Arbeit nicht verwendet wurde.

Bei einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) handelt es sich um eine hämorrhagisch-nekrotisierende und ulzerierende Entzündung des Dün- oder Dickdarms, welche bei frühgeborenen Kindern zur Peritonitis und

Patienten und Methode

abdominellen Operationen mit Ausschaltung einzelner Darmanteile führen kann (Obladen 2000) und mit einem erhöhten Risiko für neurologische Spätschäden verbunden ist (Hintz et al. 2005).

Unter einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) nach Shennan et al. 1988 versteht man die chronische Atemwegserkrankung des Kindes mit Sauerstoffbedarf in der postmenstruellen 36. Schwangerschaftswoche. Neben einer Erhöhung der Prädisposition für obstruktive Bronchitiden im Kleinkindalter wird auch für die bronchopulmonale Dysplasie ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer Zerebralparese oder kognitiven Einschränkungen dargestellt (Hoekstra RE et al. 2004, Kamper et. al. 2004).

Die Retinopathia praematorum (ROP) ist eine pathologische Neovaskularisation der Retina, welche zu Retinaeinblutungen und Netzhautablösungen mit der Gefahr der Erblindung oder starken Sehbehinderung führt. Die ROP wird in fünf Stadien eingeteilt, wobei mit zunehmender zentraler Gefäßneubildung der Schweregrad von I° nach V° ansteigt (Lang 2000). Die Laserkoagulation der neugebildeten Gefäße soll die Retinaeinblutungen und somit ophthalmologische Spätschäden verhindern (ROP I-V° nach dem AWMF- Leitlinienregister 024/010).

Im Anhang unter 7.3 sind die erhobenen Meßgrößen zur Bestimmung der neonatalen Parameter Mortalität und Morbidität im verwendeten „Neonatalen Datenerfassungsbogen“ aufgeführt.

Die standardisierte neurologische Untersuchung beinhaltete die Überprüfung der Bewusstseinslage, der Hirnnerven und der Grob- und Feinmotorik mit Muskeltonus, Muskeleigenreflexen sowie der Gleichgewichtsreaktionen. Sie diente hauptsächlich der Feststellung einer Zerebralparese sowie der Entwicklungsbeurteilung schwerstretardierter Studienkinder. Ebenso ließ sich eine vorhandene Blindheit und eine Taubheit verifizieren sowie der Shuntverlauf des shuntversorgten Hydrocephalus darstellen. Der verwendete neurologische Untersuchungsbogen ist im Anhang unter 7.5 zu finden.

Patienten und Methode

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung der Kinder im Alter zwischen drei und sechs Jahren wurde eine Behinderung definiert als das Vorhandensein von Blindheit (retinale und kortikale Blindheit sowie das ausschließliche Sehen von Hell und Dunkel), Taubheit (höhergradige Hörstörung trotz Hörgeräteversorgung), Zerebralparese (nach den Kriterien der Arbeitsgruppe der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe²), Epilepsie (wiederholte cerebrale Anfälle) und/ oder shuntversorgter Hydrocephalus, sowie als abweichender Entwicklungsstand im ET 6-6 von > 2 SD.

Die Arbeitsgruppe der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) gibt folgende fünf Kriterien vor, die die Definition einer Zerebralparese erfüllen muss: 1. Es handelt sich um Erkrankungen, die in einer Gruppe zusammengefasst werden können. 2. Eine Zerebralparese ist dauerhaft, aber in ihrer Ausprägung nicht unveränderlich 3. Sie beinhaltet eine Erkrankung der Bewegung und/ oder Haltung, sowie der motorischen Funktion 4. Sie gründet auf einer nicht-fortschreitenden Schädigung, Störung oder Auffälligkeit des Gehirns 5. Diese entsteht im unreifen, sich entwickelnden Gehirn.

2.3 Entwicklungsdiagnostik

2.3.1 Entwicklungstest von sechs Monaten bis sechs Jahren

Der Entwicklungstest für Kinder von sechs Monaten bis sechs Jahren (ET 6-6) wurde von Franz Petermann und Iris A. Stein im Jahre 2000 veröffentlicht. Er bietet eine Inventar kriteriumsorientierter Entwicklungsdiagnostik und dient der frühzeitigen Erfassung des kindlichen Entwicklungsstandes im Sinne eines Screeningverfahrens mit hoher diagnostischer Sensitivität (Pohl 2003).

Der ET 6-6 umfasst 181 Items (113 Testitems, 68 Fragebogenitems) in den Bereichen Motorik, kognitive Entwicklung, Sprachentwicklung und psychosoziale Entwicklung, wobei die psychosozialen Items nur über einen

² <http://scpe2.vitamib.com>

Patienten und Methode

Elternfragebogen erhoben werden. Die Items werden Altersgruppen (z.B.: 36 bis 42 Monate, 42 bis 48 Monate, 48 bis 60 Monate, 60 bis 72 Monate) zugeordnet, sodass dem getesteten Kind nur seine altersspezifischen Items angeboten werden.

Die Normierungsstichprobe des ET 6-6 umfasste Ende der neunziger Jahre 950 Kinder in Deutschland. Diese aktuelle deutschsprachige Normierung des ET 6-6 wirkt dem säkularen Trend entgegen, welcher die signifikante Zunahme der Testleistungen eines Kollektivs gegenüber dem Normierungskollektiv im Laufe der Jahre beschreibt. Dieses Phänomen tritt besonders bei älteren Testverfahren auf, deren Normierung mehr als ein Jahrzehnt zurückliegt (Wolke und Söhne 1997).

Bei der Berechnung des Testprofils des ET 6-6 werden alle vollständig gelösten Items mit einem Punkt bewertet, daraufhin erfolgt eine Summenbildung in den einzelnen Bereichen. Diese Summe wird durch die Anzahl der jeweils möglichen Items geteilt und somit ein Dimensionsscore gebildet, dessen Rang man in den Kennwerten der Normierungsstichprobe ablesen kann. Eine Gesamtscorebildung aller Teilbereiche ist nicht möglich, so dass jeder Teilbereich im Hinblick auf die Normierungsstichprobe isoliert ausgewertet werden muss.

In der vorliegenden Studie wurden die getesteten Frühgeborenen mit ihrem korrigierten Alter den jeweiligen Altersgruppen zugeordnet. Lagen die Testergebnisse innerhalb der altersspezifischen Normierungsreferenzbereiche, hatte das Kind ein normales Entwicklungsprofil. Bei Leistungen, die in mehr als einem Dimensionsscore außerhalb der Normierungsbereiche (1-2SD) waren, handelte es sich um einen leicht auffälligen Entwicklungsbefund. Sobald die Testergebnisse in mehr als einem Bereich mehr als zwei Standardabweichungen aufwiesen oder eine Testung mit den altersentsprechenden Items aufgrund erheblicher Funktionsstörungen nicht möglich war, handelte es sich um einen abweichenden Entwicklungsstand im ET 6-6 und entsprach somit dem Kriterium einer Behinderung.

Patienten und Methode

Bei Kindern mit schwerer Behinderung war eine genaue Festlegung des Entwicklungsstandes mit dem ET 6-6 nicht möglich, eine Einstufung als schwer oder schwerst entwicklungs auffällig aber durch das klinische Bild gegeben (Sarimski 2001).

2.3.2 Vorstudie der Entwicklungsdiagnostik

Die Testverfahren und Untersuchungsabläufe dieser epidemiologischen Studie wurden in einer Vorstudie überprüft und in ihrer standardisierten Reihenfolge eingeübt. Zu diesem Zwecke wurden 15 Kinder im Alter von 3 ½ bis 5 ½ Jahren mit dem ET 6-6 getestet und einer ausführlichen neurologischen Untersuchung unterzogen. Die Kinder waren alle in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin wegen einer nicht neurologischen Erkrankung stationär behandelt worden und wurden am Entlassungstag in gutem Allgemeinzustand untersucht. Die Testung mit dem ET 6-6 konnte bei allen Kindern vollständig durchgeführt werden. Insgesamt hatten dreizehn Kinder ein völlig unauffälliges Entwicklungsprofil. Zwei Kinder zeigten einen leicht auffälligen Befund, wobei es sich bei einem Kind um ein Frühgeborenes der 28. SSW handelte. Dieses war bei der zufälligen Auswahl der Kinder nicht bekannt gewesen.

2.3.3 Psychosozialer Hintergrund der Studienpopulation

Für die Darstellung des psychosozialen Hintergrundes der nachuntersuchten Studienkinder wurden folgende Parameter der Eltern und der Studienkinder mit dem Anamnesebogen erfasst: Schulabschluss der Mutter und des Vaters, Muttersprache des Kindes, der Mutter und des Vaters, das Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes, der Familienstand und die Erziehungsberechtigten des Kindes.

Zur Abschätzung des Sozialstatus der Familie wurden die Schulabschlüsse der Eltern genutzt und folgende Kategorien gebildet: ein Punkt = kein Abschluss, zwei Punkte = Hauptschule, drei Punkte = Realschule, vier

Patienten und Methode

Punkte = Gymnasium und fünf Punkte = Hochschule. Somit konnte ein Elternpaar einen Score zwischen zwei und zehn Punkten erreichen, bei alleinerziehenden Müttern wurde die Punktzahl verdoppelt. Eine Punktzahl kleiner oder gleich vier wurde als niedriger Sozialstatus betrachtet, fünf oder sechs Punkte als mittlerer und ein Score größer sechs als hoher Sozialstatus. Eine differenzierte Betrachtung des Sozialstatus nach Einkommen und erlerntem Beruf erfolgte nicht.

Bei der Muttersprache des Kindes und seiner Eltern wurde primär zwischen Deutsch und nicht- Deutsch unterschieden, um eventuelle Einflüsse auf die Durchführung eines deutschsprachigen Entwicklungstestes zu erfassen. Die zusätzliche Angabe der Art der Muttersprache erfolgte deskriptiv.

Die genauen Antwortmöglichkeiten der Parameter Familienstand und Erziehungspersonen des Kindes sind dem Anhang 7.4 zu entnehmen.

2.4 Auswertung und statistische Analyse

Die Angaben auf den Erhebungs- und Untersuchungsbögen wurden anonymisiert und dann codiert in eine selbsterstellte Datenbank des Programms Access 2000® von Microsoft eingegeben. Bei binären Variablen erfolgte die Eingabe als null oder eins. Bei ordinalen Parametern in aufsteigender Zahlenreihe $N = 0, 1, 2, 3, \dots$. Stetige Variablen wie Geburtsgewicht oder Gestationsalter wurden in der ursprünglichen Form eingegeben. Beim Gestationsalter erfolgte zusätzlich eine Rangzuordnung nach Gestationswochen. Die Eingabekontrolle der anonymisierten Daten erfolgte durch eine an der Durchführung, Planung und Auswertung der Studie nicht beteiligte Person.

Für die deskriptive Auswertung der Beziehung zwischen Gestationsalter und den Variablen neonatale Mortalität und frühkindliche Morbidität (Behinderung) erfolgte die Angabe der Zielgröße (Mortalitäts- und Morbiditätsrate) als Konfidenzintervall mit einer Überdeckungswahrschein-

Patienten und Methode

lichkeit von 95% [KI 95%]. Zur Prüfung der Einflussfaktoren auf die binären Zielvariablen *Mortalität* und *Behinderung* wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) angewendet. Die Nullhypothese war die Gleichheit der Merkmale Gestationsalter < 26. SSW versus = 26. SSW, IVH > II°/PVL gegen IVH ≤ II°, männliches und weibliches Geschlecht und Kliniken mit weniger oder mehr als 15 ELGA pro Untersuchungsjahr.

Die Berechnungen zur Beschreibung der Einflussfaktoren auf die binären Zielvariablen *Mortalität* und *Behinderung* erfolgten mit dem Programm SPSS Version 10.0®.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Schleswig-Holstein ist ein Bundesland mit 2,8 Millionen Einwohnern, welches mit 179 Einwohnern je km² zu den Flächenländern gehört. Der Anteil ausländischer Mitbürger an der Gesamtbevölkerung beträgt 5,4%. In den Jahren 1997 bis 1999 einschließlich wurden in Schleswig-Holstein 84.160 Kinder als lebend geboren an die Standesämter gemeldet. Der Anteil der Mädchen betrug 48,5% (Statistisches Amt der Bundesregierung)³.

Von den acht neonatologischen Abteilungen des Landes beteiligten sich sechs an der Nachuntersuchung. Die teilnehmenden Kliniken sind dem Anhang 7.1 zu entnehmen.

In der Neonatalerhebung der Ärztekammer Schleswig-Holstein waren für den Studienzeitraum 129 Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter der 27. Schwangerschaftswoche in den acht neonatologischen Abteilungen des Landes gemeldet. Auf die beteiligten sechs Abteilungen entfielen 112 Meldungen, von denen sieben Meldungen wegen eines zu hohen Gestationsalters (GA 28.-32. SSW) ausgeschlossen werden mussten und bei sechs Meldungen kein Kind in den entsprechenden Kliniken zugeordnet werden konnte. Zu den verbliebenen 99 Fällen wurden 31 Fälle hinzugefügt, die in den Aufnahmebüchern der Perinatalzentren verzeichnet waren, aber nicht an die Neonatalerhebung gemeldet worden waren, aber den Einschlusskriterien entsprachen. Die Studienpopulation umfasst daher 130 Kinder.

In der vorliegenden Studie betrug die Präzision der Neonatalerhebung 88% (Genauigkeitskoeffizient = 99 relevante Meldungen von 112 Meldungen), der Recall 76% (Vollständigkeitskoeffizient = 99 relevante Meldungen von 130 möglichen relevanten Meldungen).

³ www.statistikportal.de, www.statistik-sh.de

Ergebnisse

Die Anzahl behandelter Studienkinder in den Abteilungen variierte zwischen drei und 53. Zwei Zentren behandelten mehr als 15 Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter der 27. SSW pro Jahr, die anderen Abteilungen zwischen einem und fünf Fällen.

Die Studiengruppe hatte ein medianes Geburtsgewicht von 762g [420-1136g], einen Anteil von 66 (51%) weiblichen Kindern und umfasste 93 (72%) Einlinge, 20 (15%) Zwillinge und 17 (13%) Drillinge. Bei fünf der 130 Kinder war ein postnataler Transport von einer Geburtsklinik in eine teilnehmende neonatologische Abteilung notwendig.

3.2 Morbidität und Mortalität in der Neonatalzeit

3.2.1 Neonatale Mortalität

Es überlebten 85 Kinder (65,4%), darunter 48 Mädchen bis zur Entlassung aus der Abteilung. Im Vergleich zu allen rekrutierten Kindern wiesen die überlebenden ein höheres medianes Geburtsgewicht von 800g [430-1120g] auf. Die Sterberate war bei Einlingen, Zwillingen und Drillingen nicht unterschiedlich. Nur eines der fünf postnatal transportierten Kinder überlebte.

Die neonatale Überlebensrate stieg mit zunehmendem Gestationsalter stetig an (Abb.1). Bei einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 30% [KI 1,6-58,4%] in der vollendeten 23. Schwangerschaftswoche erhöhte sich diese über 48% [KI 28,4-67,6%] in der 24. Woche und 65,1% [KI 50,9-79,3%] in der 25. Woche auf 82,4% [KI 72,9-92,9%] in der vollendeten 26. Schwangerschaftswoche.

Ergebnisse

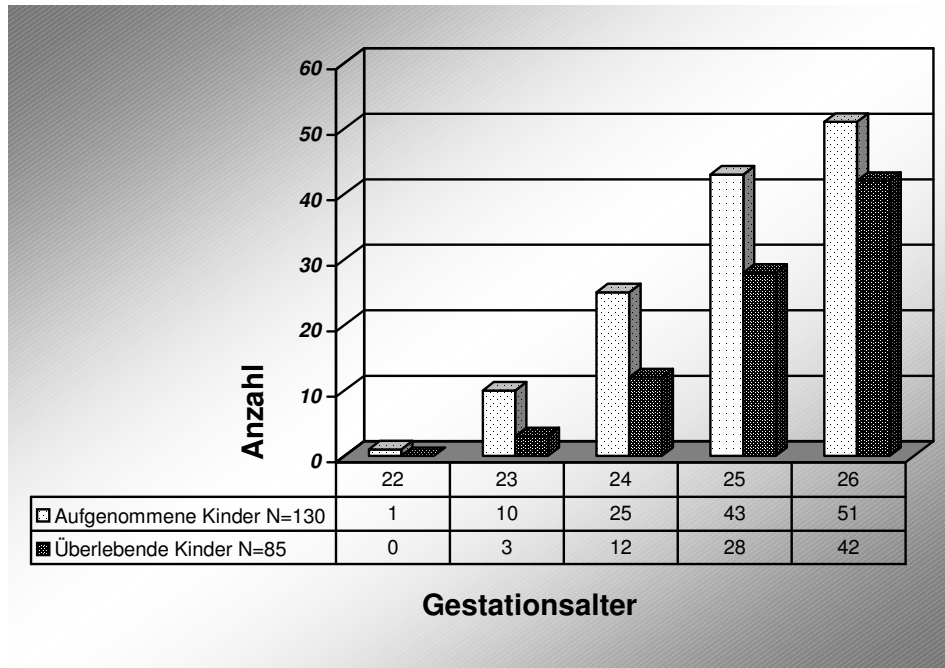


Abb.1: Neonatale Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Bei den Einflussfaktoren für die Zielvariable Mortalität zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Gestationsalter ($p < 0,05$). Das Geschlecht hatte im Hinblick auf die Mortalität der Kinder keinen signifikanten Effekt. In Bezug auf die Betreuung in Kliniken mit mehr oder weniger als 15 ELGA pro Untersuchungsjahr zeigte sich, dass unterhalb der 26. Schwangerschaftswoche in den größeren Kliniken von 58 Kindern nur 22 verstorben waren, in Kliniken mit weniger als 15 ELGA pro Untersuchungsjahr jedoch 14 Kinder von 21 Kindern ($p < 0,05$). Bei den Kindern in der 26. Schwangerschaftswoche bestand dieser Unterschied, mit neun verstorbenen von 41 Kindern in den größeren Kliniken gegenüber null von 10 Kindern in den kleineren Kliniken, nicht. Die Mehrzahl der neun verstorbenen Kinder in den größeren Kliniken stammten aus höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften, welche in den kleineren Kliniken nicht betreut wurden.

Ergebnisse

Die primären Todesursachen der neonatal verstorbenen Kinder sowie der Zeitraum des Todes sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

| Todesursache (N=45) | Anzahl | Todeszeitpunkt | | |
|---|--------|----------------|----------------|--------------------------|
| | | <7.Tag | >7. u. <28.Tag | >28.Tag (¹) |
| Respiratorisches Versagen bei Unreife oder schwerster BPD | 17 | 13 | 1 | 3 (150,327,510) |
| Kreislaufversagen | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Infektion (Sepsis) | 5 | 4 | 0 | 1 (45) |
| Intrakranielle Blutung oder IVH | 8 | 7 | 1 | 0 |
| NEC oder Ileumperforation | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Keine Angaben | 11 | 7 | 2 | 2 (37,160) |

Tabelle 1: Primäre Todesursache

(¹) Die Zahlen in Klammer geben die Lebensstage der Kinder bis zu ihrem Tod an. Es ergaben sich keine Hinweise auf Chromosomenanomalien.

3.2.2 Neonatale Morbidität

Von den 85 überlebenden Kindern wurden bei 84 Kindern die Patientenakten und Entlassungsbriefe vollständig ausgewertet. Die Einverständniserklärung für das fehlende Kind (GA 26) konnte nicht eingeholt werden, da die Eltern nach der ersten Entlassung unbekannt verzogen waren.

Bei der Sichtung der Patientenakten zeigte sich, dass alle Kinder regelmäßige ophthalmologische und schädelsonographische Kontrollen erhielten.

Insgesamt waren 53 Kinder bis zum Zeitpunkt der ersten Entlassung aus dem stationären Bereich von mindestens einer schweren Erkrankung bzw. neonatalen Komplikation wie IVH>II° oder PVL, NEC, BPD, ROP>II° und/oder Laserkoagulation betroffen (Tabelle 2).

Ergebnisse

| | Gestationsalter (in Wochen) | | | | |
|---|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Neonatale Morbidität (N=84) | 23 | 24 | 25 | 26 | 23-26 |
| | (n=3) | (n=12) | (n=28) | (n=41) | (n=84) |
| IVH>II° oder PVL | 2 | 2 | 7 | 6 | 17 |
| NEC | 0 | 3 | 5 | 1 | 9 |
| BPD ⁽¹⁾ | 1 (1) | 6 | 11 (1) | 10 (2) | 28 (4) |
| ROP>II° / Laserkoagulation ⁽²⁾ | 2 | 3 | 11 | 13 | 29 |
| Kongenitale Fehlbildungen ⁽³⁾ | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |

Tabelle 2: Neonatale Morbidität - Doppelnennungen waren möglich.

⁽¹⁾ Die Zahlen in Klammer zeigen Kinder mit BPD und Heimsauerstoffversorgung an.

⁽²⁾ 27 Kinder mit ROP>II°, Laserkoagulation bei 14 Kindern, davon zwei mit ROP II°.

⁽³⁾ Alkoholembyopathie, Fallotsche Pentalogie, einseitige Synbrachydaktylie und Ohrfehlbildung, beidseitige Klumpfüße. Keine Hinweise auf Chromosomenanomalien.

3.3 Frühkindliche Morbidität und Mortalität

3.3.1 Mortalität in den ersten Lebensjahren

Von den 85 Kindern, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen worden waren, überlebten 82 Kinder bis zum Untersuchungszeitpunkt. Jeweils ein Kind der 24., 25. und 26. Gestationswoche verstarb zwischenzeitlich, wobei in einem Fall eine Meningitis als Ursache eruiert werden konnte, die beiden anderen Todesfälle wurden nicht per Obduktion geklärt (unklares Leberversagen im 2. Lebensjahr und unerklärter Tod im Alter von 2 ½ Jahren bei bis dahin unauffälliger Entwicklung).

Ergebnisse

3.3.2 Morbidität zum Untersuchungszeitpunkt

Von den 82 überlebenden Kindern konnten für 63 Kinder (77%) vollständige entwicklungsneurologische Daten erhoben werden, wobei sich die Teilnahmerate für das jeweilige Gestationsalter nicht unterschied. Bei fünf von den 19 nicht untersuchten Kindern lag eine ausführliche schriftliche Information durch den behandelnden Kinderarzt und die Eltern vor, bei drei weiteren Kindern die Ergebnisse einer entwicklungsneurologischen Nachbetreuung (Abb.2).

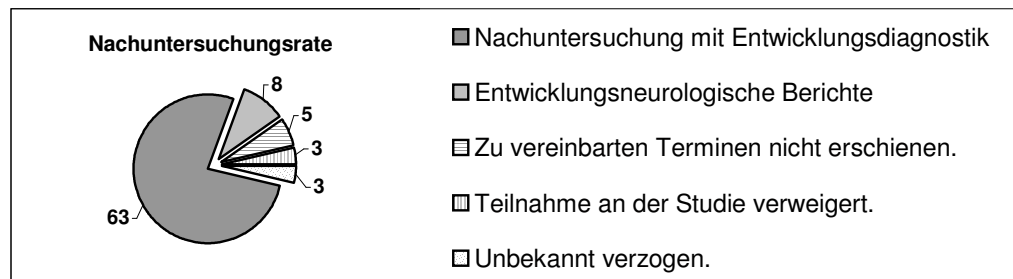


Abb. 2: Nachuntersuchungsrate – In absoluten Zahlen.

Die soziodemographischen Daten konnten für alle Kinder, über die neurologische oder entwicklungsneurologische Informationen vorlagen, erhoben werden. Zu den 71 Kindern gehörten 63 Elternpaare (Tabelle 3).

| Soziodemographische Variable (N=71 Kinder und N=63 Elternpaare) | Anzahl | Alter (in Jahren) |
|---|---------------|--------------------------|
| Mütterliches Alter bei der Geburt des Kindes | -- | 29,3 [17 bis 45] |
| Alleinerziehende Frauen bei Geburt des Kindes | 9 | -- |
| Niedriger Sozialstatus der Familien | 14 | -- |
| Anzahl der Pflegefamilien | 2 | -- |
| Deutsch als Muttersprache der Kinder inklusive bilinguale Erziehung (N=8) | 69 | -- |
| Nicht- deutsch sprechende Kinder | 2 | -- |

Tabelle 3: Soziodemographische Daten der im Alter von drei bis sechs Jahren nachuntersuchten Studienpopulation

Ergebnisse

Von den acht Kindern, über die externe entwicklungsneurologische Berichte vorlagen, zeigten fünf Kinder eine unauffällige Entwicklung, drei Kinder hatten eine infantile Zerebralparese, in einem Fall begleitet von einer Epilepsie. In der entwicklungsneurologischen Nachuntersuchung der Studie zeigte sich bei 24 Kindern eine Behinderung. Ein Zusammenhang zwischen Behinderungsrate und dem jeweiligen Gestationsalter fand sich nicht (Abb.3).

Bis auf ein Kind hatten alle in der klinischen Untersuchung als behindert eingestuft Kinder einen abweichenden Entwicklungsstand im ET 6-6 von > 2 SD. Vier Kinder waren blind, elf litten an einer infantilen Zerebralparese, drei an einer Epilepsie und fünf hatten einen shuntversorgten Hydrocephalus. Das Kind mit altersgerechtem Entwicklungsstand zeigte eine retinale Blindheit und war daher als behindert eingestuft worden. Eine Taubheit wurde bei keinem Kind des Untersuchungskollektivs beobachtet. Bei den 14 Kindern mit Mehrfachbehinderung war die Verteilung ebenfalls unabhängig vom Gestationsalter.

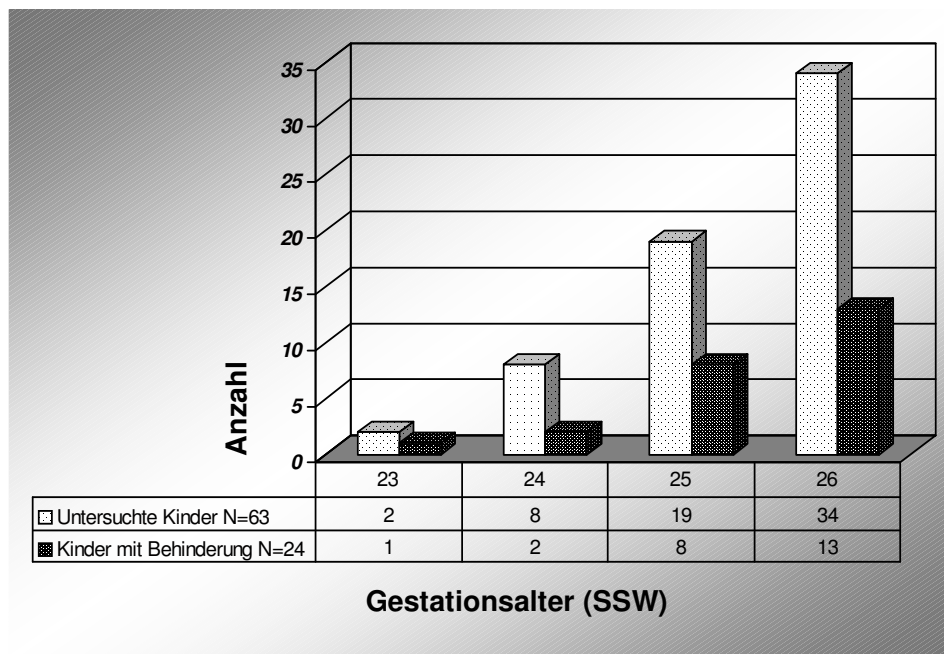


Abb. 3: Überleben mit Behinderung bei allen untersuchten Kindern im korrigierten Alter von drei bis sechs Jahren in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Ergebnisse

Die Skalen des Entwicklungstestes ET 6-6 von 63 Kindern zeigten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Gestationswoche und Entwicklungsstand. Die Entwicklungsprofile und Ergebnisse der einzelnen Teilbereiche des ET 6-6, stratifiziert nach Gestationswoche, sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Bei der Betrachtung der gesamten Entwicklungsprofile hatten weniger als ein Drittel aller Kinder eine normale Entwicklung. Die übrigen Kinder verteilten sich gleichmäßig auf einen leicht auffälligen oder abweichenden Entwicklungsstand, wobei letzterer als Behinderungskriterium definiert ist. Es lag wiederum keine Abhängigkeit vom Gestationsalter vor.

In den einzelnen Teilbereichen Motorik und kognitive Entwicklung zeigte sich ebenfalls eine Dreiteilung der untersuchten Kinder auf eine normale, leicht auffällige oder abweichende Testleistung, ohne eine Korrelation mit dem Gestationsalter. Diese Verteilung konnte in der Sprach- und psychosozialen Entwicklung mit fünf beziehungsweise elf Kindern mit einem abweichenden Entwicklungsstand nicht beobachtet werden. In diesen Teilbereichen betrug der Anteil der leicht auffälligen und abweichenden Testergebnisse zusammen ein Drittel der Gesamtanzahl.

Im Vergleich zur Normierungspopulation sind die Testergebnisse der Studienkinder vom normalen Entwicklungsstand deutlich in den Bereich der leicht auffälligen oder abweichenden Entwicklung verschoben. Dieser Sachverhalt stellt sich in allen Gestationswochen dar.

Ergebnisse

| ET 6-6 | Gestationsalter (in Wochen) | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|--------------|-----------------|
| | 23 (n=2) | 24 (n=8) | 25 (n=19) | 26 (n=34) | 23-26 (n=63) |
| Entwicklungsprofil | | | | | |
| normal | 0 | 3 | 4 | 10 | 17 |
| leicht auffällig (1-2SD) | 1 | 3 | 7 | 12 | 23 |
| abweichend (>2SD) | 1 | 2 | 8 | 12 | 23 |
| Motorik | | | | | |
| normal | 0 | 6 | 7 | 15 | 28 |
| leicht auffällig (1-2SD) | 1 | 0 | 3 | 11 | 15 |
| abweichend (>2SD) | 1 | 2 | 9 | 8 | 20 |
| Kognitive Entwicklung | | | | | |
| normal | 1 | 3 | 8 | 14 | 26 |
| leicht auffällig (1-2SD) | 0 | 3 | 5 | 10 | 18 |
| abweichend (>2SD) | 1 | 2 | 6 | 10 | 19 |
| Sprachentwicklung | | | | | |
| normal | 0 | 6 | 12 | 25 | 43 |
| leicht auffällig (1-2SD) | 1 | 2 | 5 | 7 | 15 |
| abweichend (>2SD) | 1 | 0 | 2 | 2 | 5 |
| Psycho-soziale Entwicklung | | | | | |
| normal | 1 | 6 | 12 | 28 | 47 |
| leicht auffällig (1-2SD) | 0 | 1 | 0 | 4 | 5 |
| abweichend (>2SD) | 1 | 1 | 7 | 2 | 11 |

Tabelle 4: Entwicklungsprofil und Ergebnisse der einzelnen Teilbereiche des ET 6-6 in Abhängigkeit vom Gestationsalter (N=63)

Ergebnisse

3.4 Einfluss der neonatalen Risikofaktoren

Bei den Einflussfaktoren für die Zielvariable Behinderung bei allen Kindern, über die Informationen vorlagen, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gestationsalter (Tabelle 5). Bei der Betrachtung des Geschlechtes hatten von 47 weiblichen Kindern 12 eine Behinderung, von 35 männlichen Kindern zeigten 15 eine Behinderung. Diese leichte Knabenwendigkeit war statistisch nicht signifikant.

Eine Intraventrikuläre Hämorrhagie IVH > II° und eine PVL wiesen im Untersuchungszeitraum einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) mit dem Auftreten einer Behinderung auf. Bei der Betrachtung der Versorgung in Kliniken mit mehr oder weniger als 15 ELGA pro Untersuchungsjahr zeigte sich, dass unterhalb der 26. Schwangerschaftswoche in den größeren Kliniken von 28 Kindern neun eine Behinderung aufwiesen, während in Kliniken mit weniger als 15 ELGA pro Untersuchungsjahr fünf von den sieben überlebenden Kindern eine Behinderung hatten. Bei den Kindern in der 26. Schwangerschaftswoche bestand dieser Unterschied, mit zehn behinderten Kindern von 28 in den größeren Kliniken gegenüber drei von acht Kindern in den kleineren Kliniken, nicht. Aufgrund der geringen Anzahl an Überlebenden in den kleineren Kliniken war eine statistische Auswertung nicht möglich.

Ergebnisse

| Variablen | Entwicklungsneurologisches Outcome | | |
|--|------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | Unauffällig ⁽¹⁾ | Behinderung ⁽¹⁾ | Lost to follow up |
| Gestationsalter (N=82) | | | |
| Gesamt 23-26 (n=82) | 44 (5) | 27 (3) | 11 |
| 23 (n=3) | 1 (0) | 1 (0) | 1 |
| 24 (n=11) | 6 (0) | 3 (1) | 2 |
| 25 (n=27) | 14 (3) | 10 (2) | 3 |
| 26 (n=41) | 23 (2) | 13 (0) | 5 |
| Geburtsklinik (N=82) | | | |
| Klinik > 15 ELGA/Jahr (n=65) | 37 (5) | 19 (2) | 9 |
| Klinik < 15 ELGA/Jahr (n=17) | 7 (0) | 8 (1) | 2 |
| Geschlecht (N=82) | | | |
| Weiblich (n=47) | 28 (3) | 12 (1) | 7 |
| Männlich (n=35) | 16 (2) | 15 (2) | 4 |
| Neonatale Morbiditäten (N=81/82) ⁽²⁾ | | | |
| IVH I°/II° (n=13) | 7 (1) | 4 (0) | 2 |
| IVH III°/IV°/ PVL (n=17) | 3 (1) | 11 (1) * | 3 |
| NEC (n=7) | 3 (1) | 3 (2) | 1 |
| BPD (n=26) | 12 (3) | 11 (1) | 2 |

Tabelle 5: Variablen für das entwicklungsneurologische Outcome (N=82)

⁽¹⁾ Einschließlich der Kinder ohne Testung mit dem ET 6-6, aber vorhandenen Ergebnissen durch eine neurologische Untersuchung von behandelnden Ärzten. Die Anzahl der Kinder ohne ET 6-6 Befund ist in Klammern angegeben.

⁽²⁾ Mehrfachnennungen IVH, NEC und BPD möglich.

(*) p<0,05

4 Diskussion

4.1. Studienstruktur

Diese Studie beschreibt die Mortalität und Morbidität von Kindern an der Grenze der Lebensfähigkeit in Schleswig-Holstein, die in sechs pädiatrischen Abteilungen intensivmedizinisch betreut wurden. Da sich die sechs Zentren von ihrer Größe und Anzahl der betreuten Kinder stark unterscheiden, bieten sie eine repräsentative Darstellung der Überlebensraten und Langzeitfolgen für extrem frühgeborene Kinder in einem dezentralen Versorgungssystem.

Bei der Analyse der Rekrutierungsmethoden (Meldung an die Neonatalerhebung vs. Überprüfung der Aufnahmebücher) zeigte sich eine unvollständige Meldung im Rahmen der freiwilligen neonatalen Datenerhebung an die Ärztekammer des Landes Schleswig-Holstein mit einer Präzisions- und Recallrate von 88% und 76%. Bei der Nutzung von freiwilligen Datenerfassungssystemen empfiehlt sich somit die Nutzung einer zweiten Datenquelle, wie in diesem Fall die der Aufnahmegebücher, im Sinne einer zweistufigen Suchstrategie.

4.2 Mortalität und Morbidität in der Neonatalzeit

Die Gesamtüberlebensrate der extrem frühgeborenen Kinder unterhalb von 27+0 Schwangerschaftswochen war 65,4%. Die Überlebensrate stieg mit zunehmendem Gestationsalter an. Vergleichende Studien über die neonatalen Überlebensraten sind in der Tabelle 6 aufgeführt. Diese zeigen ebenfalls eine Abnahme der Mortalität mit zunehmendem Gestationsalter.

Diskussion

| Autor, Jahr | Geburtsjahrgänge | Überlebensraten (in Prozent) | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------|-------|-------|-------------------|-------|
| | | 23. | 24. | 25. | 26. | Summe |
| Hack und Fanaroff 2000 ⁽¹⁾ | Anfang der 90er ^(2 3 4) | 2-35 | 17-62 | 35-72 | -- | |
| EPICure Study Group Costeloe et al. 2000 | 1995 ⁽³⁾ | 11 | 26 | 44 | -- | |
| EPICure Study Group Costeloe et al. 2000 | 1995 ⁽⁴⁾ | 20 | 33,6 | 52,1 | -- | |
| Cust et al. 2003 Neuseeland | 1998-1999 ⁽⁴⁾ | 42 | 72 | | 87 ⁽⁵⁾ | |
| Vorliegende Studie aus Schleswig-Holstein | 1997-1999 ⁽⁴⁾ | 30 | 48 | 65,1 | 82,4 | 65,4 |

Tabelle 6: Literaturvergleich – Neonatale Überlebensraten.

⁽¹⁾ Bei der Veröffentlichung von Hack und Fanaroff handelt es sich um eine Übersichtsarbeit zur Mortalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter aus 25 Studien.

⁽²⁾ Anteil der Überlebenden aller Geborenen

⁽³⁾ Anteil der Überlebenden aller Lebendgeborenen

⁽⁴⁾ Anteil der Überlebenden aller neonatologisch betreuten Kinder

⁽⁵⁾ Schließt Frühgeborene der 27. Gestationswoche ein.

Die breite Streuung der berichteten Überlebensraten ergibt sich besonders in der Übersichtsarbeit von Hack und Fanaroff aus unterschiedlichen Einschlusskriterien (Einschluss der überlebenden Kinder aller Geburten, aller lebendgeborenen Kinder oder aller neonatologisch betreuten Kinder). Studien, die die Überlebensrate auf die Kinder beziehen, welche eine intensivmedizinische Betreuung auf einer neonatologischen Intensivstation erhielten, zeigen somit bereits aus methodischen Gründen höhere Überlebensraten für die entsprechenden Schwangerschaftswochen (Mølholm Hansen et al. 2003, Larroque et al. 2004). Während in England und Nord-Irland, vertreten durch die Ergebnisse der EPICure Study Group, und in Deutschland eine dezentrale Versorgung vorherrscht, wird in Neuseeland eine stärker zentralisierte Versorgungsstruktur vorgehalten (Cust et al. 2003). Dies kann die höheren Überlebensraten der neuseeländischen Frühgeborenen gegenüber den britischen Kindern erklären.

Diskussion

Bei der Betrachtung der neonatalen Morbidität zeigte sich in der Schleswig-Holsteinischen Studie keine Abhängigkeit vom Gestationsalter, wobei fast zwei Drittel der Kinder von IVH/ PVL (20%), NEC (11%), BPD (33%) und/ oder ROP (35%) betroffen waren.

Das kanadische neonatale Netzwerk berichtete in einer landesweiten Studie (Chan et al. 2001), ebenso wie die EPICure Study Group (Costeloe et al. 2000), dass in der Gruppe der ELGA die neonatale Morbidität der Kinder nicht in signifikanter Beziehung zum Gestationsalter stand. In einer norwegischen Erhebung über die Jahre 1999 und 2000 mit Kindern unterhalb der 27. Schwangerschaftswochen stellte sich nur eine Abnahme der ROP-Rate mit zunehmendem Gestationsalter dar, für weitere Komplikationen ließ sich dieser Zusammenhang nicht finden (Markestadt et al. 2005).

Dagegen konnten die Untersuchungen des australischen und neuseeländischen neonatologischen Netzwerkes einen Zusammenhang zwischen einer Abnahme der neonatalen Morbidität mit zunehmendem Gestationsalter zeigen (75% < GA 24, 61% GA 24-25, 39% GA 26-27), wobei sich die Morbidität dort als NEC, BPD, ROP>II°, IVH>II°, PVL und isolierter Hydrocephalus definiert wurde (Cust et al. 2003). Sie entsprach somit bis auf den isolierten Hydrocephalus den Kriterien der Schleswig-Holsteinischen Studie.

Die fehlende Abnahme der Morbiditätsrate im Verhältnis zum Gestationsalter erklärt sich hauptsächlich durch eine fortbestehende hohe Morbidität der Kinder mit 25 und 26 Schwangerschaftswochen in Schleswig-Holstein. Ein Zusammenhang dieser erhöhten Morbiditätsrate mit der Größe der jeweiligen versorgenden Klinik und somit mit dem zugrundeliegenden Versorgungssystem konnte wegen der kleinen Fallzahlen nicht nachgewiesen werden.

Diskussion

4.3 Frühkindliche Morbidität im Untersuchungszeitraum

In der Schleswig-Holsteinischen Nachuntersuchung zeigte sich eine „Lost to follow up“ Rate von 13%, wobei sich diese Kinder gleichmäßig über die Gestationsalter verteilten und sich in den perinatologischen Variablen und der neonatalen Morbidität nicht vom Gesamtkollektiv unterschieden. Ebenso wiesen jene Kinder, über die zusätzliche Informationen eingeholt werden konnten, ähnliche Behinderungsraten wie das vollständig nachuntersuchte Kollektiv auf.

Jedoch waren immerhin fünf von den elf nicht teilnehmenden Kindern trotz vorheriger Zusage mehrmals nicht zu den vereinbarten Terminen erschienen. Hierzu berichtete Tin von einem Vergleich zwischen Kindern mit ihren Eltern, die unkompliziert und solchen, die nur mit Problemen zur Teilnahme an einer Nachuntersuchung bewegt werden konnten (Tin et al. 1998). In seiner Untersuchung zeigt sich, dass gerade unter den Kindern, die nur mit großen organisatorischen Schwierigkeiten an seiner Studie teilnahmen, die höchsten Behinderungsraten zu finden waren. Somit lässt sich trotz gleicher neonatologischer Voraussetzungen zwischen untersuchten und nicht-untersuchten Kindern eine höhere Anzahl an Kindern mit Behinderungen in der „Lost to follow up“ Gruppe nicht ausschließen.

Im Nachuntersuchungszeitraum entsprachen 24 der 63 vollständig untersuchten Kinder (bzw. 27 der 71 Kinder mit neurologischer Befundung) der Definition einer Behinderung, wobei bei 14 Kindern (bzw. 15 Kindern) eine Mehrfachbehinderung vorlag. Eine Abhängigkeit vom Gestationsalter ließ sich bei beiden Endpunkten nicht darstellen. Liegen die Mortalitätsdaten in Schleswig-Holstein noch auf gleichem Niveau wie die Studien aus den frühen 90ern oder den aktuellen Daten aus Kanada und Neuseeland, so gilt dieses für den Anteil der Kinder mit Behinderung in den höheren Gestationsaltern nicht mehr uneingeschränkt. Hier sind die Ergebnisse eher ungünstig im internationalen Vergleich.

Diskussion

Hoekstra und Mitarbeiter berichteten in ihrer Langzeitstudie aus dem Jahre 2004 über extrem frühgeborene Kinder in Minneapolis, geboren zwischen 1986 und 2000, dass im Alter von knapp vier Jahren 20% der Kinder eine schwere Behinderung aufwiesen, wobei sich nur bei Kindern der vollendeten 23. Schwangerschaftswoche eine erhöhte Behinderungsrate mit 34% fand. Eine Abhängigkeit der Behinderung vom Gestationsalter konnte somit auch diese Studie nicht nachweisen, jedoch zeigte sich in einer weiteren Nachuntersuchung dieser Kinder im Schulalter eine Zunahme der beobachtbaren kognitiven Defizite.

Die EPICure Study Group berichtete in ihrer landesweiten englisch-nordirischen Population über Behinderungsraten von über 50% bei Kindern der vollendeten 25. Schwangerschaftswoche bei Nachuntersuchungen im Alter von 30 Monaten und im Alter von sechs Jahren, wobei ebenfalls keine Unterschiede zu den geringeren Gestationsaltern auffielen (Wood et al. 2000, Marlow et al. 2005). Somit sind die Schleswig-Holsteinischen Ergebnisse mit einer deutlich niedrigeren Behinderungsrate ebenso wie im Bereich der Mortalität besser als die britischen Ergebnisse. Als Ursache der hohen Behinderungsraten mag das noch ausgeprägter dezentralisierte britische Versorgungssystem ursächlich sein, wobei in dieser Studie 137 neonatologische Einrichtungen teilnahmen, von denen nur 16 mehr als zehn Geburten in dem zehnmonatigen Erhebungszeitraum meldeten und sogar nur acht Zentren mehr als fünf überlebende Kinder nachweisen konnten (Costeloe et al. 2000).

Die australische Victorian Infant Collaborative Study Group schilderte über die Nachuntersuchung im Alter von fünf Jahren bei einer regionalen Population von Anfang 1991 bis Ende 1992 eine Abhängigkeit der Morbiditätsrate vom Gestationsalter bei alleiniger Betrachtung aller lebend aus dem Krankenhaus entlassenen Kinder (Doyle et al. 2001). Sie lag in der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche bei 33% und in der vollendeten 26. Schwangerschaftswoche bei 24%. Behinderung wurde hier definiert als

Diskussion

Blindheit, Taubheit, CP, IQ <-2SD im Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Test. Somit könnte die fehlende Abhängigkeit der Behinderungsrate vom Gestationsalter in der Schleswig-Holsteinischen Studie mit einer relativ erhöhten Behinderungsrate in der 25. und 26. vollendeten Schwangerschaftswoche zusammenhängen.

Jacobs und Mitarbeiter berichteten in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2000 über die Nachuntersuchung einer Kohorte von 1990-1994 geborenen Kindern aus zwei neonatologischen Einrichtungen in Toronto im Alter von 24 Monaten. Die Rate schwerer Behinderungen (CP, shuntversorgter Hydrozephalus, Blindheit, Taubheit, Bayley Scales of Infants Development MDI < 70) betrug 11,7% in der vollendeten 25. Schwangerschaftswoche und 28% in der vollendeten 26. Schwangerschaftswoche. Der etwas höhere Anteil behinderter Kinder in Schleswig-Holstein begründet sich darin, dass die Kinder bei der Nachuntersuchung etwas älter waren und somit die Anzahl der Kinder mit kognitiven Einschränkungen deutlicher zu erkennen war.

Weiter stellten Warner und Mitarbeiter in einem Vergleich von Mortalitäts- und Morbiditätsdaten sehr leicht geborener extrem Frühgeborener zwischen Zentren mit spezialisierter perinatologischer Versorgung und anderen neonatologischen Abteilungen dar, dass in spezialisierten Zentren signifikant bessere Überlebensraten erreicht werden und die neonatale Morbidität durch eine zentrale Versorgung reduziert werden kann. Die Odds Ratio für Tod oder schwere Behinderung betrug in nicht-spezialisierten Zentren 2,64 (Warner et al. 2004). In der vorliegenden Studie aus Schleswig-Holstein zeigte sich in der Betrachtung der absoluten Zahlen ein Unterschied in der Mortalitäts- und Morbiditätsrate in Abhängigkeit von der Größe der Versorgungsklinik. Jedoch ließ sich dieser Zusammenhang aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahlen statistisch nicht nachweisen.

Über die Langzeitfolgen einer extrem frühen Geburt ist nur wenig bekannt. Die kognitiven Probleme könnten sich bis ins Erwachsenenalter in einem geringeren Bildungsniveau und Schwierigkeiten bei der Arbeitssuche

Diskussion

widerspiegeln. Jedoch stellte eine Beobachtungsstudie von sehr untergewichtigen Frühgeborenen aus dem Jahr 2002 dar, dass leichte intellektuellen Defizite durch eine geordnetere Lebensplanung ausgeglichen werden können (Hack et al. 2002). Eine Begründung im Sinne von erfolgreichen Nachsorgeprogrammen für die veränderte Lebensplanung liefert diese Studie allerdings nicht.

4.4 Kritische Einordnung der Ergebnisse

In dieser regionalen Schleswig-Holsteinischen Nachuntersuchungsstudie extrem frühgeborener Kinder zeigte sich eine gute Überlebensrate nur bei Kindern der vollendeten 25. und 26. SSW, wobei das Überleben in der 23. und 24. SSW überhaupt nur in den beiden spezialisierten Perinatalzentren möglich war.

Die Entscheidungen über aktive Therapiemaßnahmen bei sehr unreifen Kindern sowie auch die Beratungsgespräche für Eltern beruhen auf Daten aus Nachuntersuchungsstudien. Da in Deutschland, also auch in Schleswig-Holstein, neonatologische Abteilungen häufig nicht die Möglichkeit einer ambulanten Nachbetreuung von unreifen Frühgeborenen haben, ist eine systematische, flächendeckende Untersuchung der mittelfristigen Prognose dieser Patienten derzeit nur im Rahmen von Studien möglich. Somit dient diese Schleswig-Holsteinische Studie der Qualitätskontrolle der eigenen regionalen Versorgung und liefert Vergleichsdaten für andere Kollektive, wobei sie gleichfalls Grundlage für die kritische Umsetzung der Empfehlungen der Fachgesellschaften bezüglich des untersten Gestationsalters für ein aktives Management im Kreißaal ist.

In der Betrachtung der Morbiditätsraten im Schleswig-Holsteinischen Kollektiv ist aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage zu den Behinderungsdaten bei Kindern unterhalb der 24. Schwangerschaftswoche möglich. In der vollendeten 24., 25. und 26. Schwangerschaftswoche scheint die Morbidität in dieser extrem unreifen Gruppe nicht abhängig von dem

Diskussion

Gestationsalter zu sein. Eine generelle Unterlassung der aktiven Behandlung dieser Kinder im Kreißsaal und in den neonatologischen Abteilungen ist nach Datenlage dieser Studie trotz des weiterhin hohen Risikos einer erheblichen Spätmorbidität nicht verantwortbar.

Für die Eltern der untersuchten Kinder ergab sich ein unmittelbarer Nutzen, da durch die Beurteilung des Entwicklungsstandes ihres Kindes, begleitet von einer Überprüfung der einzelnen Fördermaßnahmen, die Versorgung des individuellen Kindes verbessert werden konnte.

Da sich vor dem Schulalter jedoch noch nicht alle kognitiven Defizite darstellen und prognostische Aussagen über die weitere Entwicklung der Kinder mit den bekannten Testbatterien nicht zuverlässig getroffen werden können, sind weitere Nachuntersuchungen der obigen Studienpopulation in der Grundschulzeit und im Verlauf bis zum jungen Erwachsenenalter notwendig.

4.5 Schlussfolgerungen

Extrem frühgeborene Kinder an der Grenze der Lebensfähigkeit haben mit zunehmendem Gestationsalter eine höhere Überlebenschance, wohingegen die Morbidität bei überlebenden Kindern in dieser extrem unreifen Gruppe nicht abhängig von dem Gestationsalter ist.

Da sich bei Kindern der 24. und 25. vollendeten Schwangerschaftswoche keine erhöhten frühkindlichen Behinderungsraten gegenüber Kindern der 26. Woche zeigen, ist eine generelle unterlassene Behandlung dieser Kinder im Kreißsaal aus Sicht dieser Studie nicht gerechtfertigt.

Das relativ schlechte Outcome von Kindern der 26. Woche mit 36% Morbidität kann auch auf Defizite eines dezentralen Versorgungssystems hinweisen, wobei tendenziell die Mortalitäts- und Morbiditätsergebnisse günstiger für Kinder ausfielen, die in Einrichtungen geboren waren, die mehr als 15 ELGA pro Jahr betreuten.

Zusammenfassung

5 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Studie wird die Ergebnisqualität der neonatologischen Versorgung extrem unreifer Frühgeborener in einem Flächenstaat mit dezentraler Versorgungsstruktur evaluiert. Voraussetzung für regionale Studien ist die möglichst vollständige Erfassung der geborenen Kinder.

Eingeschlossen wurden alle Fälle aus sechs pädiatrischen Abteilungen Schleswig-Holsteins mit einem Gestationsalter (GA) < 27+0 Schwangerschaftswochen der Jahre 1997-1999. Die entwicklungsneurologische Nachuntersuchung der überlebenden Kinder erfolgte mit einem standardisierten Entwicklungstest (ET 6-6) im korrigierten Alter von drei bis sechs Jahren. Eine Behinderung wurde definiert als abweichender Entwicklungsstand im ET 6-6 von > 2 SD oder Feststellung einer der folgenden Diagnosen: Blindheit, Taubheit, Zerebralparese, Epilepsie und/oder shuntversorgter Hydrozephalus.

Identifiziert wurden 130 Kinder, für die Neonataldaten erhoben werden konnten. 85 Kinder überlebten die Neonatalzeit und 82 bis zur Nachuntersuchung. Für 63 Kindern konnten entwicklungsneurologische Daten erhoben werden (77% aller möglichen Fälle). Die neonatale Überlebensrate der extrem frühgeborenen Kinder zeigt in Abhängigkeit von der Gestationswoche eine stetige Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit: 0/1 GA 22, 3/10 GA 23, 12/25 GA 24, 28/43 GA 25, 42/51 GA 26. In der entwicklungsneurologischen Nachuntersuchung lag bei 24 Kindern eine Behinderung vor, davon bei 14 Kindern eine Mehrfachbehinderung. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Kinder mit Behinderung auf die Gestationswochen.

In einem dezentralen Versorgungsnetz zeigt sich eine gute Überlebensrate nur bei Kindern der vollendeten 25. und 26. Schwangerschaftswoche. Die Morbidität bei überlebenden Kindern in dieser extrem unreifen Gruppe erscheint unabhängig von dem Gestationsalter.

Literaturverzeichnis

6 Literaturverzeichnis

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.
American College of Obstetricians and Gynecologists on Obstetric Practice
(1995) Perinatal care at the threshold of viability. Pediatrics 96:974-976

American Academy of Pediatrics, MacDonald H and the Committee on Fetus
and Newborn (2002) Perinatal care at the threshold of viability. Pediatrics
110:1024-1027

Arnold CC, Kramer MS, Hobbs CA, McLean FH, Usher RH (1991) Very Low
Birth Weight: A Problematic Cohort for Epidemiologic Studies of Very Small
or Immature Neonates. Am J Epidemiol 134:604-613

Avery ME (2000) Surfactant Deficiency in Hyaline Membrane Disease. The
Story of Discovery. Am J Respir Crit Care Med 161:1074-1075

AWMF (1999) Augenärztliche Untersuchung zur Erkennung einer
Frühgeborenenretinopathie. Leitlinienregister Nr. 024/010

AWMF (1999) Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes.
Leitlinienregister Nr. 024/019

Binkin N, Rust KR, Williams RL (1988) Racial Differences in Neonatal
Mortality. AJDC 142:434-440

Bohin S, Draper ES, Field DJ (1999) Health status of a population of infants
born before 26 weeks gestation derived from routine data collected
between 21 and 27 month post-delivery. Early Hum Dev 55:9-18

Carter BS and Stahlman M (2001) Reflections in Neonatal Intensive Care in
the U.S.: Limited Success or Success with Limits? J Clin Ethics 12:215-222

Literaturverzeichnis

- Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK and The Canadian Neonatal Network (2001) Survival, morbidity and resource use of infants of 25 weeks` gestational age or less. Am J Obstet Gynecol 185:220-226
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR for the EPICure Study Group (2000) The EPICure Study Group: Outcome to Discharge From Hospital for Infants Born at the Threshold of Viability. Pediatrics 106:659-671
- Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA, on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN) (2003) Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. Arch Dis Child Fetal Neonatal 88:F15-F22
- Desmond MM (1991) A review of newborn medicine in America: European past and guiding ideology. Am J Perinatol 8:308-322
- Doyle LW, Gultom E, Chuang SL, James M, Davis P, Bowman E (1999) Changing mortality and causes of death in infants 23-27 weeks' gestational age. J Pediatr Child Health 35:255-259
- Doyle LW, for the Victorian Infant Collaborative Study Group (2001) Outcome at 5 years of Age of Children 23 to 27 Weeks` Gestation: Refining the Prognosis. Pediatrics 108:134-141
- Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D (1999) Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. BMJ 319:1093-1097
- E.C. Group (1990) European Community collaborative study of outcome of pregnancy between 22 and 28 weeks' gestation. Lancet 336:782-784

Literaturverzeichnis

- El-Metwally D, Vohr B, Tucker R (2000) Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 weeks. *J Pediatr* 137:616-622
- Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW (1998) Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78:F99-104
- Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (1994) Management of the woman with threatened birth of an extremely low gestational age. *Can Med Assoc J* 151:547-553
- Finnström O, Otterblad Olausson P, Sedin G, Serenius G, Svenningen N, Thiringer K, Tunell R, Wesström G (1998) Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Pædiatr* 84:1055-1060
- Gross AJ, Mettelman BB, Dye TD, Slagle TA (2001) Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr* 138:169-175
- Hack M, Fanaroff AA (2000) Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 5:89-106
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N (2002) Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 346:149-157
- Häusler M, Merz U, Van Tuil C, Ramaekers VT (2004) Long-term outcome after neonatal parenchymatous brain lesions. *Klin Pediatr* 216:244-251
- Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole EF, Blakely ML, Wright L, Higgins R, NICHD Neonatal research Network

Literaturverzeichnis

- (2005) Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 115:696-703
- Hoekstra RE, Ferrera TB, Couser RJ, Payne NR, Connett JE (2004) Survival and Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Extremely Premature Infants Born at 23-26 Weeks` Gestational Age at a Tertiary Center. *Pediatrics* 113:1-6
- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF for the Members of the Vermont Oxford Network (2002) Trends in Mortality an Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991-1999. *Pediatrics* 110:143-151
- International Classification of Disease, 10th rev. Vol. 1 (1992) World Health Organization, Geneva
- Jacobs SE, Brien KO, Inwood S, Kelly EN, Whyte HE (2000) Outcome of infants 23-26 weeks` gestation pre and post surfactant. *Acta Pædiatr* 89:959-965
- Jensen A, Schumacher R (1987) Intrakranielle Blutungen: Ursache, Diagnostik und Bedeutung. *Gynäkologe* 20:52-64
- Kamper J, Feilberg Jorgensen N, Jonsbo F, Pedersen-Bjergaard, Pryds O and the Danish ETFOL Study Group (2004) The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. *Acta Pædiatr* 93:225-232
- Katz-Salamon M, Gerner EM, Jonsson B, Lagercrantz H (2000) Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 83:F1-F6

Literaturverzeichnis

- Kiely JL, Paneth N (1981) Follow-up studies of low- birthweight infants: suggestions for design, analysis and reporting. *Dev Med Child Neurol* 23:96-100
- Kitchen WH, Ford GW, Rickards AL, Doyle LW, Kelly E, Murton LJ (1990) Five-year outcome of infants of birthweight 500 to 1500 grams: Relationship with neonatal ultrasound data. *Am J Perinatol* 7:60-65
- Kitchen WH, Yu VY, Orgill AA, Ford G, Rickards A, Astbury J, Ryan MM, Russo W, Lissenden JV, Bajuk B (1982) Infants born before 29 weeks gestation: survival and morbidity at 2 years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 89:887-891
- Lang GK (2000) *Augenheilkunde: Verstehen – Lernen - Anwenden*. 2. korrigierte Auflage, S. 333-334, Thieme Verlag, Stuttgart
- Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, Grandjean H, Ledésert B, Lévêque C, Maillard F, Matis J, Rozé JC, Truffert P on behalf of the Epipage study group (2004) Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89: F139-F144
- Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J and the Canadian NICU Network (2000) Variations in Practice and Outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 106: 1070-1079
- Lester BM and Miller-Loncar CL (2000) Biology versus environment in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol* 27:461-481
- Lorenz JM, Paneth N, Jetton JR, Ouden den L, Tyson JE (2001) Comparison of Management Strategies for Extreme Prematurity in New Jersey and the Netherlands: Outcomes and Resource Expenditure. *Pediatrics* 108:1269-74

Literaturverzeichnis

- Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, Zanussi G, Engelund IE, Skjaerven R, Irgens LM; Norwegian Extreme Prematurity Study Group (2005) Early death, morbidity, and needs of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 115:1289-1298
- Marlow N (2004) Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F224-F228
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005) Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 352:9-19
- Mattia FR und deRegnier R-AO (1998) Chronic Physiologic Instability Is Associated With Neurodevelopmental Morbidity at One and Two Years in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 102:1-8
- McGrath MM, Sullivan MC, Lester BM, Oh W (2000) Longitudinal neurologic follow-up in neonatal intensive care unit survivors with various neonatal morbidities. *Pediatrics* 106:1397-1405
- Mølholm Hansen B and Greisen G (2003) Preterm delivery and calculation of survival rate below 28 weeks of gestation. *Acta Pædiatr* 92:1335-1338
- Nicolopoulos DA (1998) Withholding or withdrawing life support for newborns: today`s ethical problem in neonatology. *Prenat Neonat Med* 3:358-362
- Obladen M (2002) Neugeborenenintensivpflege: Grundlagen und Richtlinien. 6. überarbeitete Auflage, S. 1-2, 294-299 und 537-542, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Verfasser: A. Dilch et B. Urlesberger (2005) Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. www.docs4you.at

Literaturverzeichnis

- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 92:529-534
- Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A (1983) Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. J Pediatr 103:273-277
- Petermann F, Macha T, Stein IA (2000) Der ET 6-6 – ein neuer Weg in der Entwicklungsdiagnostik. päd 6:278-284
- Petermann F, Stein IA (2000a) Der ET 6-6. Swets, Frankfurt/M
- Petermann F, Stein IA (2000b) Entwicklungsdiagnostik mit dem ET 6-6. Swets, Frankfurt/M
- Pinkerton JV, Finnerty JJ, Lombardo PA, Rorty MV, Chapple H, Boyle RJ (1997) Parental rights at the birth of a near-viable infant: Conflicting perspectives. Am J Obstet Gynecol 177:283-290
- Pohl P (2003) Entwicklungsdiagnostik in der Klinischen Kinderpsychologie – der ET 6-6. Kindheit und Entwicklung 12:249-257
- Rauchfleisch U (2001) Kinderpsychologische Tests: ein Kompendium für Kinderärzte. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, S.5-7 und 20ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Sadler TW (1998) Medizinische Embryologie. Dt. übers. von U. Drews, 9. überarbeitete Auflage, S. 242-246, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Sann L, Bourgeois J, Stephant A, Putet G (2001) Devenir de 249 prématurés de moins de 29 semaines. Arch Pédiatr 8 :250-8
- Sarimski K (2001) Testinformation über den Entwicklungstest von 6 Monaten bis 6 Jahren (ET 6-6). Diagnostica 47:107-109

Literaturverzeichnis

- Savitz DA, Terry Jr JW, Dole N, Thorp Jr JM, Siega-Riz AM, Herring AH (2002) Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. Am J Obstet Gynecol 187:1660-1666
- Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie, Verfasser: T.M. Berger, Empfehlungen zur Betreuung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit (Gestationsalter 22-26 SSW)
- Shankaran S, Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Langer JC, Korones SB, Stoll BJ, Tyson JE, Bauer CR, Lemons JA, Oh W, Papile LA (2002) Risk factors for early death among extremely low-birth-weight infants. Am J Obstet Gynecol 186:796-802
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988) Abnormal Pulmonary Outcomes in Premature Infants: Prediction From Oxygen Requirement in the Neonatal Period. Pediatrics 82:527-532
- Staudt F, Deeg KH, Rohden L (1999) Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. Monatsschrift Kinderheilkd 147:845-847
- Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2000) Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 83:F182-F185
- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Band R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity (2005) Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks: the Project On Preterm and Small for Gestational Age

Literaturverzeichnis

- Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project o Prematurity 1996-1997. Pediatrics 115:396-405
- Streiner DL, Saigal S, Burrows E, Stoskopf B, Rosenbaum P (2001) Attitudes of Parents and Health Care Professionals Towards Active Treatment of Extremely Premature Infants. Pediatrics 108:152-157
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (2000): a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol 42:816-824
- Sweet MP, Hodgman JE, Pena I, Barton L, Pavlova ZP, Ramanathan R (2003) Two-Year Outcome of Infants Weighting 600 Grams or Less at Birth and Born 1994 Through 1998. Obstet Gynecol 101:18-23
- Tin W, Fritz S, Wariyar U, Hey E (1998) Outcome of very preterm birth: children reviewed with ease at 2 years differ from those followed up with difficulty. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 79:F83-F87
- Verlato G, Gobber D, Drago D, Chiandetti L, Drigo P, Working Group of Intensive Care in the Delivery Room of Extremely Premature Newborns (2004) Guidelines for Resuscitation in the Delivery Room of Extremely Preterm Infants. J Child Neurol 19:31-34
- Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney-Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD (2000) Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal research Network, 1993-1994. Pediatrics 105:1216-1226
- Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E (2004) The Effect of Birth Hospital Type on the Outcome of Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 113: 35-41

Literaturverzeichnis

- Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline E, Fanaroff AA, Hack M (1998) Perinatal Correlates of Cerebral Palsy and Other Neurologic Impairment Among Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 102:315-322
- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M (2005) Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 115:997-1003
- Wolke D, Söhne B (1997) Wenn der Schein trügt. Zur kritischen Interpretation von Entwicklungsstudien. *Monatsschr Kinderheilk* 145:444-456
- Wolke D, Schulz J, Meyer R (2001) Entwicklungslangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborene, Bayerische Entwicklungsstudie. *Monatsschr Kinderheilk* 149 (suppl 1): 53-61
- Wood N, Marlow N, Costeloe K, Gibson A, Wilkinson A, for the EPICure Study Group (2000) Neurologic developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 343:378-384
- World Health Organisation, Genf (2001) Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit, dt. Version. www.dimdi.de
- Yu VY, Loke HL, Bajuk B, Szymonowicz W, Orgill AA, Astbury J (1986) Prognosis for infants born at 23 to 28 weeks' gestation. *BMJ* 293:1200-1203

7 Anhang

7.1 Teilnehmende Kliniken und die Kooperationspartner in den Kliniken

(Kliniken alphabetisch nach Ortsnamen)

Westküstenklinikum *Heide*

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin: Dr. med. R. Jensen

Krankenhaus und Seniorenzentrum *Itzehoe*, Abteilung für Kinder- und

Jugendmedizin: Prof. Dr. med. H. Paust und Dr. med. U. Schnackenberg

Städtisches Krankenhaus *Kiel*, Kinderklinik: Dr. med. C. Sieck

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Campus *Kiel*: Dr. med. H. Schröder

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Campus *Lübeck*:

Frau Prof. Dr. med. U. Thyen und Frau Dr. med. M. Kohl

Kreiskrankenhaus *Rendsburg*,

Kinderklinik: Dr. med. J. Herrmann und Frau A.-K. Johannsen

Anhang

7.2 Anschreiben an die Eltern der Studienpopulation

Liebe Eltern,

Ihr Kind ist als Frühgeborenes in unserer Klinik behandelt worden. Seit der Entlassung ist nun schon einige Zeit vergangen.

In den letzten Jahren überleben immer mehr extrem frühgeborene Kinder die erste Zeit im Krankenhaus, jedoch wissen wir nur wenig über die weitere Entwicklung der Kinder. Um mehr darüber zu erfahren, haben wir und alle weiteren Kinderkliniken und Kinderabteilungen Schleswig Holsteins, die Frühgeborene behandeln, uns dazu entschlossen, sehr unreif geborene Kinder unterhalb der 27. vollendeten Schwangerschaftswoche, die 1997-1999 in Schleswig-Holstein zur Welt gekommen sind, auf ihre körperliche und geistige Entwicklung zu untersuchen. Wir hoffen, dadurch zukünftig die Beratung der Eltern und die Behandlung des frühgeborenen Kindes zu verbessern, und möchten Sie deshalb um Ihre Mithilfe bitten.

Neben einem Gespräch mit Ihnen über die Entwicklung ihres Kindes werden wir Ihr Kind neurologisch untersuchen und einen Entwicklungstest durchführen. Bei der neurologischen Untersuchung werden die Reflexe, die Muskelspannung und die Bewegungen Ihres Kindes beurteilt. Diese Untersuchung und der Entwicklungstest erfolgen in spielerischer Atmosphäre und sind für Ihr Kind nicht unangenehm. Die Untersuchung erfolgt durch eine speziell geschulte Untersucherin der Universitätskinderklinik in Lübeck. Die Teilnahme an der Untersuchung ist für Sie mit einem Zeitaufwand von 2 bis 2½ Stunden verbunden.

Falls Sie sich bereit erklären, mit Ihrem Kind / Ihren Kindern an der Untersuchung teilzunehmen, werden wir Ihren Namen nach Lübeck weiterleiten, von dort wird sich dann jemand mit Ihnen zur Terminabsprache in Verbindung setzen. Sollten Sie noch Fragen haben, steht ihnen gerne Herr/Frau _____ aus unserer Klinik für weitere Information zur Verfügung.

Wenn Sie an der Untersuchung teilnehmen möchten, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einverständniserklärung und streichen die nicht zutreffenden Aussagen durch. Damit berechtigen Sie uns, Ihren Namen und Ihre Telefonnummer oder Anschrift weiterzuleiten. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit zurückziehen, was keinen Einfluss auf die zukünftige Behandlung oder Pflege Ihres Kindes hat.

Mit freundlichen Grüßen

Ansprechpartner der teilnehmenden Kliniken

Anhang

7.3 Neonataler Datenerfassungsbogen

Identifikationsnummer : _____ Geburtsdatum: ____/____/____

Gestationsalter: ____+____ SSW Gestationswoche: _____

Geschlecht: m w

Geburtsgewicht: _____ g Einling/Mehrling: _____

Klinik: _____ inborn outborn

Mortalität

verstorben: Todesdatum: ____/____/____ Lebensstage: ____d

Todesursache: _____

Morbidität

Lunge: Sauerstoffzufuhr: Ende O²-Zufuhr: ____/____/____

Dauer der O²-Zufuhr ____d BPD: (36.SSW)

Heimsauerstoffversorgung:

ZNS:

Hirnblutungen: rechts ____° links ____° PVL:

Hydrocephalus: Shuntversorgung ja / nein

Augen: Retinopathie : rechts ____°(____) links ____°(____)

Lasertherapie:

Abdomen NEC Ileumperforation

Kongenitale Fehlbildungen

_____/_____/_____

Sonstiges: _____

Anhang

7.4 Anamneseerhebung

Identifikationsnummer : _____ Geburtsdatum: ____/____/____

1. Wurden bei Ihrem Kind Krampfanfälle beobachtet ?

Nein. Ja, epileptische Anfälle (Therapie: ja/ nein).

2. Ist bei Ihrem Kind eine Hörstörung bekannt oder gibt es Hinweise darauf?

Nein.

Hörgerät gleicht Defizit vollständig aus.

Hörbeeinträchtigung trotz Hörgerät vorhanden.

Taubheit : rechts links

3. Ist bei Ihrem Kind eine Sehstörung bekannt oder gibt es Hinweise darauf?

Nein.

Brille gleicht Defizit vollständig aus.

Sehbeeinträchtigung trotz Brille vorhanden.

Blindheit : rechts links

4. Leidet Ihr Kind an einer chronischen Krankheit (z.B.: Hydrocephalus)?

Nein. Ja, welche: _____

5. Muttersprache des Kindes:

deutsch andere: _____

6. Welche Sprache ist Ihre Muttersprache?

Mutter: deutsch sonstige: _____

Vater: deutsch sonstige: _____

Anhang

7. Welchen Schulabschluss haben Sie (höchster erreichter)?

Mutter: keinen Haupt- Realschulabschluss Abitur
 Fach-/Hochschulstudium

Vater: keinen Haupt- Realschulabschluss Abitur
 Fach-/Hochschulstudium

8. Wie alt waren Sie bei der Geburt Ihres Kindes?

Mutter: _____ Jahre

9. Waren Sie zum Zeitpunkt der Geburt alleinerziehend?

Nein: Ja:

10. In welcher Beziehung stehen Sie als Eltern zueinander?

Verheiratet: Partnerschaft: Getrennt lebend:

11. In welcher Beziehung stehen Sie als Eltern zu ihrem Kind?

Erziehung gemeinsam: Kontakt zu beiden Elternteilen:

Nur ein Elternteil: Pflegefamilie/ Heimunterbringung:

Andere Beziehungsform: _____

Bemerkungen/ Vorschläge/ Weitere wichtige Informationen:

Anhang

7.5 Neurologischer Untersuchungsbogen

Identifikationsnummer : _____ Geburtsdatum: ____/____/____

Bewusstsein: klar getrübt bewusstlos

Hirnnerven: _____

Grobmotorik

Kopfkontrolle: sicher unsicher mit Unterstützung nicht möglich

Sitzen: sicher unsicher mit Unterstützung nicht möglich

Gang: sicher unsicher mit Unterstützung nicht möglich

Bewegungen: Rennen mit abruptem Stand

1-Bein Hüpfen 2-Bein Hüpfen

Klettern (Untersuchungsliege) Hopslerlauf

Muskeltonus: hypo- normo- hyperton

Muskeltrophik: hypo- eu- hypertroph

Kraft: Beidseitiger Händedruck _____

Armhalteversuch _____

Reflexe: BSR, RPR, TSR, PSR, ASR _____

Babinski Moro- Reaktion

Feinmotorik

Pinzettengriff Finger-Daumen Hand-Wechsel

Gleichgewichtsreaktionen

Balancieren Romberg Finger-Finger Finger-Nase

Beurteilung:

Verhalten kooperativ teilweise kooperativ unkooperativ

Zerebralparese: Nein Ja Form: _____

Neurologisches Status: altersentsprechend

leicht auffälliger Befund

pathologischer Untersuchungsbefund

Danksagung

8 Danksagung

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. U. Thyen danke ich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung beim Erlernen der Untersuchungstechniken und ihre konstruktive Kritik in allen Phasen der Promotion.

Meiner Betreuerin Frau Dr. med. M. Kohl danke ich für die Organisation der Studie, der Kooperation mit den Studienzentren, dem Zugang zur Neonatalerhebung, für ihre Diskussionsbereitschaft in der Planung und Auswertung der Studie und für die Unterstützung bei der selbständigen Durchführung der Untersuchungen.

Herzlich bedanke ich mich für die Mitarbeit der beteiligten Kliniken und die Unterstützung durch unsere Ansprechpartner von ärztlicher und pflegerischer Seite vor Ort.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Eltern für die Teilnahmebereitschaft und besonders bei ihren Kindern, die durch ihre freiwillige Mitarbeit und Ausdauer bei der Entwicklungsdiagnostik den Hauptteil der Arbeit zum Gelingen dieser Studie beitrugen.

Für die Durchsicht des Manuskriptes und den immerwährenden moralischen Antrieb danke ich Frau Dr. med. Michaela Stoffers, Herrn Lars Böttcher, Dr. med. St. Ortfeld und Frau Birte Schultz.

Ich bedanke mich bei meiner Großmutter, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg durch ihre Unterstützung und Ratschläge stets begleitet hat.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für den sozialen Rückhalt und ihre Fähigkeit mich immer wieder zum Nachdenken und Lachen zu bringen.

Lebenslauf

9 Lebenslauf

| | |
|------------------------|-----------------------------|
| Name | Marion Rapp |
| Geburtsdatum | 06. März 1978 |
| Geburtsort | Lennestadt / Kreis Olpe NRW |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Religionszugehörigkeit | evangelisch |

Schule, Studium und Beruf

08/1984 – 07/1988 Gutenberg Grundschule zu Finentrop

08/1988 – 06/1997 Rivius - Gymnasium der Stadt Attendorn
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

10/1997 – 12/2004 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Abschluss: 3. Staatsexamen

02/2005 – 01/2006 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder - und Jugend-
medizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck, Ltg.: Prof. Dr. E. Herting

02/2006 – 01/2007 Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein-, Visceral-,
Thorax- und Gefäßchirurgie des Hanse-Klinikums
Stralsund, Ltg.: PD. Dr. M. Birth

Seit 02/2006 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder - und Jugend-
medizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck, Ltg.: Prof. Dr. E. Herting

Lebenslauf

Promotion

Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein

08/2001 – 09/2002 Studienplanung, Erlernen von Untersuchungstechniken bei Säuglingen, Kleinkindern und schwer mehrfachbehinderten Kindern, Entwicklungsdiagnostik: ET 6-6

10/2002 – 05/2003 Selbständige praktische Durchführung der Studie

06/2003 – 09/2003 Auswertung

10/2004 – 03/2005 Vorbereitung und Einreichung der Publikation

Veröffentlichung

1) **Rapp M**, Thyen U, Müller-Steinhardt K, Kohl M (2005) Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein. Z Geburtshilfe Neonatol 209:135-143

Kongressbeiträge, Vorträge und Poster

1) **Rapp M**, Kohl M, Thyen U. Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein. Vortrag auf der 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Berlin 9.-12.09.04. Abstract publiziert im Abstract Buch S. 293, SV 11.4, CD Beilage in Monatsschrift Kinderheilkunde, 2004; 152: Suppl 1

2) **Rapp M**, Kohl M, Thyen U. Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein. Vortrag im Rahmen der Fortbildungsveranstaltungen der Kliniken für Allgemeine Pädiatrie und Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Kiel 15.01.05 und der Abteilungen für Kinderheilkunde, Gynäkologie und Chirurgie des Krankenhauses und Seniorenzentrums Itzehoe, Itzehoe 12.04.05

Lebenslauf

- 3) Wygold T, **Rapp M**, Kohl M. Wachstum extrem unreifer Frühgeborener in den ersten 4 Lebensjahren unter Berücksichtigung ihres genetischen Potentials. Vortrag auf der 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Ulm 24.-26.06.04. Abstract publiziert in der Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, Z Geburtshilfe Neonatol 2004; 208: Suppl 1, T133 und Vortrag auf der 21. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Bergisch-Gladbach 6.-7.11.04
- 4) **Rapp M**, Henning M, Tuffaha M, Birth M. Die perforierende Dünndarmdivertikulitis als Ursache des akuten Abdomens. Vortrag auf der 177. Tagung der Vereinigung der Nordwestdeutschen Chirurgen, Rostock 8.-10.06.06
- 5) Hoffmann M, Klempien I, **Rapp M**, Birth M. Erfolgreiche Resektion eines primär inoperablen Pankreaskopfkarcinoms mit Infiltration der V. portae nach primär palliativer Chemotherapie mit Gemcitabin: Anforderungen an ein Onkologisches Zentrum – Langzeitverlauf. Vortrag auf der 178. Tagung der Vereinigung der Nordwestdeutschen Chirurgen, Hamburg 30.11.- 02.12.06
- 6) Klempien I, Hoffmann M, **Rapp M**, Birth M. Innovative Netzfixation mit Fibrinkleber im Rahmen der laparoskopischen transabdominellen präperitonealen Leisten- und Femoralhernienreparation (TAPP). Posterpräsentation auf der 178. Tagung der Vereinigung der Nordwestdeutschen Chirurgen, Hamburg 30.11.- 02.12.06
- 7) Klempien I, Hoffmann M, **Rapp M**, Birth M. Innovativer Peritonealverschluß mit resorbierbaren Lapro-Clips im Rahmen der laparoskopischen transabdominellen präperitonealen Leisten- und Femoralhernienreparation (TAPP). Posterpräsentation auf der 178. Tagung der Vereinigung der Nordwestdeutschen Chirurgen, Hamburg 30.11.- 02.12.06