

Aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes
in Homburg
Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Gortner

**Prospektive Studie zur Erfassung kardiovaskulärer und
metabolischer Komplikationen bei Frühgeborenen
< 1500g unter Steroidtherapie**

Dissertation zur Erlangung des Doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes in Homburg

verfasst von Sebastian Röhr, geb. 08.08.1985
wohnhaf in Saarbrücken

2014

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	
II.	Tabellenverzeichnis	
III.	Abbildungsverzeichnis	
IV.	Diagrammverzeichnis	
1	Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Summary	3
2	Einleitung und Fragestellung	4
2.1	Einleitung und Einführung zum Thema	4
2.2	Frühgeborene und Komplikationen bei Frühgeborenen	6
2.2.1	Wichtigste Komplikationen bei Frühgeborenen	6
2.2.2	Wichtige prognostische Faktoren	16
2.3	Pharmakologische Wirkung verschiedener Kortisonpräparate	18
2.4	Fragestellung	20
3	Material und Methodik	22
3.1	Patientenwahl und Patientenkollektiv	22
3.2	Daten und Zielvariablen	22
3.2.1	Kindliche Daten	22
3.2.2	Mütterliche Daten	24
3.3	Gruppeneinteilung	24
3.4	Statistische Erfassung und Methodik	25
3.5	Ausschlusskriterien	26
3.6	Ethikkommission	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Gesamtkollektiv	27
4.2	Gegenüberstellung der Kortison- und nicht Kortisongruppe	34
4.2.1	Unmittelbar postpartale Faktoren	34
4.2.2	Postpartale Faktoren	37
4.3	Therapie der Kortisongruppe	48

4.4	Multiregressionsanalyse	53
5	Diskussion	55
V.	Abkürzungsverzeichnis	62
VI.	Literaturverzeichnis	66
VII.	Publikation und Präsentation.....	83
VIII.	Danksagung	84
IX.	Selbstständigkeitserklärung	85

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: APGAR-Score zur Klassifizierung des Schweregrades einer Adaptionsstörung (nach Virginia APGAR)	17
Tabelle 2: Unmittelbar postnatale Faktoren der Gruppen im Vergleich	36
Tabelle 3: Komplikationen bei Frühgeborenen im Vergleich beider Gruppen	43
Tabelle 4: Komplikationen bei Frühgeborenen	45
Tabelle 5: Vergleich Insulinbedarf und Elektrolytveränderungen beider Gruppen.....	46

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel HC	19
Abbildung 2: Strukturformel DEX	20

IV. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Gestationsalter der Frühgeborenen	27
Diagramm 2: Art der Empfängnis.....	28
Diagramm 3: Häufigkeit des ANS	29
Diagramm 4: Beatmungsarten und deren Häufigkeit.....	30
Diagramm 5: Häufigkeit der BPD.....	31
Diagramm 6: Versorgung des PDA bei Frühgeborenen	32
Diagramm 7: Häufigkeit der ROP und therapeutische Intervention	33
Diagramm 8: Diagnosen während des stationären Aufenthaltes.....	34
Diagramm 9: APGAR Werte der jeweiligen Gruppen im Vergleich	35
Diagramm 10: Notwendigkeit von Kortikoiden bei Mehrlingsschwangerschaften.....	38
Diagramm 11: RDS-Häufigkeit im Vergleich beider Gruppen.....	39
Diagramm 12: Versorgung persistierender Ductus arteriosus Botalli	40
Diagramm 13: Kreislaufstabilität im Vergleich	40
Diagramm 14: Inzidenz der HCM in den Kortisongruppen	41
Diagramm 15: Hirnblutungen in den Kortisongruppen.....	42
Diagramm 16: Thrombosen in den Kortisongruppen.....	44
Diagramm 17: MAD Werte innerhalb der ersten Tage im Vergleich beider Gruppen	48
Diagramm 18: HC-Therapie innerhalb der ersten 14 Tage in mg/kg KG pro Tag	50
Diagramm 19: DEX-Therapie innerhalb der ersten 14 Tage in mg/kg KG pro Tag ...	51
Diagramm 20: Zeitpunkt der ersten postnatalen Kortisongabe mit HC.....	52
Diagramm 21: Zeitpunkt der ersten DEX-Gabe	52

1 Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung:

Die Verwendung von Kortikoiden in der Neonatalperiode zur Behandlung des Atemnotsyndroms (ANS) bzw. Prävention der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), sollte aufgrund zahlreicher schwerer Komplikationen sehr restriktiv erfolgen.

Zwar sind Kortikoide zahlreichen Studien zufolge zur Behandlung der pulmonalen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wirksam, jedoch führen diese gehäuft zu neurologischen Defiziten sowie psychomotorischen Verzögerungen in der weiteren Entwicklung des Frühgeborenen. Ziel dieser Studie war es nun, insbesondere die kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen während der Steroidtherapie bei sehr Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500 g) zu erheben.

Material und Methodik:

In der vorliegenden Studie wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2012 am Universitätsklinikum des Saarlandes geboren wurden, hinsichtlich der Nebenwirkungen des Kortikoideinsatzes im stationären Verlauf untersucht.

Ergebnis:

Das Gesamtkollektiv der Untersuchung umfasste 72 Patienten (mittleres Geburtsgewicht: 967 ± 338 g; Spanne: 320/1490). 38 Patienten (52,8 %) erhielten keine Kortisontherapie und 34 (47,2 %) wurden mit Kortikoiden behandelt. In der kortikoidfreien Gruppe war das mittlere Geburtsgewicht mit 1203 ± 221 g (740/1490) signifikant höher im Vergleich zur Kortisongruppe mit 703 ± 263 g (320/1360) mittlerem Geburtsgewicht ($p < 0,001$). In der Kortisongruppe erhielten wiederum 22/34 (64,7 %) Neonaten nur Hydrokortison (HC) als Präparat und 12/34 (35,3 %) eine Kombinationstherapie mit

HC und Dexamethason (DEX).

Die mit Abstand häufigste Indikation zur Kortikoidapplikation war das ANS (32/34). Nebenwirkungen, die in der Kortisongruppe gehäuft vorkamen, waren die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (14/34 vs. 0/38; $p < 0,001$), Thrombenbildung (8/34 vs. 1/38; Odds ratio: 11,4; 95 % Konfidenzintervall: 1,3/96,6; $p < 0,005$), Hyperglykämie (27/34 vs. 3/38; OR: 45; 95 % KI: 10,6/190,4), Hypernatriämie (15/34 vs. 7/38; OR: 3,5; 95 % KI: 1,2/10,1; $p = 0,023$), und Hypokaliämie (7/34 vs. 2/38; OR: 4,7; 95 % KI: 0,9/24,3). Das Geburtsgewicht (OR: 60; 95 % KI: 11,8/305,5) und das Vorliegen eines ANS (OR: 4,9; 95 % KI: 1,62/14,89) waren signifikante und unabhängige Prädiktoren für den Einsatz von Kortikoiden.

Fazit:

Die Gabe von Kortison war sehr stark assoziiert mit schwerwiegenden, kurzfristigen Nebenwirkungen, vor allem hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HCM) und Thrombusbildung. Diese Nebenwirkungen sollten neben den bereits bekannten neurologischen Komplikationen in Zukunft vermehrt Beachtung finden.

1.2 Summary

Background and study purpose:

Despite relevant side effects, steroids – most importantly hydrocortisone – are still commonly used in preterm infants. The aim of this study was to assess the incidence of non-neurological side effects in ELBW infants receiving systematic steroids during their initial stay in our Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

Methods and Patients:

Prospective single center study in VLBW infants (< 1500 grams) at the NICU at the University *Children's Hospital of Saarland*.

Results:

72 VLBW infants (34 male; 38 female) were included in this report (mean birth weight: 967±338 g; range: 320-1490 g). Mortality rate was 8/72. In 34/72 infants, steroids were given (22 hydrocortisone alone; 12 combination of hydrocortisone and dexamethasone). The most common indication for use of steroids was RDS (30/72). Side effects that occurred more often in the steroid group included hypertrophic cardiomyopathy (14/34 vs. 0/38; $p < 0,001$); thrombus formation (8/34 vs. 1/38; Odd's ratio (OR): 11,4; 95 % confidence interval: 1,3-96,6; $p < 0,05$), hyperglycemia (27/34 vs. 3/38; OR: 45,0; 95 % CI: 10,6-190,4), hypernatremia (15/34 vs. 7/38; $p = 0,023$; OR: 3,5; 95 % CI: 1,2-10,1), and hypopotassemia (7/34 vs. 2/38; OR: 4,7; 95 % CI: 0,9-24,3). Birth weight (OR: 60; 95 % CI: 11,8-305,5) and RDS (OR: 4,9; 95 % CI: 1,62-14,89) were significant and independent predictors of steroid use.

Conclusions:

The use of steroids was significantly associated with severe short-term side effects, most importantly hypertrophic cardiomyopathy and thrombus formation. In addition to possible neurological long-term effects, these complications must be taken into consideration when administering steroids to VLBW infants.

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Einleitung und Einführung zum Thema

Frühgeborene werden in der Neonatologie nach Gewichtsklassen in 5 Gruppen eingeteilt. Jene mit einem Geburtsgewicht > 4500 g werden als „high birth weight infants (HBW)“ bezeichnet. Neugeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 2500 g und 4499 g werden als „normal birth weight infants“ bezeichnet. Neonaten mit einem Geburtsgewicht < 2500 g werden als „low birth weight infants (LBW)“, mit einem < 1500 g als „very low birth weight infants (VLBW)“ und mit einem Geburtsgewicht < 1000 g als „extremely low birth weight infants (ELBW)“ bezeichnet (SUBRAMANIAN et al. 2012).

Die therapeutischen Möglichkeiten in der Neonatologie haben sich in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbessert. Vor allem bezüglich der medikamentösen Therapie, der intensivmedizinischen Versorgung und der Langzeitprognose haben sich enorme Fortschritte ergeben (BOHIN et al. 1996, BUNNING-PFAUE et al. 2001, EL-METWALLY et al. 2000, FINNSTROM et al. 1997, LEFEBVRE et al. 1996).

Die Frühgeburt nimmt auch erheblichen Einfluss auf die perinatale Sterblichkeit. Diese variiert je nach Studienlage, liegt jedoch um über 70 Prozent höher im Vergleich zu termingerecht Geborenen (LAWS et al. 2006, MARTIN et al. 2006, MATTISSON et al. 2001). Auch bezüglich der Langzeitmorbidity sind zu über 50 Prozent Frühgeborene betroffen (MC CORMICK 1985, MORRISON 1997).

Während die Anzahl der Frühgeburten in den Industrienationen im Laufe der letzten Jahrzehnte zugenommen hat - in Europa liegt sie je nach Quelle zwischen 6,1-7,1 Prozent, in den USA sogar bei 10,6-11,6 Prozent (2012), global bei 9,6 Prozent - ist dieses Phänomen bei der Mortalität nicht zu beobachten (BECK et al. 2010, BLENCOWE et al. 2012, KELLER et al. 2013, MARTIN et al. 2013). Wobei auch hier die Unterschiede innerhalb einzelner ethnischer Bevölkerungsgruppen sehr stark

variieren können (GOLDENBERG et al. 1996). Da afroamerikanische Frauen in den USA ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko einer Frühgeburt haben und ebenfalls ein dreifach erhöhtes Risiko an einer bakteriellen Vaginose zu erkranken, kann man bereits durch die Bevölkerungsstruktur einen Teil der prozentualen Differenz erklären (ANANTH et al. 2005, FISCELLA 1996, GOLDENBERG et al. 1996).

Der Anstieg der Frühgeborenenrate ist insbesondere durch die verbesserte Pränataldiagnostik und der damit verbundenen frühen Interventionsmöglichkeit sowie vor allem durch den Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften durch künstliche Befruchtung zu erklären (GOLDENBERG et al. 2008).

Die Gründe für Frühgeburten sind im Allgemeinen multifaktorieller Genese. So spielen sowohl psychische Faktoren wie Stress, als auch biologische und soziokulturelle Faktoren eine wesentliche Rolle (LANG et al. 1996, PRYSAK et al. 1995, SCHOLL et al. 1994). Niedriger sozioökonomischer Status, geringes Bildungsniveau, niedriges oder hohes maternales Alter, mütterliche Fettleibigkeit und lediger Familienstand, sind wesentliche demografische Faktoren, die eine Frühgeburt begünstigen können (BRETT et al. 1997, MCDONALD et al. 2010, SMITH et al. 2007, THOMPSON et al. 2006). Vor allem aber sind Infektionen ein wesentlicher Grund für Frühgeburten (GONÇALVES et al. 2002, PETIT et al. 2012). Zudem verdoppelt ein Schwangerschaftsabstand von weniger als 6 Monaten das Risiko einer Frühgeburt (SMITH et al. 2003).

Um die stetige Zunahme der Frühgeburten in den vergangenen Jahrzehnten zu senken, wurde der Prävention eine wichtige Stellung eingeräumt (A.C.O.G.C. 2005, ANCEL et al. 2004, BLACK et al. 2008, HAN et al. 2011, KRAMER et al. 1987, LUMLEY et al. 2004, SALIHU et al. 2009, TAMURA et al. 1992).

Die primäre Prävention besteht in der Behandlung und Aufklärung von werdenden Müttern. Der Fokus liegt hierbei verstärkt in der Gewichtseinstellung. Mit einem BMI > 19 und < 30, der optimalen Nährstoffsupplementation, dem Beschränken bzw. bestenfalls Unterbinden des Nikotinkonsums, dem Meiden von Mehrlingsschwangerschaften nach künstlicher Befruchtung und der Protektion vor operativen gynäkologischen Eingriffen wie Abruption graviditatis (A.C.O.G.C. 2005, ANCEL et al. 2004

BLACK et al. 2008, HAN et al. 2011, KRAMER et al. 1987, LUMLEY et al. 2004, SALIHU et al. 2009, TAMURA et al. 1992).

Die sekundäre Prävention liegt in der Begleitung und - sofern notwendig - medizinischen Behandlung bei Risikoschwangerschaften. Das höchste Risiko haben Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit Frühgeburt hatten (ADAMS et al. 2000, BAKKETEIG et al. 1979, BERKOWITZ et al. 1993, BLOOM et al. 2001, GOLDENBERG et al. 1998, PAPIERNIK et al. 1974, ROBINSON et al. 2001).

2.2 Frühgeborene und Komplikationen bei Frühgeborenen

2.2.1 Wichtigste Komplikationen bei Frühgeborenen

a.) Pulmonale Komplikationen

Die alveoläre Lungenentwicklung findet im Wesentlichen zwischen der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) und dem 36. Lebensmonat, mit Punctum maximum ca. um den 5-6. Lebensmonat, statt (JOBÉ et al. 2001).

Atemnotsyndrom (ANS):

Das ANS – auch als hyaline Membrankrankheit oder im Englischen als „respiratory distress syndrome (RDS)“ bezeichnet - ist eine der häufigsten Komplikationen bei Frühgeborenen (SPEER et al. 2005). Die Häufigkeit korreliert invers mit dem Gestationsalter (Gortner et al. 2012). In aller Regel tritt diese Erkrankung bei Frühgeborenen auf, die unterhalb der 32. bis 34. SSW geboren wurden.

Das ANS des Frühgeborenen ist charakterisiert durch einen primären Surfactantmangel in einer anatomisch unreifen Lunge und manifestiert sich klinisch in Form einer Störung der Respiration (Tachydyspnoe, interkostale Einziehungen, expiratorisches Stöhnen, Zyanose). Neben den klinischen Parametern spielen die Blutgasanalyse sowie Röntgenuntersuchungen des Thorax eine wichtige Rolle in der Beurteilung des respiratorischen Versagens des Früh- und Neugeborenen

(GORTNER et al. 2012).

Wesentlicher auslösender Faktor ist vor allem die verminderte Surfactantproduktion, welche physiologisch erst ab der 22. SSW beginnt (GORTNER et al. 2007). „Surface active agent“ (Surfactant) ist ein von den Pneumozyten Typ II gebildetes Phospholipid-Protein Gemisch, das die Oberflächenspannung an der Luft-Wasser Grenzschicht der Alveolen und der Sacculi terminales herabsetzt, was die Belüftung der Gasaustauscheinheiten erleichtert und die Lunge am Ende der Expiration offenhält (SPEER et al. 2005).

Bei unzureichender Surfactantmenge kann postnatal ein komplikationsloser Gasaustausch nicht gewährleistet werden, was in einer Hypoxie mit respiratorischer Azidose resultiert. Dadurch kann eine pulmonale Hypertension (Euler-Liljestrand-Reflex) provoziert werden, die eine noch schlechtere Sauerstoffversorgung bewirkt und so zu konsekutiver Gewebhypoxie führen kann. Am Ende dieses Circulus vitiosus steht eine abermals geringere Surfactantproduktion (GORTNER et al. 2012).

Aber auch intrauterine Komplikationen wie Wachstumsretardierung mit Hypoxie und Azidose, maternaler Diabetes mellitus und unmittelbare postnatale Komplikationen wie Infektionen, ein gestörter Gasaustausch aufgrund unzureichend ausgebildeter Lungen (Lungenhypoplasie) und eingeschränkter Surfactantproduktion, sowie Hypothermie und pulmonale Hämorrhagie, werden als prädisponierende Faktoren der Entstehung des ANS bei Frühgeborenen gesehen (GORTNER et al. 2012).

Die Einteilung des ANS erfolgt röntgenologisch nach Couchard und Giedion in 4 Stadien (GORTNER et al. 2012):

- I feingranuläre Lungenzeichnung
- II feingranuläre Lungenzeichnung und über den Herzrand reichendes Luftbronchogramm
- III wie II bei Auslöschung der Herz/Zwerchfellkonturen
- IV „weiße Lunge“ (im Sinne einer Kompletatelektase)

Therapeutisches Primärziel ist die Applikation von Surfactant und somit die Aufrecht-

erhaltung eines adäquaten Gasaustausches. Sauerstoffgabe, CPAP-Atemhilfe, Intubation und maschinelle Beatmung sind hierfür weitere Maßnahmen der Wahl (GORTNER et al. 2012).

Bronchopulmonale Dysplasie (BPD):

Die BPD, auch als chronische Lungenerkrankung (CLD) bekannt, wurde erstmals von Northway 1967 beschrieben und bezeichnete ursprünglich eine schwerwiegende Lungenerkrankung bei Frühgeborenen mit ANS, die im Therapieverlauf mit einer verlängerten mechanischen Beatmungszeit bei erhöhtem Sauerstoffbedarf einhergeht (CHESS et al. 2006, NORTHWAY et al. 1967, SANDRA et al. 2011).

Vor allem sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g bzw. einem Gestationsalter unterhalb der 28. SSW betroffen (JOBE et al. 1998).

In Röntgen-Thorax-Aufnahmen konnten Überblähung und die Bildung von Lungemphysemen sowie atelektatische Areale nachgewiesen werden. Histologische Analysen zeigten bronchiale und bronchioläre Metaplasien und Hyperplasien, vermehrte Schleimbildung und Lungengebiete mit alveolärem Emphysem und Atelektasen (CHESS et al. 2006). Entzündungen und Ödeme waren überproportional häufig zu beobachten (CHESS et al. 2006).

Unter der so genannten „neuen“ BPD versteht man heute einen Entwicklungsstillstand beim Neugeborenen, mit verminderter Anzahl an Alveolen und verändertem Gefäßnetz (JOBE 2011). Die Einteilung der „neuen“ BPD erfolgt definitionsgemäß nach Alan H. Jobe und Eduard Bancalari in 3 Schweregrade (BANCALARI et al. 2003, JOBE et al. 2001, GORTNER et al. 2012, JOBE et al. 2001, THOMAS et al. 2005):

Milde BPD	Sauerstoffbedarf bis ≥ 28 Tage postnatal
Moderate BPD	FiO ₂ 22 % bis 30 % in der 36. Gestationswoche
Schwere BPD	FiO ₂ > 30 % in der 36. Gestationswoche

Iatrogene Ursachen für die pathologischen Veränderungen des Lungenparenchyms sind vor allem die physikalischen Traumata infolge der maschinellen Beatmung (Ba-

ro-, Volu- und Atelektotrauma) sowie die Toxizität des erhöhten Sauerstoffangebots (GORTNER et al. 2012). So konnte in tiermedizinischen Versuchen mit Mäusebabys nachgewiesen werden, dass eine maschinelle Beatmung mit 100 % FiO₂, mit einer Reduktion der Anzahl der Alveolen einhergeht (COALSON et al. 1995). Weitere prädisponierende Faktoren sind Infektionen, Entzündungen, intrauterine Wachstumsstörungen (IUGR) und das männliche Geschlecht (GORTNER et al. 2012, GRONECK et al. 1995, HANNAFORD et al. 1999, ISHAK 2013).

Neben iatrogenen Faktoren spielen jedoch auch genetische Komponenten eine Rolle in der Entstehung der BPD. Neueste Studien in der Genomforschung kamen zu dem Schluss, dass sowohl mütterliche wie auch fetale Genotypen - und hierbei vor allem die Einzelnukleotidpolymorphismen auf dem Importin 13 Gen (IPO13) - einen unabhängigen Einfluss auf das fetale RDS haben (HAAS et al. 2013).

Obwohl sich die Präventions- und Behandlungsergebnisse der BPD in den vergangenen zwei Jahrzehnten signifikant verbessert haben, sind derzeit immer noch 15 Prozent der Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW sowie fast 30 Prozent der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unterhalb von 1000 g, von der BPD betroffen (GORTNER et al. 2012, STEVENSON et al. 1998).

Verbesserungen im Bereich der invasiven Beatmung, die antenatale Kortikoidgabe (Betamethason) und die frühzeitige postnatale Surfactantgabe innerhalb der ersten Lebensstunden stellen Meilensteine in der Prävention bzw. Behandlung der BPD dar (BAHADUE et al. 2012, CHESS et al. 2006, DANI 2012, HENTSCHEL et al. 2005, NORTHWAY et al. 1967, SANDRA et al. 2011, VAN MARTER et al. 2000, WOLFF et al. 1987, ZHANG et al. 2013).

Die grundsätzliche Wirkweise von antenatalen Glukokortikoiden bei der BPD basiert auf einer Steigerung der Reifung parenchymaler Strukturen, einer erhöhten endogenen Surfactantproduktion und Lungendehnbarkeit und einer reduzierten vaskulären Permeabilität mit Reduktion eines interstitiellen Ödems (BALLARD 2000).

Therapeutische Ziele bei der Behandlung der BPD sind Flüssigkeitsreduktion - auch mittels diuretischer Medikation - sowie eine adäquate Ernährung (GORTNER et al. 2012). Medikamentöse Behandlungsformen beinhalten daneben die Gabe von Atemanalgetika wie Coffein und Methylxanthine (TIN et al. 2009). Auch die Gabe von

Sauerstoff und ggf. pulmonalen Nachlastsenkern (z.B. Phosphodiesterasehemmer wie Sildenafil) kann in Erwägung gezogen werden (GORTNER et al. 2012, MOURANI et al. 2009). Besonders bei den Beatmungsmethoden haben sich die nicht invasiven Beatmungsformen (CPAP) und neuesten Studien zufolge die volumengarantierten Beatmungsformen (z.B.: VG-SIMV) gegenüber den stark lungentoxischen, drucklimitierten Formen (z.B.: SIMV oder SIPPV mit hohen Tidalvolumina) als Beatmungsmethoden der Wahl zur Prävention der BPD erwiesen (GUVEN et al. 2013, NORTHWAY et al. 1967, TREMBLAY et al. 1998, VAN MARTER et al. 2000).

In besonders schweren und ausgewählten Fällen kann die Applikation von Kortikosteroiden indiziert sein.

BPD und Kortikosteroide:

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Datenlage zur Behandlung der BPD bei Frühgeborenen erheblich verbessert. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Dexamethason (DEX), bis vor einigen Jahren der Standard in der Behandlung der BPD bei Frühgeborenen, zwar die Inzidenz der BPD senkt, die Atemfunktion verbessert, den Sauerstoffbedarf verringert und auch die Mortalität senken kann (DOYLE et al. 2005, DOYLE et al. 2006, GRIER et al. 2003, ONLAND et al. 2009, ONLAND et al. 2011, SANDRA et al. 2011, SUSKE et al. 1996), aber dennoch mit einer erhöhten Gefahr neurologischer Defizite in der weiteren Entwicklung und psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen einhergeht (DANI 2006, HALLIDAY et al. 2010, ONLAND et al. 2011, SHINWELL et al. 2000). Zudem kommt es während der Dauer der Gabe von DEX und auch anderen Glukokortikoiden gehäuft zu Hypertension, Hyperglykämien, hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathien (HCM), Infektionen, Magenblutungen und Darmperforationen bei den Frühgeborenen (BOEUF et al. 1997, DANI et al. 2006, HALLIDAY et al. 2010, ONLAND et al. 2009).

In einer Studie zur Behandlung der BPD mittels Methylprednisolon konnte nachgewiesen werden, dass bei therapeutischer Anwendung innerhalb der ersten 96 Stunden bereits ein 4,39 (95 % KI: 1.4–13.4) fach erhöhtes Risiko und im Therapiezeitraum von Tag 7-14 sogar ein 14,3 (95 % KI: 1.2–67.7) fach erhöhtes Risiko der Genese einer HCM besteht (DANI et al. 2006). Da Kortisol eine Schlüsselrolle in der

immunologischen Antwort auf pulmonale Verletzungen spielt - die physiologische Kortisolproduktion bei Frühgeborenen jedoch eingeschränkt ist - sind Glukokortikoide trotz ihrer vielen Nebenwirkungen, insbesondere bei den jungen Frühgeborenen, nicht grundsätzlich abzulehnen (WATTERBERG et al. 1995).

Aufgrund dieser Studienlage wird nun vermehrt begonnen, diesen Therapieansatz zu überdenken und alternative Medikamente zur Behandlung der BPD bei Frühgeborenen zu finden (ONLAND et al. 2011). Als erster Schritt in diese Richtung hat sich Umstellung von DEX auf Hydrokortison (HC) erwiesen (KAREMAKER et al. 2006).

So konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass HC keine signifikanten negativen Einflüsse auf die langfristige neurologische Entwicklung im Vergleich zu einer Placebogruppe hat (KAREMAKER et al. 2006, WATTERBERG et al. 2007). Ganz im Gegensatz dazu waren diejenigen Frühgeborenen, die mit DEX behandelt wurden, überproportional häufig auf zusätzliche Schulförderung angewiesen im Vergleich zu Frühgeborenen der Placebogruppe bzw. der HC-Gruppe. Eine Studie verglich DEX, HC, Betamethason (BMETH) und Referenz (REF) Gruppen in Bezug auf Verhalten und motorische Entwicklung im Schulalter miteinander (KAREMAKER et al. 2006). Kinder, die postnatal mit HC behandelt wurden, zeigten keine Unterschiede zur BMETH- und REF-Gruppe. Frühgeborene, die postnatal mit DEX behandelt wurden, zeigten jedoch signifikant schlechtere Werte in Verhalten und motorischer Entwicklung als die Vergleichsgruppen (KAREMAKER et al. 2006). Eine weitere Studie verglich DEX mit HC behandelten Frühgeborenen. Beide Medikamente konnten den Sauerstoffbedarf gleich potent senken. Auch eine spezielle Schulförderung war bei der DEX-Gruppe notwendig. Bei der HC-Gruppe hingegen gab es keine Unterschiede in Bezug auf die neurologische Entwicklung mit der Placebogruppe. Auch hier wird HC als Therapeutikum der Wahl empfohlen (VAN DER HEIDE-JALVING et al. 2003)

Ebenso konnte kein positiver wie negativer Effekt auf das Hirnwachstum bei Kindern beobachtet werden, welche als Frühgeborene mit HC behandelt wurden (BENDERS 2009).

Dennoch gibt es auch Studien, denen zufolge Frühgeborene postnatal von einer DEX-Therapie mit einer Kumulativdosis > 4 mg/kg Körpergewicht (KG) profitieren. So

konnte bei ihnen eine Abnahme der Mortalität und der BPD ohne Zunahme neurologischer Entwicklungsstörungen nachgewiesen werden (ONLAND et al. 2009). Jedoch gibt es auch einen Bericht, dem zu Folge höhere Dosen von DEX keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen gegenüber niedrigeren haben (WATTERBERG 2010). So gibt es auch eine Studie, die eine maximale Dosis von 0,3 mg/kg/d als therapeutisches (BOEUF et al. 1997). Ziel deklariert, da bei höheren Dosen die Rate an kardialen Komplikationen zunimmt (BOEUF et al. 1997). Fernerhin muss konstatiert werden, dass auch eine verlängerte maschinelle Beatmungszeit zu neurologischen Pathologien, wie beispielsweise einer Zerebralparese, führen kann (ONLAND et al. 2009, WALLS et al. 2005).

So sind sich die American Academy of Pediatrics (AAP), die Canadian Pediatric Society und die European Association of Perinatal Medicine einig, dass der Einsatz von DEX bei Frühgeborenen strengsten Indikationen bedarf. Dieser sehr limitierte Einsatz hatte eine Zunahme der BPD zur Folge (ONLAND et al. 2009, SHINWELL et al. 2007).

b.) Zerebrale Komplikationen:

Neben den pulmonalen spielen vor allem die zerebralen Komplikationen für die Langzeitprognose der VLBW Neonaten eine wesentliche Rolle.

Bedeutende Faktoren für die Entstehung neurologischer Komplikationen, insbesondere von intrakraniellen Blutungen (IVH), sind Unreife des Gewebes, eine gestörte Autoregulation der zerebralen Durchblutung sowie eine erhöhte Fragilität der Kapillaren. Bis zu 25 Prozent aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g sind von intrakraniellen Blutungen betroffen (GORTNER et al. 2012, PAPILE et al. 1978).

So konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie nachgewiesen werden, dass die Frühgeburt an sich für eine verminderte Neurogenese und somit für zerebrale Entwicklungsverzögerungen verantwortlich ist (MALIK et al. 2013). Die Häufigkeit und Schwere der neurologischen Symptomatik nimmt jedoch mit sinkendem Gestationsalter und Schwere der IUGR zu. Für Frühgeborene sind das Vorliegen einer operativtherapiebedürftigen nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) und einer neurologischen Shunt-OP in der Neonatalperiode ein zusätzlicher Risikofaktor für die Genese einer

neurologischen Entwicklungsstörung (DILLI et al. 2012, GOLDSTEIN et al. 2013, SHAH et al. 2008). Zusätzlich beeinflussende Faktoren sind strukturelle Anomalien, Infektionen, männliches Geschlecht und Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Pflege (GORTNER et al. 2012). Des Weiteren spielen biologische und sozioökonomische Faktoren wie das Elternhaus und die Exposition gegenüber Noxen wie Alkohol und Tabak in der Pränatalperiode eine wesentliche Rolle (SPIEGLER et al. 2013, XIONG et al. 2012).

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) klassifiziert die Hirnblutungen beim Frühgeborenen wie folgt (GORTNER et al. 2012):

Grad I	subependymale Blutung
Grad II	intraventrikuläre Blutung < 50 % des Ventrikelvolumens
Grad III	intraventrikuläre Blutungen > 50 % des Ventrikelvolumens

Die Klassifikation der DEGUM ist in Deutschland der Standard.

Eine weitere zerebrale Komplikation, die gehäuft bei Frühgeborenen vorkommt, ist die periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Hierbei handelt es sich um eine zerebralischämische Schädigung der weißen Substanz im Gehirn (LENTZE et al 2001). Da die Versorgung der periventrikulären Hirnregionen bis zur 35. Gestationswoche durch Endarterien erfolgt und zudem kaum Anastomosen zwischen den zu versorgenden Hirnregionen vorhanden sind, können Ischämien nicht kompensiert werden (LENTZE et al 2007). Bei etwa 5 Prozent aller Frühgeborenen kann eine PVL diagnostiziert werden (CHEN et al. 2013). Der Standard in der Diagnostik der PVL ist der Nachweis mittels Ultraschall. Epileptische und motorische Ausfälle kommen im Verlauf gehäuft vor (HAYAKAWA et al. 1999).

c.) Gastrointestinale Komplikationen:

Auch im gastrointestinalen Bereich kann es aufgrund der Unreife zu zahlreichen Komplikationen kommen. Eine sehr gefürchtete Komplikation hierbei ist die nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Es handelt sich um eine transmurale Entzündung der

Darmwand, die im weiteren Verlauf nekrotisiert (GORTNER et al. 2012). Obwohl der Pathomechanismus bis heute noch nicht vollkommen geklärt ist, weiß man, dass die NEC zum größten Teil auf ein Zusammenspiel zwischen unvollständiger intestinaler Immunabwehr und einer bakteriellen Kolonisation basiert (SCHULZKE et al. 2007). Sie kommt vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen vor (GANGULI et al. 2012, GORTNER et al. 2012). Je nach Quelle sind ca. 10 Prozent aller Frühgeborenen unter 1500 g von dieser Erkrankung mit einer Mortalität zwischen 5 und 42 Prozent betroffen (FITZGIBBONS et al. 2009, GORTNER et al. 2012, MIHATSCH et al. 2002). Je höher das Geburtsgewicht desto geringer die Sterblichkeit (FITZGIBBONS et al. 2009). Weitere begünstigende Faktoren sind Herzfehler, IUGR, hypovolämischer Schock, Polyglobulie, Hypoglykämie, bakterielle Infektionen, mechanische Beatmung und Hypoxie (CARTER et al. 2008, GORTNER et al. 2012, ROSS et al. 2001, SELIGA-SIWECKA et al. 2012). Als präventive Maßnahme haben sich die Gabe von Probiotika, die antenatale Glukokortikoidgabe, die Sepsisprävention sowie die Muttermilch als Nahrung der Wahl durchgesetzt (ATHALYE-JAPE et al. 2013, DOWNARD et al. 2012). Die enterale Ernährung sollte eine tägliche Zufuhr zwischen 10-15 ml/kg/d und 30 ml/kg/d nicht überschreiten (FALLON et al. 2012, GORTNER et al. 2013). Bei Diagnose einer NEC sollte unverzüglich auf parenterale Ernährung umgestellt sowie eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Bei fortgeschrittenen Stadien und Perforationen muss operativ interveniert werden (GORTNER et al. 2012).

Nach ausgestandener NEC ist das Risiko von neurologischen, geistigen und visuellen Entwicklungsstörungen sowie Zerebralparese erhöht (GORTNER et al. 2012, SCHULZKE et al. 2007).

d.) Kardiale Komplikationen:

Bei den kardialen Komplikationen ist die HCM von besonderer Bedeutung. Bei einem Teil der Frühgeborenen wird im stationären Verlauf sonographisch eine HCM diagnostiziert. Prädisponierende bzw. auslösende Faktoren sind derzeit Gegenstand der Forschung. So steht beispielsweise das Medikament Fenoterol, das sich in Deutschland als Tokolytikum größter Beliebtheit erfreut, in dem Verdacht, die Gene-

se einer HCM zumindest zu erhöhen (HAMELA-OLKOWSKA et al. 2012). Auch Kinder, deren Mütter einen Gestationsdiabetes hatten, sind gehäuft von dieser Erkrankung betroffen (HAY et al. 2012).

Auch hierbei wird geraten, die täglich applizierte Dosis an DEX so niedrig wie möglich, bestenfalls unter einem Wert von 0,3 mg/kg/d, zu halten. Nach Beendigung der Therapie ist auch die kardiale Erkrankung im Allgemeinen rückläufig (BOEUF et al. 1997).

Bezüglich der HCM muss jedoch auch an andere iatrogene Ursachen der Genese gedacht werden. Hierbei ist insbesondere auch an die Insulin-induzierte HCM zu denken (GILL et al. 1996, HAY 2012). Auch an die Katecholamin-induzierte Kardiomyopathie sollte gedacht werden, insbesondere wenn bei diesen Patienten exogen Katecholamine appliziert wurden oder ein Phäochromozytom nachgewiesen wurde (KASSIM et al. 2008).

e.) Weitere Komplikationen:

Ein zusätzlicher wesentlicher Faktor, der die weitere Entwicklung beeinflussen kann, ist die IUGR bzw. ein zu niedriges Geburtsgewicht (small for gestational age = SGA). So wird die SGA definiert als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile für Neugeborene ohne weitere Einflussfaktoren (BATTAGLIA et al. 1967, MANDY et al. 2013).

Eine weitere wesentliche Erkrankung ist die Frühgeborenen-Retinopathie (ROP=Retinopathy of prematurity), die auch Retinopathia praematurorum genannt wird. Mit einer Inzidenz von 68 Prozent bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1250\text{g}$ tritt die ROP vor allem bei sehr niedrigem Geburtsgewicht auf (GOOD et al. 2005).

Die ROP ist zurückzuführen auf eine noch nicht abgeschlossene Gefäßentwicklung der Retina und ist bei termingerecht Geborenen fast nicht zu beobachten (AAP, AAO 2013, GOOD et al. 2005). Da relativer Sauerstoffmangel als Proliferationsanreiz der retinalen Neoangiogenese gilt, kommt es in der Regel bei Frühgeborenen durch die postnatale Sauerstoffapplikation zunächst zu einem Stillstand. Bei erhöhtem FiO_2 nimmt die Neoangiogenese rapide zu, wenngleich die hierbei gebildeten Gefäße keinesfalls der Qualität und Wachstumsstruktur physiologisch gebildeter retinaler

Gefäße entsprechen (STAHL et al 2012). Diese können dann unter anderem auch in den Glaskörper einwachsen. Weitere Risikofaktoren sind IUGR, abnehmendes Gestationsalter und Operationen in der Neugeborenenperiode (GORTNER et al. 2012, STAHL et al. 2012).

Die Einteilung der akuten ROP erfolgt nach der ICROP in 5 Stadien (GORTNER et al. 2012):

Stadium I	Dünne, scharf begrenzte Demarkationslinie zwischen peripherer-avaskulärer und zentraler-vaskularisierter Netzhaut
Stadium II	Prominente Leiste: zunehmende Ausbreitung der Demarkationslinie in Breite und Höhe
Stadium III	Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen
Stadium IV	Partielle traktive Abhebungen der Netzhaut mit oder ohne Makulabeteiligung
Stadium V	Komplette traktive Netzhautablösung mit Ausbildung eines zentralen Netzhauttrichters

Die wichtigste Therapie ist die Prophylaxe durch kontinuierliche Überwachung der postnatalen Sauerstofftherapie (GORTNER et al. 2012). Ein weiterer neuer Therapieansatz ist die Applikation von intravitrealen Ranibizumab Injektionen, durch die VEGF (vascular endothelial growth factor) selektiv im Auge gehemmt wird (CASTELLANOS et al. 2012, HOERSTER et al. 2012, STAHL et al. 2012).

2.2.2 Wichtige prognostische Faktoren

Einer der bekanntesten Faktoren der postpartalen Phase, aus denen sich allerdings nur eingeschränkt eine Prognose ableiten lässt, ist der APGAR-Score (GORTNER et al. 2012). Dieser wird für gewöhnlich in Deutschland zu drei Zeitpunkten in der unmittelbaren Postnatalphase abgenommen. Der APGAR I wird in der ersten Minute post-

natal gemessen, der APGAR II in der fünften Minute postnatal und APGAR III zum Zeitpunkt 10 Minuten postnatal. Er wird wie folgt berechnet:

Punktzahl	0	1	2
Kolorit	blau oder weiß	Stamm rosig, Extremitäten blau	rosig
Puls	keine	< 100/min	> 100/min
Reflexe	keine	Verziehen des Gesichts, Grimassieren	Husten bzw. Niesen, Würgen, Schreien
Tonus	schlaff	mittel, träge Flexionsbewegungen	gut, normale Spontanbewegung
Atmung	keine	Schnappatmung, unregelmäßige, langsame Atmung, Tachydyspnoe, Einziehungen	regelmäßig, kräftig, schreiend

Tabelle 1: APGAR-Score zur Klassifizierung des Schweregrades einer Adaptionstörung (nach Virginia APGAR)

Gemäß dem APGAR-Score erfolgt die weitere Einteilung in drei Gruppen (GORTNER et al. 2012):

Gruppe I (APGAR 8-10) lebensfrische Kinder, nur während der Adaptationsphase unter Beobachtung, dann Verlegung mit Mutter auf Normalstation

Gruppe II (APGAR 4-7) mittelgradige Depression, ggf. Sauerstoffgabe notwendig, ggf. Maskenbeatmung, Intubation bei Bedarf, Kinder mit APGAR < 6 auf Überwachungsstation

Gruppe III (APGAR 0-3) schwergradige Depression, sofortige Intubation und

Beatmung, ggf. kardiopulmonale Reanimation und Medikamentenapplikation

Es konnte nachgewiesen werden, dass niedrige APGAR Werte mit dem Geburtsmodus (vor allem Sectio caesarea) und sinkendem Geburtsgewicht/Gestationsalter assoziiert sind (HEGYI et al. 1998).

2.3 Pharmakologische Wirkung verschiedener Kortisonpräparate

Physiologisch wird das natürliche Glukokortikoid Kortisol in der Nebennierenrinde in einer zirkadianen Tag-Nacht Rhythmik gebildet (KAROW et al. 2010). Diese physiologischen Glukokortikoide werden von den synthetischen Derivaten unterschieden. Verschiedene Kortisonpräparate wie HC, Kortisol, Kortison, Prednison oder Prednisolon, das früher auch in der Kinderheilkunde Einsatz fand, weisen eine mineral-kortikoide Restwirkung auf. Alle anderen synthetischen Derivate unterscheiden sich ausschließlich bezüglich ihrer Wirkstärke und Wirkdauer, was wiederum auf die unterschiedliche Rezeptoraffinität und Plasma-Halbwertszeit zurückzuführen ist. Diese verlängerte und gesteigerte Wirkung wird durch pharmakologische Substitution von Methyl- und Fluorgruppen an unterschiedlichen Positionen des Steroidgerüsts herbeigeführt. Eine Applikation kann sowohl lokal (kutan, inhalativ oder intraartikulär) als auch oral, rektal oder intravenös erfolgen. Eine intramuskuläre Gabe ist aufgrund der unzureichenden Anpassung an die zirkadiane Rhythmik und möglicher muskulärer Atrophien nicht zu empfehlen. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch durch Glukoronidierung und die Ausscheidung erfolgt ausschließlich renal (KAROW et al. 2010).

Zu den wichtigsten Wirkungen und Nebenwirkungen von Glukokortikoiden zählen die Energiebereitstellung durch Steigerung der Glukoneogenese und Lipolyse und somit die Gefahr der diabetischen Blutzuckerentgleisung und Hyperlipidämie. Die Osteoblastenhemmung und der Vitamin D-Antagonismus mit Gefahr der Osteoporose und des verminderten Knochen- und somit Körperwachstums sowie Myopathie und Mus-

kelatrophie zählen zu weiteren Nebenwirkungen. Zudem können Blutbildveränderungen mit Zunahme von Erythrozyten und Thrombozyten und entsprechend erhöhter Thromboseneigung sowie eine Abnahme der Lymphozyten mit erhöhter Infektneigung auftreten. Eine antiphlogistische und antiproliferative Wirkung sowie verminderte Schleimproduktion mit Wundheilungsstörung und Ulkusneigung sind andere Wirkungen der Glukokortikoide. Weitere Nebenwirkungen sind Katarakt und Glaukom. Da einige Glukokortikoide eine mineralkortikoide Restwirkung haben, ist bei diesen Präparaten vor allem auf hypokaliämische und hypernatriämische Entgleisungen sowie Hypertonie und Ödeme zu achten (KAROW et al. 2010).

Die beiden in unserer Studie ausschließlich verwendeten Glukokortikoide sind DEX und HC. Die glukokortikoide Wirkstärke verschiedener Kortisonpräparate wird stets in Relation zu den körpereigen produzierten Glukokortikoiden gesetzt, wobei Kortisol als Referenzsubstanz dient (KAROW et al. 2010).

HC ($C_{21}H_{30}O_5$; 11 α , 17 α , 21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion) zeigt zusätzlich zu der glukokortikoiden auch eine mineralkortikoide Wirkung (KAROW et al. 2010). Mit einer Wirkdauer von 8-12 Stunden zählt es zu den kurzwirksamen Glukokortikoiden. Die glukokortikoide Potenz des Präparates liegt bei dem Faktor 1 und entspricht somit der des Kortisols (KAROW et al. 2010).

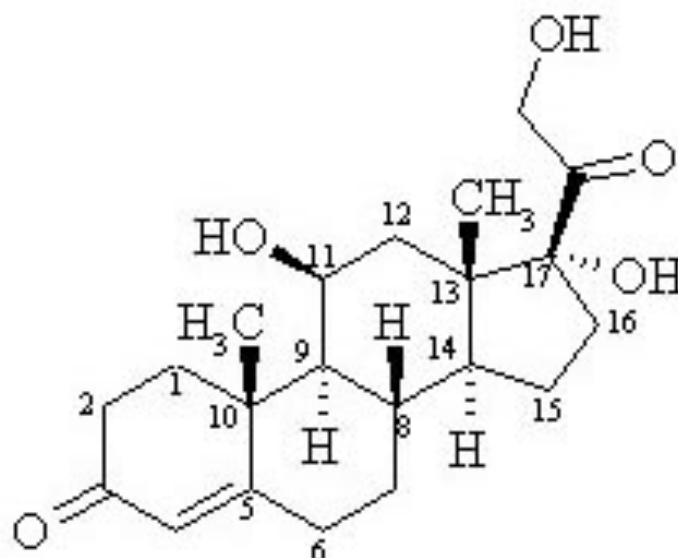


Abbildung 1: Strukturformel HC

Quelle: Pharmazie Universität Würzburg

DEX (9-Fluor-16 α -Methylprednisolon) wirkt circa 30 mal stärker als körpereigenes Kortisol (KAROW et al. 2010). Eine mineralkortikoide Wirkung ist nicht vorhanden. Mit einer Wirkdauer von mehr als 48 h zählt es zu den langwirksamen Glukokortikoiden (KAROW et al. 2010).

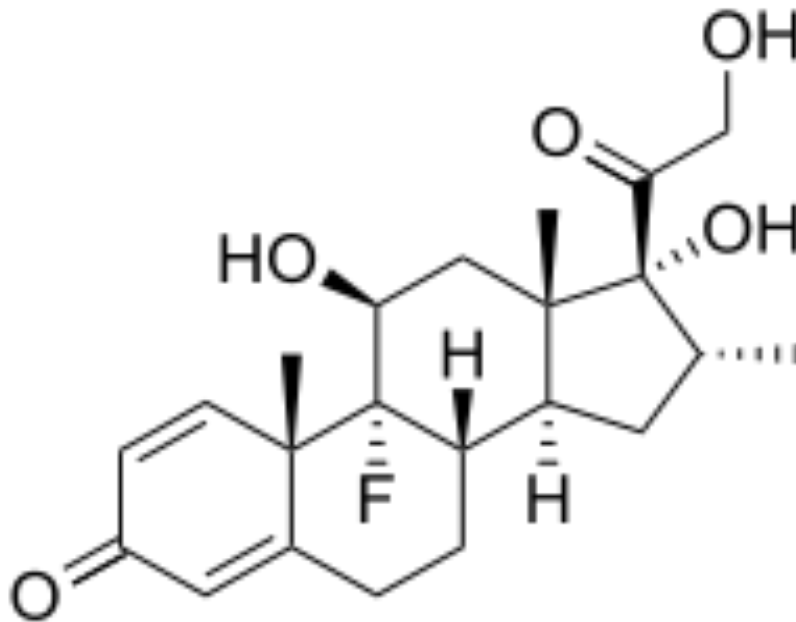


Abbildung 2: Strukturformel DEX

Quelle: Wikipedia

2.4 Fragestellung

Der Einsatz von Kortikoiden kann auf der neonatologischen Intensivstation in bestimmten Situationen - wie z.B. schweres, therapierefraktäres respiratorisches Versagen sowie schwere arterielle Hypotension - indiziert sein.

Die Fragestellung dieser Arbeit war es nun, mögliche Nebenwirkungen während der Therapie mit Kortikoiden im Vergleich zur kortikoidfreien Therapie, systematisch und prospektiv bei Neonaten < 1500 g zu erfassen. Hierbei wurden im Speziellen die kardiovaskulären Komplikationen (insbesondere HCM und Thrombusbildung) sowie die

metabolischen Komplikationen (insbesondere Elektrolyt- und Blutzuckerentgleisungen) erhoben.

Des Weiteren wurden die applizierte Dosis, die Präparatewahl, der Indikationsgrund und die Dauer der Therapie mit Kortikoiden erfasst.

Weiterhin wird das Vorgehen in unserer Klinik (u.a. Präparatewahl, Dosierung, Zeitpunkt der Applikation, Dauer der Applikation) bezüglich der Therapie mit Kortikoiden bei Neonaten < 1500g mit derzeit publizierten Leitlinien und Therapieempfehlungen verglichen.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenwahl und Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle Frühgeborenen der Frühgeborenen-Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg im Aufnahmezeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2012. Für das Gesamtkollektiv wurden alle Frühgeborenen ausgewählt, deren Geburtsgewicht im Studienzeitraum weniger als 1500 g betrug (VLBW infant).

Weiterhin wurden ebenso relevante Daten der Mütter im gleichen Zeitraum erhoben.

3.2 Daten und Zielvariablen

3.2.1 Kindliche Daten

Aus den stationären Akten über den ersten Aufenthalt der Frühgeborenen (post partum) auf der neonatologischen Intensivstation des Uniklinikums des Saarlandes in Homburg, wurden prospektiv folgende Daten erhoben:

- Geburtsdatum, Geburtsmodus
- Geschlecht
- Geburtsgewicht, SGA (MANDY et al. 2013), Entlassungsgewicht
- Kopfumfang bei Aufnahme und Entlassung
- Gestationsalter und Entlassungsalter in Tagen und Wochen
- Nabelarterien pH, APGAR-Werte
- Tod, Todesursache, Obduktion, relevante Befunde der Obduktion
- HCM basierend auf klinischer und sonographischer Diagnose (neu aufgetretenes Herzgeräusch, Tachykardie unter Ausschluss anderer Ursa-

chen, arterielle Hypotension und verminderte periphere Perfusion). Bezüglich der sonographischen Diagnostik wurden die Referenzwerte von SKELTON et al. 1998 verwendet.

- Persistierender ductus arteriosus Botalli
- Thrombose
- ANS (bei der Stadieneinteilung wurden radiologische Befunde mit Zwischenstadienangabe immer dem höheren Grad zugeteilt), BPD
- Sauerstoffapplikationsform, Beatmungsdauer
- Bradykardie-Apnoe-Syndrom
- PVL, IVH, posthämorrhagischer Hydrozephalus, neurochirurgische Operationen (Rickham- oder Shunt Anlage)
- Retinopathia praematurorum/Retinopathy of Prematurity (ROP)
- NEC (nekrotisierende Enterokolitis), isolierte Darmperforation, Infektionen

Bei der Untersuchung der ROP-Häufigkeiten wurden die Frühgeborenen aus dem Kollektiv ausgeschlossen, welche vor einer endgültigen Diagnose verstarben. Eine definitive Diagnose einer manifesten ROP ist bei Frühgeborenen vor der 32. Woche postmenstruellen Alters nicht möglich, da die Untersuchung des Augenfundus für gewöhnlich erst ab der 32. Woche post menstruationem durchgeführt wird.

Für die Kortikoidtherapie in der Neonatalperiode wurden folgende Daten verwertet:

- Kortisontherapie in der Neonatalperiode
- Indikation der Kortisontherapie
- Kortisonpräparat
- Kortikoiddosen im Tagesprofil (hierbei wurden die maximale Einzeldosis eines Tages, die minimale Einzeldosis eines Tages sowie die gesamte Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht protokolliert)
- Therapie entsprechend Leitlinie (HALLIDAY et al. 2009)

- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) im gemittelten Tagesprofil (in mm HG)
- Kreislaufstabilität (mind. eintägige Gabe eines oder mehrerer Vasopressoren wie z.B. Adrenalin, Dopamin, Vasopressin wurden als kreislaufinstabil gewertet)
- Blutzuckerwerte (in mg/dl), Hyperglykämie (> 180 mg/dl)
- Insulintherapie während des stationären Aufenthaltes
- Kaliumwerte (mmol/l), Hypokaliämie (< 3,0 mmol/l)
- Natriumwerte (mmol/l), Hypernatriämie (> 145 mmol/l)

3.2.2 Mütterliche Daten

Aus den archivierten Akten über den ersten stationären Aufenthalt der Frühgeborenen (post partum) auf der neonatologischen Intensivstation der Uniklinik des Saarlandes in Homburg wurden auch folgende Daten der Mütter erhoben:

- Empfängnisart
- Grund für Frühgeburt
- Infektionen
- Mehrlingsschwangerschaft
- Notfallsectio vs. elektive Sectio
- RDS Prophylaxe (ja/nein; komplett vs. inkomplett)

3.3 Gruppeneinteilung

Neben der Gruppe als Gesamtkollektiv erfolgte die Einteilung in zwei Hauptgruppen. Die erste Gruppe setzt sich aus den Frühgeborenen mit Kortisontherapie zusammen. Demgegenüber steht die Gruppe ohne eine Kortikoidapplikation in der Neonatalperiode. Die Kortisongruppe wird wiederum unterteilt in jene mit einer Kombinationstherapie aus Dexamethason (DEX-Therapie) und Hydrokortison (HC-Therapie) im Ver-

lauf des stationären Aufenthaltes und jene mit alleiniger HC-Therapie im stationären Verlauf.

3.4 Statistische Erfassung und Methodik

Die Daten der Patienten wurden mithilfe des Programms (SPSS 19, IL, USA) tabellarisch erfasst. Die Textverarbeitung erfolgte mit dem Programm Word 2011 als Teil des Gesamtpakets Office 2011 für Mac. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls unter Zuhilfenahme des Programms SPSS durchgeführt und in gesonderten Tabellen durch die Programme Word 2011 und Excel 2011 im Anschluss grafisch dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung von Herrn PD Dr. Gräber (Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums).

In dieser Arbeit wurden für die Auswertung von Häufigkeiten - sowohl in tabellarischer Form, als auch mithilfe von Diagrammen - deskriptive statistische Verfahren verwendet. Für die Differenzierung zwischen einem signifikanten und nicht signifikantem Ergebnis wurden überwiegend Kreuztabellen der deskriptiven Statistik, Mittelwertberechnungen unter Angabe von Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung, der Chi²-Test oder der exakte Test nach Fischer durchgeführt. Aufgrund des relativ kleinen Gesamtkollektivs wurde für die Aussagekraft einer statistischen Signifikanz, wenn möglich, der exakte Test nach Fischer verwendet.

Bei der Erstellung der Multiregressionsanalyse wurde weiterhin auch der Test nach Wolf verwendet.

Statistische Signifikanz gilt ab einem Wert von $p \leq 0,05$, statistische Hochsignifikanz ab einem Wert von $p \leq 0,001$.

3.5 Ausschlusskriterien

Bis auf den Ausschluss der verstorbenen Patienten bei der Beurteilung der Frühgeborenen-Retinopathie sind keine weiteren Frühgeborenen ausgeschlossen worden.

3.6 Ethikkommission

Vor Beginn der Arbeit wurde die Erlaubnis zur Ausführung der statistischen Dokumentation bei der Ethikkommission des Bundeslandes Saarland mit Niederlassung in Saarbrücken eingeholt.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Es wurden insgesamt 72 Frühgeborene im Studienzeitraum aufgenommen (weiblich: 38/52,4 %; männlich: 34/47,2 %).

30 (41,7 %) Frühgeborene wiesen eine SGA im Sinne der Definition auf.

Das Gestationsalter (Diagramm 1) der Gesamtgruppe lag im Mittel bei 28+5 SSW \pm 18 Tagen (23+3/33+2SSW).

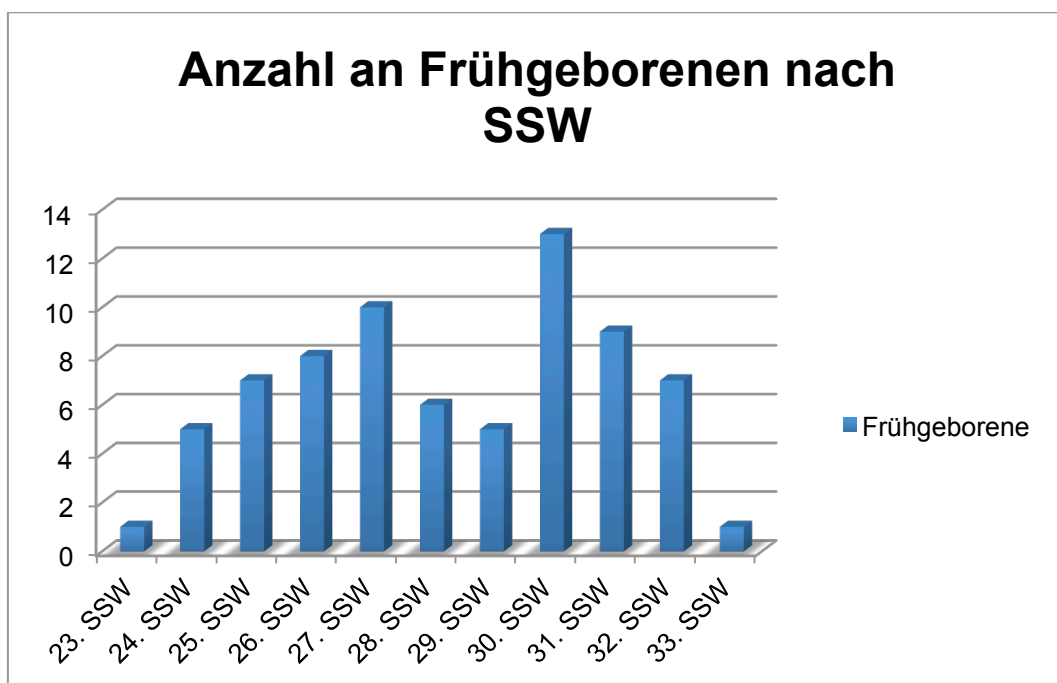


Diagramm 1: Gestationsalter der Frühgeborenen

44 (61,1 %) Patienten des Gesamtkollektivs waren Einlings-, 24 (33,3 %) Zwillings- und vier (5,6 %) Drillingsgeburten. Von diesen waren bei der Empfängnis 57 (79,2 %) spontaner Genese, fünf (6,9 %) wurden hormonstimuliert und zehn (13,9 %) wurden

über in vitro Fertilisation (IVF) assistiert. Von den Einlingsgeburten wiederum waren 42 (95,4 %) spontaner Empfängnis, eine (2,3 %) hormonstimuliert und eine (2,3 %) über IVF assistiert. Bei den Zwillingssgeburten waren 15 (62,5 %) spontaner Empfängnis, vier (16,6 %) hormonstimuliert und fünf (20,8 %) wurden über in vitro Fertilisation assistiert. Alle vier Drillingsgeburten wurden über IVF assistiert. Nur zwei (2,8 %) der Geburten wurden spontan durchgeführt. 70 (97,2 %) wurden über eine Sectio caesarea geboren (siehe Diagramm 2).

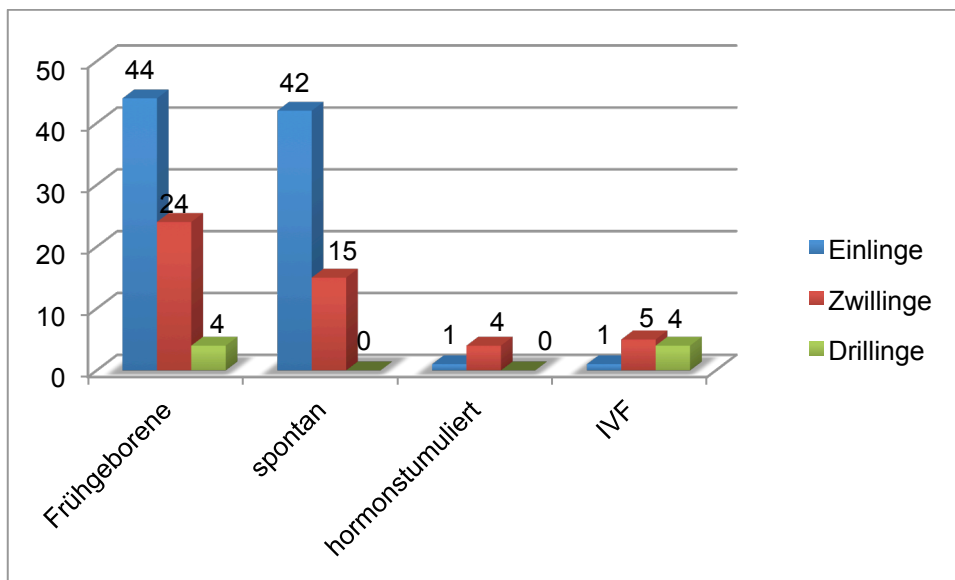


Diagramm 2: Art der Empfängnis

Während des stationären Aufenthaltes verstarben acht von 72 Kindern, was einem prozentualen Anteil von 11,1 Prozent entspricht. Durch Obduktion gesicherte Todesursachen waren dekompensiertes Rechtsherzversagen bei diastolischer Füllungsstörung, zentrales Herz-Kreislaufversagen, prothrierter hämorrhagischer Schock bei plötzlicher Wiedereröffnung des PDA, Multiorganversagen und respiratorische Insuffizienz. Bei drei verstorbenen Patienten wurde einer Obduktion durch die Eltern nicht zugestimmt. Das Gestationsalter der verstorbenen Patienten lag im Mittel bei 25,6 Wochen \pm 16 Tagen (23+3/30+3).

Nur neun (12,5 %) Patienten des Gesamtkollektivs hatten zu keinem Zeitpunkt in einer Röntgen-Thorax Aufnahme den Nachweis eines ANS/RDS. Bei 63 (87,5 %) der

Patienten lag während des stationären Aufenthaltes mindestens eine Röntgenaufnahme des Thorax mit Nachweis eines ANS vor. Davon wiesen 5/72 (6,9 %) ein ANS Stadium I, 26/72 (36,1 %) Patienten ein ANS Stadium II, 21/72 (29,2 %) Frühgeborenen wiesen ein ANS Stadium III und 11/72 (15,3 %) Patienten ein ANS Stadium IV auf (siehe Diagramm 3).

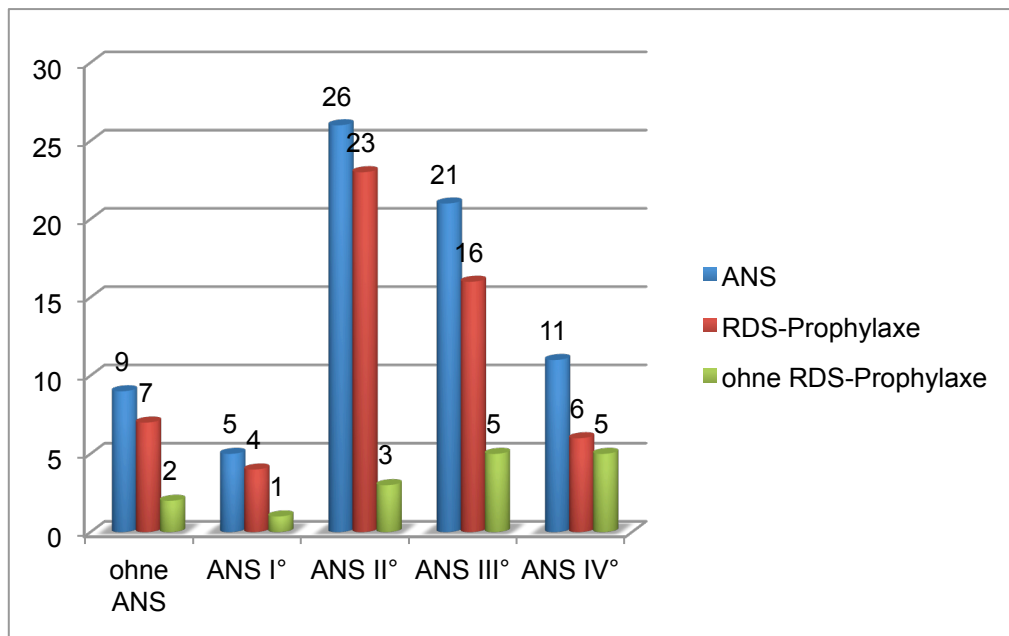


Diagramm 3: Häufigkeit des ANS

Beatmet wurden 48 von 72 (66,6 %) Patienten. Die Dauer variierte zwischen einem und 39 Tagen, wobei sich die Beatmungsformen im Verlauf meist änderten. Bei fünf Patienten (6,9 %) war zu keinem Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes eine Sauerstoffapplikation notwendig. Bei einem Patienten (1,4 %) war eine kurzzeitige Versorgung mit Sauerstoff über eine Nasenbrille notwendig. Verschiedene Arten der CPAP-Unterstützung waren bei 24 Frühgeborenen (33,3 %) indiziert. Konventionelle Beatmungsmethoden (SIMV, SIPPV) wurden bei 21 (29,2 %) Patienten durchgeführt. 20 Patienten (27,8 %) wurden mit Hochfrequenzoszillation beatmet und einer (1,4 %) mit NO-Beatmung (siehe Diagramm 4).

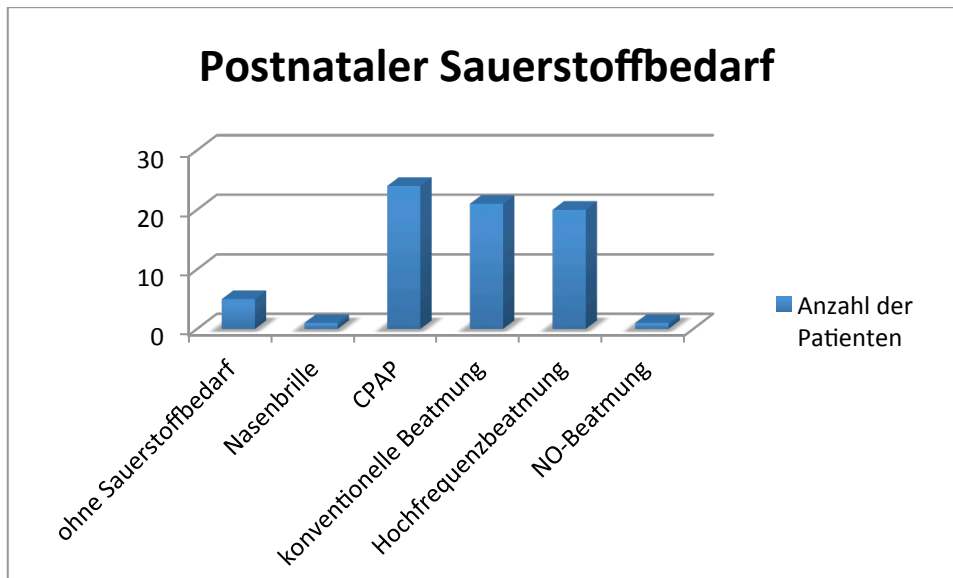


Diagramm 4: Beatmungsarten und deren Häufigkeit

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes entwickelten 27 (37,5 %) Frühgeborene eine BPD unterschiedlicher Ausprägung (siehe Diagramm 5). Eine supportive Sauerstofftherapie bis mindestens 28 Tage und somit BPD Stadium I (leichte BPD) hatten acht (11,1 %) Patienten. Ein Stadium II (mittelschwere BPD) lag bei zwölf (16,7 %) Patienten vor. Sieben (16,7 %) Frühgeborene hatten ein Stadium III (schwere BPD; siehe Diagramm 5).

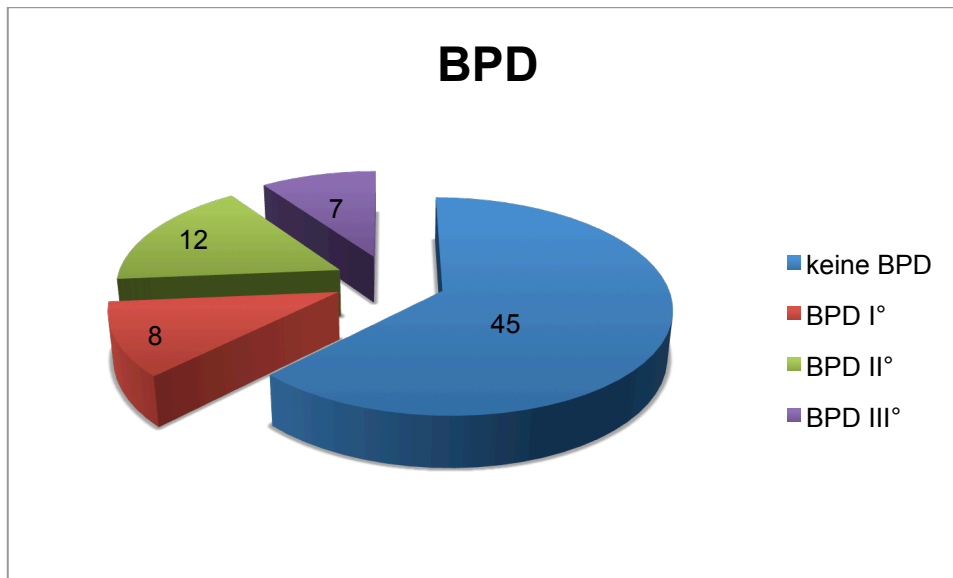


Diagramm 5: Häufigkeit der BPD

Insgesamt benötigten 22 (31,6 %) Patienten eine therapeutische Intervention aufgrund eines hämodynamisch relevanten PDA. Im Verlauf benötigten vier (5,6 %) Patienten eine Operation mittels Ductusclip, zwölf (16,7 %) eine medikamentöse Therapie (dreimalige Gabe Ibuprofen i.v.), und bei sechs (8,3 %) Patienten wurde aufgrund einer therapierefraktären medikamentösen Versorgung ein anschließender operativer Verschluss vollzogen. 50 (69,4 %) Patienten konnten ohne therapeutische Intervention versorgt werden (siehe Diagramm 6).

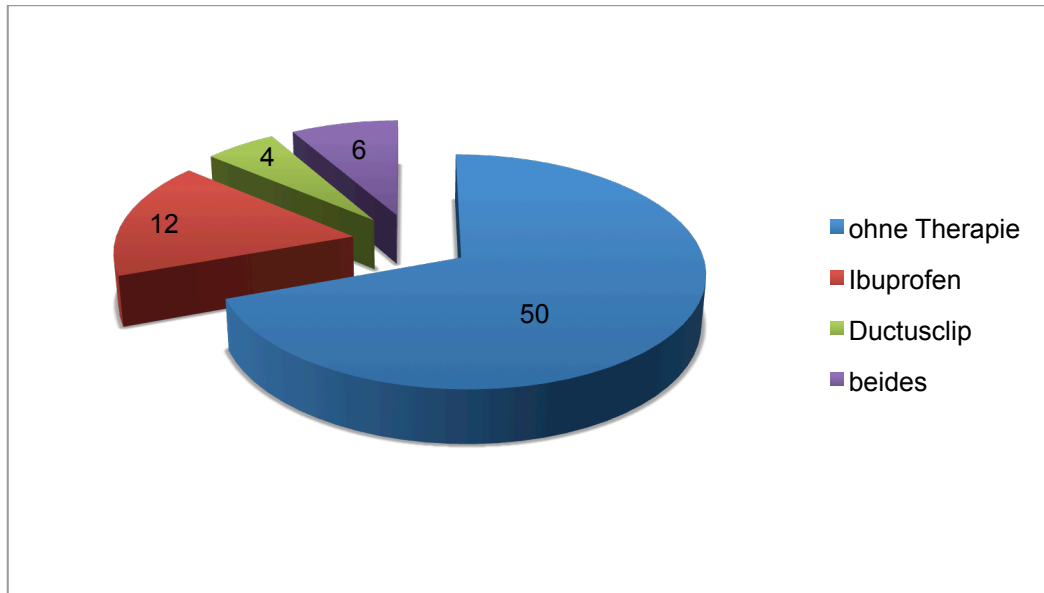


Diagramm 6: Versorgung des PDA bei Frühgeborenen

Initial kreislaufstabil waren nur 19 (26,4 %) Frühgeborene. Eine kreislaufunterstützende Therapie im Sinne einer Medikamentenapplikation von Adrenalin, Arterenol oder Dopamin - in Monotherapie oder auch in Kombinationstherapie - erhielten 53 (73,6 %) Patienten.

Zudem wurden Daten bezüglich der ROP erhoben. 42 (58,3 %) Patienten wiesen während des gesamten stationären Aufenthaltes keine Anzeichen einer ROP auf. Demgegenüber standen 30 (41,7 %) Frühgeborene, die eine ROP unterschiedlicher Stadien entwickelten. Vier (5,6 %) hatten Stadium 1 einseitig, elf (15,3 %) Stadium 1 bds., 14 (19,4 %) Stadium 2 bds. und ein (1,4 %) Stadium 3 bds. Therapiert wurden 16 (22,2 %) der erkrankten Patienten. Zehn (13,9 %) Frühgeborene erhielten eine Limitierung der Sauerstofftherapie auf Sättigungswerte unter 95 Prozent. Sechs (8,3 %) Patienten erhielten zusätzlich eine medikamentöse Therapie mittels kortikoidhaltiger Augentropfen (siehe Diagramm 7).

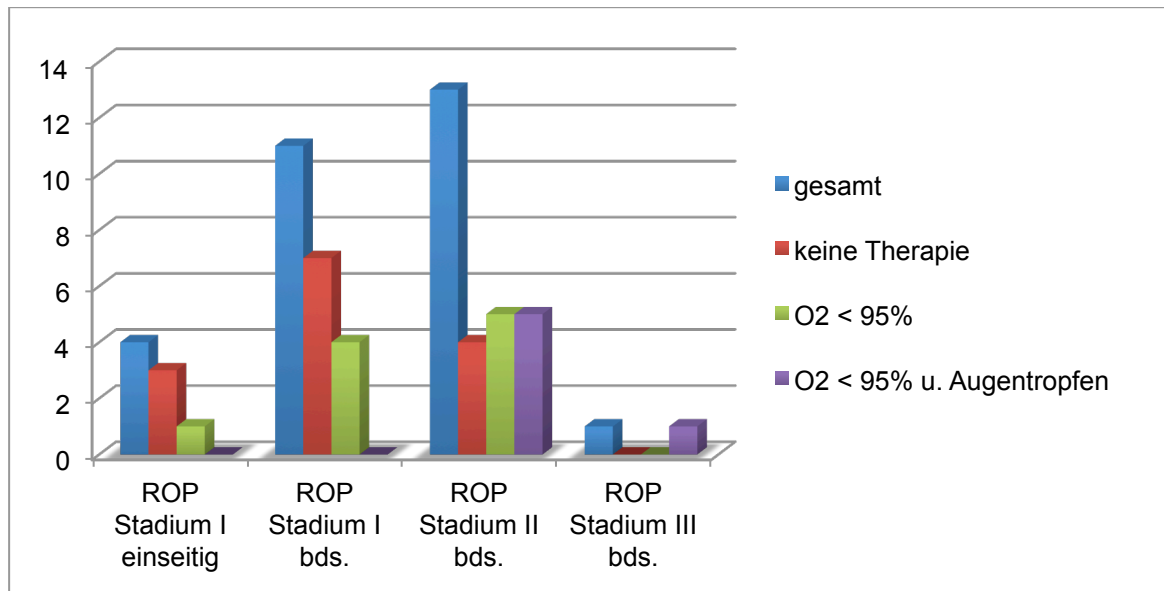


Diagramm 7: Häufigkeit der ROP und therapeutische Intervention

Von allen mit Kortikoiden behandelten Frühgeborenen ergeben sich wiederum Unterschiede hinsichtlich verabreichter Präparate. So wurde in zwei Gruppen unterteilt: Frühgeborene mit HC als alleinige Kortikoidtherapie (22/34; 64,7 %) und jene mit einer Kombinationstherapie aus den beiden Präparaten HC und DEX (12/34; 35,3 %). Ursprünglich sollte in vier Gruppen unterteilt werden. Eine Monotherapie mit DEX bzw. Prednisolon wurde im Studienzeitraum jedoch nicht verabreicht.

Von der Gesamtpopulation erhielten 34 (47,2 %) Frühgeborene während ihres stationären Aufenthaltes Kortikoide, zwölf (16,7 %) von ihnen zwei verschiedenen Präparate. 38 (52,8 %) konnten ohne Glukokortikoidtherapie auskommen.

Mit 94,1 Prozent (32/34) stellt die eingeschränkte respiratorische Situation der Frühgeborenen den mit Abstand häufigsten Indikationsgrund für eine Kortisontherapie in der Postnatalphase in unserem Kollektiv dar. Zudem sind mit jeweils 2,9 Prozent (1/34) das adrenogenitale Syndrom (AGS) und die arterielle Hypotonie als Grund für die Aufnahme von Kortikoiden in das Therapieschema enthalten.

14 (19,4 %) Frühgeborene wiesen in sonographischen Befunden eine HCM auf. Demgegenüber stehen 58 (80,6 %) Patienten ohne sonographisch erkennbare HCM (siehe Diagramm 8).

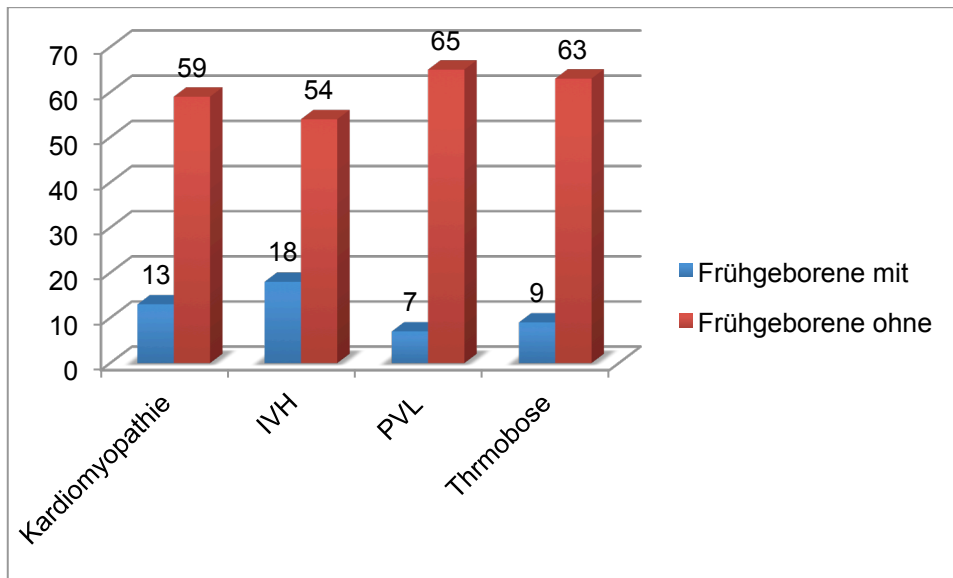


Diagramm 8: Diagnosen während des stationären Aufenthaltes

4.2 Gegenüberstellung der Kortison- und nicht Kortisongruppe

4.2.1 Unmittelbar postpartale Faktoren

Der APGAR-Score lag im Gesamtkollektiv als Mittelwert bei APGAR I/II/III=5,2/7,5/8,4. Wobei aufgrund unzureichender Dokumentation insgesamt sechs Werte nicht eingeschlossen werden konnten. In der Kortikoidgruppe betragen die APGAR-Werte I/II/III=3,9/6,6/7,7 und waren somit signifikant niedriger im Vergleich zur kortikoidfreien Gruppe mit APGAR I/II/III=6,3/8,3/8,9 ($p < 0,001$; siehe Diagramm 9).

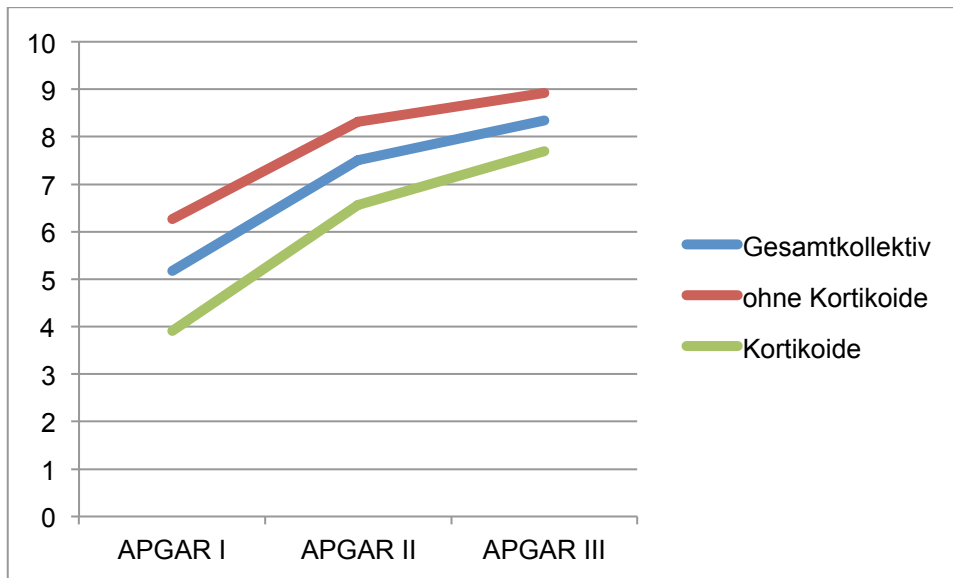


Diagramm 9: APGAR Werte der jeweiligen Gruppen im Vergleich

Der Nabelarterien-pH lag im Gesamtkollektiv als Mittelwert gemessen bei $7,30 \pm 0,11$ (6,80/7,52). In der Kortikoidgruppe bei $7,33 \pm 0,07$ (7,16/7,45) und in der Gruppe ohne Kortisontherapie bei $7,27 \pm 0,14$ (6,8/7,52; $p = 0,011$).

Das Geburtsgewicht betrug im Mittel 967 ± 338 g (320/1490) bei einer Beatmungsdauer von $5,8 \pm 7,9$ (0/39) Tagen. In der Kortikoidgruppe betrug der Mittelwert bezüglich des Geburtsgewichts 716 ± 263 g (320/1360) und die Beatmungsdauer lag im Mittel bei $9,7 \pm 8,9$ (1/39) Tagen. In der Gruppe ohne Kortisontherapie lag der Median des Geburtsgewichts bei 1192 ± 221 g (740/1490) und die Beatmungsdauer im Mittel bei $2,3 \pm 4,6$ (0/24) Tagen (jeweils $p < 0,001$).

Im Mittel lag das Gestationsalter der Gesamtgruppe bei 201 ± 18 (164/233) Tagen und die durchschnittliche stationäre Verweildauer bei 82 ± 36 (35/200) Tagen. In der Kortikoidgruppe lag das Gestationsalter im Mittel bei 186 ± 12 (164/215) Tagen und die stationäre Verweildauer bei 108 ± 33 (66/200) Tagen ($p < 0,001$). In der kortikoidfreien Gruppe bei 214 ± 11 (185/233) Tagen bezüglich des Gestationsalters und 62 ± 24 (35/173) Tagen stationärer Verweildauer (jeweils $p < 0,001$).

Das Entlassungsalter lag in der Gesamtgruppe bei 284±23 (257/382) Tagen. In der Kortisongruppe bei 293±23 (265/349) Tagen und in der nicht Kortisongruppe bei 276±23 (257/382) Tagen (p = 0,002; siehe Tabelle 1).

Parameter	Gesamtpopulation (n = 72)	Keine Kortikoide (n = 38)	Kortikoide (n = 34)	Statistische Signifikanz (p-Werte)
Antenatale Kortikoide	56 (77.8 %)	30 (78.9 %)	26 (76.5 %)	0,801
APGAR (1 min)	5.2±2.2 (1/9)	6.3±1.8 (2/9)	3.9±1.9 (1/7)	< 0.001
APGAR (5 min)	7.5±1.6 (3/10)	8.3 ±1.2 (6/10)	6.6±(1.6 (3/9)	< 0.001
APGAR (10 min)	8.4±1.1 (5/10)	8.9±0.8 (7/10)	7.7±1.1 (5/10)	< 0.001
NapH	7.30±0.11 (6.80/7.52)	7.33±0.07 (7.16/7.45)	7.27±0.14 (6.8/7.52)	0.011
Gestationsalter	200.9±18.0 (164/233)	213.9±10.9 (185/233)	186.4±12.4 (164/215)	< 0.001
Geburtsgewicht	967±338 (320/1490)	1192±221 (740/1490)	716±263 (320/1360)	< 0.001
Durchschnittliche stationäre Verweildauer	81.6 ±35.9 (35/200)	62.3 ± 24.1 (35/173)	107.9 ± 32.6 (66/200)	< 0.001
Tage intubiert	5.8±7.9 (0/39)	2.3±4.6 (0/24)	9.7±8.9 (1/39)	< 0.001

Legende: Mittelwert (Standardabweichung; Minimum/Maximum)

Tabelle 2: Unmittelbar postnatale Faktoren der Gruppen im Vergleich

Weiterhin wurden zu den präpartalen Faktoren die Infektionen des Kindes gezählt, die postnatal mittels mikrobiologisch-laborchemischen Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden konnten und auf eine Keimbesiedelung der Mutter zurückzuführen waren. Es konnten bei sieben von 72 (9,7 %) Frühgeborenen Ureaplasmen im Magensekret nachgewiesen werden. Hierbei waren vier von 34 (11,8 %) Frühgeborene der Kortisongruppen und drei von 38 (7,9 %) der Gruppe ohne Kortikoidtherapie betroffen ($p = 0,7$).

Insgesamt wurden 13 von 72 Frühgeborenen per Notsectio geboren, was einem prozentualen Anteil von 18,1 % entspricht. Neun (26,5 %) Frühgeborene aus der Kortisongruppe stehen dabei vier (10,5 %) Patienten aus der kortikoidfreien Gruppe gegenüber ($p = 0,124$).

Eine Prophylaxe im Sinne einer pränatalen Gabe von Glukokortikoiden mindestens einen Tag vor Entbindung haben 56 (77,8 %) Patienten erhalten. 16 (22,2 %) Frühgeborene haben keine Prophylaxe erhalten. In der Kortisongruppe erhielten 26/34 (76,5 %) Patienten eine RDS-Prophylaxe und in der Gruppe ohne Kortisontherapie erhielten 30/38 (78,9 %) Patienten eine RDS-Prophylaxe ($p = 0,801$; siehe Tabelle 2).

Der Kopfumfang aller Patienten betrug im Mittel $25,4 \pm 4,2$ cm (20/30) bei Geburt. In der Gruppe der Kortikoide betrug er $23,4 \pm 2,0$ cm (20/27,8) und in der Gruppe ohne Kortikoidtherapie $26,8 \pm 1,9$ cm (21/30) ($p = 0,036$). Bei Entlassung wurde der Kopfumfang im Mittel mit $34,1 \pm 2,8$ cm (31/51) gemessen. In der Kortisongruppe lag der Mittelwert bei $34,2 \pm 2,2$ cm (31/38,8) und in der Gruppe ohne Kortisontherapie bei $34 \pm 3,2$ cm (31/51) ($p = 0,82$).

4.2.2 Postpartale Faktoren

Von den 72 Frühgeborenen haben 34 eine Therapie mit Kortikoiden erhalten.

18 Patienten dieser Gruppe waren weiblich und 16 männlich. In der Kortikoidgruppe verstarben sieben Patienten während laufender Therapie. Demgegenüber steht nur ein Patient in der Vergleichsgruppe ($p = 0,023$).

Einlingsgeburten gab es in der nicht Kortisongruppe 20 und in der Kortisongruppe 24 (OR:2,16; 95 % KI:0,82;5,72; $p = 0,149$). Zwillingsgeburten wurden 17 in der nicht Kortisongruppe und sieben in der Kortisongruppe gezählt (OR:0,32; 95 % KI:0,11;0,91, $p = 0,045$). Von den Drillingsgeburten benötigten drei Patienten eine Kortikoidtherapie und ein Patient konnte ohne Kortison im stationären Verlauf therapiert werden (OR: 3,58; 95 % KI:0,35;36,18; $p = 0,338$; siehe Diagramm 10).

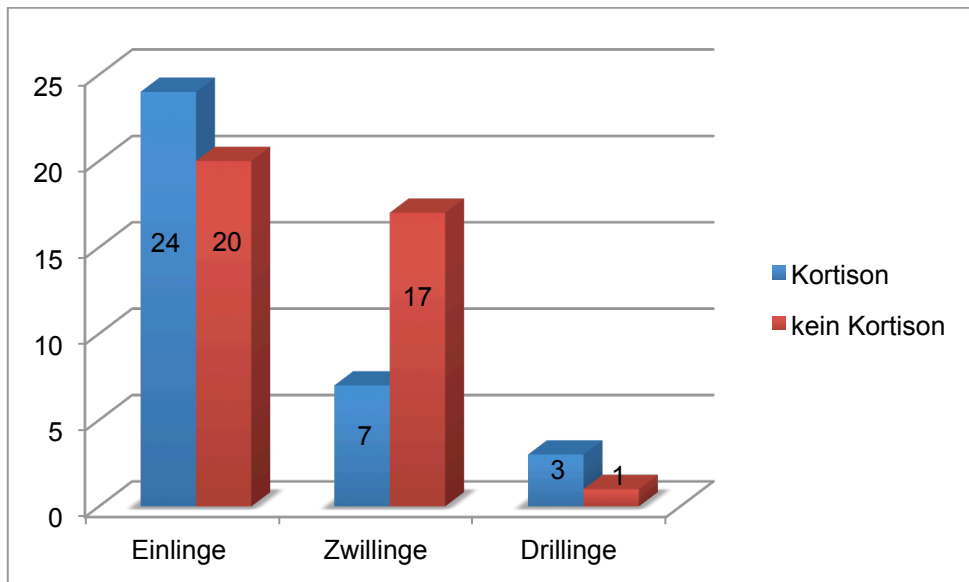


Diagramm 10: Notwendigkeit von Kortikoiden bei Mehrlingsschwangerschaften

In der Kortisongruppe hatten 33 von 34 (97 %) Patienten in mindestens einer Röntgen-Thorax-Aufnahme einen Nachweis eines RDS vorliegen. In der Vergleichsgruppe der nicht mit Kortison therapierten Patienten waren es 28 von 38 (73,7 %) Frühgeborene ($p = 0,007$; siehe Diagramm 11).

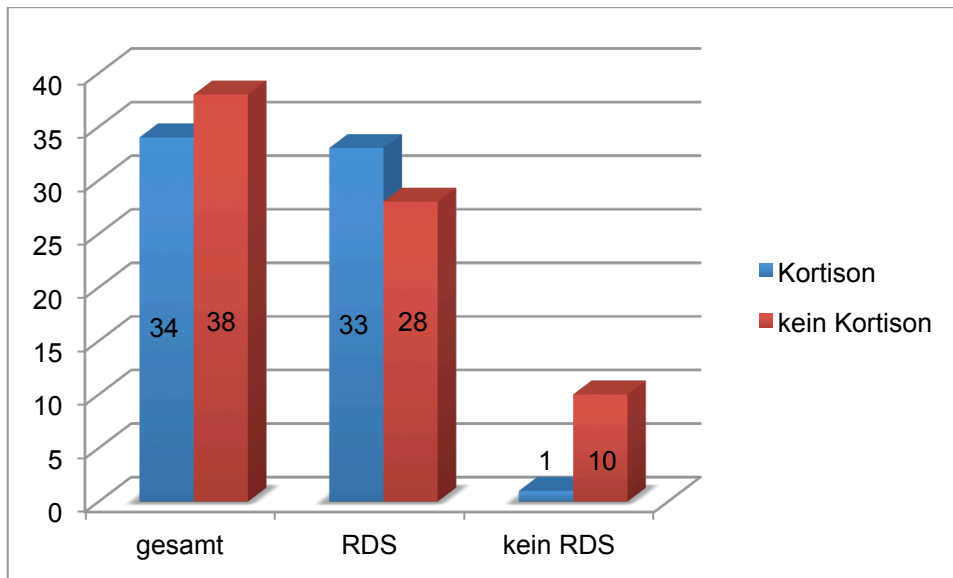


Diagramm 11: RDS-Häufigkeit im Vergleich beider Gruppen

Ein operativ versorgter PDA trat in der Kortikoidgruppe bei drei (8,8 %) Patienten auf. Pharmakologisch mittels dreimaliger Gabe von Ibuprofen wurden fünf (14,7 %) Patienten therapiert. Eine operative Therapie nach unzureichender bzw. therapierefraktärer pharmakologischer Therapie erhielten sechs (17,6 %) Patienten. Bei 20 (58,8 %) Patienten kam es auch in der Kortisongruppe zu einem Spontanverschluss ohne therapeutisch notwendige Intervention ($p = 0,077$; siehe Diagramm 12).

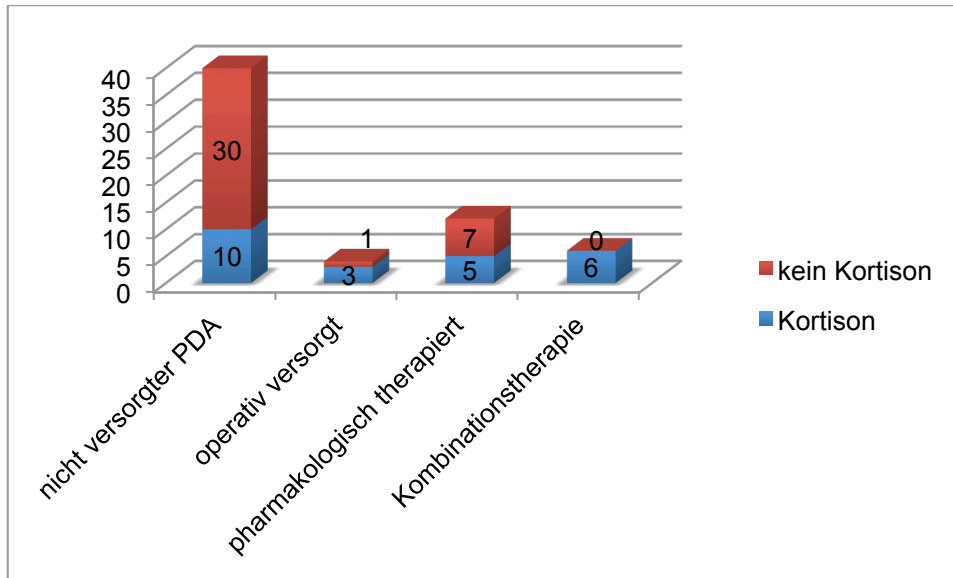


Diagramm 12: Versorgung persistierender Ductus arteriosus Botalli

33 (97,1 %) Patienten erhielten kreislaufsupportive Medikation. In der kortikoidfreien Gruppe waren 20 (52,6 %) Frühgeborene kreislaufinstabil und 18 (47,4 %) mit adäquater Kreislaufsituation ($p < 0,001$; siehe Diagramm 13).

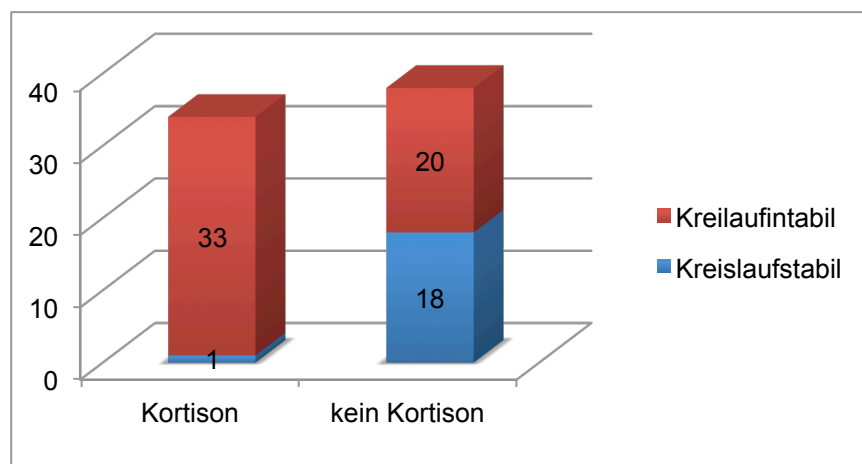


Diagramm 13: Kreislaufstabilität im Vergleich

Eine HCM wurde ausschließlich bei Patienten mit Kortisontherapie im stationären Verlauf diagnostiziert ($p < 0,001$).

6/12 (50 %) Patienten der Kombinationstherapie aus DEX und HC entwickelten eine

Kardiomyopathie sowie acht von 22 (36,4 %) Frühgeborene, die eine Monotherapie mit HC erhielten (OR:1,75; 95 % KI:0,42;7,29; $p = 0,487$; siehe Diagramm 14).

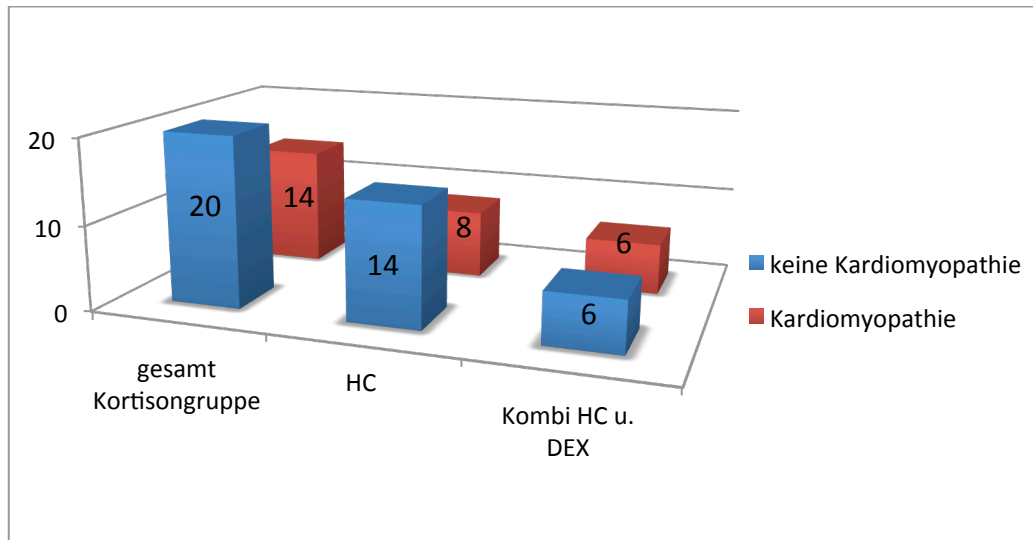


Diagramm 14: Inzidenz der HCM in den Kortisongruppe

Zu Hirnblutungen (IVH) kam es bei nicht mit Kortikoiden therapierten Patienten nur bei 4 von 38 (10,5 %). In der Kortisongruppe kam es bei 14 von 34 (41,2 %) Patienten im stationären Verlauf zu IVH unterschiedlicher Schwere ($p = 0,005$).

6/12 (50 %) Patienten der Kombinationstherapie aus DEX und HC entwickelten eine IVH und 8/22 (36,4 %) Frühgeborenen, die eine Monotherapie mit HC erhielten ($p = 0,487$; siehe Diagramm 15, Tabellen 2 und 3).

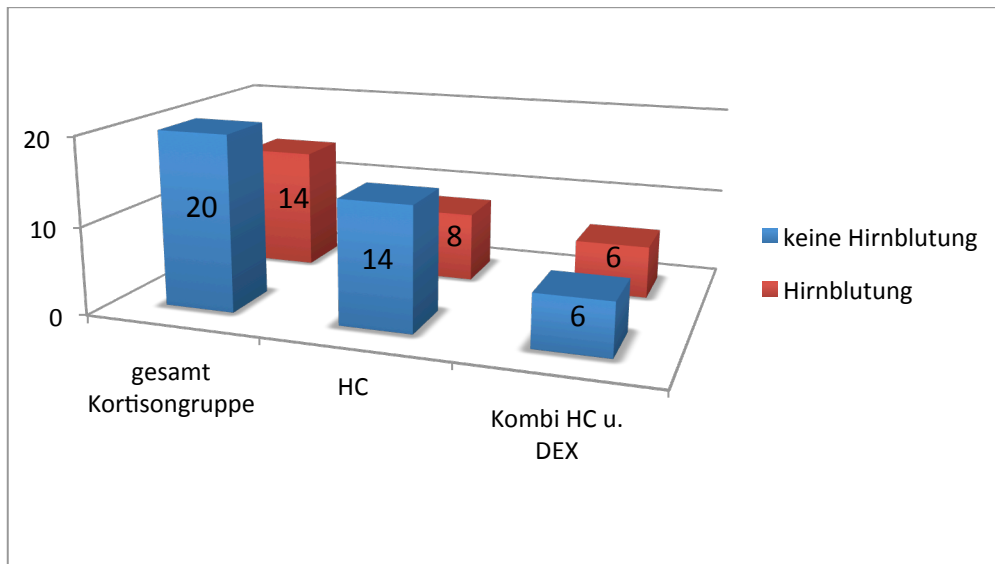


Diagramm 15: Hirnblutungen in den Kortisongruppen

Eine weitere Variable im Vergleich beider Gruppen war die statistische Erhebung der PVL. Diese wurde im Gesamtkollektiv bei sieben (9,7 %) Patienten diagnostiziert. In der Kortisongruppe kam die PVL bei fünf (14,7 %) Patienten vor. In der Gruppe ohne Kortikoide kam es nur bei zwei (5,3 %) Patienten zu einer PVL im stationären Verlauf ($p = 0,243$). In der DEX-Gruppe kam es bei einem (8,3 %) Patienten und in der HC-Gruppe bei vier (18,2 %) Patienten zu einer PVL ($p = 0,635$). Bei einem (2,9 %) Frühgeborenen gab einen dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer PVL, jedoch keine ausreichende Sicherung, so dass dieser aus der Statistik bezüglich dem Auswerten der Häufigkeit einer PVL entfernt wurde (siehe Tabellen 2 und 3).

Acht von neun diagnostizierten Thrombosen kamen in der Kortisongruppe vor. Dies entspricht einem prozentualen Risiko von 23,5 % (8/34), während der Kortisontherapie eine Thrombose zu erleiden. In der Gruppe der nicht mit Kortikosteroiden therapierten Frühgeborenen lag die Gefahr einer Thrombose bei 2,6 % ($p = 0,011$). In der HC-Gruppe ereigneten sich sechs (27,3 %) und in der DEX-Gruppe zwei (16,7 %) Thrombosen (OR:0,53; 95 % KI:0,09;3,18; $p = 0,681$ siehe Diagramm 16/ Tabellen 3 und 4).

Komplikation	Korti- son	%	kein Kortison	%	Chi ² /Test nach Fi- scher (p- Wert)	OR/95 % KI
gesamt	34	100	38	100		
SGA	16	47,1	14	36,8	0,38	1,5 (0,6;3,90)
PDA	14	41,2	8	21,1	0,077	2,6 (0,9;7,4
RDS	33	97,1	28	73,7	0,007	11,8 (1,4;97,8)
BPD	22	64,7	5	13,2	< 0,001	12,1 (3,7;39,2)
Kreislaufinstabil	33	97,1	20	52,6	< 0,001	29,7 (3,7;239,8)
HCM	14	41,2	0	0	< 0,001	
Thrombus	8	23,5	1	2,6	0,011	11,4
ROP	19	55,9	11	29	0,031	3,1 (1,2;8,2)
PVL	5	14,7	2	5,3	0,243	3,1 (0,6;17,2)
IVH	14	41,2	4	10,5	0,003	6,0 (1,7;20,6)
Krampfleiden bei Entlassung	3	8,8	0	0	0,061	
Darmperforation	2	5,9	1	2,6	0,565	2,3 (0,2;26,7)
NEC	0	0	0	0		
Sepsis	8	23,5	1	2,6	0,011	11,39 (1,3;96,6)
Pneumonie	2	5,9	0	0	0,205	1,07 (0,98;1,17)

Tabelle 3: Komplikationen bei Frühgeborenen im Vergleich beider Gruppen

Ein Krampfleiden bei Entlassung, welches eine poststationäre Medikation erforderte, war bei drei (4,2 %) der Frühgeborenen beider Gruppen zu beobachten. Alle drei Patienten wurden im stationären Verlauf mit Kortikosteroiden therapiert und sind somit der Kortisongruppe zugehörig. Das ergibt ein prozentuales Risiko von 8,8 % ($p = 0,100$). In der DEX-Gruppe hatten zwei (16,7 %) Patienten und in der HC-Gruppe ein (4,5 %) Patient ein Krampfleiden bei Entlassung ($p = 0,279$; siehe Tabellen 3 und 4).

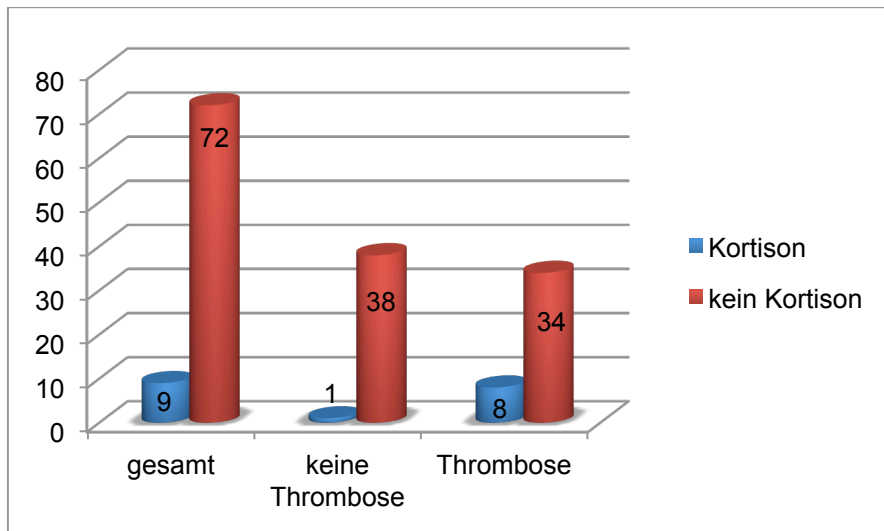


Diagramm 16: Thrombosen in den Kortisongruppen

Insgesamt kam es in beiden Gruppen zu drei isolierten Darmperforationen, was einem prozentualen Risiko von 4,1 % entspricht. Zwei Darmperforationen (5,9 %) - eine im Jejunum und eine im terminalen Ileum - traten in der Kortikoidgruppe auf. Eine Ileumperforation (2,6 %) war auch in der Gruppe ohne Kortisontherapie zu beobachten ($p = 0,565$). Sowohl in der HC-Gruppe wie auch in der DEX-Gruppe erlitt jeweils ein Frühgeborenes eine isolierte Darmperforation ($p = 0,529$; siehe Tabellen 3 und 4).

Eine Sepsis entwickelten im stationären Verlauf 9/72 (12,5 %) Patienten. 8/34 (23,5 %) Frühgeborene in der Kortisongruppe entwickelten im stationären Verlauf eine Sepsis. Demgegenüber steht 1/38 (2,6 %) Patient aus der Gruppe ohne Kortisontherapie ($p = 0,011$).

Eine manifeste Pneumonie entwickelte sich im stationären Verlauf bei 2/72 (2,8 %) Patienten. In der Kortisongruppe waren 2/34 (5,9 %) Frühgeborene betroffen. In der nicht Kortisongruppe wies kein Patient eine manifeste, interventionsbedürftige Pneumonie im stationären Verlauf auf ($p = 0,205$; siehe Tabellen 3 und 4).

Komplikation	HC	%	HC+DEX	%	Chi ² /Test nach Fischer (p-Wert)	OR/95 % KI
gesamt	22	100	12	100		
SGA	12	54,5	4	33,4	0,297	0,42 (0,10;1,80)
PDA	7	31,8	7	58,3	0,163	3,0 (0,70;12,89)
RDS	22	100	11	91,7	0,353	1,09 (0,92;1,29)
BPD	12	54,5	10	83,4	0,140	4,17 (0,74;23,61)
Kreislaufinstabil	21	95,5	12	100	1,0	0,96 (0,87;1,05)
HCM	8	36,4	6	50	0,487	1,75 (0,42;7,29)
Thrombus	6	27,3	2	16,7	0,681	0,53 (0,09;3,18)
ROP	13	59,1	7	58,3	1,0	0,97 (0,23;4,04)
PVL	4	18,2	1	8,3	0,635	0,41 (0,04;4,15)
IVH	8	36,4	6	50	0,487	1,75 (0,42;7,29)
krampfleiden bei Entlassung	1	4,5	2	16,7	0,279	4,2 (0,34;51,98)
Darmperforation	2	8,9	0	0	0,529	0,91 (0,8;1,04)
NEC	0	0	0	0		
Sepsis	4	18,2	4	33,4	0,410	2,25 (0,45;11,33)
Pneumonie	2	8,9	0	0	0,529	0,91 (0,8;1,04)

Tabelle 4: Komplikationen bei Frühgeborenen

Vorübergehend insulinpflichtig waren in der Kortisongruppe 16 von 34 Patienten (47,1 %) und in der Gruppe ohne Kortisontherapie 2/36 (5,3 %) ($p < 0,001$). Ein erhöhtes Risiko bezüglich der Notwendigkeit einer Insulintherapie zwischen den beiden therapeutischen Gruppen - HC als Monotherapie (10/22; 45,4 %) und HC und DEX als Kombinationstherapie (8/12; 66,7 %) - besteht nicht ($p = 0,297$; siehe Tabelle 5).

Eine, beziehungsweise mehrere Episoden mit Hypernatriämie wiesen in der nicht Kortikoidgruppe 7/38 (18,4 %) Patienten und in der Kortisongruppe 16/34 (47,1 %) Patienten auf ($p = 0,002$). Ein erhöhtes Risiko für Hypernatriämien in den unterschiedlich therapierten Gruppen - HC Monotherapie (10/22; 45,4 %) und Kombinati-

onstherapie aus HC und DEX (6/12; 50 %) - besteht ebenfalls nicht ($p = 1,0$; siehe Tabellen 5 und 6).

Wert	keine Kortikoide (n = 38)	%	Kortison (n = 34)	%	p-Wert/OR(95 % KI)
Insulin	2	5,3	16	47,1	< 0,001/20,25(4,19;97,83)
Hyperglykämie	3	7,9	27	79,4	< 0,001/45(10,63;190,44)
Hypernatriämie	7	18,4	16	47,1	0,023/3,496(1,21;10,13)
Hypokaliämie	2	5,3	7	31,8	0,075/4,67(0,897;24,27)

Tabelle 5: Vergleich Insulinbedarf und Elektrolytveränderungen beider Gruppen

Hypokaliämien kamen in der Kortisongruppe bei 7/34 (20,6 %) Patienten vor und in der nicht Kortisongruppe bei 2/38 (5,3 %) Patienten ($p = 0,075$). Auch in den beiden Gruppen der HC-Gruppe 7/22 (31,8 %) und der Gruppe mit Kombinationstherapie aus HC und DEX 1/12 (8,3 %) ergab sich im Vergleich bezüglich des Auftretens einer Hypokaliämie keine statistische Signifikanz ($p = 0,210$; siehe Tabellen 5 und 6).

Hyperglykämien ereigneten sich in der Kortisongruppe bei 27/34 (79,4 %) Patienten und in der Gruppe ohne Kortikoidtherapie in 3/38 (7,9 %) Fällen ($p < 0,001$). In der Gruppe mit HC Monotherapie waren 16/22 (72,7 %) Patienten von einer hypoglykämischen Episode betroffen und in der Kombinationsgruppe 11/12 (91,7 %) Frühgeborenen ($p = 0,378$; siehe Tabellen 5 und 6).

Wert	HC (n = 22)	%	DEX/HC (n = 12)	%	p-Wert/OR(95 % KI)
Insulin	10	45,5	8	66,7	0,297/2,4(0,555;10,381)
Hyperglykämie	16	72,7	11	91,7	0,378/4,125(0,434;39,2)
Hypernatriämie	10	45,5	6	50	1,0/1,2(0,293;4,909)
Hypokaliämie	7	20,6	1	8,3	0,21/0,195(0,21;1,821)

Tabelle 6: Insulinbedarf und Elektrolytveränderungen innerhalb der Kortikoidgruppen

Acht von neun (87,5 %) Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes ein Thrombus nachgewiesen werden konnte, erhielten Insulin ($p < 0,001$). 8 von 14 (57,1 %) Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes eine HCM nachgewiesen werden konnte, erhielten ebenfalls Insulin ($p = 0,010$; siehe Tabelle 7).

Komplikationen	Insulin	%	kein Insulin	%	p-Wert	OR (95 % KI)
HCM (n=14)	8	57,1	6	42,9	0,01	5,11 (1,49;17,57)
Thrombose (n=9)	8	87,5	1	12,5	< 0,001	34 (3,88;298,3)

Tabelle 7: HCM und Thrombosen unter Insulintherapie

Alle Patienten (9/9), bei denen während des stationären Aufenthaltes eine Thrombose nachgewiesen werden konnte, erhielten während ihres stationären Aufenthaltes Katecholamine ($p = 0,100$). 13 von 14 (92,9 %) Patienten, bei denen während des stationären Aufenthaltes eine HCM diagnostiziert werden konnte, erhielten ebenfalls Katecholamine ($p = 0,094$; siehe Tabelle 8).

Komplikationen	Katecholamine	%	keine Katecholamine	%	p-Wert	OR (95 % KI)
HCM (n = 14)	13	92,2	1	7,1	0,094	0,17 (0,02;1,41)
Thrombose (n = 9)	9	100	0	0	0,1	5,11 (1,49;17,6)

Tabelle 8: HCM und Thrombose unter Katecholamintherapie

Des Weiteren wurden im stationären Verlauf noch die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAD-Werte) sowohl der Kortikoidgruppen als auch der Gruppe ohne Kortisontherapie gemessen. Ausgewertet wurden in der Gruppe ohne Kortisontherapie die MAD-Werte der ersten 21 Tage. In der Kortisongruppe wurden die MAD-Werte während der gesamten Therapiedauer mit Kortikoiden ausgewertet. Die täglich meist mehrfach gemessenen Werte wurden in allen Gruppen pro Patient und Tag addiert und durch die Anzahl der täglich gemessenen Werte dividiert. So wurde von jedem Tag ein Mittelwert des MAD erstellt (siehe Diagramm 17).

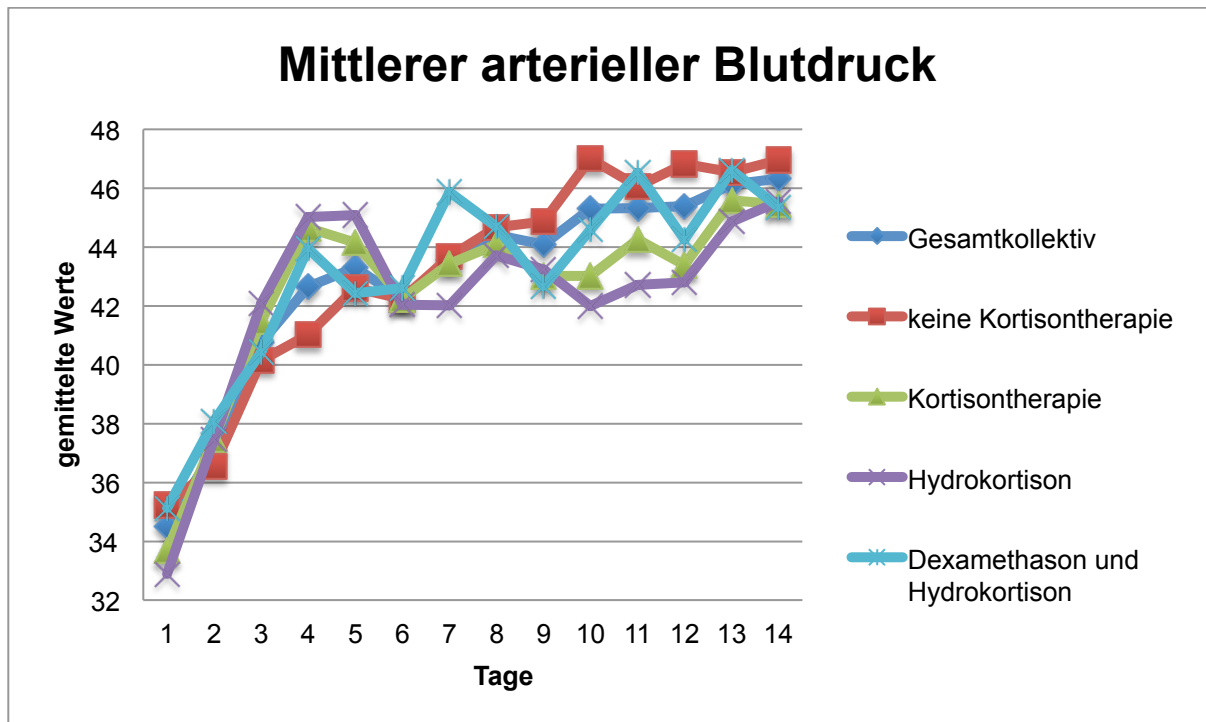


Diagramm 17: MAD Werte innerhalb der ersten Tage im Vergleich

4.3 Therapie der Kortisongruppe

In der Kortisongruppe wurden zusätzlich die applizierte Gesamtdosis, die Gesamtdosis der einzelnen Zyklen mit Maxima und Minima der Einzeldosis und der Tagesdosis im jeweiligen Zyklus, die Gesamtdauer der Therapie mit Kortikosteroiden und die jeweilige Dauer im Zyklus sowie das Präparat des jeweiligen Zyklus ausgewertet. Fand während der laufenden Therapie ein Präparatewechsel statt, so wurde das als neuer Zyklus gewertet (siehe Tabelle 9).

	Anzahl der Patienten	in mg/kg KG	Minimum in mg/kg KG	Maximum in mg/kg KG	Standardabweichung
Gesamtdosis	34	40,6	6,9	100,7	23,5
1. Zyklus	34	36,1	6,9	100,7	22,1
2. Zyklus	14	5,7	0,5	24,3	8,8
3. Zyklus	3	24,3	3,2	36,6	18,5
4. Zyklus	1	5,0	5,0	5,0	nicht möglich

Tabelle 9: Applizierte Dosis in mg/kg KG

Insgesamt wurden 34 Patienten mit Kortikoiden behandelt. Elf mit einer wechselnden Therapie aus HC und DEX sowie eine Patientin mit DEX als Monotherapie. Die applizierte Gesamtdosis betrug im Mittel 40,6 g. Im ersten Zyklus bekamen 33 (97,1 %) Patienten HC und eine Patientin (2,9 %) DEX verabreicht. Insgesamt mussten 13 (38,2 %) Patienten einen zweiten Kortisonzyklus erhalten. Zwölf wurden mit HC und einer mit DEX im zweiten Zyklus therapiert. Von den drei (8,8 %) Patienten, die einen dritten Zyklus benötigten, erhielten zwei HC und einer bereits den zweiten Zyklus DEX. Nur ein Patient (2,9 %) erhielt einen vierten Zyklus. Hier wurde das Präparat DEX appliziert (siehe Tabellen 9 und 10).

	Anzahl der Patienten	Angabe in mg/kg KG pro Tag
Gesamtdosis	34	1,3
1. Zyklus	34	1,7
2. Zyklus	14	0,3
3. Zyklus	3	1,2
4. Zyklus	1	0,1

Tabelle10: Durchschnittlich applizierte Dosis in mg/kg KG pro Tag

Im ersten Zyklus erhielten 29/34 (85,3 %) Patienten eine HC-Therapie über eine komplette Woche. Von diesen 29 Frühgeborenen wurden der Mittelwert, das Maximum und das Minimum der applizierten Dosis in mg/kg KG pro Tag angegeben. 21/34 (61,8 %) Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit HC über 14 Tage, so dass diese für die Tage 8 bis 14 einbezogen wurden. Weiterhin zu erwähnen ist, dass am ersten Tag nicht immer über 24 Stunden therapiert wurde, da der Therapiebeginn zeitlich variabel war (siehe Diagramm 18).

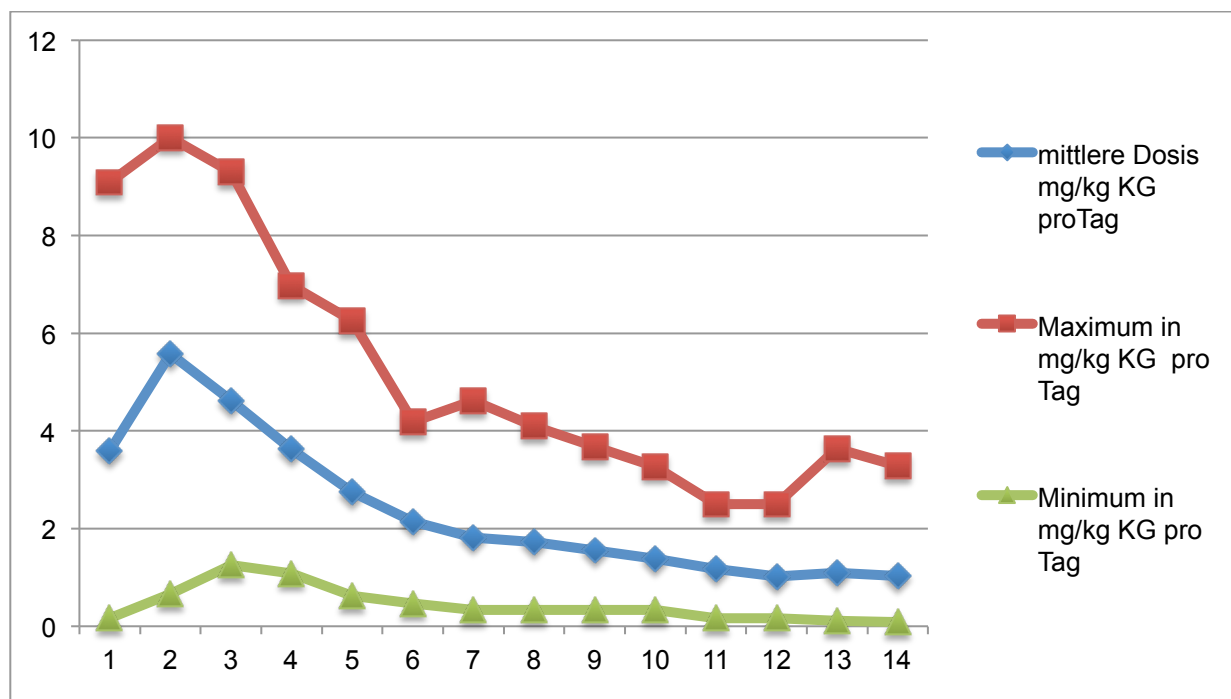


Diagramm 18: HC-Therapie innerhalb der ersten 14 Tage in mg/kg KG pro Tag

Im 2. Zyklus erhielten 12/13 (92,3 %) Patienten DEX. Nur ein Patient erhielt eine Therapie von weniger als 14 Tagen. Bei diesem Patienten wurde bereits am 10. Tag die Therapie beendet (siehe Diagramm 19).

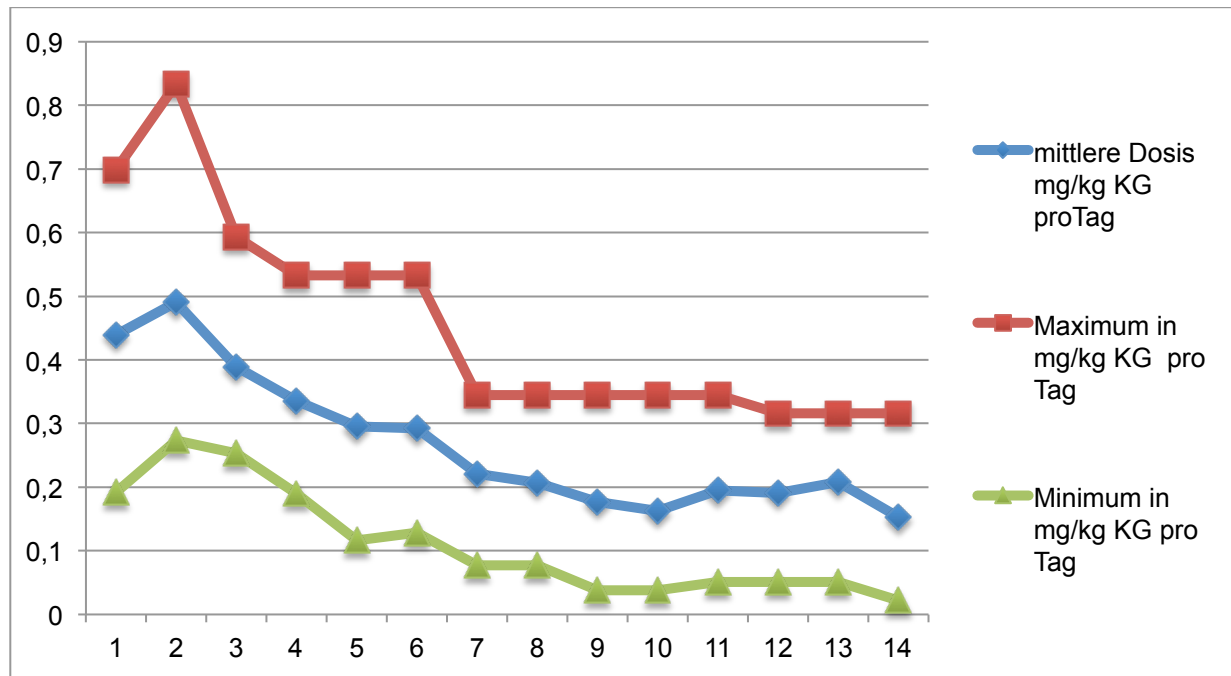


Diagramm 19: DEX-Therapie innerhalb der ersten 14 Tage in mg/kg KG pro Tag

Leitliniengetreu, was einem Therapiebeginn frühestens am achten Tag postnatal und spätestens am 22. Tag postnatal mit DEX entspricht, erfolgte die Kortisontherapie nur bei 4 (11,8 %) Patienten (HALLIDAY et al. 2009). Diese Leitlinien beziehen sich jedoch ausschließlich auf die Gabe von DEX. Die Therapie wurde jedoch ausschließlich mit HC innerhalb des ersten Zyklus begonnen. Eine Leitlinie für den Einsatz von HC innerhalb der ersten Lebenswochen ist nicht verfügbar.

29 (85,3 %) Frühgeborene erhielten bereits innerhalb der ersten Lebenswoche Kortikoide (siehe Diagramm 20).

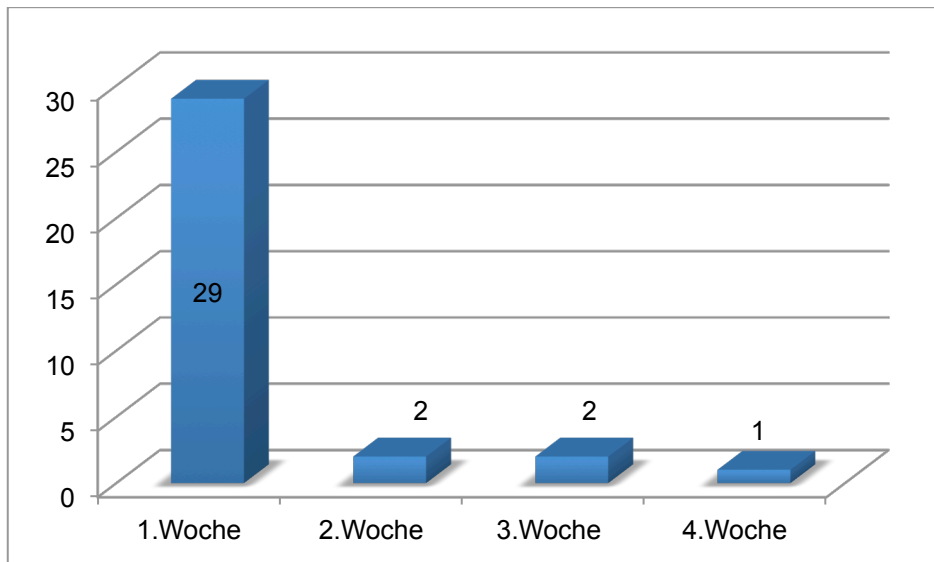


Diagramm 20: Zeitpunkt der ersten postnatalen Kortisongabe mit HC

Die DEX-Therapie erfolgte demnach gemäß den Leitlinien bei sieben von zwölf (58,3 %) Frühgeborenen. Nur ein Patient (8,3 %) bekam DEX bereits in der ersten Woche postnatal. Der Patient war jedoch vital sehr eingeschränkt und starb bereits am dritten Tag nach Geburt. Vier (33,3 %) Patienten erhielten eine DEX-Therapie erst nach dem 22. Tag postnatal, wobei alle bereits vorher einen Zyklus mit HC bekamen (siehe Diagramm 21).

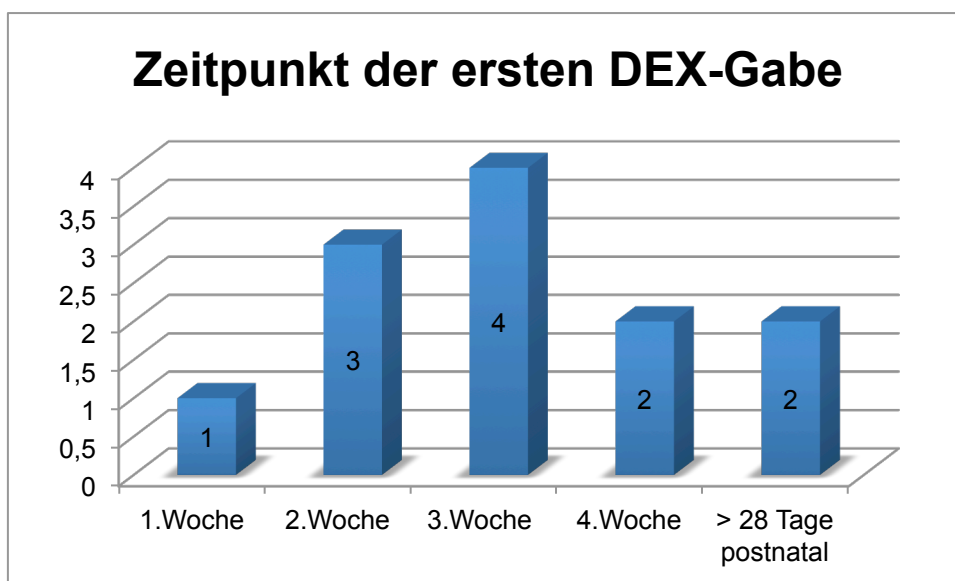


Diagramm 21: Zeitpunkt der ersten DEX-Gabe

4.4 Multiregressionsanalyse

In der Multiregressionanalyse wurden verschiedene maßgebliche Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtkollektiv verglichen. So ist das ANS mit einem p-Wert von 0,005 statistisch hochsignifikant im Vergleich beider Gruppen.

Jedoch mussten die verschiedenen Grade des ANS unabhängig von den Parametern Geburtsgewicht und Geschlecht mit der Applikation von Kortikoiden verglichen werden, da nur so eine statistisch fassbare Signifikanz zu erzielen war.

Hierbei hatte die Gruppe, bei der kein ANS diagnostiziert wurde, eine 17,6-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, auch keine Kortikoidtherapie im stationären Verlauf zu erhalten. Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit der Frühgeborenen mit ANS in schwacher Ausprägung um den Faktor 3 - mit starker Ausprägung sogar um den Faktor 14 - mit der postpartalen Gabe von Steroiden assoziiert (siehe Tabelle 11).

Parameter	Standardfehler	Chi ² / exakter Test nach Fischer (p-Wert)	Exp(B)
ANS	0,57	0,005	
Kein ANS	0,24	< 0,001	17,6
ANS I/II	0,24	0,083	3,0
ANS III/IV	0,24	< 0,001	14,0

Tabelle 11: Multiregressionsanalyse bezüglich ANS

In einer weiteren Multiregressionanalyse unter Berücksichtigung des Geburtsgewichts und des Geschlechts, konnte bezüglich des ANS keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus niedrigem Geburtsgewicht und männlichem Geschlecht zu einem 189-fach erhöhten Risiko führt, postpartal Kortikoide zu erhalten. Das Geburtsgewicht ist mit einer 60-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit die mit Abstand größte Einflussvariable (siehe Tabelle 12).

Parameter	Wald	Standardfehler	Chi ² / exakter Test nach Fischer (p-Wert)	95 % KI	Exp(B)
Geburtsgewicht	24,3	0,83	< 0,001	11,8 – 305,5	60
Geburtsgewicht und Geschlecht	18,7	1,21	< 0,001	17,6 – 2034,3	189

Tabelle 12: Multiregressionsanalyse von Geburtsgewicht und Geschlecht

5 Diskussion

Dies ist eine der nur sehr wenigen verfügbaren Arbeiten, die sowohl systematisch als auch prospektiv das Auftreten kardiovaskulärer und metabolischer Nebenwirkungen unter postnataler Steroidtherapie (PNS-Therapie) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g erfasste. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Gabe von HC sowohl mit einer erhöhten Inzidenz an HCM (14/34) als auch einer vermehrten Thrombusbildung (8/34) verbunden war. Das sind zwei sehr relevante, für Neugeborene nachteilige Auswirkungen, die zu schweren sowohl kurz- wie auch langfristigen klinischen Komplikationen führen können. Ein Frühgeborenes unseres Patientenkollektivs starb an den unmittelbaren Folgen einer massiven Thrombose der Vena cava superior und des rechten Vorhofs.

Zudem konnten auch vermehrt andere, klinisch relevante, Nebenwirkungen unter Kortisontherapie beobachtet werden. Laborchemische Komplikationen, wie beispielsweise Hyperglykämien oder auch Elektrolytentgleisungen im Sinne von Hypernatriämien und Hypokaliämien, waren statistisch signifikant häufiger in der Kortisongruppe zu beobachten. Das klinisch gehäuft schwer verlaufende Bild der Sepsis trat ebenfalls in der Kortikoidgruppe statistisch signifikant häufiger auf.

Nicht mit statistischer Signifikanz, aber in der Kortisongruppe gehäuft, konnten Pneumonien und Krampfanfälle (jeweils im Verhältnis 2:1) beobachtet werden. Patienten mit Krampfanfällen wurden auch nach stationärer Entlassung fortführend mit antiepileptischer Medikation therapiert.

Die beiden maßgeblichen Variablen, die stark mit einer Applikation von Steroiden assoziiert waren, sind vor allem das Geburtsgewicht und der Schweregrad des Atemnotsyndroms. In Übereinstimmung mit früheren Studien war der Einsatz von Steroiden in unserer Kohorte höher bei kleineren und im Wesentlichen kränkeren Frühgeborenen (FORTIN-PELLERIN et al. 2013, PARIKH et al. 2013).

Mit Abstand am häufigsten (30/34) wurden die Kortikoide aufgrund des ANS/RDS Befundes in der Röntgen-Thorax-Aufnahme und zur Prophylaxe einer BPD gegeben.

Es gibt zahlreiche Studien, sowohl im klinischen Alltag bei der Behandlung von Frühgeborenen wie auch in tierexperimentellen Studien, die zeigen konnten, dass eine enge Beziehung zwischen dem Auftreten einer BPD und neurologischen Folgeerkrankungen besteht (NATARAJAN et al. 2012, RADEMAKER et al. 2007). Auch konnte in klinischen Studien vermehrt nachgewiesen werden, dass PNS das Auftreten der BPD signifikant reduzieren können (DOYLE et al. 2010). Das wiederum ist jedoch stark von dem Zeitpunkt der Applikation, der Höhe der Dosis und der Schwere des pulmonalen Krankheitsbildes abhängig (DOYLE et al. 2010). In einer Metanalyse aller Kortikoidtherapien bei Frühgeborenen bezüglich der Endpunkte Tod und zerebrale Komplikationen, konnte Folgendes nachgewiesen werden. Die bekannten Komplikationen unter Steroidtherapie (insbesondere Zerebralparese) waren signifikant seltener bei Patienten zu beobachten, die ein hohes Risiko ($> 65\%$) für eine BPD aufwiesen. Demgegenüber konnten bei Patienten mit einem geringen Risiko einer BPD ($< 35\%$) signifikant häufiger Komplikationen der Steroidtherapie beobachtet werden (BARRINGTON 2001, DOYLE et al. 2005, HELBOCK et al. 1993, SHINWELL et al. 2000). Allerdings konnten sich diese Ergebnisse in folgenden Studien nicht erhärten, so dass auch in Zukunft diesbezüglich weitere Studien dringend notwendig sind. Darüber hinaus konnte auch bei der Gabe von moderaten Dosen DEX an Frühgeborene mit einem hohen Risiko einer BPD, eine Abnahme des Hirnvolumens nachgewiesen werden (PARIKH et al. 2007). Es ist unklar, ob diese Ergebnisse auf die direkte Toxizität von DEX oder auf die zugrunde liegenden Lungenerkrankungen zurückzuführen sind (PARIKH et al. 2007). Doch trotz der Verwendung von Steroiden war die Inzidenz der BPD, im Vergleich zu anderen Studien, in unserer Kohorte in der Steroidgruppe signifikant höher im Vergleich zur nicht Steroidgruppe (STICHTENOTH et al. 2012). Und das ganz unabhängig von der Präparatwahl (HC oder DEX). Es sollte deshalb eine genaue Indikationsstellung und aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen die nach Möglichkeit kürzeste Behandlungszeit mit der geringsten effektiven Dosis gewählt werden (BARRINGTON 2001, DOYLE et al. 2005).

Doch während sich frühere Studien überwiegend auf neurologische Daten wie Kopfumfang und Hirnvolumen fokussierten, war es unser erklärtes Ziel, in der Studie vor allem die kardialen und metabolischen Nebenwirkungen systematisch zu beurteilen

(KERSBERGEN et al. 2013, PARIKH et al. 2007, PARIKH et al. 2013,). Dies war zum Teil der Tatsache geschuldet, dass im klinischen Verlauf der vergangenen Jahre vermehrt HCM und Thrombenbildung bei Frühgeborenen unter Kortikoidtherapie in unserer Klinik (nicht publizierte Daten) zu beobachten waren. Zum anderen sind Studien mit einem Vergleich beider Präparate bei einem Einsatz in der Neonatologie schwer zu finden. Deshalb setzten wir es uns als Ziel, einen möglichen Zusammenhang bei der Therapie mit HC bzw. HC/DEX und dem Auftreten einer HCM oder einer Thrombusbildung zu eruieren. Zu beachten ist, dass der Einsatz von Steroiden in unserer Kohorte deutlich höher war im Vergleich zu anderen Studien (FORTINPELLERIN et al. 2013, YODAR et al. 2009). In einem kürzlich veröffentlichten Bericht wurde eine HC-Therapie bei 35 Prozent der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g angewendet (YODAR et al. 2009). In unserer Kohorte lag der Anteil in der Gruppe mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g bei 47 Prozent. Außerdem muss erwähnt werden, dass wir HC meist innerhalb der ersten Woche postnatal verwendeten, was im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von FORTINPELLERIN et al. steht (YODAR et al. 2009). Obwohl es keine offiziellen Empfehlungen bezüglich der Verwendung von HC bei Frühgeborenen gibt, so schlagen doch nationale und internationale Leitlinien und Metaanalysen einen Einsatz von Kortikoiden zwischen dem 8 und dem 21 Lebenstag vor, um neurologische Komplikationen zu vermeiden und einen maximalen Therapieerfolg bei der Behandlung der pulmonalen Grunderkrankung zu erzielen (HALLIDAY et al. 2009). Zu beachten ist jedoch stets, dass Kortikoide nur in äußersten Notfällen und streng reglementiert eingesetzt werden sollten. Diese Richtlinien gelten aber bislang einzig für den Einsatz von DEX (VOIGT et al. 2010).

Die applizierte Dosis HC, die im ersten Zyklus zu Beginn bei 5,8 mg/kg KG (10/0,8 mg/kg KG) lag und im weiteren Verlauf i.d.R. kontinuierlich gesenkt wurde, kann am ehesten mit der Studie von ONLAND et al. 2011 verglichen werden, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der anhaltenden Auswertung noch nicht vorliegen. Die Initialdosis in dieser Studie betrug einheitlich 5 mg/kg KG in der ersten Woche bei 3,75 mg/kg KG in den folgenden 5 Tagen. Im Anschluss wurde dann kontinuierlich ausgeschlichen. Die Kumulativdosis der Studie betrug 72,5 mg/kg KG. Unsere Kumulativdosis ist mit 40,6 mg/kg KG (100,7/6,9) wesentlich geringer. Auch variierte die Dosis

und Dauer der Therapie mit Kortikoiden je nach Patient. Unter therapeutischer Sicht unterscheidet man in der neonatologischen HC-Therapie eine Hochdosistherapie (3-6 mg/kg KG tgl.) von einer Kortikoidtherapie in niedriger Dosierung (1 mg/kg KG tgl.) (GRAHAM 2011).

Die Anzahl der signifikanten Unterschiede bezüglich der wichtigsten erhobenen Parameter (IVH, ROP, BPD, Sepsis) im Vergleich der beiden unterschiedlich therapierten Gruppen ist höchst bemerkenswert. Obwohl in unserer Kohorte ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Kortikoiden und der Genese wichtiger Begleiterkrankungen gezeigt werden konnte, ist das im Wesentlichen auch auf Unterschiede in der Morbidität (Geburtsgewicht, Gestationsalter, APGAR-Werte, stationäre Verweildauer, Beatmungsdauer etc.) beider Gruppen zurückzuführen und lässt deshalb einen kausalen Zusammenhang bezüglich Steroideinsatz und damit verbundener Komplikationen nur eingeschränkt zu.

Trotz eines beträchtlichen Forschungsaufwandes bleibt der zugrunde liegende Mechanismus für das Entstehen der HCM nach Kortisontherapie weitestgehend unklar (VIMALA et al. 2011). Ebenso konnte auch hinsichtlich der negativen zerebralen Entwicklung während und nach DEX-Therapie kein Wirkmechanismus der Pathogenität gefunden werden. Einige experimentelle Arbeiten im Myokard von Ratten zeigten bspw. einen Einfluss der SGK1 Gentranskription, welche die Zellgröße und die Proteinsynthese erhöht und die Sarkomeranordnung verbessert. (AOYAMA et al. 2005). Andere wiederum haben transkriptionelle Mechanismen, wie die Erhöhung der Expression von α -Myosin schweren Ketten, vorgeschlagen (MUANGMINGSUK et al. 2000).

Im Prinzip sind unsere Daten vergleichbar mit anderen Berichten, welche zeigen, dass nicht nur DEX, sondern auch andere Kortisonpräparate wie Methylprednisolon oder eben auch HC das Auftreten einer HCM induzieren können (DANI et al. 2006, VIMALA et al. 2011). Jedoch hat sich bis heute noch keine andere Studie der Thematik angenommen, systematisch das Auftreten von HCM während der Steroidtherapie (im Wesentlichen mit HC) bei Frühgeborenen unter 1500 g zu erfassen. In einer veröffentlichten Studie waren HCM in einer mit Methylprednisolon therapierten Gruppe im Vergleich zur unbehandelten Gruppe, signifikant häufiger (40 % vs. 0 %, p

< 0,001), wohingegen sich die DEX-Gruppe von der Methylprednisolon-Gruppe nicht signifikant unterschied (DANI et al 2006).

Die häufigsten Orte für Thrombenbildung waren die Vena cava superior und der rechte Vorhof. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Thrombusbildung und HCM während der Steroidtherapie bei Frühgeborenen sollte deshalb auch immer an das Auftreten einer HCM sowie das Entstehen eines Thrombus gedacht werden. Weitere Faktoren, die in der Kortikoidgruppe weitaus häufiger zu beobachten waren, sind ein Einsatz von Inotropika und Insulin im Zeitraum der Kortikoidtherapie.

In unserer Kohorte war das Auftreten eines ANS Grad I/II mit einer 3-fach und das ANS Grad III/IV mit einer 14-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit von PNS-Therapie assoziiert. Neben dem ANS war jedoch das Geburtsgewicht die mit Abstand größte Einflussvariable bezüglich der Applikation von PNS. So ist die Wahrscheinlichkeit des PNS-Bedarfs bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht um den Faktor 60 erhöht. Nimmt man das Geschlecht dazu, ist die Wahrscheinlichkeit des PNS-Bedarfs bei niedrigem Geburtsgewicht und männlichem Geschlecht sogar um den Faktor 189 erhöht. Diese Ergebnisse unserer Multiregressionsanalyse stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit den bereits bekannten Risikofaktoren der BPD (GORTNER et al. 2012, GRONECK et al. 1995, HANNAFORD et al. 1999).

Bezieht man nun alle positiven sowie negativen Ereignisse der Kortisontherapie bei Frühgeborenen mit ein, so muss zu dem Schluss gekommen werden, dass Steroide (insbesondere HC) aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse sehr vorsichtig verwendet werden sollten und diese pharmakologische Gruppe überwiegend als Rescue-Therapie bei schwerem RDS oder manifester schwerer arterieller Hypotonie zum Einsatz kommen sollte (IBRAHIM et al. 2011).

Im Einklang mit den Ergebnissen von FORTIN-PELLERIN et al. ist es wichtig, nicht nur die Mortalität sowie langfristige zerebrale Entwicklungsdefizite bei Frühgeborenen, die PNS erhalten haben, zu beurteilen, sondern es ist auch zwingend notwendig, relevante kurzfristige Komplikationen (einschließlich HCM und Thrombusbildung) zu beurteilen (BARRINGTON 2001). In unserer Analyse konnte der Einsatz von Steroiden (hauptsächlich HC) signifikant mit dem Auftreten von HCM und Thrombusbildung in Bezug gesetzt werden.

Es muss jedoch auch an andere Ursachen der Thrombusbildung gedacht werden, die bei Frühgeborenen gehäuft vorkommen. So konnte beispielsweise ein erhöhter Hämatokrit als eine mögliche Ursache für Thrombosen bei Neonaten festgestellt werden (REISS 2009). Weiterhin können u.a. peripartale Asphyxie, Nierenerkrankungen, Dehydration, Septikämie, NEC und RDS eine Erhöhung der Thrombinproduktion und somit ein erhöhtes Risiko für Thrombosen bedingen (NOWAK-GÖTTL et al. 2003).

Die spontane renale Venenthrombose und die iatrogene katheterinduzierte Thrombose stellen den mit Abstand häufigsten Grund für Thrombosen in der Neonatalperiode dar (SCHMIDT et al. 1995).

Auch bezüglich der HCM muss an andere iatrogene Ursachen der Genese gedacht werden. Hierbei ist insbesondere an die Insulin-induzierte Kardiomyopathie und an die Katecholamin-induzierte Kardiomyopathie zu denken, insbesondere wenn bei diesen Patienten ein Phäochromozytom nachgewiesen werden konnte (GILL et al. 1996, HAY 2012, KASSIM et al. 2008).

In unserem Kollektiv konnte eine HCM unter Katecholamintherapie bei 13/14 Frühgeborenen nachgewiesen werden ($p = 0,094$). Eine Thrombose unter Katecholamintherapie konnte bei 9/9 Frühgeborenen beobachtet werden ($p = 0,100$). Trotz fehlender Signifikanz sollte dennoch an das Auftreten einer HCM oder Thrombose unter Katecholaminapplikation gedacht werden.

Weiterhin konnte während einer Insulintherapie bei 8/9 Patienten eine Thrombose ($p < 0,001$) und bei 8/14 Patienten eine HCM nachgewiesen werden ($p = 0,016$). In unserer Studie war das Auftreten von HCM und Thrombusbildung somit eng mit der Applikation von Insulin verbunden.

Allerdings ist es auch wichtig, an einen Einsatz anderer Präparate, die bei Frühgeborenen gehäuft verwendet werden (wie bspw. Insulin und Inotropika), zu denken. Während neurologische Nebenwirkungen weniger häufig während der Therapie mit HC auftreten, sollte dennoch an relevante und lebensbedrohliche nicht neurologische Komplikationen gedacht werden, wenn eine Therapie mittels HC bei Frühgeborenen < 1500 g begonnen wird (KERSBERGEN et al. 2013, PARIKH et al. 2013).

Frühzeitig erkannt, können entsprechende Maßnahmen wie eine Reduktion der Dosis oder eine Einstellung der Steroidtherapie, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und prophylaktische Antikoagulation, eingeleitet werden.

V. Abkürzungsverzeichnis

AAO	American Association of Ophthalmology
AAP	American Association of Pediatrics
Abb.	Abbildung
AGA	appropriate-for-gestational-age
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ANS	Atemnotsyndrom
BMETH	Betamethason
BMETH-Gruppe	Betamethasongruppe
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bspw.	Beispielsweise
CI	confidence interval
CIHC	corticosteroid-induced hypertrophic cardiomyopathy
CPAP	continuous positive airway pressure
d	day(s), Tag(e)
DEGU	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DEX	Dexamethason
DEX-Gruppe	Dexamethasongruppe
DEX-Therapie	Dexamethasontherapie
E. coli	Escherichia coli

ELBW	extremely low birth weight
Exp	Exponentialfunktion
FG	Frühgeborene(s)
GA	Gestationsalter
h	hour(s)
HBW	high birth weight
HC	Hydrokortison
HC-Gruppe	Hydrokortisongruppe
HC-Therapie	Hydrokortisontherapie
HBW	high birth weight
HELLP-Syndrom	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrom
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IVF	In vitro Fertilisation
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht
LBW	low birth weight
MAD	mittlerer arterieller Druck
MW	Mittelwert
µl	Mikroliter
n	Anzahl

NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensive care unit
nt	Anzahl total
OR	Odd's ratio
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PNS	Postnatale Steroide
PNS-Therapie	Postnatale Steroidtherapie
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RCT	randomised controlled trial
RDS	respiratory distress syndrome
REF-	Referenz
ROP	Retinopathy of prematurity
SD	Standardabweichung
SGA	small-for-gestational-age
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SNP's	single nucleotid polymorphysm
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
UKS Homburg/Saar	Universitätsklinikum Homburg/Saar

VG-SIMV	volume guaranteed synchronized intermittent mandatory ventilation
VLBW	very low birth weight
vs.	versus
w	week(s), Woche(n)
WHO	world health organization
17-HPC	17-Hydroxyprogesteroncarbonat
%	Prozent

VI. Literaturverzeichnis

1. Adams M, Elam-Evans L, Wilson H, Gilbertz D (2000)
Rates and factors associated with recurrence of preterm delivery
The Journal of American Medical Association 283:1591-1596
2. American Academy of Pediatrics section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of certified Orthoptists (2013)
Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity
Pediatrics 131:189-195
3. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee (2005)
Perinatal risks associated with assisted reproductive technology
Obstetrics and Gynecology 106:1143-1146
4. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM (2005)
Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000
Obstetrics & Gynecology 105:1084-1091
5. Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M (2004)
History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey
Human Reproduction 19:734-740
6. Aoyama T, Matsui T, Novikov M, Park J, Hemmings B, Rosenzweig A (2005)
Serum and glucocorticoid-responsive kinase-1 regulates cardiomyocyte survival and hypertrophic response
Circulation 111:1652-1659
7. Athalye-Jape G, More K, Patole S (2013)
Progress in the field of necrotising enterocolitis - year 2012
Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 26:625-632
8. Bahadue FL, Soll R (2012)
Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome
Cochrane Database Systematic Review
9. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE (1979)
The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births
American Journal of Obstetrics & Gynecology 135:1086-1103

10. Ballard PL (2000)
Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development
Pediatric Review 1:83-90
11. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR (2003)
Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition
Seminars in Neonatology 8:63-71
12. Barrington KJ (2001)
The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs
Biomed Central Medicine Pediatric 1:1-32
13. Battaglia F, Lubchenco L (1967)
A practical classification of newborn infants by weight and gestational age
The Journal of Pediatrics 71:159-163
14. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Marialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look P (2010)
The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity
Bulletin of the World Health Organisation 88:31-38
15. Benders MJ, Groenendaal F, Van Bel F, Ha Vinh R, Dubois J, Lazeyras F, Warfield SK, Hüppi PS, de Vries LS (2009)
Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease
Pediatric Research 66:555-559
16. Berkowitz G, Papiernik E (1993)
Epidemiology of preterm birth
Epidemiology Review 88:233-238
17. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera J (2008)
Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences
Lancet 371:243-260
18. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE (2012)
National, regional and worldwide estimates of preterm birth
The Lancet 379:2162-2172

19. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ (2001)
Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies
Obstetrics and Gynecology 98:379-385
20. Boeuf B, Maragnes P, Belzic I, Lacotte J, Bonte JB, Guillois B (1997)
Myocardiopathie hypertrophique induite par les glucocorticoïdes chez le prématuré: à propos de quatre cas
Archives de Pédiatrié 4:152-157
21. Bohin S, Draper ES, Field DJ (1996)
The impact of extremely immature infants on neonatal services
Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition 74:110–113
22. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA (1997)
Employment, job strain and preterm delivery among women in North Carolina
American Journal of Public Health 87:199-204
23. Bunning-Pfaue F, Gallagher D, Loftus BG (2001)
Audit of very low birth weight survival in Galway
Irish Journal of Medical Science 169:71
24. Carter BC, Holditch-Davis D (2008)
Risk factors for NEC in preterm infants: how race, gender and health status contribute
Advances in Neonatal Care 8:285-290
25. Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, Quiroz-Mercado H (2012)
Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity
British Journal of Ophthalmology 97:816-819
26. Chen HJ, Wei KL, Zhou CL, Yao YJ, Yang YJ, Fan XF, Gao XR, Liu XH, Qian JH, Wu BQ, Wu GQ, Zhang QM, Zhang XL (2013)
Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age \leq 34 weeks in ten urban hospitals in China
World Journal of Pediatrics 9:17-24
27. Chess P, D'Angio C, Pryhuber G, Maniscalco W (2006)
Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia
Seminars in Perinatology 30:171-178
28. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA (1995)
Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 152:640-646

29. Dani C (2012)
Surfactant replacement in preterm infants with respiratory distress syndrome
Acta Biomedica 83:17-20
30. Dani C, Bertini G, Simone P, Rubatelli FF (2006)
Letter to the editor; hypertrophic cardiomyopathy in preterm infants treated with methylprednisolone for bronchopulmonary dysplasia
Pediatrics 117:1866-1869
31. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V.
Leitlinien-Detailansicht
Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener
32. Dilli D, Eras Z, Özkan Ulu H, Dilmen U, Durgut Şakrucu E (2012)
Does necrotizing enterocolitis affect growth and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants
Pediatric Surgery International 28:471-476
33. Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, Blakely ML, Huang EY, Arca MJ, Cassidy L, Aspelund G (2012)
Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association outcomes and clinical trials Committee systematic review
Journal of Pediatric Surgery 47:2111-2122
34. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC (2005)
Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease
Pediatrics 115:655-661
35. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB (2006)
Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial
Pediatrics 117:75-83
36. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL (2010)
Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review
Neonatology 98:289-296
37. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL (2010)
Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review
Neonatology 98:111-117

38. 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
Journal of Pediatrics 137:616-622
39. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, Puder M, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) (2012)
Board of Directors A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 36:506-523
40. Finnstrom O, Otterbald-Olausson P, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesström G (1997)
The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants: incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care
Acta Paediatrica 86:503-511
41. Fiscella K (1996)
Racial disparities in preterm births. The role of urogenital infections
Public Health Report 111:104-113
42. Fiscella K (1996)
Race, perinatal outcome, and amniotic infection
Obstetrics & Gynecology Survey 51:60-66
43. Fitzgibbons SC, Yiming Ching, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, Lillehei C, Valim C, Horbar JD, Jaksic T (2009)
Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories
Journal of Pediatric Surgery 44:1072-1075
44. Fortin-Pellerin E, Petersen C, Lefebvre F, Barrington KJ, Janvier A (2013)
Evolving neonatal steroid prescription habits and patient outcomes
Acta Paediatrica 102:799-804
45. Ganguli K, Walker WA (2012)
Treatment of necrotizing enterocolitis with probiotics
Gastroenterology Clinics of North America 41:733-746
46. Gill AW, Warner G, Bull L (1996)
Iatrogenic neonatal hypertrophic cardiomyopathy
Pediatric Cardiology 17:335-359
47. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, Johnson MJ (1996)
Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women
American Journal of Obstetrics and Gynecology 175:1317-1324

48. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW (1996)
Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups
American Journal of Obstetrics & Gynecology 175:1317-1324
49. Goldenberg RL, Rouse DJ (1998)
Prevention of premature birth
New England Journal of Medicine 339:313-320
50. Goldenberg L, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008)
Epidemiology and causes of preterm birth
The Lancet 371:75-84
51. Goldstein RF, Cotten CM, Shankaran S, Gantz MG, Poole WK (2013)
Influence of gestational age on death and neurodevelopmental outcome in premature infants with severe intracranial hemorrhage
Journal of Perinatology 33:25-32
52. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R (2002)
Intrauterine infection and prematurity
Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review 8:3-13
53. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B (2005)
The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study
Pediatrics 116:15-23
54. Gortner L, Meyer S (2007)
Die bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener
Intensivmedizin 44:475-485
55. Gortner L, Meyer S, Sitzmann CF (2012)
Duale Reihe Pädiatrie
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York, 4. Auflage
56. Gortner L, Meyer S (2013)
Letters to the editor; necrotizing enterocolitis in preterm infants
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 37:13
57. Graham L (2011)
Practice guidelines: AAP revises policy statement on the use of postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia
American Family Physician 83:1501

58. Grier DG, Halliday HL (2003)
Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia
Seminars in Neonatology 8:83-91
59. Groneck P, Speer CP (1995)
Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia
Archive of Disease in Childhood: Fetal Neonatal Edition 73:1-3
60. Guven S, Bozdog S, Saner H, Cetinkaya M, Yazar AS, Erguven M (2013)
Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome
Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 26:396-401
61. Haas DM, Dantzer J, Lehmann AS, Philips S, Skaar TC, McCormick CL, Hebring SJ, Jung J, Li L (2013)
The impact of glucocorticoid polymorphisms on markers of neonatal respiratory disease following antenatal betamethasone administration
American Journal of Obstetrics and Gynecology 215:1-6
62. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2009)
Early (> 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants
Cochrane Database Systematic Review
63. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2010)
Early (\leq 7 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants
The Cochrane Collaboration
64. Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J, Wlasienko P, Majewska U, Bokinić R (2012)
Right ventricular hypertrophic cardiomyopathy in the fetus - may it be caused by chronic oral tocolysis with fenoterol?
Ginekologia Polska 83:145-151
65. Han YS, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Lee SS (2011)
Relationships between pregnancy outcomes, biochemical markers and pre-pregnancy body mass index
International Journal of Obesity 35:570-577
66. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL (1999)
Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity
Archive of Diseases in Childhood: Fetal Neonatal Edition 81:162-167

67. Hay WW Jr (2012)
Care of the infant of the diabetic mother
Current Diabetes Reports 12:4-15
68. Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K (1999)
Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography
Pediatrics 104:1077-1081
69. Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N (1998)
The apgar score and its components in the preterm infant
Pediatrics 101:77-81
70. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA (1993)
Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight neonates
Pediatrics 92:715-717
71. Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, Müller M, Adams M, Bucher HU (2005)
Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth infants in Switzerland
European Journal of Pediatrics 164:292-297
72. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, Mehler K, Oberthür A, Kirchhof B, Fauser S (2012)
Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity
Acta Ophthalmology 91:74-75
73. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV (2011)
Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants
Cochrane Database Systematic Review
74. Ishak N, Sozo F, Harding R, De Matteo R. (2013)
Does lung development differ in male and female fetuses
Experimental Lung Research epub: doi: 10.3109/01902148.2013.858197
75. Jobe AH, Ikegami M (1998)
Mechanisms initiating lung injury in the preterm
Early Human Development 53:81-94
76. Jobe AH, Bancalari E (2001)
Bronchopulmonary dysplasia
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 163:1723-1729

77. Jobe AH, (2011)
The new bronchopulmonary dysplasia
Current opinion in paediatric 23:167-172
78. Karemaker R, Heijnen CJ, Veen S, Baerts W, Samsom J, Visser GH, Kavelaars A, van Doornen LJ, van Bel F (2006)
Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone
Pediatric Research 60:745-750
79. Karow T, Lang-Roth R (2010)
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie
18. Auflage
80. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM (2008)
Catecholamine-induced cardiomyopathy
Endocrine Practice 14:1137-1149
81. Keller M, Lagercrantz H, Felderhoff-Mueser U, Dammann O, Marlow N, Hüppi P, Buonocore G, Poets C, Simbruner G, Guimaraes H, Mader S (2013)
European benchmarking report
European foundation for the care of newborn infants
(<http://www.efcni.org/index.php?id=1321>)
82. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, Išgum I, Rademaker KJ, van Bel F, Hüppi PS, Dubois J, Groenendaal F, Benders MJ (2013)
Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants
Journal of Pediatrics 163:666-671
83. Kramer MS (1987)
Intrauterine growth and gestational duration determinants
Pediatrics 80:502-511
84. Lang JM, Lieberman E, Cohen A (1996)
A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth
Epidemiology 7:369-376
85. Laws PJ, Graylon N, Sullivan EA (2006)
Australia's mothers and babies 2004
Sydney: Australian Institute of Health and Welfare, National Perinatal Statistics Unit

86. Lefebvre F, Glorieux J, St-Laurent-Gagnon T (1996)
Neonatal survival and disability rate at age 18 months for infants born between 23 and 28 weeks of gestation
American Journal of Obstetrics & Gynecology 174:833-838
87. Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (2001)
Pädiatrie: Grundlagen und Praxis
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage
88. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L (2004)
Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy
Cochrane Database Systematic Review
89. Malik S, Vinukonda G, Vose LR, Diamond D, Bhimavarapu BB, Hu F, Zia MT, Hevner R, Zecevic N, Ballabh P (2013)
Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth
The Journal of Neuroscience 33:411-423
90. Mandy GT, Weisman LE, Kim MS (2013)
Small for gestational age infant
UpToDate
(<http://www.uptodate.com/contents/small-for-gestational-age-infant>)
91. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S (2006)
Births: final data for 2004
National Vital Statistics Report 55:1-140
92. Martin JA, Hamilton BE, Osterman M, Curtin SC, Matthews TJ (2013)
Births: final data for 2012
National Vital Statistics Reports 63:1-87
93. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C (2001)
Preterm delivery: a public health perspective
Paediatric and Perinatal Epidemiology 2:7-16
94. McCormick MC (1985)
The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity
New England Journal of Medicine 312:82-90
95. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J (2010)
Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses
British Medical Journal 341:3428-3433

96. Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F (2002)
Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert
Monatsschrift Kinderheilkunde 150:724-733
97. Morrison JJ, Rennie JM (1997)
Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extreme preterm periods of gestation
British Journal of Obstetrics and Gynaecology 104:1341-1350
98. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH (2009)
Effects of long-term Sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease
Journal of Pediatrics 154:379-384
99. Muangmingsuk S, Ingram P, Gupta MP, Arcilla RA, Gupta M (2000)
Dexamethasone induced cardiac hypertrophy in newborn rats is accompanied by changes in myosin heavy chain phenotype and gene transcription
Molecular and Cell Biochemistry 209:165-174
100. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, Laptook AR, Bell EF, Stoll BJ, Newman N, Hale EC, Bara R, Walsh MC (2012)
Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition
Early Human Development 88:509-514
101. Northway WH, Rosan RC, Porter DY (1967)
Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia
New England Journal of Medicine 276:357-368
102. Nowak Göttl U, Kosch A, Schlegel N (2003)
Neonatal thromboembolism
Seminars in Thrombosis and Hemostasis 29:227-234
103. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH (2009)
Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials
Pediatrics Volume 123:367-377

104. Onland W, Offringa M, Cools F, De Jaegere AP, Rademaker K, Blom H, Cavatorta E, Debeer A, Dijk PH, van Heijst AF, Kramer BW, Kroon AA, Mohns T, van Straaten HL, te Pas AB, Theyskens C, van Weissenbruch MM, van Kaam AH (2011)
Systemic hydrocortisone to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial
Biomed Central Pediatric 11:102
105. Papiernik E, Kaminski M (1974)
Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation: a study of the frequency of 30 predictive characteristics
Journal of Perinatal Medicine 2:30-36
106. 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 gram
Journal of Pediatrics 92:529-534
107. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, Tyson JE (2007)
Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants
Pediatrics 119:265-272
108. Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, McDavid GE, Tyson JE (2013)
Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes
Journal of Pediatrics 162:685-690
109. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil (2012)
The role of infection in preterm birth
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 41:14-25
110. Prysak M, Lorenz RP, Kisly A (1995)
Pregnancy outcome in nulliparous women 35 years and older
Obstetrics and Gynecology 85:65-70
111. Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Grobbee DE, van Bel F (2007)
Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow-up
Archive of Disease in Childhood: Fetal Neonatal Edition 93:58-63

112. Rademaker KJ, Uiterwaal CSPM, Groenendaal F Venema MM, van Bel F, Beek FJ, van Haastert IC, Grobbee DE, de Vries LS (2007)
Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children
Journal of Pediatrics 150:351-357
113. Reiss UM (2009)
Is an increased hematocrit at birth a trigger for UVC-related thrombosis in preterm very low birth weight neonates
Pediatric Blood and Cancer 52:3-4
114. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER (2001)
The epidemiology of preterm labor
Seminars in Perinatology 25:204-214
115. Roos R, Genzel-Boroviczeny O, Proquitté H (2001)
Checkliste Neonatologie - Das Neo-ABC
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage
116. Salihi HM, Mbah AK, Alio AP, Clayton HB, Lynch O (2009)
Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 144:119-123
117. Sandra EA, De Jong SE, Groenendaal F, van Bel F, Rademaker KJ (2011)
Pulmonary effects of neonatal hydrocortisone treatment in ventilator-dependent preterm infants
International Journal of Pediatrics epub: dx.doi.org/10.1155/2011/783893
118. Schmidt B, Andrew M (1995)
Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry
Pediatrics 96:939-943
119. Scholl TO, Hediger ML, Belsky DH (1994)
Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: a review and meta-analysis
Journal of Adolescent Health 15:444-456
120. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK (2007)
Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies
Archives of Pediatric & Adolescence Medicine 161:583-590

121. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK (2012)
Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study
Early Human Development 89:271-275
122. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, Inder TE (2008)
Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term
Journal of Pediatrics 153:170-175
123. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, Yurman S, Dolfen T, Kogan A, Dollberg S, Arbel E, Goldberg M, Gur I, Naor N, Sirota L, Mogilner S, Zaritsky A, Barak M, Gottfried E (2000)
Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy
Archives of Disease in Childhood 83:177-181
124. Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichmann B (2007)
Less postnatal steroids, more bronchpulmonary dysplasia: a population based study in very low birthweight infants
Archive of Diseases in Childhood: Fetal Neonatology Edition 92:30-33
125. Skelton R, Gill AB, Parsons JM (1998)
Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants
Heart 80:281-285
126. Smith GC, Pell JP, Dobbie R (2003)
Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study
British Medical Journal 327:313-314
127. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ (2007)
Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates
Archives of Diseases in Childhood – Fetal and Neonatal Edition 92:11-14
128. Speer P, Gahr M (2005)
Pädiatrie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage
129. Spiegler J, Jensen R, Segerer H, Ehlers S, Kühn T, Jenke A, Gebauer C, Möller J, Orlikowsky T, Heitmann F, Boeckenholt K, Herting E, Göpel W (2013)
Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants
Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 217:215-219

130. Stahl A, Lagrèze WA, Agostini HT (2012)
Pathogenesis of retinopathy of prematurity
Der Ophthalmologe 109:1174-1181

131. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, Bauer CR, Stoll BJ, Tyson JE, Shankaran S (1998)
Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network
American Journal of Obstetrics & Gynecology 179:1632-1639

132. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mögel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Göpel W, Härtel C (2012)
Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network
Klinische Pädiatrie 224:276-281

133. Subramanian S, Rosenkrantz T (2012)
Extremely low birth weight infant
Medscape (<http://emedicine.medscape.com/article/979717-overview>)

134. Suske G, Oestreich K, Varnholt V, Lasch P, Kachel W (1996)
Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants
Acta Paediatrica 85:713-718

135. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffmann HJ (1992)
Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome
American Journal of Clinical Nutrition 56:365-370

136. Thomas W, Speer CP (2005)
Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener
Kinderheilkunde 153:211-219

137. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK (2006)
Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth
Pediatric and Perinatal Epidemiology 20:182-187

138. Tin W, Wiswell TE (2009)
Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths
Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 14:383-390

139. Tremblay LN, Slutsky AS, Dreyfuss D, Saumon G, Marini JJ, Slutsky AS (1998)
Ventilator-induced lung injury: mechanisms and clinical correlates. Physiological basis of ventilatory support
Informa Health Care, New York, 3. Auflage
140. Van Der Heide-Jalving M, Kamphuis PJGH, Van Der Laan MJ, Bakker JM, Wiegant VM, Heijnen CJ, Veen S, van Bel F (2003)
Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone
Acta Paediatrica 92:827-835
141. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A (2000)
Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease
Pediatrics 105:1194-1201
142. Vimala J, Prabhu A, Pavithran S, Kumar RN (2011)
Hydrocortisone induced hypertrophic cardiomyopathy
International Journal of Cardiology 150:94-95
143. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G (2010)
Short communication about percentile values of body measures of newborn babies
Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 214:24-28
144. Walls MC, Morris BH, Wrage LA (2005)
Extremely low birth weight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes
Journal of Pediatrics 146:798-804
145. Watterberg KL, Scott SM (1995)
Evidence of early adrenal insufficiency in babies who developed bronchopulmonary dysplasia
Pediatrics 95:120-125
146. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ (2007)
Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants
Pediatrics 120:40-48
147. Watterberg KL (2010)
Policy statement – postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia
Pediatrics 126:800-808

148. Wolff F, Ponnath H, Wiest W (1987)
Induktion der fetalen Lungenreifung durch Ambroxol und Betamethason
Geburtsheilkunde Frauenheilkunde 47:19-25
149. Yodar BA, Harrison M, Clark RH (2009)
Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in pre-term infants
Pediatrics 124:673-679
150. Xiong T, Gonzalez F, Mu DZ (2012)
An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity
World Journal of Pediatrics 8:293-300
151. Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM, Lu H (2013)
Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials
American Journal of Perinatology 30:529-536

VII. Publikation und Präsentation

1. Röhr SB, Sauer H, Gortner L, Gräber S, Meyer S (2013)
Cardiovascular and metabolic side effects associated with hydrocortisone and dexamethasone use in VLBW infants: a single-centre experience
Acta Paediatrica 2013 102:436
2. Röhr SB, Sauer H, Gortner L, Gräber S, Meyer S (2014)
Non-neurological, steroid-related adverse events in very low birth weight infants: a prospective audit
Swiss Medical Weekly 2:144
3. Präsentation als Poster im Rahmen der 40. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
28 Juni 2014 in Bonn

VIII. Danksagung

Größter Dank gebührt meinen Schwiegereltern Christine Böttcher und Dr. Volker Böttcher sowie meiner Ehefrau Maike Röhr für ihre stete Unterstützung, Hilfe und überaus große Geduld während meiner gesamten Ausbildung.

Auch möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. Sascha Meyer für das Überlassen dieses interessanten Themas, die vielen konstruktiven Ratschläge und die außergewöhnlich gute Betreuung während der gesamten Zeit recht herzlich bedanken.

Bezüglich Beratung und Hilfe in statistischen Belangen möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Stefan Gräber danken.

Auch den Damen des Archivs der Kinderklinik möchte ich für die stets unproblematische und äußerst rasche Bereitstellung sämtlicher Akten recht herzlich danken.

IX. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben. Selbige stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich habe keine anderen als die im Schriftenverzeichnis angeführten Quellen benutzt und sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Saarbrücken, Juni 2014

Sebastian Röhr