

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Einfluss des mütterlichen Alters auf das Outcome von extrem und sehr unreifen Frühgeborenen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von Theresa-Maria Faas (geb. Schmitt)

geb. am 19.02.1993 in Sankt Ingbert

Tag der Promotion: 16. August 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Zemlin

Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNGEN	3
1.1	Deutsch	3
1.2	Englisch	5
2	EINLEITUNG	6
2.1	Demographische Aspekte	6
2.2	Mütterliches Alter als Risikofaktor	9
2.2.1	in der Schwangerschaft.....	9
2.2.2	im Rahmen der Geburt.....	10
2.2.3	für das Neugeborene.....	11
2.3	Frühgeborene	12
2.3.1	Definitionen	12
2.3.2	Epidemiologie.....	15
2.3.3	Komplikationen und Therapie.....	17
2.4	Fragestellung.....	30
3	MATERIAL UND METHODEN	31
3.1	Das EPICE-Projekt	31
3.2	Datenerhebung.....	32
3.3	Maternale, geburtshilfliche und neonatale Merkmale	33
3.4	Die EPICE-Kohorte.....	34
3.5	Studienpopulation.....	34
3.6	Statistische Auswertung	35
3.7	Ethik.....	36
4	ERGEBNISSE	37
4.1	Maternale Merkmale und präpartale Versorgung	37
4.2	Neonatale Merkmale und postnatale Versorgung	40
4.3	Neonatales Outcome	43
5	DISKUSSION.....	45
5.1	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	47
5.2	Fazit.....	48
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	49
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
8	TABELLENVERZEICHNIS	64
9	ANHANG	65
9.1	Abkürzungsverzeichnis.....	65
9.2	Fragebogen	67

9.3	Tabellen.....	73
10	PUBLIKATION	76
11	DANKSAGUNG.....	77
12	LEBENS LAUF	78

1 ZUSAMMENFASSUNGEN

1.1 Deutsch

Hintergrund: Soziodemographische Entwicklungen haben die Familienplanung für viele Paare in den Industriestaaten auf einen späteren Lebensabschnitt verschoben. Dadurch hat das mütterliche Alter über Jahrzehnte hinweg, mit einer steigenden Anzahl an Schwangerschaften im Alter von 35-39 Jahren und älter, zugenommen. Ziel dieser Studie war es den Einfluss von fortgeschrittenem (advanced maternal age) und sehr fortgeschrittenem (very advanced maternal age) mütterlichen Alter auf die Morbidität und Mortalität von sehr unreifen Frühgeborenen zu analysieren.

Methoden: Die vorliegende Arbeit geht aus einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie hervor, die Kinder aus der „Effective Perinatal Intensive Care in Europe“- Kohorte einbezog. Die EPICE-Datenbank enthält Daten von 10329 Frühgeborenen von 8928 Müttern inklusive Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen. Die Geburten fanden in 19 Regionen in 11 europäischen Ländern statt. Die Studie schloss 7607 Lebendgeburten ohne schwere angeborene Anomalien ein. Die wichtigste unabhängige Variable stellte das Alter der Mutter bei Geburt dar. Die Kinder wurden in drei Gruppen eingeteilt: Referenzgruppe (18-34 Jahre), advanced maternal age (35-39 Jahre) und very advanced maternal age (≥ 40 Jahre). Die kindliche Mortalität wurde definiert als Tod während des Krankenhausaufenthaltes bevor eine Entlassung nach Hause oder in eine Langzeitpflege erfolgen konnte. Das sekundäre Outcome war eine zusammengesetzte Variable aus Mortalität und/oder einer der folgenden bedeutenden neonatalen Morbiditäten: moderate bis schwere Bronchopulmonale Dysplasie, schwere zerebrale Komplikation definiert als intraventrikuläre Hämorrhagie und/oder zystische periventrikuläre Leukomalazie, schwere Retinopathia praematurorum und schwere nekrotisierende Enterokolitis.

Ergebnisse: Bezogen auf die Therapie mit Surfactant, postnatale Kortikosteroidgaben, die neonatale Sepsis sowie den medikamentös und/oder operativ versorgten persistierenden Ductus arteriosus zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Frühgeborene von advanced maternal age und very advanced maternal age - Müttern benötigten signifikant weniger maschinelle Beatmung während des Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation als Frühgeborene von jüngeren Müttern. Nach Stratifizierung entsprechend des Gestationsalters ließ sich aber kein Unterschied mehr erkennen, auch in Bezug auf die Dauer der maschinellen Beatmung unterschieden sich die Kinder nicht. Die klassischen Frühgeborenen-Komplikationen traten bei den Frühgeborenen von Müttern in fortgeschrittenem Alter genauso

häufig auf wie bei Frühgeborenen von Müttern unter 35 Jahren. Ebenso zeigte das mütterliche Alter keinen Einfluss auf die Mortalität von lebend geborenen Frühgeborenen.

Fazit: Obwohl ältere Mütter ein höheres Komplikationsrisiko in der Schwangerschaft hatten, war die Mortalität und Morbidität ihrer Frühgeborenen unabhängig vom Alter der Mutter.

1.2 Englisch

Influence of maternal age on the outcome of extremely and very premature infants

Background: As childbearing is postponed in developed countries, maternal age has increased over decades with an increasing number of pregnancies between age 35-39 and beyond. The aim of the study was to determine the influence of advanced and very advanced maternal age on morbidity and mortality of very preterm infants.

Methods: This was a population-based cohort study including infants from the “Effective Perinatal Intensive Care in Europe” cohort. The EPICE database contains data of 10329 very preterm infants of 8928 mothers, including stillbirths and terminations of pregnancy. Births occurred in 19 regions in 11 European countries. The study included 7607 live born infants without severe congenital anomalies. The principal exposure variable was maternal age at delivery. Infants were divided into three groups: reference (18-34 years), advanced maternal age (35-39 years) and very advanced maternal age (≥ 40 years). Infant mortality was defined as in-hospital death before discharge home or into long-term pediatric care was possible. The secondary outcome included a composite of mortality and/or any one of the following major neonatal morbidities: moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia, severe brain injury defined as intraventricular haemorrhage and/or cystic periventricular leukomalacia, severe retinopathy of prematurity and severe necrotizing enterocolitis.

Results: There was no significant difference between the groups regarding the use of surfactant therapy, postnatal corticosteroids, rate of neonatal sepsis or patent ductus arteriosus that needed pharmacological or surgical intervention. Infants of advanced maternal age/very advanced maternal age-mothers required significantly less mechanical ventilation during neonatal intensive care unit stay than infants born to younger mothers. After stratification by gestational age group there was no significant difference, there was also no difference in length of mechanical ventilation.

Complications of prematurity occurred in infants born advanced aged mothers just as frequently as in infants born to mothers below the age of 35. Maternal age showed no influence on mortality in live-born very preterm infants.

Conclusion: Although advanced aged mothers encountered greater pregnancy risk, the mortality and morbidity of their preterm infants was independent of maternal age.

2 EINLEITUNG

2.1 Demographische Aspekte

Vor allem in Industrienationen haben gesellschaftliche Veränderungen und die Fortschritte in der assistierten Reproduktion zu einer Verschiebung des Alters von erstgebärenden Müttern geführt (145). Die Anzahl an Frauen, die ihre Familienplanung bis zum Alter von 35 Jahren und auch darüber hinaus verschieben steigt in den meisten westlichen Ländern kontinuierlich an (122).

Seit Ende der 1960er Jahre nahm das durchschnittliche mütterliche Alter bei Geburt des ersten Kindes immer weiter zu, mit bis dato anhaltender Tendenz. Vor allem in Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen verwirklichen Familien immer öfter ihren Kinderwunsch erst in höherem Alter (118). In den 1960er Jahren hielt eine sichere und effektive Verhütungsmethode Einzug: die oralen Kontrazeptiva. Seither haben Frauen die Möglichkeit ihren Kinderwunsch zu planen. Zeitgleich werden Schwangerschaftsabbrüche in den Industrieländern zunehmend legalisiert und nicht mehr tabuisiert. Seit dieser Zeit wurden, aus verschiedensten Gründen, mehr registrierte Schwangerschaften beendet. Obgleich die Geburtenraten insgesamt in den letzten Jahrzehnten eher fallend sind, nimmt die Geburtsrate bei älteren Müttern über 35 Jahren stetig zu (122).

Ein Grund hierfür ist das ansteigende Bildungsniveau und die zunehmende Erwerbstätigkeit von Frauen in den letzten Jahrzehnten. Eine längere Ausbildungsdauer der Frauen sowie das Erlangen beruflicher Erfahrung im Anschluss tragen zu einer Erhöhung des Durchschnittalters bei der ersten Geburt bei (101). Frauen mit spätem Kinderwunsch stammen häufiger aus höheren sozioökonomischen Schichten und haben eine qualifiziertere Ausbildung. Bei Mehrgebärenden in fortgeschrittenem Alter spielen oft auch andere Einflussfaktoren eine Rolle, wie Realisierung einer bestimmten Kinderzahl und Kinderwunsch mit einem neuen Partner. Ansonsten kommt es auch aufgrund assistierter Reproduktion bei eingeschränkter Fertilität häufiger zu Geburten in höherem Alter (118).

Auch in Europa zeigt sich dieser Trend deutlich, wobei es hier gleichfalls innereuropäische Unterschiede gibt. In den meisten europäischen Ländern hat die Rate an älteren Müttern zwischen 2015 und 2019 deutlich zugenommen, wie der aktuelle EuroPeristat Report von 2019 zeigt. Bei mindestens jeder 5. Geburt war die Mutter älter als 35 Jahre, bei 4% sogar älter als 40 Jahre (45).

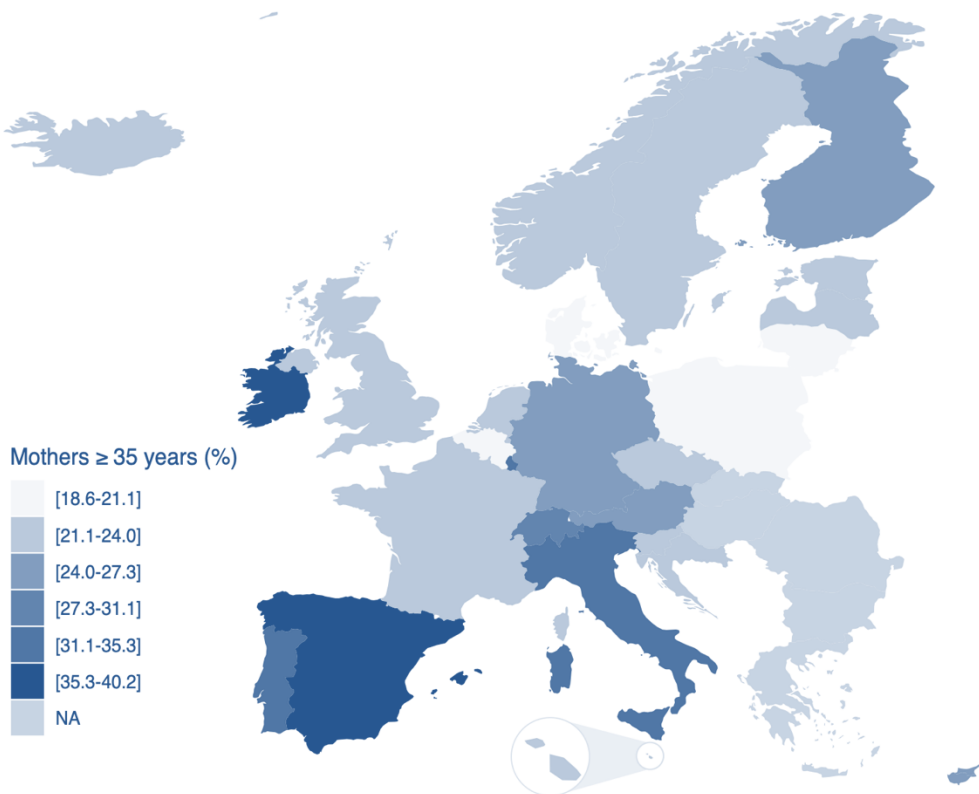


Abbildung 1. EuroPeristat 2019: Mütter im Alter ≥ 35 Jahren in Prozent aller Schwangerschaften mit bekanntem Alter der Mutter (45)

Deutschland lag hier mit einer Rate von rund 25% Mütter über 35 Jahren im Mittelfeld (Abbildung 1) (45).

Aktuellere Daten des Statistischen Bundesamts zeigen, dass im Jahr 2020 deutsche Mütter bei der Geburt des ersten Kindes im Schnitt 30,2 Jahre alt waren. Betrachtet man die Entwicklung seit 2016 zeigt sich, dass die Anzahl an Müttern über 40 Jahren kontinuierlich ansteigt (Tabelle 1) (139).

Tabelle 1. Daten für Lebendgeborene nach Altersgruppen der Mütter für die Jahre 2016 bis 2020 (Statistisches Bundesamt, Stand 29. Juli 2020) (139)

Lebendgeborene nach dem Alter der Mutter¹					
	2020	2019	2018	2017²	2016²
Lebendgeborene	773 144	778 090	787 523	784 884	792 131
davon					
Alter der Mutter in Jahren					
unter 18	2 175	2 101	2 445	2 842	3 415
18 bis unter 40	725 324	732 001	742 174	741 511	748 967
40 und älter³	45 645	43 988	42 904	40 437	39 591
¹ Berechnet nach der Geburtsjahrmethode.					
² Männlich und weiblich, ohne unbestimmtes Geschlecht.					
³ Einschließlich Alter unbekannt.					

Fast ein Viertel (24%) aller Geburten in Deutschland geht auf Mütter mit einem Alter über 35 Jahre zurück. Im Zeitraum von 1986 bis 2008 hat sich der Anteil an Müttern im Alter von 20 bis 29 Jahren von 64,5% auf 42,5% verringert. Währenddessen stieg der Prozentsatz an Müttern im Alter von 35 bis 39 Jahren auf mehr als das Doppelte. Im Alter von 40 bis 44 Jahren auf knapp das Fünffache und von 45 Jahren und älter auf wiederum fast das Doppelte an (118).

Trotz der Tatsache, dass weiterhin die überwiegende Mehrheit der Frauen Kinder im Alter unter 35 Jahren bekommt (44), bleiben auch Familienplanungen in fortgeschrittenerem Alter bestehen. Um werdende Eltern adäquat zu beraten, insbesondere bei einer drohenden Frühgeburt, ist es wichtig, die Einflussfaktoren für das Outcome von Frühgeborenen von Müttern mit fortgeschrittenem bzw. sehr fortgeschrittenem Alter zu analysieren.

2.2 Mütterliches Alter als Risikofaktor

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass ein fortgeschrittenes mütterliches Alter negative Effekte sowohl auf Schwangerschaft und Geburt als auch auf die Gesundheit des Neugeborenen hat (83, 125, 145). Auch auf die Notwendigkeit geburtshilflicher Interventionen lässt sich ein negativer Effekt erkennen (35).

2.2.1 in der Schwangerschaft

Einige Studien konnten zeigen, dass für ältere Mütter ein teilweise deutlich erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen besteht.

Für Frauen über 40 Jahre besteht ein erhöhtes Risiko an einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus (SIH) zu erkranken und auch dafür, dass dieser dann im Verlauf zu einer Präeklampsie oder Eklampsie führt (15, 21, 22, 145). Hierbei kommt es bei Schwangeren mit zuvor normotensiven Blutdruckwerten erstmalig zur Hypertonie $\geq 140/90$ mmHg. Bei einer Präeklampsie findet sich zusätzlich eine Organmanifestation, meist im Sinne einer renalen Beteiligung mit Proteinurie. Häufig mit Präeklampsie assoziiert ist auch das HELLP-Syndrom, bei dem es zur Hämolyse, erhöhten Transaminasen und Thrombozytopenie kommt. Auch die seltener vorkommende Eklampsie, sprich in der Schwangerschaft sich neu manifestierende Krampfanfälle ohne andere neurologische Ursache, wird mit der Präeklampsie in Verbindung gebracht. Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie stellt die Beendigung der Schwangerschaft dar, sodass es im Zusammenhang damit auch häufiger zu Frühgeburten mit entsprechenden Konsequenzen für das Neugeborene kommt (126).

Werdende Mütter über 40 Jahren leiden häufiger an einem Gestationsdiabetes mit den dazugehörigen Folgen für Mutter und Kind. Zum Teil wird hier von einem bis zu 6-fach erhöhten Risiko bei älteren Frauen berichtet (22, 74, 125). Bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes besteht darüber hinaus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt. Zudem tritt bei diesen Frauen zusätzlich häufiger ein SIH oder eine Präeklampsie mit o.g. Folgen auf. Komplikationen während der Geburt wie eine Schulterdystokie und eine Erb'sche Plexuslähmung kommen am häufigsten bei makrosomen Kindern, also Neugeborenen mit signifikant höherem Geburtsgewicht vor (48). Insgesamt werden in diesem Zusammenhang auch vermehrt höhergradige Geburtsverletzungen und schwere postpartale Blutungen mit Transfusionsbedarf gesehen (130). Beim Neugeborenen kann es zu einer diabetischen Fetopathie kommen, deren Symptome auf einem fetalen Hyperinsulinismus aufgrund des intrauterin gesteigerten Glucoseangebotes beruhen. Unweigerlich bestehen dadurch postnatal teils schwere Hypoglykämien. Es kommt zu einem erhöhten Geburtsgewicht (large for gestational age, LGA)

und einer Ablagerung von Glykogen im Myokard und dadurch bedingter Myokardhypertrophie. Durch den erhöhten Insulinspiegel ist die Surfactantbildung beim Ungeborenen gestört und es kommt dadurch häufiger zum Atemnotsyndrom mit der Notwendigkeit einer nicht-invasiven oder auch maschinellen Beatmung (123). Auf lange Sicht besteht für das Kind ein erhöhtes Risiko an Adipositas sowie Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (28).

Als weitere Komplikation finden sich bei älteren Müttern häufiger eine Placenta praevia und auch vorzeitige Plazentalösungen (15, 21). Eine vorzeitige Plazentalösung ist mit einer hohen perinatalen Mortalitätsrate assoziiert. Diese lässt sich in mehr als der Hälfte der Fälle über die hohe Frühgeburtsrate und das niedrige Geburtsgewicht im Rahmen dieser Komplikation erklären. Aber auch termingeborene Kinder haben in diesem Zusammenhang eine höhere Sterblichkeit (5).

2.2.2 im Rahmen der Geburt

Bei Frauen im fortgeschrittenen Alter kommt es vermehrt zu peripartalen Komplikationen, wie z.B. einer signifikant höheren Blutungsrate nach Geburt mit häufigeren Bluttransfusionen (21, 22, 154). Die Mortalitätsrate prä- und peripartal ist deutlich erhöht im Vergleich zu jüngeren Frauen (82).

Bei älteren Müttern wird häufiger eine primäre Sectio caesarea durchgeführt und es kommt somit seltener zu einer Spontangeburt (21, 124, 145, 154). Bei einer geplanten Sectio caesarea treten vierfach häufiger schwere Komplikationen wie Uterusruptur, starke Blutung bis zur Notwendigkeit der Hysterektomie sowie postoperative Übernahme auf eine Intensivstation auf. Vaginale Spontanentbindungen sind mit einem deutlich niedrigeren Mortalitätsrisiko der Mutter verbunden (36). Bei primärer Sectio caesarea kommt es insbesondere bei Entbindung zwischen 37+0 und 38+6 SSW zwei- bis viermal so häufig zu respiratorischen Anpassungsstörungen. Das Risiko sinkt mit der Terminierung der geplanten Entbindung jenseits von 39+0 SSW, bleibt aber in gewissem Umfang bestehen. Damit verbunden müssen die Kinder auch häufiger neonatologisch stationär betreut werden (58). Außerdem werden teilweise Langzeitfolgen wie eine erhöhte Rate von Adipositas, Diabetes mellitus Typ II sowie von kindlichem Asthma berichtet. Allerdings bleibt hier zu erwähnen, dass es diesbezüglich auch einige Confounder gibt und die Ergebnisse hier sehr differenziert betrachtet werden müssen. (64, 81) .

So kommt es bei Spontanentbindungen häufig zum Einsatz vaginal operativer Verfahren mittels Vakuums oder Forceps und es ist häufiger eine Episiotomie notwendig, unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Geburten (15, 124). Mütterlicherseits kommt es gehäuft zu perinealen (Dammriss Grad III bis IV), vaginalen und auch periurethralen Verletzungen (50,

72). Bei den Neugeborenen kommt es nach solchen Entbindungen teils zu oberflächlichen Verletzungen am Kopf sowie zu Kephalthämatomen (72). Ob es auch weitreichendere Konsequenzen einer vaginal operativen Entbindung für das Kind gibt bleibt eher unklar, mitunter wird vom Auftreten intracerebraler Blutungen und Paresen des Nervus facialis berichtet (27, 32, 50, 107). Trotz moderner geburtshilflicher Verfahren müssen jedoch in bestimmten Situationen geburtstraumatische Verletzungen auch bewusst in Kauf genommen werden, um weitere Schäden von Mutter und Kind abzuhalten (89).

2.2.3 für das Neugeborene

Das Risiko einer Frühgeburt ist bei älteren Frauen signifikant erhöht. Bei Frauen über 45 Jahren ist das Risiko doppelt so hoch wie bei Frauen unter 40 Jahren (145). Unabhängig von einer Frühgeburt sind die reife Neugeborene älterer Mütter signifikant häufiger gesundheitlich beeinträchtigt, was auf oben genannte maternale Co-Morbiditäten zurückgeht, die mit steigendem mütterlichem Alter zunehmen. Abseits der diabetischen Fetopathie und anderen Einflussfaktoren maternaler Co-Morbiditäten, weisen Neugeborene älterer Mütter bei Geburt häufiger niedrigere APGAR-Scores auf oder werden mit einem niedrigen Geburtsgewicht (SGA) geboren (21, 82, 97, 145). Auch eine erhöhte Anzahl an Mekoniumaspirationen wurde beobachtet (21).

Die Wahrscheinlichkeit für kindliche Chromosomenaberrationen bei Müttern im fortgeschrittenen Alter steigt, dies gilt insbesondere für die Entstehung von Trisomien wie das Down-Syndrom (Trisomie 21), das Edwards-Syndrom (Trisomie 18) und das Patau-Syndrom (Trisomie 13) (62, 118).

2.3 Frühgeborene

2.3.1 Definitionen

Zum Verständnis des Outcomes der Frühgeborenen und somit auch zum Verständnis dieser Arbeit sind einige Definitionen und Krankheitsbilder von Bedeutung.

Als Gestationsalter wird das Alter des Fetus bzw. des Neugeborenen in Bezug auf die Schwangerschaftsdauer bezeichnet. Dieses wird entsprechend der letzten Menstruation berechnet. Das Gestationsalter wird immer in vollendeten Wochen angegeben und niemals aufgerundet (18). Ein Kind, das zum Beispiel bei 30+5 SSW geboren wurde, wird als Frühgeborenes der 30. SSW bezeichnet. Der errechnete Geburtstermin ist immer der Tag, an dem das Kind rechnerisch 40+0 SSW alt ist sprich exakt 40 Wochen nach dem ersten Tag der letzten Menstruation der Mutter (18). Nach diesem Termin berechnet sich auch später das korrigierte Alter des Frühgeborenen welches das Alter des Kindes beginnend ab dem errechneten Geburtstermin bezeichnet.

Eine Frühgeburt ist definiert als eine Lebendgeburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Entsprechend des Gestationsalters ist dann eine Subklassifizierung in moderate to late preterm (32. bis 37. SSW), very preterm (28. bis 32. SSW) und extremely preterm (unter 28. SSW) gängig. Die Gruppe der moderate to late preterm kann zusätzlich noch in moderate preterm von der 32. bis 34. SSW und late preterm von der 34. bis 37. SSW eingeteilt werden (20, 25). Tabelle 2 gibt einen Überblick über diese Einteilung.

Tabelle 2. Terminologie der Frühgeburtlichkeit. Modifiziert nach Glass et al. (53)

Bezeichnung	Definition (vollendete SSW)
extremely preterm	< 28
very preterm	28 bis < 32
moderate preterm	32 bis < 34
late preterm	34 bis < 37
term	> 37 bis 42

Eine weitere wichtige Unterteilung stellt die Klassifikation nach Geburtsgewicht dar (Tabelle 3). Liegt dieses unterhalb der 10. Perzentile für das Gestationsalter spricht man von small for gestational age (SGA), liegt es oberhalb der 90. Perzentile von large for gestational age (LGA). Kinder deren Gewicht zwischen 10. und 90. Perzentile liegt werden meist als appropriate for gestational age (AGA) bezeichnet. Bei der Verwendung dieser Einteilung sollte man

sich aber immer vor Augen halten, dass diese eine rein deskriptive ist und nichts über die Ätiologie des Zustandes aussagt.

Neugeborene mit geringem Geburtsgewicht können zusätzlich noch anhand des absoluten Gewichtes kategorisiert werden. Kinder unter 1500g werden als very low birthweight (VLBW) gekennzeichnet, Kinder unter 1000g als extremely low birthweight (ELBW) (53).

Tabelle 3. Terminologie des Geburtsgewichts nach Glass et al.

Bezeichnung	Definition (Geburtsgewicht)
small for gestational age (SGA)	< 10. Perzentile
appropriate for gestational age (AGA)	10. bis 90. Perzentile
large for gestational age (LGA)	> 90. Perzentile
very low birthweight (VLBW)	< 1500g
extremely low birthweight (ELBW)	< 1000g

Im Folgenden sollen die teils kontrovers diskutierte Terminologien von Lebendgeburt und Totgeburt beschrieben werden. Zeigt ein Neugeborenes Lebenszeichen, gilt es unabhängig vom Gestationsalter als Lebendgeburt. Lebenszeichen sind Vorhandensein von Atmung, Herzschlag oder Nabelschnurpulsation sowie Bewegung der willkürlichen Muskulatur. Zeigt das Kind diese Merkmale nicht gilt es, ebenfalls unabhängig vom Gestationsalter als Totgeburt (53, 93).

Die Grenze der Lebensfähigkeit liegt in Ländern mit hohem Einkommen mittlerweile ungefähr bei 22 bis 24 Schwangerschaftswochen. Das bedeutet, dass etwa die Hälfte der Kinder die zu diesem Zeitpunkt geboren werden auch überleben (53). Möglich ist das jedoch nur durch eine moderne, intensive neonatologische Betreuung, welche nicht in jedem Land zur Verfügung steht. Teilweise liegt die Grenze der Lebensfähigkeit daher nur bei 32 bis 34 Schwangerschaftswochen, sollten diese Ressourcen nicht zur Verfügung stehen (3, 53).

Extrem unreife Frühgeborene, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren werden sowie extrem leichte Frühgeborene unterhalb von 1000g Geburtsgewicht haben trotz moderner intensivmedizinischer Maßnahmen und technologischen Fortschritts weiterhin ein erhöhtes Risiko zu versterben oder aber zumindest Folgeschäden davon zu tragen. Die Mortalitätsrate dieser Kinder liegt bei 30 bis 50%, bleibende Schäden kommen bei mindestens 20 bis 50% vor (53).

Zur Beurteilung eines Neugeborenen direkt nach der Geburt wird das sogenannte APGAR-Schema, ursprünglich aus dem Englischen auch APGAR Score, verwendet. Er dient der standardisierten Zustandsbeschreibung eines Neugeborenen und wird zu Lebensminute 1, 5 und 10 erhoben. Hierbei sind die Werte bei 5 und 10 Minuten prognostisch am wichtigsten. In den Score fließen Spontanatmung, Herzfrequenz, Muskeltonus bzw. Aktivität, Hautfarbe und Reflexerregbarkeit ein. Als unauffällig gilt eine Summe von 8 bis 10 Punkten, bei 4 bis 7 Punkten liegt eine mäßige Depression vor, bei Werten kleiner als 4 muss man von einer akuten Gefährdung des Kindes ausgehen (7, 8).

Tabelle 4. APGAR-Schema nach Apgar, V (7).

Kriterium	Bewertung		
	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Atembewegungen	Keine (Apnoe)	Flach, unregelmäßig, Schnappatmung	Regelmäßiges, kräftiges Schreien
Puls	Kein	< 100/min	> 100/min
Grundtonus	Schlaff, keine Bewe- gungen	Gering, wenig Bewe- gungen	Gut, aktive Bewe- gungen
Aussehen	Zyanotisch, weiß, blass	Akrozyanose	Rosig
Reflexerregbarkeit	Keine	Grimassieren, ge- ringe Reaktion	Schreien

Sofort nach der Geburt wird aus der Nabelvene und einer Nabelarterie eine Blutgasanalyse entnommen. Hierbei sind pH-Wert und Basenabweichung entscheidende Parameter. Ein isolierter niedriger pH-Wert hat bei einem ansonsten klinisch unbeeinträchtigten Kind nur eine geringe Aussagekraft bezüglich des Outcomes. Neugeborene mit einem Nabelschnur-pH-Wert < 7,0 in Kombination mit einer schlechten postnatalen Anpassung haben allerdings ein hohes Risiko für unerwünschte Folgen (9).

Im Anschluss an die direkte postnatale Versorgung werden die Kinder auf neonatologischen Stationen betreut. In Deutschland wird hier zwischen verschiedenen Leveln in der perinatalen Versorgung unterschieden. Für die Kliniken gelten je nach Versorgungsstufe unterschiedliche Aufnahme- und Zuweisungskriterien. Die Zuweisung in ein Perinatalzentrum Level I sollte dann erfolgen, wenn ein geschätztes Geburtsgewicht von unter 1250g und/oder ein Gestationsalter < 29+0 SSW vorliegt oder es sich um Drillinge < 33+0 SSW handelt. Wenn durch erfolgte Pränataldiagnostik absehbar ist, dass das Kind und/oder Mutter nach der Entbindung spezialisierte intensivmedizinische Betreuung benötigen, sollte ebenfalls eine

Einweisung in ein Perinatalzentrum Level I erfolgen. Zudem bei Verdacht auf kritische Herzfehler oder schwerwiegende Fehlbildungen wie Zwerchfellhernien, Neuralrohrdefekte oder innerorganische Malformationen bzw. Anlagestörungen. Frühgeborene mit einem geschätzten Geburtsgewicht zwischen 1250 und 1499g sowie zwischen 29+0 und 31+6 SSW sollten mindestens im einem Perinatalzentrum Level II geboren und versorgt werden. In Kliniken mit perinatalem Schwerpunkt, Level III, können Frühgeborene mit einem geschätzten Gewicht über 1500g und einem Gestationsalter über 32+0 SSW entbunden und versorgt werden. In einer reinen Geburtsklinik ohne angegliederte Kinderklinik dürfen in Deutschland Schwangere ab der 36+0 SSW ohne zu erwartende Komplikationen entbinden. Zusätzlich können weitere, insbesondere die Mutter betreffende Kriterien eine Entbindung in einem Krankenhaus mit höherer Versorgungsstufe notwendig machen. Nicht nur an die pädiatrisch-intensivmedizinische bzw. neonatologische Abteilung, sondern auch an die geburtshilfliche Abteilung werden je nach Stufe teils hohe infrastrukturelle, personelle und fachliche Anforderungen gestellt (24).

Tabelle 5. Versorgungsstufen in der perinatologischen Versorgung (24)

Versorgungsstufe	Bezeichnung
I	Perinatalzentrum Level I
II	Perinatalzentrum Level II
III	Perinataler Schwerpunkt / Level III
IV	Geburtsklinik

Im angloamerikanischen Raum existiert eine ähnliche Aufteilung, allerdings mit steigender Versorgungsqualität auch in aufsteigender Reihenfolge nummeriert. Ein Level IV-Zentrum in Amerika entspricht also dem Level I-Zentrum in Deutschland (1, 13). Wenn in der Folge von einem Perinatalzentrum die Rede ist, handelt es sich somit immer um mindestens die zweithöchste, aber meist um die höchstmögliche Versorgungsstufe.

2.3.2 Epidemiologie

Weltweit kommen jedes Jahr circa 15 Millionen Kinder zu früh zur Welt, das entspricht mehr als 10% der Gesamtgeburtenszahl. In Ländern mit geringerem Pro-Kopf-Einkommen liegt der Anteil bei etwa 12%, in Ländern mit höherem Pro-Kopf-Einkommen bei um die 9% (19, 25). Hiervon sterben wiederum ungefähr 1 Million pro Jahr aufgrund der Komplikationen, die die Frühgeburt mit sich bringt. Frühgeburtlichkeit bleibt somit eine der Haupttodesursachen bei

Kindern unter 5 Jahren (88). Verbesserungen in der prä- als auch in der postnatalen Versorgung konnten die Überlebensraten von sehr leichten Frühgeborenen (VLBW, ELBW) in den letzten Jahren erhöhen. Insbesondere Frühgeborene der 23. bis 24. SSW überleben häufiger, für Frühgeborene der 25. bis 28. SSW konnte zudem auch das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert werden (144).

Ein Großteil der zu früh geborenen Neonaten entfällt auf Kinder, die als moderate to late preterm definiert werden, d.h. zwischen 32+0 und 37+0 Schwangerschaftswochen geboren werden. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Frühgeborenen entsprechend des Gestationsalters, Grundlage hierfür ist eine Metaanalyse von mehr als 130 Millionen Geburten aus 41 Ländern (19, 53).

Tabelle 6. Verteilung der Frühgeburten anhand des Gestationsalters. Modifiziert nach Blencowe et al. (19).

Gestationsalter	Anteil an der Gesamtheit der FG < 37. SSW
< 28 SSW	5,2 %
28 - < 32 SSW	10,4%
32 - < 37 SSW	84,3%

In vielen Industriestaaten hat die Rate an Frühgeborenen in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen. In den Vereinigten Staaten liegt diese beispielsweise aktuell bei etwa 11,5%. Hierbei macht der Anteil an extrem unreifen Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche 6% der Frühgeburten aus (53).

Hinsichtlich der Mortalität, ist in den letzten Jahrzehnten ein Rückgang der Kindersterblichkeit zu beobachten. Dies ist am ehesten mit Verbesserungen in der medizinischen Versorgung, insbesondere von Frühgeborenen, assoziiert (23). Jedoch zeichnen sich auch innerhalb Europas Unterschiede in der Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen ab. Die MO-SAIC-Studie für Frühgeborene der 24. bis 31. SSW konnte zeigen, dass je nach Therapiemöglichkeiten und Versorgungsqualität das Outcome auch innerhalb Europas stark variiert. Hier zeigte sich eine Spannweite von 7-9% bis hin zu 18-20% in Bezug auf die Mortalität Frühgeborener. Aus diesem Grund ist es sinnvoll die Variabilität der verschiedenen Therapieansätze zu untersuchen, Risikofaktoren zu identifizieren und die Therapieregimes entsprechend anzupassen (39, 156).

2.3.3 Komplikationen und Therapie

Frühgeborene können ein breit gefächertes Spektrum an Krankheitsbildern entwickeln, vor allem aber nicht nur während der Phase auf der neonatologischen Station. Hierbei verhält sich die Morbidität umgekehrt zum Gestationsalter (6, 121). Evidenzbasierte Praktiken und standardisierte Therapieschemata sind von entscheidender Bedeutung für das Outcome dieser vulnerablen Patientengruppe. Das gilt im Besonderen für Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit (23, 157). In der „Effective Perinatal Intensive Care in Europe“ (EPICE)-Studie konnten der positive Einfluss evidenzbasierter Praktiken auf das verbesserte neonatale Outcomes bestätigt werden. Hier zeigte sich auch, dass in vielen Regionen diese evidenzbasierten Regime noch unzureichend genutzt werden (157).

2.3.3.1 Atemnotsyndrom und Bronchopulmonale Dysplasie

Eine häufige Erkrankung des Frühgeborenen stellt die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) dar, welche infolge der Unreife der Lunge und der konsekutiven Notwendigkeit von Atemunterstützung entsteht. Sie tritt als Spätfolge eines Atemnotsyndroms meist bei Frühgeborenen unter der 32. SSW auf, sehr selten auch bei Reifgeborenen. Das Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrome, RDS) ist bedingt durch die strukturelle Unreife der Lunge mit noch nicht vollständig ausgebildeten Alveolen aber insbesondere durch einen Surfactantmangel. Surfactant ist eine grenzflächenaktive Substanz, sie reduziert die Oberflächenspannung in den Alveolen, hilft der Entfaltung selbiger und verhindert deren Kollaps. Surfactant ist daher essentiell für eine effektive Ventilation und einen ausreichenden Gasaustausch (2). Seine Produktion durch Typ II Pneumozyten beginnt in der 24. SSW und erreicht bis zur 36. SSW nach und nach ausreichende Effektivität (73). Als Risikofaktor für die Entwicklung eines RDS gelten ein Gestationsdiabetes oder ein vorbestehender maternaler Diabetes mellitus. Aufgrund hoher Blutglukosespiegel produziert der Fetus mehr Insulin, was die Synthese des Surfactant hemmt (84, 96). Auch Kinder nach Sectio caesarea leiden häufiger hierunter, vermutlich bedingt durch die geringere Ausschüttung von Cortisol im Vergleich zu einer vaginalen Geburt (67, 85). Das Atemnotsyndrom ist primär eine klinische Diagnose und äußert sich in entsprechenden Dyspnoezeichen des Neugeborenen wie Einziehungen, Tachypnoe und expiratorischem Stöhnen (138). Die klinische Diagnose kann im Verlauf noch radiologisch bestätigt und in vier Schweregrade eingeteilt werden (52). Therapeutisch kommen die intratracheale Surfactantapplikation in Kombination mit einer nicht-invasiven Beatmung bis hin zur maschinellen Beatmung zum Einsatz (54). Die sogenannte RDS-Prophylaxe, kann pränatal die Lungenreife durch Steroidgaben induzieren. Meistens wird hierfür der Mutter zweimalig Betamethason im Abstand von 24 Stunden intramuskulär verabreicht (127). Insbesondere in

Kombination mit postnataler Surfactantgabe kann hierdurch das Outcome der Frühgeborenen deutlich verbessert werden (70, 77, 114).

Trotz dieser Maßnahmen tritt die Bronchopulmonale Dysplasie als Folgeerkrankung des RDS bei Frühgeborenen der 24. SSW beispielsweise praktisch bei jedem Kind auf, bei Frühgeborenen der 28. SSW immer kommt sie immer noch bei 39% vor (143).

Mittlerweile wird pathophysiologisch zwischen der „klassischen“ oder „alten“ und der „neuen“ BPD unterschieden. Erstmals wurde diese Erkrankung in der 1960er Jahren als schwere Lungenschädigung bei für heutige Verhältnisse recht reifen Frühgeborenen beschrieben. Die Lungen dieser Frühgeborenen waren insbesondere mangels Surfactant-Therapie hohen Beatmungsdrücken und Sauerstoffkonzentrationen ausgesetzt (104). Durch dieses Barotrauma und den oxidativen Stress kam es in den Lungen der Frühgeborenen zur Fibrose, zu Entzündungsreaktionen und Hypertrophie der glatten Muskulatur (106).

Durch den Einsatz pränataler Steroide und postnataler Surfactantapplikation veränderte sich der Phänotyp dieser Erkrankung hin zur „neuen“ BPD, da weniger hohe Beatmungsdrücke und weniger Sauerstoff notwendig waren, um postnatal eine ausreichende Oxygenierung und Ventilation zu erreichen (66). Die „neue“ BPD entsteht somit nicht durch mechanischen Schaden, sondern eher durch den Stillstand in der alveolären und kapillären Entwicklung der Lunge. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass in den Lungen von Frühgeborenen postmortal weniger und größere Alveolen zu finden waren. Parallel dazu allerdings fand sich ein geringeres Maß an Fibrose, als es aus der Ära vor Surfactantgabe bekannt war (66). Es scheint zu einem Stillstand im sakkulären Stadium der Lungenentwicklung zu kommen, zumindest konnte dies bei mit BPD verstorbenen Säuglingen histopathologisch teilweise nachgewiesen werden. Auf diese Entwicklung wirken sowohl prä- als auch postnatal viele Faktoren ein (71). Schlussendlich sind die „alte“ und die „neue“ BPD pathophysiologisch als unterschiedliche Erkrankungen anzusehen. Auch radiologisch gibt es entscheidende Unterschiede (59). Wenn heutzutage von BPD gesprochen wird ist zunächst immer von der Definition der „neuen BPD“ auszugehen.

Tabelle 7. Gegenüberstellung "alte" und "neue" BPD nach Herting, E (59)

	„alte“ BPD	„neue“ BPD
Zeitraum	vor Surfactant	nach Surfactant
Patientenkollektiv	FG > 1000g, schweres RDS, Beatmung	unreife FG < 1000g
Atemnotsyndrom	schwer	leicht, z.T. fehlend, mit Surfactant behandelt
Sauerstoffbedarf	bereits initial hoch	initial niedrig (21-25%), im Verlauf steigend
Ursachen	Sauerstofftoxizität, Beatmung	Stopp der Lungenentwicklung in sehr frühem Stadium
Pathophysiologie	Inflammation, Überblähung, Fibrose	gestörte pulmonale Gefäßentwicklung und Alveolarisierung
Radiologie	streifig-fleckige Verdichtungen, Überblähung	untypisches Bild mit milchiger Trübung des Lungenparenchyms
Pathologie	Epithelläsionen, Fibroproliferation	wenig Läsionen, entwickelte Organstrukturen
Lungengefäße	teilweise Mediahypertrophie im Verlauf	eher wenige, dysmorphe Gefäße

Die "neue" Bronchopulmonale Dysplasie wird definiert als die Sauerstoffabhängigkeit des Kindes am 28. postnatalen Tag und in drei Schweregrade unterteilt. Bei Frühgeborenen < 32. SSW findet diese Klassifizierung zum Zeitpunkt 36+0 SSW Gestationsalter statt, bei Frühgeborenen, die nach der 32. SSW geboren sind am 56. Lebenstag. Die Einteilung basiert auf der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr bzw. Atemunterstützung, die das Kind zu diesem Zeitpunkt noch benötigt. Eine milde BPD liegt vor, wenn das Kind zu diesem Zeitpunkt nur Raumlufte benötigt, eine moderate BPD, wenn die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) bei 0,22 bis 0,29 liegt und eine schwere BPD ist durch eine FiO₂ von über 0,30 oder die Notwendigkeit von Atemunterstützung mittels CPAP oder maschineller Beatmung gekennzeichnet (12). Die Einteilung der Bronchopulmonalen Dysplasie ist nochmals in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 8. Schweregradeinteilung der BPD. Modifiziert nach Baraldini et al. (12)

Grad der BPD	Definition
mild	FiO ₂ 0,21 (Raumlufte)
moderat	FiO ₂ 0,22 - 0,29
schwer	FiO ₂ ≥ 0,30 oder CPAP oder maschinelle Beatmung

Der wichtigste therapeutische Ansatz der BPD liegt in der Vermeidung eines Respiratory Distress Syndrom durch antenatale Steroidgabe und prophylaktische oder therapeutische Surfactantapplikation wie oben beschrieben (31).

Im Falle einer manifesten BPD stehen bislang nur symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Beatmung sollte hierbei auf eine lungenprotektive Einstellung der Beatmungsparameter mit niedrigen Tidalvolumina geachtet werden. Die häufig in der Neonatologie eingesetzte Hochfrequenzoszillation hat in Bezug auf die spätere Entwicklung einer BPD keinen protektiven Effekt gezeigt (59). Generell ist ein möglichst zügiger, aber natürlich auch individuell angepasster Kostenaufbau für den Verlauf der Frühgeborenen auch in Anbetracht der BPD eher positiv. Im Rahmen der Ernährung ist auch insbesondere der erhöhte Kalorienbedarf bei Kindern mit BPD gleichermaßen zu bedenken. Häufig ist gleichzeitig auch eine Flüssigkeitsrestriktion sinnvoll, sodass oft ergänzend die Nahrung mit Fortifiern angereichert wird, um eine kaloriendichtere Nahrung zu erhalten. Ob eine Flüssigkeitsrestriktion auch in der initialen Phase sinnvoll zur Prävention ist, ist noch nicht abschließend geklärt (59). In diesem Zusammenhang werden daneben sehr häufig Diuretika eingesetzt, um die pulmonale Ödembildung zu reduzieren und damit eine bessere Lungenfunktion zu erreichen (75). Standardmäßig wird hierfür eine Kombinationstherapie mit Thiaziden und Spironolacton eingesetzt. Hier hat sich in mehreren Studien gezeigt, dass sich bei Frühgeborenen mit BPD nach Anwendung über 3-4 Wochen die Lungenmechanik verbessert und sich die Todesrate reduziert hat. Ein langfristiger Benefit für das Outcome konnte bis dato noch nicht sicher nachgewiesen werden (140). Im Gegensatz hierzu haben Schleifendiuretika wie Furosemid einen allenfalls kurzfristig verbessernden Effekt und sollten daher nur nach individueller Abwägung und nicht routinemäßig eingesetzt werden (141). Beim Einsatz der diuretischen Therapie sind auch die Nebenwirkungen wie Elektrolytverschiebungen einzukalkulieren sowie die Begünstigung der Entstehung einer Nephrokalzinose (59). Zur BPD-Prophylaxe trägt ebenso ein zeitnahe Verschluss des Ductus arteriosus bei. Bei ausbleibendem Spontanverschluss muss dieser bei hämodynamischer Relevanz medikamentös oder falls dies frustan ist operativ verschlossen werden (59). Im Gegensatz zur antenatalen Kortikosteroidtherapie, welche die Lungenreifung beim ungeborenen Kind induziert zeigte sich, dass die postnatale systemische Gabe von Steroiden eher mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Lange Zeit wurden diese sehr großzügig auf den neonatologischen Stationen eingesetzt. Sie sind allerdings mit einem schlechteren neurologischen Outcome in Bezug auf die Entstehung von Zerebralparesen und schlechteren kognitiven Outcome, gemessen an IQ-Werten, assoziiert (53, 108, 152). Daher sollten diese nur nach individueller Abwägung als Therapieoption in Betracht gezogen und dann lediglich kurzzeitig eingesetzt werden. Zum Teil werden auch inhalative Steroide eingesetzt, die Auswirkungen auf das neurologische Outcome sind hier noch weitgehend ungeklärt (59). Eine Supplementation von Vitamin A hat sowohl protektive

als auch therapeutische Effekte auf die Bronchopulmonalen Dysplasie gezeigt. Es scheint in Reparaturvorgänge der Lunge involviert zu sein und entfaltet dadurch sein therapeutisches Potential (4, 59). Atemanaleptische Therapien, wie z.B. Coffeincitrat scheinen ebenfalls die Inzidenz der BPD zu senken, wobei hier der genaue Wirkmechanismus bisher unklar ist. Diskutiert wird hier unter anderem der gewisse diuretische Effekt des Medikaments (128).

Für Kinder mit manifester BPD sind zudem ergänzend zu den Standardimpfungen nach STIKO-Empfehlung eine Impfung gegen Influenza ab dem 6. Lebensmonat sinnvoll. Auch die engen Kontaktpersonen des Kindes sollten diese wahrnehmen (59). Leitliniengemäß sollte auch für das entsprechende Patientenkollektive eine passive Immunisierung gegen das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) mittels dem monoklonalen Antikörper Palivizumab durchgeführt werden (86).

2.3.3.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie und periventrikuläre Leukomalazie

Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) stellen eine weitere typische Frühgeborenenkomplikation, insbesondere für sehr unreife Frühgeborene, dar. Mit abnehmendem Gestationsalter steigt das Risiko hierfür und liegt für höhergradige Blutungen zwischen knapp 4% für unreife Frühgeborene der 27.-31. SSW und etwa 13% für extrem unreife Frühgeborene der 23. bis 26. SSW (86).

Der Anfang dieser Blutungen liegt meist im Bereich der germinalen Matrix, welche stark vaskularisiert ist und die glialen und neuronalen Vorläuferzellen für die Hirnentwicklung enthält. Die Blutgefäße in diesem Bereich enthalten wenig Perizyten und eine unreife Basallamina, sodass das Gefäßbett recht instabil ist (11). Risikofaktoren für die Entwicklung einer IVH stellen eine vaginale Entbindung, ein schweres Atemnotsyndrom, ein offener Ductus arteriosus, eine konnatale Infektion und eine Thrombozytopenie dar. In erster Linie scheinen diese Faktoren eine Störung des cerebralen Blutflusses auszulösen, eine Thrombozytopenie trägt zusätzlich zu einer dysfunktionalen Hämostase bei (109).

Die germinale Matrix befindet sich oberhalb des Nucleus caudatus unterhalb der Seitenventrikel. Vor allem in den ersten 48 Lebensstunden sind Frühgeborene anfällig für Blutungen in diesem Bereich. Mit zunehmender Ausbreitung der Blutung kommt es zum Einbruch in das Ventrikelsystem, die IVH entsteht also aus einer germinalen Matrixblutung. Viele der Frühgeborenen mit IVH sind initial neurologisch unauffällig und die Blutung fällt in der routinemäßigen Schädelsonographie auf. In seltenen Fällen kommt es auch bereits im Initialstadium zu auffälliger Spontanmotorik oder Krampfanfällen, meist bei ausgeprägterem Befund (11).

Das Auftreten einer IVH beeinflusst das Outcome der Frühgeborenen negativ und erhöht die Mortalitätsrate. Je nach Ausprägung ist die IVH, vor allem dann, wenn sie bilateral auftritt, eine der Haupttodesursachen von unreifen Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen. Ebenso nimmt die Wahrscheinlichkeit für neurologische Folgeerkrankungen entsprechend zu. Hierzu zählen eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung bei niedriggradigen Blutungen bis hin zur Zerebralparese, posthämorrhagischem Hydrocephalus und ausgeprägter mentaler Retardierung bei höhergradigen Blutungen (98, 113).

Die Gradeinteilung der intraventrikulären Hämorrhagie erfolgt klassischerweise nach Papile in vier Grade. Grad I beschreibt eine isolierte subependymale Blutung, Grad II und III eine Blutung mit Ventrikeleinbruch ohne bzw. mit Dilatation des Seitenventrikels und bei Grad IV liegt zusätzlich eine Parenchymlutung vor (111).

Da die Klassifikation nach Papile damals anhand von CT-Bildgebung entstanden ist, ergab sich die Notwendigkeit einer neueren Einteilung, welche für die nun standardmäßig angewandte Sonographie besser geeignet ist. Die Einteilung der pädiatrischen Sektion der DEGUM erfolgt in 3 Schweregrade. Die von Papile als Grad IV beschriebene Blutung wird nun als eigene Entität behandelt, da sie eher eine hämorrhagische Infarzierung als eine Erweiterung der bestehenden Blutung darstellt. Zudem werden auch Seiten- und Größenangaben miteinbezogen und die posthämorrhagische Ventrikeldilatation als Folgeerscheinung separat beschrieben (34).

Tabelle 9. Vergleich zwischen Klassifikationen der IVH (34)

Schweregrad	Klassifikation nach Papile	Klassifikation nach DEGUM
Grad I	Subependymale Blutung	Subependymale Blutung
Grad II	Ventrikelinbruchsblutung <i>ohne</i> Ventrikeldilatation	Leichte bis mäßige Ventrikelinbruchsblutung < 50% des Ventrikellumens
Grad III	Ventrikelinbruchsblutung <i>mit</i> Ventrikeldilatation	Schwere Ventrikelinbruchsblutung > 50% des Ventrikellumens
Grad IV	Ventrikelinbruchsblutung und Blutung ins Parenchym	
Hämorrhagische Infiltration Hirnparenchym		- Seitenangabe links / rechts - Lokalisation frontal / parietal / okzipital - Größe klein (≤ 1 cm), mittel (1 bis ≤ 2 cm), groß (> 2 cm).
Blutung in andere Areale		- Basalganglien links / rechts - Kleinhirn links / rechts - Hirnstamm
Posthämorrhagische Ventrikelerweiterung		Erweiterung Seitenventrikel links / rechts 3. Ventrikel 4. Ventrikel Passagere Ventrikelerweiterung, permanenter Hydrocephalus, Shuntpflichtigkeit

Ein posthämorrhagischer Hydrocephalus entsteht insbesondere bei höhergradigen Blutungen und findet sich in etwa Dreiviertel der Kinder mit einer IVH Grad III bzw. Grad III mit Parenchymbeteiligung im Verlauf (99).

Für die IVH existiert keine kausale Therapie, lediglich die Folgeerscheinungen können symptomatisch behandelt werden. Eine Optimierung von Beatmung, Hämodynamik, Infusionsmanagement und Ernährung kann vorbeugenden Charakter haben und wird aber davon abgesehen auch aus anderen Gründen verfolgt. Daher fokussiert sich die Therapie auf Neuroprotektion und gegebenenfalls Therapie eintretender Komplikationen. Vorgeburtlich scheint eine Gabe von Magnesiumsulfat bei drohender Frühgeburt < 32 SSW sinnvoll zu sein, wobei der genaue Mechanismus hier noch ungeklärt ist (117). Im Rahmen der Geburt soll das späte Abnabeln ebenfalls einen neuroprotektiven Effekt zu haben. Als ursächlich hierfür wird ein

erhöhtes Blutvolumen mit konsekutiv besserer Hämodynamik und Hirnperfusion sowie auch eine verbesserte Gerinnungssituation der Kinder angenommen (69).

Aufgrund von ischämischer Hirnschädigung tritt beim Frühgeborenen noch eine andere cerebrale Komplikation auf: die periventrikuläre Leukomalazie. Im Bereich um die Seitenventrikel kommt es mangels vollständig ausgebildeter Kollateralen zur Minderversorgung der weißen Substanz in diesem Areal und schlussendlich zu deren zystischem Umbau (10). In der Folge kommt es bei diesen Kindern zu infantiler Zerebralparese und/oder mentaler Retardierung. Als Hauptrisikofaktor hierfür ist am ehesten eine vorausgegangene intrauterine Infektion im Sinne einer Chorioamnionitis anzunehmen. Insbesondere scheint hiermit auch ein höheres Risiko einer Zerebralparese vergesellschaftet zu sein, wobei sowohl die sofortige Entbindung des Kindes als auch der unmittelbare Beginn einer antibiotischen Therapie hieran nichts zu ändern scheinen (131, 151) .

2.3.3.3 Retinopathia praematurorum

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathy of prematurity (ROP) oder Retinopathia praematurorum (RPM)) ist Folge einer gestörten retinalen Gefäßentwicklung, die unbehandelt bis zur Blindheit führen kann. Die Vaskularisierung der Retina erfolgt im Regelfall in utero und somit in physiologischer Hypoxie. Wie auch die normale Entwicklung der Retina verläuft auch die Pathogenese der RPM in zwei Phasen. Bei einer Frühgeburt kommt es plötzlich zu einer deutlich erhöhten Konzentration des Sauerstoffpartialdrucks im kindlichen Blut. In der ersten Phase führt das erhöhte Sauerstoffangebot zur Suppression von proangiogenen Faktoren, wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und somit zur vorübergehenden Blockade der Gefäßentwicklung an der Netzhaut. In der zweiten Phase der Entstehung der RPM aber, welche um die 32.-34. SSW stattfindet, beginnt die bislang unterbliebene Vaskularisation wieder und erzeugt hierdurch eine lokale relative Hypoxie mit Ausschüttung von Hypoxie-induzierbarem Faktor (HIF-1). Hierdurch kommt es in dieser zweiten Phase zur überschießenden Ausschüttung von VEGF und weiteren proangiogenen Faktoren mit ungerichteter Vaskularisation der Netzhaut. Stellenweise erstrecken sich diese Gefäße auch in den Glaskörper hinein, führen zu Traktion und im schlimmsten Fall zur Netzhautablösung, was in der Folge zur partiellen oder auch kompletten Erblindung führen kann (65, 91). Aufgrund der weitreichenden Folgen dieser Komplikation hat sich ein entsprechendes Screening zur Früherkennung der RPM etabliert. Vor allem Frühgeborene unter 32+0 SSW, nach neuester Leitlinie unter 31+0 SSW, erhalten regelmäßig augenärztliche Untersuchungen. Auch Frühgeborene zwischen 31+0 und 37+0 SSW erhalten dieses RPM- Screening, wenn postnatal mehr als 5 Tage eine Sauerstoffsupplementation notwendig war oder relevante Be-

gleiterkrankungen wie z.B. eine schwere NEC, BPD, Sepsis oder transfusionspflichtige Anämie vorliegen. Die erste Untersuchung sollte zwischen Lebenstag 36 und 42 stattfinden (6. postnatale Woche), sofern dieser Zeitpunkt nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31+0 SSW liegt. Weitere Untersuchungen finden regelhaft in zweiwöchentlichem Abstand statt, das Intervall kann ggf. je nach Schwere oder Dynamik der RPM auch verkürzt werden. Ist die Netzhaut vollständig vaskularisiert, kann das RPM-Screening beendet werden (68, 91).

Die Retinopathia praematurorum wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Die in Stadium I vorliegende Demarkationslinie entsteht durch abnorme Verzweigung der Gefäße, verstärkt sich dies noch und erhebt sich über die Ebene der Netzhaut liegt eine Leiste und somit Stadium II vor. In Stadium III erstreckt sich diese fibrovaskuläre Neovaskularisation bis in den Glaskörper. Das Stadium IV kennzeichnet eine partielle, das Stadium V eine vollständige Netzhautablösung (116).

Tabelle 10. Stadieneinteilung der Retinopathia praematurorum gemäß Internationaler Klassifikation (ICROP) (91, 116)

Stadium	Definition
I	Demarkationslinie
II	Prominente Leiste
III	Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen
IVa	Partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung
IVb	Partielle Netzhautablösung mit Makulabeteiligung
V	Vollständige Netzhautablösung

Die meisten Fälle der RPM sind nicht behandlungsbedürftig und es kommt ohne weiteres Zutun zur Remission (110). Eine Indikation zur Therapie wird je nach Schwere und Lokalisation gestellt (68). Die gängigen Therapieoptionen stellen dabei die retinale Laserkoagulation oder intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab dar (91). Bei rechtzeitigem Einsatz können mittels dieser Therapien auch sehr zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden, wobei die neuere Option der Anti-VEGF-Therapie etwas überlegen scheint (137).

2.3.3.4 Nekrotisierende Enterokolitis

Eine weitere Komplikation beim unreifen Frühgeborenen stellt die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) dar. Ihre Genese ist multifaktoriell, Faktoren wie intestinale Unreife, genetische Disposition, Dysbalance des Mikrobioms, Ischämie und eine sehr reaktive intestinale Schleimhaut spielen eine Rolle (61, 100, 102). Klinisch manifestiert sich die Nekrotisierende

Enterokolitis typischerweise durch eine Verschlechterung der Nahrungsverträglichkeit z.B. durch Erbrechen, geblähtes Abdomen und vor allem blutigen Stuhlgang im Alter von etwa 8-10 Tagen. In der bildgebenden Diagnostik zeigen sich sonographisch Luftblasen im Pfortadersystem und gelegentlich kann intramurale Luft in den Darmwänden nachgewiesen werden (38, 43). Das Korrelat im Röntgenbild zeigt eine Pneumatosis intestinalis und/oder Luft im portalvenösen System. Freie Luft ist ein Zeichen einer bereits weit fortgeschrittenen NEC mit Perforation. Die laborchemische Analyse zeigt bei manifester NEC auch steigende Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Procalcitonin) auf (115). Das Krankheitsbild entwickelt sich rasch und es kann zu einer Peritonitis mit fulminanter Sepsis kommen (100). Klassischerweise wird die NEC nach Bell in drei Stadien unterteilt; diese Definition wurde über die Jahre noch etwas verfeinert. Das Stadium I gilt als Verdachtsfall, das Stadium II als manifeste NEC und das Stadium III als fortgeschrittene NEC (14).

Tabelle 11. Stadieneinteilung der NEC modifiziert nach Bell (14, 61, 148)

Stadium	Systemische Zeichen	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
Ia	Temperaturinstabilität, Apnoen, Bradykardien, Lethargie	Magenreste, Erbrechen, <u>ok-</u> <u>kulte rektale Blutungen</u> , ge- ringgradige abdominelle Dis- tension	normal oder geringe Di- latation, geringgradiger Ileus
Ib	wie Ia	<u>blutige Stühle</u>	wie Ia
Ila	wie Ia	+ fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominelle Schmerzen	+ <u>Pneumatosis intestina-</u> <u>lis</u> , mäßig- bis hochgra- diger Ileus mit dilatier- ten, stehenden Darm- schlingen
Ilb	Ia + milde, metabolische <u>Azidose</u> , mäßige Throm- bozytopenie	+ evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resis- tenz im rechten Unterbauch	Ila+ portalvenöses Gas , evtl. Aszites
IIla	IIb + metabolische u. re- spiratorische Azidose, Neutropenie, <u>Sepsis</u> mit Hypotension, Schock, Bradykardie, DIC		IIb + definitiv Aszites
IIlb	wie IIIa	wie IIIa	IIb+ Pneumoperitoneum

Die Therapie der NEC erfolgt durch Nahrungskarenz und Anlage einer großlumigen Magenablaufsonde zur Entlastung des intestinalen Systems, intravenöser Antibiotikagabe in der Regel über 10 Tage und parallel parenteraler Ernährung. Bei Kindern mit Darmperforation oder schneller klinischer Verschlechterung mit Schock kann auch ein chirurgischer Eingriff notwendig werden. Meist wird hier eine explorative Laparotomie mit, falls notwendig, Resektion des erkrankten Darmanteils und Anlage eines Stomas durchgeführt (100).

Aufgrund des teils sehr fulminanten Verlaufs der NEC kommt insbesondere auch der Prävention der Erkrankung und nicht nur der Therapie nach Auftreten eine große Bedeutung zu. In der Prävention der NEC kommt der reinen Muttermilchernährung bzw. Ernährung mit gespendeter Frauenmilch eine entscheidende Rolle zu (95, 133). Zusätzlich finden Probiotika

breiten Einsatz, denn sie können das Anhaften von pathogenen Darmbakterien verhindern und die Schleimhautbarriere stärken (55, 119). Pränatal hat sich die mütterliche Betamethason-Prophylaxe, welche eigentlich zur Prävention des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen genutzt wird, auch in diesem Zusammenhang als positiver Einflussfaktor erwiesen (94).

2.3.3.5 Persistierender Ductus arteriosus

Der Ductus arteriosus stellt im intrauterinen Kreislauf die Verbindung zwischen Aorta ascendens und Truncus pulmonalis dar. Normalerweise verschließt sich diese Verbindung nach der Geburt spontan durch Kontraktion von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand aufgrund der Abnahme gefäßdilatierender Prostaglandine durch deren Verstoffwechslung in der nun belüfteten Lunge und des pO_2 -Anstiegs (17, 60).

Bei Termingeborenen verschließt sich der Ductus arteriosus in den meisten Fällen nach 72 Stunden (51). Bei Frühgeborenen bleibt dieser oft länger bestehen, nach 4 Tagen lässt sich noch bei 10% der Kinder über der 30. SSW Fluss über diesen Shunt nachweisen. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 25 bis 28 SSW bzw. unter der 24. SSW ist dies mit 80 bzw. 90% bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle (29). Trotzdem kommt es bei der Gesamtheit der Frühgeborenen meist zu einem spontanen Verschluss des Ductus arteriosus (41). In einigen Fällen bleibt die Verbindung jedoch bestehen, was nach Umkehrung der Druckverhältnisse nach Geburt durch einen Links-Rechts-Shunt zu einer Minderdurchblutung im Systemkreislauf führt. Die reduzierte Durchblutung in den entsprechenden Organen kann das Risiko für eine intraventrikuläre Blutung oder eine nekrotisierende Enterokolitis bei bestehender Minderperfusion des Darmes erhöhen (37, 46). Im Lungenkreislauf führt ein offener Ductus arteriosus, insbesondere durch den in den ersten Tagen nach der Geburt abfallenden Gefäßwiderstand, zu einer vermehrten Durchblutung. Ein anhaltender Links-Rechts-Shunt führt zur Ansammlung interstitieller Flüssigkeit im Lungengewebe, beeinträchtigt dadurch die Lungenmechanik und führt in der Folge zu einer Verlängerung der maschinellen Beatmung. All dies kann weitere Komplikationen nach sich ziehen und als Langzeitfolge z.B. die Entstehung einer BPD begünstigen. Durch einen frühzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus kann auch die Inzidenz von Lungenblutungen verhindert werden (30).

Als Diagnosekriterien für einen hämodynamisch relevanten Persistierenden Ductus arteriosus (PDA) dienen klinische Untersuchung, laborchemische Marker sowie insbesondere die farbkodierte Dopplersonographie. In der klinischen Untersuchung findet sich bei diesen Frühgeborenen ein entsprechendes systolisches Herzgeräusch und laborchemisch ein erhöhtes NT-pro-BNP als Vorstufe des natriuretischen Peptids und Marker von ventrikulärer Druck-

oder Volumenbelastung (26). Auch die Konzentration von Troponin T als Marker einer Myokardschädigung ist bei Frühgeborenen mit PDA zum Teil erhöht (42). Am besten lässt sich der Nachweis eines PDA echokardiographisch erbringen und seine Abmessungen sowie Flussgeschwindigkeit- und Richtung des Blutes über den PDA bestimmen. Um die hämodynamische Relevanz eines PDA zu ermitteln werden zusammen mit klinischer Präsentation und laborchemischer Parameter nebst der Echokardiographie auch die abdominellen Gefäße mittels farbkodierter Dopplersonographie beurteilt. Eine reduzierte Durchblutung im Splanchnikusgebiet und der Nierenarterien kann in Zusammenschau mit anderen Parametern eine hämodynamische Relevanz bestätigen (132). Cerebral hingegen zeigt sich bei hämodynamisch relevantem PDA in der Doppleruntersuchung der Arteria cerebri anterior eine Abnahme der diastolischen Flussgeschwindigkeit und eine Zunahme der Pulsamplitude (112). Als therapeutische Intervention kommen bei ausbleibendem Spontanverschluss des Ductus arteriosus zwei Therapiemöglichkeiten infrage: ein medikamentöser oder ein chirurgischer Verschluss. In etwa 20% der Fälle ist dies bei Frühgeborenen notwendig, mit abnehmendem Gestationsalter steigt die Rate an therapeutischen Interventionen an. Bei Frühgeborenen unter der 28. SSW liegt diese dann bereits bei 44% (41). Primär wird bei hämodynamisch relevantem Ductus arteriosus eine pharmakologische Therapie versucht. Bei der Durchgängigkeit des PDA spielen Prostaglandine die entscheidende Rolle. Die Synthese dieser Prostaglandine wird durch nichtselektive Cyclooxygenase-Inhibitoren wie Ibuprofen oder Indometacin oder aber auch durch Paracetamol gehemmt. In vielen Situationen kann so erfolgreich eine chirurgische Intervention vermieden werden (92).

2.3.3.6 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Behandlung sehr unreifer Frühgeborenen ausgesprochen komplex ist und unter anderem deswegen auch von evidenzbasiertem Vorgehen und Therapiestandards profitiert. Viele große Multicenter-Studien haben daher bereits Patientenkollektive verschiedener Länder, auch innerhalb Europas untersucht, um entsprechende Ziele und effektive Interventionen in der prä- und postnatalen Versorgung zu ermitteln (39, 40, 90, 136, 156)

2.4 Fragestellung

Die bisherige Datenlage deutet darauf hin, dass es einen Anstieg der neonatalen Sterblichkeit und Komplikationen in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter geben könnte (35, 83, 125, 145)

Dieser Zusammenhang wurde bisher sehr selten für Frühgeborene anhand eines großen Kollektivs untersucht, die Datenlage hierzu ist bis dato uneinheitlich (47, 63, 147). Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss des fortgeschrittenen mütterlichen Alters auf das Outcome von sehr unreifen Frühgeborenen (VPT) zu untersuchen. Es sollen Faktoren identifiziert werden, die das Outcome im Vergleich zu Frühgeborenen von Müttern unter 35 Jahren beeinflussen und zu analysieren, ob diese signifikant sind. Das Wissen um diese Risikofaktoren kann konsekutiv dazu beitragen die prä- und postnatale Versorgung von Frühgeborenen entsprechend anzupassen, deren Morbidität und Mortalität zu reduzieren und das Outcome insgesamt zu verbessern (80, 124).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Das EPICE-Projekt

Die Arbeit beinhaltet eine Analyse des Datensatzes der „Effective Perinatal Intensive Care In Europe“ – kurz EPICE-Studie. In dieser multizentrischen, europaweiten Studie wurden Daten zu Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW erhoben. Ziel der Erhebung und Auswertung der Daten ist es, das Überleben und die langfristige Gesundheit von Frühgeborenen zu verbessern, indem wissenschaftliche Erkenntnisse in der perinatalen Betreuung umgesetzt werden. Dazu wurde der Einsatz von verschiedenen medizinischen Interventionen gemessen und die Faktoren, die mit deren Verwendung zusammenhängen analysiert, um aktuelle Informationen über deren Effektivität zu generieren (159).

Eingeschlossen wurden sowohl Lebend- als auch Totgeburten von 22+0 bis zur 31+6 Schwangerschaftswochen in den teilnehmenden Zentren in Europa. Hierzu gehörten die Region Flandern in Belgien, die östliche Region Dänemarks, Estland (gesamtes Land), die Regionen Burgund, Ile-de-France und Nord-Pas-de-Calais in Frankreich, Hessen und Saarland in Deutschland, die Regionen Emilia-Romagna, Lazio und Marche in Italien, die östlich-zentrale Region der Niederlande, die Region Wielkopolska in Polen, die Region Lissabon und Vale de Tejo sowie die nördliche Region Portugals, die Region Stockholm in Schweden und in Großbritannien die nördliche Region und die Regionen East Midlands, Yorkshire und Humber (Abb. 3) (159).



Abbildung 2. Regionen des EPICE-Projekts (159)

Die Regionen wurden im Hinblick auf geographische und organisatorische Vielfalt ausgewählt, zudem standen die Durchführbarkeit der Studie im Sinne einer passenden Infrastruktur zur Implementierung des Studienprotokolls sowie Überlegungen zur Stichprobengröße im Vordergrund (157). Nach Beendigung der Erhebung der perinatalen Daten folgte noch ein follow-up im Alter von korrigiert 2 Jahren sowie ein weiteres Projekt „Screening for Health in Infants born very Preterm“ (SHIPS) zum 5-Jahres-follow-up der Kinder. Außerdem ist eine erneute Elternbefragung im Alter der Kinder von 11 bis 12 Jahren geplant (159).

Das Projekt wurde durch das Siebte Rahmenprogramm der Europäischen Union gefördert (RP7/2007–2013, Nr. 259882).

3.2 Datenerhebung

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens und gemeinsamer Definitionen wurden in den geburtshilflichen und neonatologischen Stationen der Zentren Daten von Frühgeborenen von 22+0 bis 31+6 Schwangerschaftswochen sowie deren Müttern erhoben. Die Datenerhebung erstreckte sich über einen Zeitraum von 12 Monaten, in Frankreich über 6 Monate, beginnend zwischen März und Juli 2011. Die Daten wurden entsprechend des Fragebogens aus den medizinischen Unterlagen von Mutter und Kind entnommen. Innerhalb der EPICE-Regionen gab es 532 Entbindungskliniken und 270 neonatologische Stationen. Die Fragebögen wurden an neonatologische Stationen sowie deren zugehörige Entbindungsstationen mit mindestens 10 Aufnahmen von very-preterm-Neugeborenen (VPT) verschickt. Ein Großteil der Entbindungskliniken (91,8%) und annähernd alle neonatologischen Stationen (99,3%) beantworteten die zugesandten Fragebögen auch.

War eine Kontaktaufnahme mit den Eltern bezüglich der Studienteilnahme nicht möglich, so erhielten alle teilnehmenden Regionen, mit Ausnahme von Frankreich, die Genehmigung, die perinatalen Daten anonymisiert zu verwenden. Dies war insbesondere bei Totgeburten oder im Kreißaal verstorbenen Kindern der Fall (159).

3.3 Maternale, geburtshilfliche und neonatale Merkmale

In dem standardisierten Fragebogen wurden Daten zu verschiedenen maternalen bzw. geburtshilflichen sowie zu den neonatalen Merkmalen abgefragt.

Zunächst wurden die Basisdaten über Kind und Mutter erhoben (Teil A). Dann wurden Auffälligkeiten in der Schwangerschaft bzw. pränatalen Versorgung abgefragt (Teil B). Anschließend sollten die Informationen über die Geburt angegeben werden (Teil C). Diese Daten wurden sowohl für Lebend- als auch für Totgeburten erfasst (siehe Anhang).

Im Einzelnen wurden als maternale bzw. geburtshilfliche Merkmale folgende ermittelt: Alter der Mutter bei der Geburt, Geburtsland der Mutter (Inland oder Ausland), Morbidität der Mutter vor der Schwangerschaft (zusammengesetzte Messwerte für chronische Hypertonie, Diabetes mellitus, Thrombophilie, Asthma sowie kardiale, renale, endokrine, pulmonale, neurologische und psychische Störungen), Parität, Art der Schwangerschaft (Ein- oder Mehrlingschwangerschaft), hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (zusammengesetzte Messwerte von Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie, Eklampsie und Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, niedrige Thrombozytenzahl), antepartale Blutungen > 20. Schwangerschaftswoche, vorzeitiger Blasensprung > 12 Stunden vor der Entbindung (preterm premature rupture of membranes, PPRM), Infektion (sofern Indikation für die Geburt), Geburt auf Krankenhausniveau (Entbindungskliniken mit NICU der Stufe III bzw. wie lokal im Vergleich zu anderen Krankenhäusern definiert), Entbindung durch Kaiserschnitt (caesarean section, CS), spontaner Beginn der Frühgeburt, antenatale Kortikosteroidtherapie (ANC, wenn mindestens eine Dosis vor der Entbindung verabreicht wurde), unerwartete Geburt (definiert als Geburt zu Hause oder am Tag der Vorstellung der Mutter im Krankenhaus (ohne In-Utero-Transfer)).

Ausschließlich für die Lebendgeburten wurden des Weiteren noch Informationen über die Versorgung des Frühgeborenen gesammelt. Dazu gehörten die Kategorie respiratorische Unterstützung und in diesem Zusammenhang Angaben über die Bronchopulmonale Dysplasie. Außerdem wurde über Erkrankungen des Gehirns wie die intraventrikuläre Hämorrhagie und die periventrikuläre Leukomalazie Auskunft gegeben. Weiteres Datenmaterial wurde über Infektionen, die Frühgeborenen-Retinopathie, die Nekrotisierende Enterokolitis und den persistierenden Ductus arteriosus gesammelt. Außerdem wurden kongenitale Anomalien und diverse andere Morbiditäten sowie die Art der Ernährung abgefragt (Teil D). Zum Abschluss wurden noch Informationen über weitere Hospitalisationen (Teil E) und die endgültige Entlassung bzw. die Umstände des Todes (Teil F) erhoben (siehe Anhang).

Im Einzelnen wurden als neonatale Merkmale folgende ermittelt: Gestationsalter (GA, definiert als beste geburtshilfliche Beurteilung anhand von Informationen zu vorgeburtlichen Ultraschallmessungen und der letzten Menstruation), Säuglingsgeschlecht, Geburtsgewicht, zu kleines Kind für das Gestationsalter (small for gestational age, SGA) definiert als Geburtsgewicht ≤ 10 . Perzentile der intrauterinen Referenzen, die für die EPICE-Kohorte entwickelt wurden (142, 158), APGAR-Score < 4 nach 5 Minuten, Surfactant-Gabe, Notwendigkeit und Dauer der maschinellen Beatmung (mechanical ventilation, MV), mit NSAR oder chirurgisch behandelter offener Ductus arteriosus (PDA), bestätigte Sepsis mit frühem oder spätem Beginn (early- oder late-onset-sepsis) und das Land der Geburt.

3.4 Die EPICE-Kohorte

Die EPICE-Kohorte enthält Daten von Frühgeborenen von 22+0 bis 31+6 Schwangerschaftswochen und deren Müttern. Als Gestationsalter wurde hierbei die gynäkologische Einschätzung basierend auf Informationen über die letzte Menstruation und vorgeburtliche Ultraschalluntersuchungen herangezogen. Letztere waren in allen teilnehmenden Regionen in den routinemäßigen Schwangerschaftsuntersuchungen enthalten (159).

Die Geburten fanden zwischen April 2011 und Juni 2012 in 19 Regionen der 11 europäischen Ländern statt. 10 329 Neugeborene von 8 928 Müttern wurden eingeschlossen, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten mit eingerechnet. Insgesamt wurden im Zeitraum der Studie 743 641 Kinder geboren, wovon 1,3% Frühgeborene per definitionem „very preterm“ (VPT) waren. Alle Frühgeborenen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nach Hause oder in eine Langzeitpflege-Einrichtung beziehungsweise bis zum Tod nachverfolgt. Von den 7 900 Lebendgeburten (83,0%) konnten schlussendlich 6 792 Kinder (71,4%) aus der Klinik entlassen werden (159).

3.5 Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde aus der oben beschriebenen „Effective Perinatal Intensive in Europe“(EPICE)-Kohorte abgeleitet.

Als Ausschlusskriterien für die hiesige Studienpopulation wurden Schwangerschaftsabbrüche, Totgeburten und Geburten, bei denen das mütterliche Alter unbekannt war oder das Alter der Mutter unter 18 Jahren lag festgelegt. Um eine mögliche Verzerrung von Morbidität und Mortalität zu vermeiden, konzentrierten wir uns auf Frühgeborene ohne schwere angeborene Anlagestörungen und/oder Fehlbildungen. Frühgeborene mit letzteren Merkmalen wurden für die weitere Analyse ausgeschlossen.

Basierend auf dem Alter ihrer Mutter bei der Geburt wurden die Frühgeborenen in drei Gruppen eingeteilt. Die Referenzgruppe stellten hierbei Kinder der Mütter im Alter von 18-34 Jahren dar. Die Kinder von Müttern im fortgeschrittenen Alter wurden in eine Gruppe von 35-39 Jahren (advanced maternal age, AMA) sowie über 40 Jahren (very advanced maternal age, vAMA) eingeteilt.

Der primäre Endpunkt war die Mortalität der Frühgeborenen, definiert als Tod im Krankenhaus vor der Entlassung nach Hause oder in eine pädiatrische Langzeitpflege. Der sekundäre Endpunkt umfasste eine Kombination aus Mortalität und/oder einer schwerwiegenden neonatalen Komplikation. Letztere sind zum einen die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), welche durch Sauerstoffbedarf $> 21\%$ oder die Abhängigkeit von einer Atemunterstützung (maschinelle Beatmung oder nicht-invasive Beatmung) im Alter von 36+0 Schwangerschaftswochen definiert wurde. Wenn ein Kind vor Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche aus der Klinik entlassen wurde und zu diesem Zeitpunkt Sauerstoffsupplementation oder eine Atemunterstützung benötigt hat, dann wurde dies ebenfalls als Bronchopulmonale Dysplasie eingestuft. Des Weiteren zählen hierzu cerebrale Komplikationen wie die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) Grad III oder höhergradig sowie die zystische periventrikuläre Leukomalazie und die schwere Retinopathia praematurorum (ROP) im Stadium III oder mehr bzw. sobald sie eine Kryo- oder Lasertherapie erforderte. Die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) zählt ebenso zu diesen schwerwiegenden Erkrankungen von Frühgeborenen und wurde hier als Komplikation eingestuft, wenn die NEC so ausgeprägt war, dass eine chirurgische Intervention oder einer Peritonealdrainage notwendig wurde. Darüber hinaus wurden diese vier wichtigsten Erkrankungen der Neonatalperiode separat als individuelle Endpunkte bei den überlebenden Kindern analysiert.

3.6 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit entsprechender Spanne dargestellt. Für kategoriale Parameter wurden Anzahl und Prozentsatz angegeben. Die perinatalen Merkmale sowie das neonatale Outcome wurden zwischen den drei mütterlichen Altersgruppen verglichen. Für kontinuierliche Variablen fand der Varianzanalysestest (ANOVA) Verwendung, für die kategorialen Variablen der Pearson Chi-Quadrat-Test. Zur Schätzung der Odds Ratio wurden multivariate logistische Regressionsmodelle genutzt. Hierbei wurden die Regressionsmodelle, basierend auf der Literatur und auf statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen aus der univariaten Analyse, auf Störfaktoren angepasst. Zunächst wurde der rohe Effekt des mütterlichen Alters auf das neonatale Outcome geschätzt (Basismodell), gefolgt von Anpassungen für ausgewählte Variab-

len. In Modell 1 wurden zusätzlich nicht-modifizierbare mütterliche Kovariaten sowie Kovariaten der Schwangerschaft eingeschlossen. Diese waren im Einzelnen die mütterliche Morbidität, Multiparität, Mehrlingsschwangerschaft, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, vorzeitiger Blasensprung (PPROM), small for gestational age (SGA), Geschlecht des Frühgeborenen und Gestationsalter unter 28 Schwangerschaftswochen. In Modell 2 wurden dann Variablen hinzugefügt, die durch Variationen in der pränatalen Betreuung beeinflusst werden. Hier im Einzelnen antenatale Kortikosteroidtherapie (ANC), Geburt in einem Perinatalzentrum (NICU Stufe III oder lokal vergleichbar), unerwartete Geburt, spontaner Geburtsbeginn und Kaiserschnitt. Schließlich wurde im Modell 3 bei allen Frühgeborenen, die auf die neonatologische Intensivstation (NICU) übernommen wurden die Analyse zusätzlich um neonatale Faktoren ergänzt. Dabei handelt es sich um Faktoren wie Transport des Neugeborenen innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt (inborn) und die Verwendung maschineller Beatmung. Die Ergebnisse werden als adjustierte Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) für die drei Altersgruppen der Mütter angegeben, wobei als Referenz die Gruppe im Alter von 18-34 Jahren gilt. Ein $p < 0,05$ wurde ohne mehrfache Vergleichsanpassungen als statistisch signifikant angesehen.

Alle Analysen wurden mit IBM® SPSS® Statistics 20 durchgeführt.

3.7 Ethik

Für alle Studienregionen wurde vor der Datenerhebung eine ethische Zulassung gemäß den nationalen Gesetzen durch die regionalen Ethikausschüsse erteilt. Die Studie wurde vom französischen Beratungsausschuss für die Verwendung von Gesundheitsdaten in der medizinischen Forschung (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé, CCTIRS) und der französischen Nationalen Kommission für Datenschutz und Freiheiten (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL) genehmigt.

4 ERGEBNISSE

Die Studienstichprobe umfasste 7607 lebend geborene Frühgeborene von 6380 Müttern (Abb. 2). In der Referenzgruppe von 18-34 Jahren lag das mittlere Alter der Mutter bei $27,7 \pm 4,3$ Jahren, die Gruppe enthielt 4698 (73,6%) der oben genannten Kinder. In der Gruppe der AMA-Mütter lag das mittlere Alter bei $36,7 \pm 1,4$ Jahren und sie beinhaltete 1290 (20,2%) Kinder. Zuletzt in der Gruppe der vAMA-Mütter ließ sich ein mittleres Alter von $41,9 \pm 2,4$ Jahren feststellen, die Gruppe umfasst 392 (6,1%) Neugeborene.

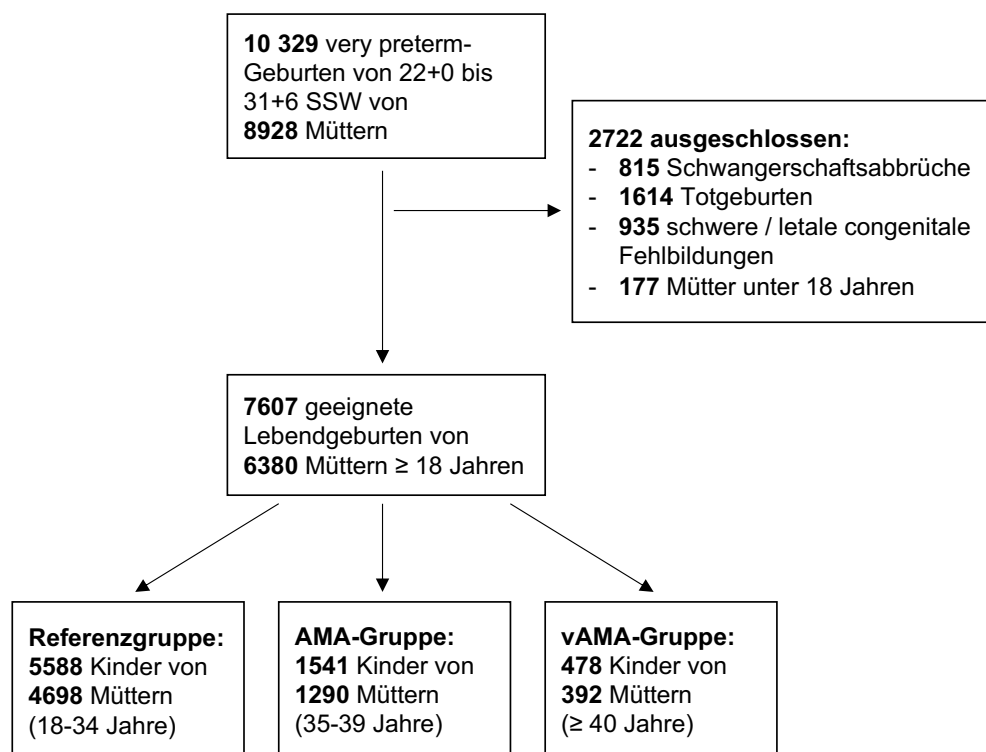


Abbildung 3. Studienpopulation

4.1 Maternale Merkmale und präpartale Versorgung

Untersucht wurden die Merkmale von 6380 Müttern und Schwangerschaften, unterteilt anhand des mütterlichen Alters.

Sowohl AMA- als auch vAMA Müttern waren im Vergleich zur Referenzgruppe häufiger Multipara. Die Rate an Mehrgebärenden lag bei den jüngeren Müttern bei 40,8%, bei den AMA- und vAMA-Müttern deutlich höher mit 57,9% bzw. 58,4% ($P < 0,001$). Außerdem waren bei

diesen älteren Müttern häufiger medizinische Probleme in der Vorgeschichte bekannt. Darunter werden in diesem Zusammenhang chronischer Hypertonus, Diabetes mellitus, Thrombophilie, Asthma sowie kardiale, renale, endokrine, pulmonale, neurologische und mentale Erkrankungen zusammengefasst. In der Referenzgruppe hatten 6,1% der Mütter bereits vor der Schwangerschaft medizinische Probleme, bei den AMA-Müttern wurde dies bereits bei 9,8% und in der vAMA-Gruppe sogar bei 10,2% der Frauen festgestellt ($P < 0,001$).

Währenddessen differierte die Rate an im Inland geborenen Müttern sowie die Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften nicht zwischen den Gruppen.

Im Rahmen der Schwangerschaft traten bei den AMA- und vAMA-Müttern vermehrt hypertensive Erkrankungen auf. Der Anteil lag hier bei 21,2% bzw. 25,6%, in der Referenzgruppe bei 18,2% ($P < 0,001$). Bei weiteren Schwangerschaftskomplikationen wie vaginalen Blutungen, ein vorzeitiger Blasensprung (PPROM) oder auch Infektionen als Indikation für die Geburt ließ sich kein Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter feststellen.

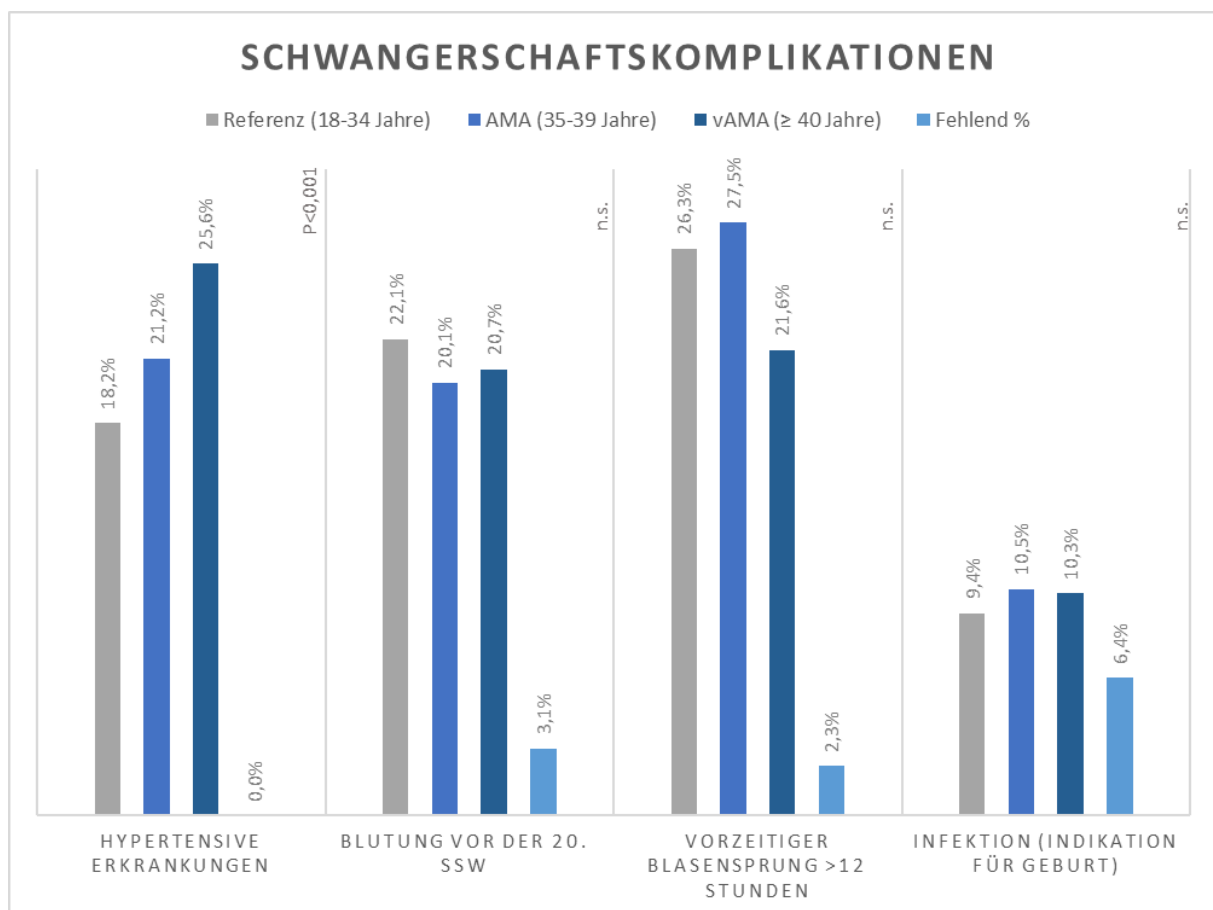


Abbildung 4 Schwangerschaftskomplikationen nach Alter (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)

Die Geburt selbst betreffend und im Bereich des pränatalen Managements zeigten sich allerdings wiederum erhebliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Bei den Frauen in fortgeschrittenem Alter war die Wahrscheinlichkeit eines spontanen Einsetzens einer Frühgeburt oder einer unerwarteten Entbindung noch am Tag der Vorstellung im Krankenhaus signifikant geringer als in der jüngeren Referenzgruppe. Bei den jüngeren Frauen begann die Geburt zu 58,2% spontan, bei den AMA-Frauen nur noch zu 50,2% und bei den vAMA-Frauen lediglich zu 44,0% ($P < 0,001$). Eine unerwartete Entbindung hatten 24,7% der Referenzgruppe, 21,8% der AMA- und 19,9% der vAMA-Mütter ($P < 0,022$).

Die Rate an Kaiserschnittentbindungen war in der Gruppe der AMA und vAMA signifikant höher im Vergleich zur Referenzgruppe. In einer spezialisierten Klinik mit neonatologischer Station der Stufe III entbanden 81,3% (AMA) und 82,1% (vAMA) der älteren Frauen respektive in der Vergleichsgruppe der jüngeren Frauen 76,7% ($P < 0,001$). Bei Letzteren lag die Kaiserschnitttrate bei 61,5% im Vergleich zu 72,0% und 76,8% bei AMA- und vAMA-Müttern ($P < 0,001$).

Die AMA- und vAMA-Frauen erhielten signifikant häufiger eine Lungenreifeinduktion mittels vorgeburtlicher Kortikosteroidtherapie im Vergleich zu den jüngeren Müttern. Mindestens eine Gabe an Kortikosteroiden erhielten 87,4% bzw. 90,0% der älteren Mütter, in der jüngeren Gruppe wurden diese nur bei 85,9% gegeben ($P < 0,041$).

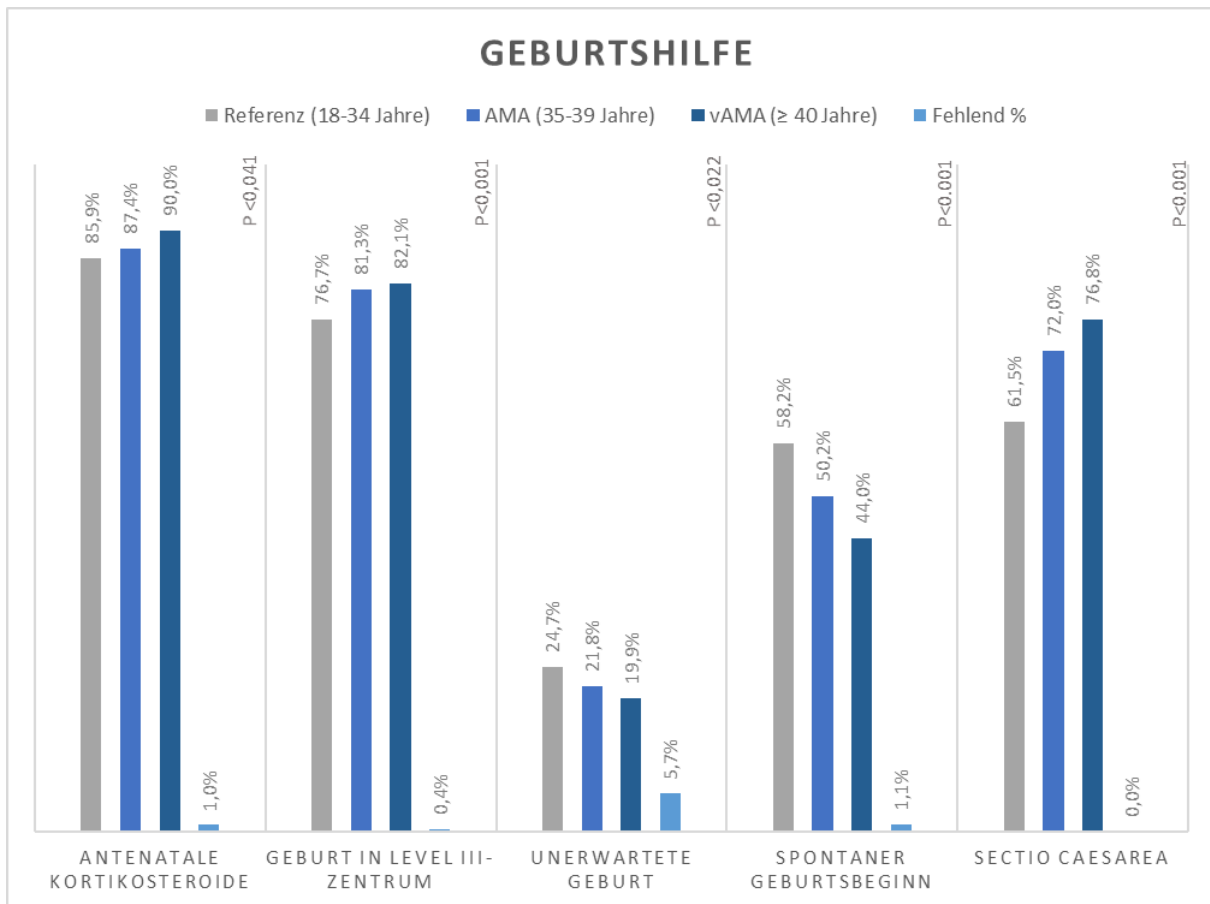


Abbildung 5 Geburtshilfliche Merkmale nach Alter (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug $28,8 \pm 2,4$ Wochen und unterschied sich nicht zwischen den Altersgruppen der Mütter (siehe Anhang, Table 1).

4.2 Neonatale Merkmale und postnatale Versorgung

Insgesamt wurden 7607 Kinder lebend ohne schwere angeborene Fehlbildung von Müttern über 18 Jahren geboren.

Das mütterliche Alter hatte auf die kindlichen Merkmale wie Geschlecht des Säuglings, den mittleren Nabelschnur-pH-Wert und einen APGAR-Score bei 5 Minuten von unter 4 Punkten, keinen Einfluss.

Allerdings war der Anteil an Frühgeborenen, die für ihr Gestationsalter zur klein waren (SGA) in der Gruppe der vAMA-Mütter mit 37,9% im Vergleich zu AMA-Müttern (32,9%) und der Referenzgruppe (31,2%) signifikant am höchsten ($P < 0,007$). Auf das Vorliegen eines extrem niedrigen Geburtsgewichts $< 1000g$ hatte das mütterliche Alter keinen Einfluss. Auch das

mittlere Geburtsgewicht ergab keinen signifikanten Unterschied und lag jeweils um die 1200g.

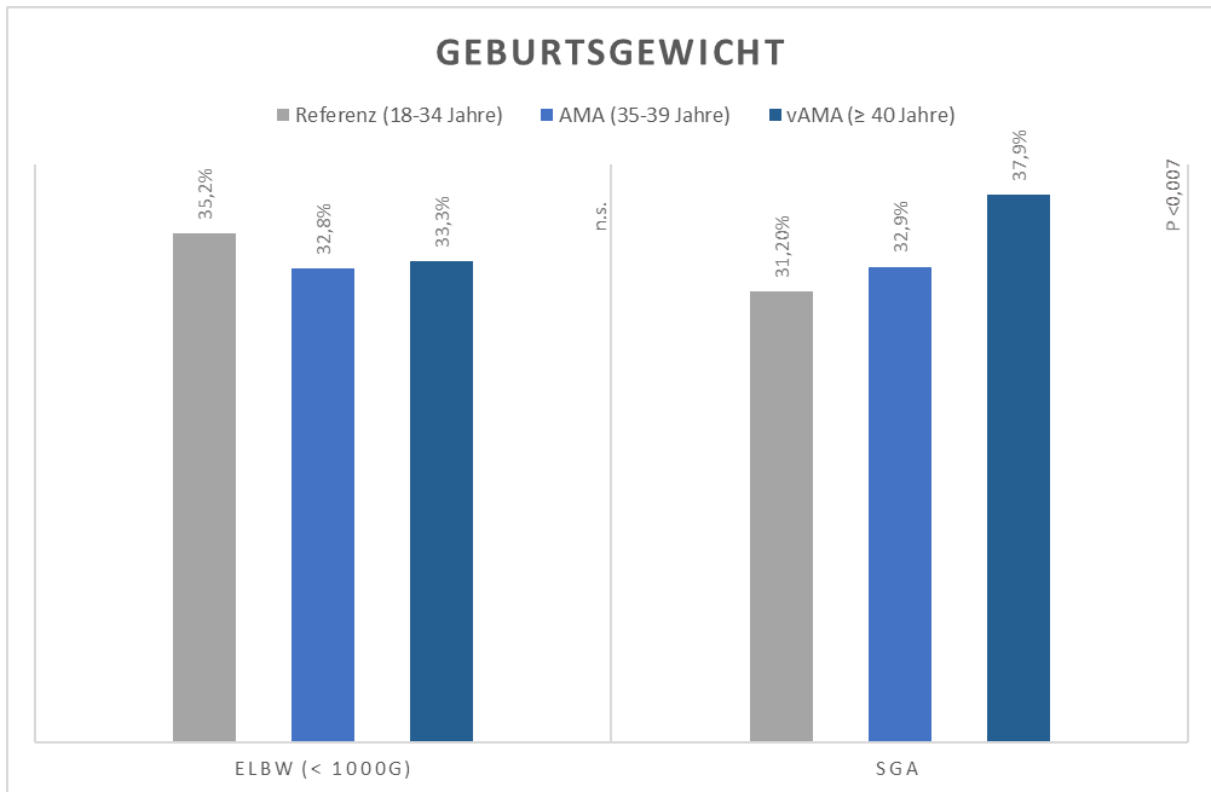


Abbildung 6 Extremely low birthweight / Small for gestational age (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)

Ebenfalls wurden die Kinder der Mütter in fortgeschrittenem Alter häufiger in der Klinik weiter neonatologisch weiterbetreut, in der sie auch geboren wurden. Dies war bei 88,4% der Referenzgruppe der Fall, in der AMA-Gruppe bei 90,4% und in der vAMA-Gruppe bei 91,6% der Fall (P<0,02).

Das mittlere Gestationsalter war bei den Kindern von älteren Müttern signifikant höher, es lag hier bei 29,0 ± 2,3 (AMA) bzw. 29,1 ± 2,4 Wochen (vAMA) im Gegensatz 28,8 ± 2,4 Wochen bei Kindern jüngerer Mütter (P<0,007). Bei der Betrachtung der Frühgeborenen nach zuvor festgelegten Gestationsalter-Gruppen (22 bis 23, 24 bis 27 und 28 bis 31 SSW) zeigte sich, dass ein signifikant höherer Anteil von Säuglingen mit vAMA und AMA-Mutter mit einem Gestationsalter von 28-31 Wochen geboren (67,1% vs. 70,1% vs. 71,5%) wurde (P<0,02). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gestationsalter-Gruppen zeigten sich nicht. Innerhalb der Gestationsalter-Gruppen konnte kein Zusammenhang zwischen dem mittleren Gestationsalter und dem mütterlichen Alter gezogen werden.

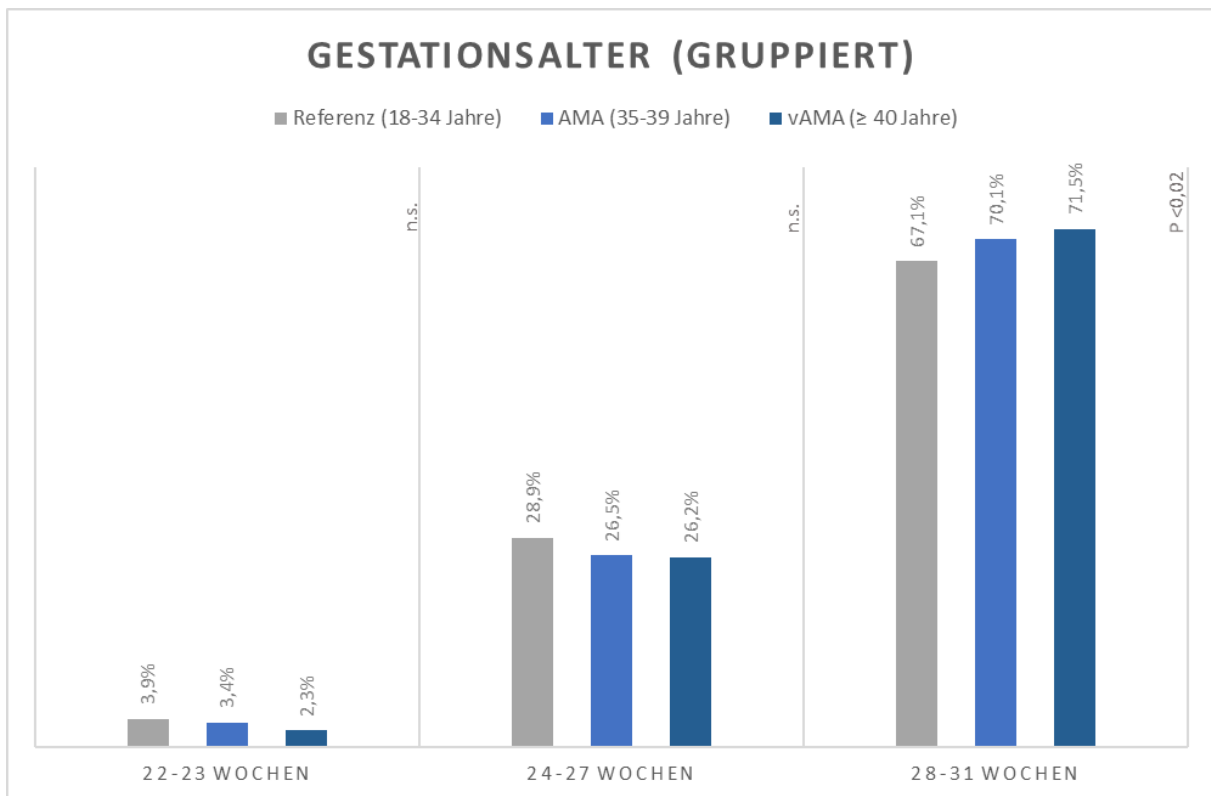


Abbildung 7 Gestationsalter in Gruppen (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)

In Summe verstarben 232 von 7607 (3,0%) Neugeborenen noch im Kreißsaal. Die Todesrate im Kreißsaal war für Kinder von AMA-Müttern im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit 2,2% am geringsten (P<0,022). Die Hälfte der Todesfälle im Kreißsaal lag darin begründet, dass eine postnatale Reanimation durch die Eltern nicht gewünscht wurde. Die Entscheidung für einen Verzicht auf Reanimationsmaßnahmen wurde häufiger in der jüngeren Gruppe getroffen (52,6%) und ging in den Gruppen der älteren Mütter auf 52,0% bei AMA und 50,0% bei vAMA zurück (P<0,043). Nach Stratifizierung für Gestationsalter-Gruppen konnte aber sowohl für die Sterblichkeit im Kreißsaal als auch bezüglich der Entscheidung zum Verzicht auf Reanimationsmaßnahmen kein Zusammenhang mehr mit dem Alter der Mutter festgestellt werden.

Letztendlich wurden 7375 Frühgeborene auf die neonatologische Intensivstation übernommen. Die Surfactant-Therapie dieser Kinder unterschied sich nicht. Allerdings benötigten die Kinder der vAMA-Gruppe signifikant weniger häufig eine maschinelle Beatmung als die Kinder der anderen beiden Gruppen. Der Anteil der maschinell beatmeten Frühgeborenen lag in der vAMA-Gruppe lediglich bei 54,0% im Vergleich zu 57,9% in der AMA-Gruppe und sogar

59,9% in der Referenzgruppe ($P < 0,02$). Hinsichtlich der Beatmungsdauer konnte allerdings kein relevanter Unterschied festgestellt werden.

Auch bezüglich eines chirurgisch oder medikamentös behandlungsbedürftigen persistierenden Ductus arteriosus, einer postnatalen Steroidtherapie zur Behandlung einer Bronchopulmonalen Dysplasie und eines Auftretens einer Sepsis fand sich in den Gruppen keine signifikante Abweichung (siehe Anhang, Table 2).

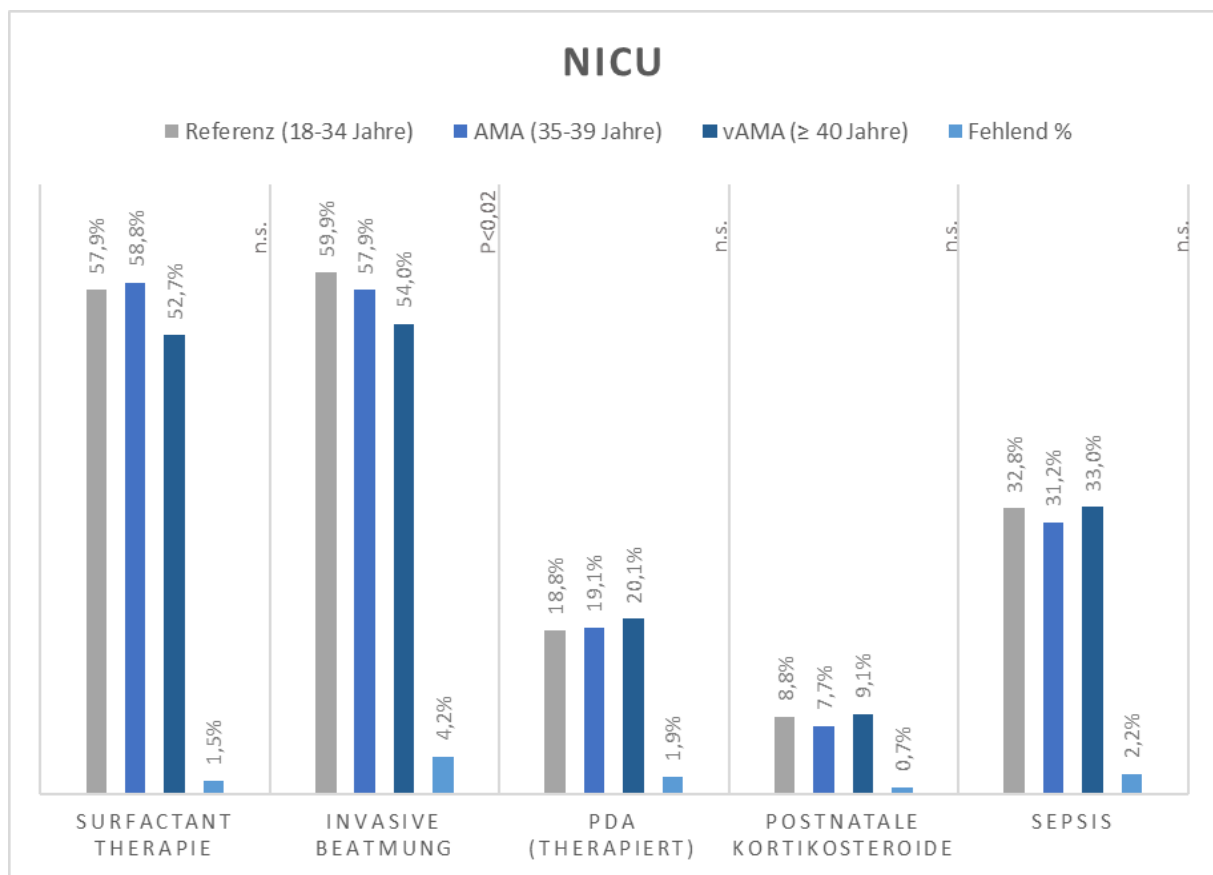


Abbildung 8 Therapie auf der neonatologischen Intensivstation (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)

4.3 Neonatales Outcome

Die wichtigsten Komplikationen in der Neonatalphase von Frühgeborenen wurden nochmal einzeln mittels multivariater logistischer Regression analysiert. Im Basismodell ohne weitere Anpassungen ließ sich kein Effekt des mütterlichen Alters auf Mortalität im Krankenhaus und auf das kombinierte Ergebnis von Tod und/oder schwerwiegender neonataler Komplikationen erkennen. Für die 6618 bis zum Entlasszeitpunkt überlebenden Kinder wurden die Morbiditäten zusätzlich separat betrachtet. Auch hier fand sich keine nennenswerte Abweichung.

Auch in den auf Störfaktoren angepassten Regressionsmodellen (siehe 3.6) blieben die unadjustierten Odds Ratios nach Adjustierung für mütterliche und schwangerschaftsbezogene (Modell 1), pränatale Betreuung (Modell 2) und neonatale Confounder (Modell 3) im Wesentlichen unverändert (siehe Anhang, Table 3).

5 DISKUSSION

Wie bereits in anderen großen Kohortenstudien erfolgt, teilten wir die Frauen anhand ihres Alters in drei Gruppen ein. Innerhalb unserer Kohorte hatte ein Viertel der Kinder eine Mutter in fortgeschrittenem Alter (AMA oder vAMA). Schwangerschaftsassozierte Morbiditäten und Komorbiditäten von AMA/vAMA waren vergleichbar mit ähnlichen Patientengruppen anderer großer Kohortenstudien (74).

Innerhalb der drei Gruppen konnte in Bezug auf die Schwangerschaftsdauer an sich kein Unterschied festgestellt werden, auch die Mehrlingsschwangerschaften waren gleichmäßig auf die Gruppen verteilt. Betrachtet man pränatale Infektionen, sofern sie schlussendlich die Indikation zur Entbindung darstellten, war auch hier die Inzidenz weitestgehend gleich. Die Neugeborenen von AMA-/vAMA-Müttern unterschieden sich im Vergleich zur Referenzgruppe der Neugeborenen, die von Müttern unter 35 Jahren geboren wurden nicht in Gestationsalter und Gewicht, ausgenommen der SGA-Frühgeborenen. Das zunehmende Alter der Mutter war jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen assoziiert.

Bezüglich der Geburt selbst stellte sich heraus, dass ältere Mütter signifikant häufiger per Kaiserschnitt entbanden, was zu einer engmaschigeren pränatalen Betreuung passen könnte und zu einer besser organisierten postnatalen Betreuung beitragen kann. Auch die Rate an antenataler Kortikosteroidtherapie war bei vAMA-Müttern signifikant höher. Selbst wenn diese Therapie erst kurz vor der Entbindung verabreicht wird, verbessert sie die Lungenfunktion des Neugeborenen und verringert den Bedarf an maschineller Beatmung (103). Darüber hinaus wurden die Kinder älterer Mütter häufiger in Perinatalzentren der höchsten Stufe geboren, die eine intensivere prä- und postnatale Betreuung gewährleisten können. Aktuelle Studien belegen den Vorteil der Entbindung von Hochrisiko-Frühgeborenen in einem bzw. den zeitnahen intrauterinen Transfer in ein Perinatalzentrum der höchsten Stufe (129, 149).

Als sicherlich wichtigsten Punkt ist zu betonen, dass die Kinder von AMA- und vAMA-Müttern im Vergleich zur Referenzgruppe keine erhöhte Mortalität aufwiesen.

Angesichts der aktuellen Literatur besteht für Mütter im fortgeschrittenen Alter sowie für deren Kinder ein erhöhtes Risiko für einen komplikationsreichen Verlauf. Mit der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass Frühgeborene von AMA und vAMA Frauen im Vergleich zu Frühgeborenen jüngerer Mütter ein gleichwertiges Outcome haben sofern sie mindestens in einem Zentrum der Versorgungsstufe III geboren werden. Das Risiko für Schwangerschafts-

assoziierte Komplikationen und peripartale Komplikationen bleibt jedoch bei Müttern mit fortgeschrittenem Alter erhöht. Daher ist es wichtig, die Risiken älterer Schwangerer wahrzunehmen und durch engmaschige Betreuung so gut wie möglich zu reduzieren. Das mütterliche Alter an sich stellt für das neonatale Outcome eher einen unsicheren Risikofaktor dar (74, 145, 154). Denn auf den Ausgang für das Frühgeborene haben noch viele weitere Umstände Einfluss. Unabhängig vom Alter gelten Adipositas, Gestationsdiabetes und andere mütterliche Komorbiditäten als Einflussfaktoren auf die Gesundheit von früh- aber auch reifgeborenen Neonaten. Auch kulturelle und sozioökonomische Faktoren haben einen wesentlichen Einfluss und machen sich in Bezug auf die Nutzung und Wahrnehmung von pränatalen Vorsorgeuntersuchungen bemerkbar (33, 49). Werden Vorsorgeuntersuchungen durch die Schwangere nicht ausreichend wahrgenommen, das gilt insbesondere für Hochrisiko-Schwangere, birgt dies ein erhöhtes Morbiditätsrisiko sowohl für Mutter als auch für das Kind. Oft entspricht die Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchung nicht dem Risikoniveau der Schwangerschaft (87, 153). Hierbei stellt ein fortgeschrittenes mütterliches Alter einen bekannten Risikofaktor für einen ungünstigen Schwangerschaftsverlauf und assoziierte Erkrankungen dar (79, 82).

Viele Studien haben den Einfluss des mütterlichen Alters auf das geburtshilfliche und perinatale Outcome bei AMA- und vAMA-Müttern untersucht (74, 82, 97, 150, 155), dennoch ist die Datenlage spärlich (22, 47) und teils widersprüchlich. Manche Studien berichten von einem besseren (76), andere von einem schlechteren Outcome für Frühgeborene (154). Aufgrund der sehr unterschiedlichen Studien und deren Ergebnisse müssen diese eher zurückhaltend interpretiert werden (83). Vorliegende Arbeit samt publizierter Daten (105) ist die erste Studie, die die Auswirkungen von AMA und vAMA auf das neonatale Outcome anhand einer größeren Kohorte in ganz Europa untersucht.

Als weiteres wichtiges Ziel dieser Arbeit gilt es, bestehende nationale Leitlinien neu zu bewerten und gegebenenfalls anzupassen. Perspektivisch können mit diesen Ergebnissen auch übereinstimmende Behandlungspläne für die perinatale Versorgung bei AMA- und vAMA-Müttern erstellt werden. Eine wichtige Rolle spielt hier auch die Regionalisierung dieser Versorgung, um den Zugang zu medizinischer Behandlung auf höchster Ebene zu sichern. Dabei kommt der Reduktion von sozioökonomischen Ungleichheiten eine ebenso große Bedeutung zu (16, 134, 135).

In der postnatalen Phase kann das mütterliche Alter weiterhin einen Einflussfaktor darstellen, beispielsweise wenn es um die Entscheidung für oder gegen Reanimationsmaßnahmen direkt postnatal geht. Die meisten sehr unreifen Frühgeborenen verstarben noch im Kreißsaal und in der Hälfte der Fälle lag dem die Entscheidung der Eltern gegen Reanimationsmaß-

nahmen zugrunde. Der Entschluss hierzu und auch im späteren Verlauf zur Therapiebegrenzung auf der neonatologischen Intensivstation ist komplex und sollte immer von allen beteiligten Parteien gemeinsam diskutiert werden, sodass die werdenden Eltern eine fundierte Entscheidung treffen können (78). Ein höheres mütterliches Alter ist hier, vor allem bei Frühgeborenen an der Grenze zur Lebensfähigkeit, eher mit einer vermehrten Inanspruchnahme von Interventionen vergesellschaftet (57). Sobald das Neugeborene aber auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen wurde unterschied sich sein Outcome nicht mehr von dem eines Kindes einer jüngeren Frau. Dies sollte bei der Beratung von AMA- und vAMA-Müttern, insbesondere im Hinblick auf eine erhöhte Frühgeburtsrate bei diesen Müttern, betont werden.

Insgesamt werfen die Ergebnisse dieser Studie auch einige interessante Fragen auf. Wie viel perinatales Management ist in Bezug auf die aktuelle Sterblichkeit von sehr unreifen Frühgeborenen bei älteren Müttern nötig? Und welche pränatalen Faktoren sind für das gute Outcome der frühgeborenen Kinder trotz des erhöhten Risikos der Mutter für Komplikationen verantwortlich?

5.1 Stärken und Schwächen der Arbeit

Zu den Stärken dieser Studie zählen sicherlich die große Stichprobengröße und das prospektive Design. Die untersuchte Population ist aufgrund ihrer Verteilung über 11 europäische Länder und der Einbeziehung aller Geburtskliniken, sei es ein Perinatalzentrum oder auch nicht, sehr heterogen. Somit wird einer Verallgemeinerung in Bezug auf viele Umstände erleichtert. Die Daten wurden lediglich aus der medizinischen Dokumentation der betreffenden Frauen entnommen und mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst.

Eine der Einschränkungen der Studie ist, dass einige wichtige mütterliche Faktoren nicht erhoben wurden. Hierzu zählen unter anderem der mütterliche Body-Mass-Index, Nikotinabusus, sozioökonomischer Status und Informationen zu Interventionen im Kreißaal. Bei der Adipositas ist beispielsweise bekannt, dass diese durchaus einen negativen Einfluss auf die Gesundheit des Kindes haben kann (146). Außerdem wurden keine langfristigen Folgen für die Frühgeborenen untersucht wie zum Beispiel deren neurologisches Outcome. Auf dieses haben nämlich Faktoren wie intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) und SGA sehr wohl einen Einfluss (56, 120). Wie unsere Daten zeigen sind SGA-geborene Kinder bei älteren Müttern keine Seltenheit und von daher müssen in der Beratung der Eltern langfristige neurologische Folgen für diese Kinder miteinbezogen werden.

5.2 Fazit

Die Verbesserung der Behandlung von sehr unreifen Frühgeborenen bleibt ein wichtiges klinisches und öffentliches Gesundheitsziel, sowohl für Gynäkologie und Geburtshilfe, als auch für die Neonatologie. Aufgrund der Fortschritte im Bereich der assistierten Reproduktion und der sozioökonomischen Veränderung in Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen wird die Kinderplanung auf ein immer höheres Alter verschoben. In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass in der wachsenden Anzahl an Schwangerschaften jenseits des 35. oder sogar des 40. Lebensjahres vermehrt Komplikationen auftreten.

Das wichtigste Ergebnis ist aber, dass entgegen der initialen Hypothese, das mütterliche Alter keinen Einfluss auf Komplikationen in der Neonatalperiode eines Frühgeborenen hat. Trotz entsprechender Risiken von AMA- und vAMA-Müttern in der Schwangerschaft selbst gleicht das kurzfristige neonatale Outcome dem der Frühgeborenen, die von Müttern unter 35 Jahren geboren wurden. Es besteht für diese Kinder weder ein erhöhtes Mortalitäts- noch ein erhöhtes Morbiditätsrisiko. Ältere Mütter haben ein signifikant höheres Risiko, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen zu erleiden sowie ein Frühgeborenes zu bekommen. Werden frühgeborene Kinder von AMA und vAMA Frauen in einer Klinik der Versorgungstufe III oder höher geboren, so unterscheidet sich deren Outcome nicht mehr von Frühgeborenen jüngerer Mütter. Es ist von großer Bedeutung, im Sinne eines „informed consent“ mit den Frauen bzw. Paaren ins Gespräch zu kommen, sodass sie sich über Folgen einer späten Mutterschaft im Klaren sind. Sollte es zu einer Frühgeburt kommen, dessen Wahrscheinlichkeit mit höherem maternalen Alter ansteigt, hat das Frühgeborene jedoch kein erhöhtes Risiko für typische Komplikationen der Neonatalperiode im Vergleich zur Referenzgruppe.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch ein angepasstes, modernes prä- und postnatales Therapieregime die Risiken für Mütter in fortgeschrittenem Alter sehr gut beherrschbar sind. Außerordentlich wichtig ist, dass die Mütter in entsprechenden Zentren behandelt werden, die eine optimale geburtshilfliche und neonatale Beratung und Behandlung bieten können. Nur dann ist es auch möglich, dass vergleichbare Ergebnisse für sehr unreife Frühgeborene sowohl von jüngeren als auch von älteren Müttern erreicht werden können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahluwalia J, Aloysius A, Booth P, Calvert S, Craig S, Emmerson A, Field D, Gill B, Beverley H, Hutchon B, Jones R, Khashu M, King C, Rubin S, Smith P, Thompson K, Watkins R, Wyllie J (2010) British association of perinatal medicine - Service standards for hospitals providing neonatal care
2. Ainsworth SB (2005) Pathophysiology of neonatal respiratory distress syndrome: Implications for early treatment strategies. *Treat Respir Med* 4:423–437
3. Althabe F, Bhutta Z, Blencowe H, Chandra-Mouli V, Chou D, Costello A, Cousens S, Davidge R, Johnson J de G, Dean S, Howson C, Iman A, Katz J, Keller M, Kinney M, Lackritz E, Lassi Z, Lawn J, Mason E, Menon R, Merialdi M, Moller A-B, Molyneaux E, Oestergaard M, Paul V, Requejo J, Say L, Segre J, Xylander S von, Technical (2012) Born too soon: the global action report on preterm birth
4. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA (2005) Vitamin A Supplementation for Extremely Low Birth Weight Infants: Outcome at 18 to 22 Months. *Pediatrics* 115:e249–e254
5. Ananth C V., Wilcox AJ (2001) Placental Abruption and Perinatal Mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 153:332–337
6. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, Dreyfus M, Guillois B, Burguet A, Sagot P, Sizon J, Beuchée A, Rouget F, Favreau A, Saliba E, Bednarek N, Morville P, Thiriez G, Marpeau L, Marret S, Kayem G, Durrmeyer X, Granier M, Baud O, Jarreau PH, Mitanchez D, Boileau P, Boulot P, Cambonie G, Daudé H, Bédu A, Mons F, Fresson J, Vieux R, Alberge C, Arnaud C, Vayssière C, Truffert P, Pierrat V, Subtil D, D'Ercole C, Gire C, Simeoni U, Bongain A, Sentilhes L, Rozé JC, Gondry J, Leke A, Deiber M, Claris O, Picaud JC, Ego A, Debillon T, Poulichet A, Coliné E, Favre A, Fléchelles O, Samperiz S, Ramful D, Branger B, Benhammou V, Foix-L'Hélias L, Marchand-Martin L, Kaminski M (2015) Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 169:230–238
7. Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins, pp 250–259
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022) *Betreuung von Neugeborenen in der Geburtsklinik*
9. Armstrong L, Stenson BJ (2007) Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F430
10. Attenberger U, Runge V, Schneider G, Morelli J, Fries P (2012) Periventriculäre Leukomalazie. In: *Essentials der klinischen MRT*. Thieme Verlag
11. Ballabh P (2010) Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 67:1–8
12. Baraldi E, Filippone M (2007) Chronic Lung Disease after Premature Birth. *New England Journal of Medicine* 357:1946–1955

13. Barfield WD, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Watterberg KL, Macones G, Jefferies AL, Mainous RO, Raju TNK, Wang KS, Couto J (2012) Levels of Neonatal Care. *Pediatrics* 130:587–597
14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978) Neonatal Necrotizing Enterocolitis Therapeutic Decisions Based upon Clinical Staging. *Ann Surg* 187
15. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL (1990) Delayed Childbearing and the Outcome of Pregnancy. *Stud Fam Plann* 21:241
16. Best KE, Seaton SE, Draper ES, Field DJ, Kurinczuk JJ, Manktelow BN, Smith LK (2019) Assessing the deprivation gap in stillbirths and neonatal deaths by cause of death: a national population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F624–F630
17. Bhattacharya M, Asselin P, Hardy P, Guerguerian AM, Shichi H, Hou X, Varma DR, Bouayad A, Fouron JC, Clyman RI, Chemtob S (1999) Developmental changes in prostaglandin E(2) receptor subtypes in porcine ductus arteriosus. Possible contribution in altered responsiveness to prostaglandin E(2). *Circulation* 100:1751–1756
18. Blackmon LR, Batton DG, Bell EF, Denson SE, Engle WA, Kanto WP, Martin GI, Stark A (2004) Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 114:1362–1364
19. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet* 379:2162–2172
20. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J (2013) Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 10:S2
21. Blomberg M, Birch Tyrberg R, Kjølhede P (2014) Impact of maternal age on obstetric and neonatal outcome with emphasis on primiparous adolescents and older women: a Swedish Medical Birth Register Study. *BMJ Open* 4:5840
22. Bouzaglou A, Aubenas I, Abbou H, Rouanet S, Carbonnel M, Pirtea P, Ayoubi JMB (2020) Pregnancy at 40 years Old and Above: Obstetrical, Fetal, and Neonatal Outcomes. Is Age an Independent Risk Factor for Those Complications? *Front Med (Lausanne)* 7:208
23. Brumbaugh JE, Hansen NI, Bell EF, Sridhar A, Carlo WA, Hintz SR, Vohr BR, Colaizy TT, Duncan AF, Wyckoff MH, Baack ML, Rysavy MA, Demauro SB, Stoll BJ, Das A, Higgins RD (2019) Outcomes of Extremely Preterm Infants with Birth Weight Less Than 400 g. *JAMA Pediatr* 173:434
24. Bundesausschuss G (2021) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V

25. Byrne B, Morrison JJ (2003) Preterm birth. *Clin Evid* 1700–1715
26. Byung MC, Kee HL, Baik LE, Kee HY, Young SH, Chang SS, Joo WL (2005) Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 115
27. Castillo M, Fordham LA (1993) MR of Neurologically Symptomatic Newborns after Vacuum Extraction Delivery. *American Journal of Neuroradiology*
28. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P (2009) High Prevalence of Type 2 and Pre-Diabetes in Adult Offspring of Women With Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94:2464–2470
29. Clyman RI, Couto J, Murphy GM (2012) Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 36:123–129
30. Clyman RI (2013) The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 37:102
31. Collins JJP, Tibboel D, de Kleer IM, Reiss IKM, Rottier RJ (2017) The future of bronchopulmonary dysplasia: Emerging pathophysiological concepts and potential new avenues of treatment. *Front Med (Lausanne)* 4:61
32. Coviello C, Remaschi G, Becciani S, Montano S, Corsini I, Mussa F, Basile M, Dani C (2020) Neonatal Cerebellar Hemorrhage and Facial Nerve Palsy: An Unusual Association. *Am J Perinatol Rep* 10:262–265
33. Creanga AA, Bateman BT, Kuklina E V., Callaghan WM (2014) Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity: a multistate analysis, 2008-2010. *Am J Obstet Gynecol* 210:435.e1-435.e8
34. Deeg KH, Staudt F, Rohden L V. (1999) Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in der Medizin* 20:165–170
35. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, De Backer G, Temmerman M (2007) Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 135:41–46
36. Van Dillen J, Zwart JJ, Schutte J, Bloemenkamp KW, Van Roosmalen J (2010) Severe acute maternal morbidity and mode of delivery in the Netherlands. *89:1460–1465*
37. Dollberg S, Lusky A, Reichman B (2005) Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:184–188
38. Dördelmann M, Rau GA, Bartels D, Linke M, Derichs N, Behrens C, Bohnhorst B (2009) Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94

39. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G, Misselwitz B, Breart G (2009) Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F158–F163
40. Draper ES, Manktelow BN, Cuttini M, Maier RF, Fenton AC, Reempts P Van, Bonamy A-K, Mazela J, Børch K, Koopman-Esseboom C, Varendi H, Barros H, Zeitlin JJ (2017) Variability in Very Preterm Stillbirth and In-Hospital Mortality Across Europe. *Pediatrics* 139
41. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, Fenton A, Hasselager AB, Van Heijst A, Gortner L, Milligan D, Van Reempts P, Boyle EM, Norman M (2017) Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology* 111:367–375
42. El-Khuffash AF, Molloy EJ (2008) Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr* 153
43. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Jae HK, Faingold R, Taylor G, Gerstle JT (2007) Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 27:285–305
44. EuroPeristat (2015) European Perinatal Health Report - Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. *European Perinatal Health Report*
45. EuroPeristat (2019) European Perinatal Health Report - Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe from 2015 to 2019. *European Perinatal Health Report*
46. Evans N, Kluckow M (1996) Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 75:F183
47. Eventov-Friedman S, Zisk-Rony RY, Nosko S, Bar-Oz B (2016) Maternal age and outcome of preterm infants at discharge from the neonatal intensive care unit. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 132:196–199
48. Fadl HE, Östlund IKM, Magnuson AFK, Hanson USB (2010) Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabetic Medicine* 27:436–441
49. Gadson A, Akpovi E, Mehta PK (2017) Exploring the social determinants of racial/ethnic disparities in prenatal care utilization and maternal outcome. *Semin Perinatol* 41:308–317
50. Gardella C, Taylor M, Benedetti T, Hitti J, Critchlow C (2001) The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 185:896–902

51. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A (1981) Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr* 98:443–448
52. Giedion A, Haefliger H, Dangel P Acute Pulmonary X-Ray Changes in Hyaline Membrane Disease Treated with Artificial Ventilation and Positive End-Expiratory Pressure (PEP)*
53. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ (2015) Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 120:1337–1351
54. Gortner L, Herting E (2017) Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) AWMF-Leitlinien-Register
55. Grave GD, Nelson SA, Walker WA, Moss RL, Dvorak B, Hamilton FA, Higgins R, Raju TNK (2007) New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res* 62:510–514
56. Guerby P, Bujold E (2020) Early Detection and Prevention of Intrauterine Growth Restriction and Its Consequences. *JAMA Pediatr* 174:749–750
57. Hajdu SA, Rossi RM, DeFranco EA (2020) Factors Associated With Maternal and Neonatal Interventions at the Threshold of Viability. *Obstetrics and gynecology* 135:1398–1408
58. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB (2008) Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ : British Medical Journal* 336:85
59. Herting E (2013) Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 161:417
60. Heymann MA, Rudolph AM (1975) Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev* 55:62–78
61. Höllwarth M (2013) Nekrotisierende Enterokolitis. In: *Kinderchirurgie*, 2. Auflage. Springer Berlin Heidelberg., pp 369–381
62. Hook EB (1981) Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstetrics and gynecology* 58:282–285
63. Hsieh TT ang, Liou J Der, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH (2010) Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 148:21–26
64. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y (2015) Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 52:16–25
65. Hughes S, Yang H, & TC-L-I ophthalmology, 2000 undefined Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. arvojournals.org

66. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT (1998) Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 29:710–717
67. Jain L, Dudell GG (2006) Respiratory Transition in Infants Delivered by Cesarean Section. *Semin Perinatol* 30:296–304
68. Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) [Guidelines for ophthalmological screening of premature infants in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd* 225:123–130
69. Jelin AC, Salmeen K, Gano D, Burd I, Thiet MP (2016) Perinatal neuroprotection update [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Res* 5
70. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH (1993) Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 168:508–513
71. Jobe AJ (1999) The New BPD: An Arrest of Lung Development. *Pediatric Research* 1999 46:6 46:641–641
72. Johnson JH, Figueroa R, Carry D, Elimian A, Maulik D (2004) Immediate maternal and neonatal effects of forceps and vacuum-assisted deliveries. *Obstetrics and gynecology* 103:513–518
73. Joshi S, Kotecha S (2007) Lung growth and development. *Early Hum Dev* 83:789–794
74. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C (2018) The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth* 18:1–7
75. Kair LR, Leonard DT, Anderson JM, Bronchopulmonary Dysplasia M (2012) Bronchopulmonary Dysplasia Educational Gap. doi: 10.1542/pir.33-6-255
76. Kanungo J, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee SK, Shah PS (2011) Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: A social paradox? *Obstetrics and Gynecology* 118:872–877
77. Kari MA, Eronen M, Virtanen M, Hallman M, Teramo K, Koivisto M, Ikonen RS (1994) Prenatal Dexamethasone Treatment in Conjunction with Rescue Therapy of Human Surfactant: A Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study. *Pediatrics* 93:730–736
78. Kieszun A, Matheisl D, Tippmann S, Inthorn J, Mahmoudpour SH, Paul NW, Mildemberger E (2020) Effect of Neonatal Outcome Estimates on Decision-Making Preferences of Mothers Facing Preterm Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 174:721–722
79. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E (2014) Associations of maternal age with maternity care use and birth outcomes in primiparous women: a comparison of results in 1991 and 2008 in Finland. *BJOG* 121:356–362
80. Kollée LAA, Cuttini M, Delmas D, Papiernik E, den Ouden AL, Agostino R, Boerch K, Bréart G, Chabernaude JL, Draper ES, Gortner L, Künzel W, Maier RF, Mazela J, Milligan D, Van Reempts P, Weber T, Martens E, Martens G, Bekaert A, Van Reempts P,

- Weber T, Peitersen B, Jarreau PH, Papiernik E, Künzel W, Maier R, Misselwitz B, Schmidt S, Di Lallo D, Paesano R, Kollée L, Visser G, Gerrits J, de Heus R, Breborowicz G, Gadzinowski J, Mazela J, Barros H, Campos I, Carrapato M, Field D, Konje J, Fenton A, Milligan D, Sturgiss S, Blondel B, Pilkington H, Zeitlin J, Petrou S, Papiernik E, Zeitlin J, Kollée L (2009) Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG* 116:1481–1491
81. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG (2015) Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 16:295–303
82. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network (2014) Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG* 121 Suppl 1:49–56
83. Leader J, Bajwa A, Lanes A, Hua X, Rennicks White R, Rybak N, Walker M (2018) The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 40:1208–1218
84. Li Y, Wang W, Zhang D (2019) Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 56:729–740
85. Li Y, Zhang C, Zhang D (2019) Cesarean section and the risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 300:503–517
86. Liese J, Forster J, Adams O, Mertens T, Brosi W, Ulmer R, Hager A, Eglin K, Grieb B, Herting E, Stock P (2018) Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. *AWMF* 1–57
87. Linard M, Blondel B, Estellat C, Deneux-Tharoux C, Luton D, Oury JF, Schmitz T, Mandelbrot L, Azria E, Bourgeois-Moine A, Ceccaldi P, Crenn-Hebert C, Ducarme G, Clerc C, Ravaut P, Sibiude J (2018) Association between inadequate antenatal care utilisation and severe perinatal and maternal morbidity: an analysis in the PreCARE cohort. *BJOG* 125:587–595
88. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE (2016) Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 388:3027–3035
89. Locatelli A, Pintucci A (2009) Vacuum-Assisted Vaginal Delivery. *Rev Obstet Gynecol* 2:5
90. Maier RF, Blondel B, Piedvache A, Misselwitz B, Petrou S, Van Reempts P, Franco F, Barros H, Gadzinowski J, Boerch K, Van Heijst A, Draper ES, Zeitlin J, Martens E, Martens G, Hasselager A, Huusom L, Pedersen P, Peitersen B, Pryds O, Weber T, Ancel PY, Bréart G, Chabernaude JL, Delmas D, Papiernik E, Gortner L, Künzel W, Schmidt S, Agostino R, Di Lallo D, Paesano R, Den Ouden L, De Heus R, Gerrits J, Hukkelhoven C, Hulscher M, Kollée CL, Koopman-Esseboom C, Visser G, Breborowicz G, Mazela J, Campos I, Carrapato M, Rodrigues T, Boyle E, Field D, Konje J,

- Manktelow BN, Fenton A, Milligan DWA, Sturgiss S, Bréart G, Bonet M (2018) Duration and time trends in hospital stay for very preterm infants differ across European regions. *Pediatric Critical Care Medicine* 19:1153–1161
91. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, Mitschdörfer B, Roll C, Stahl A (2020) Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen Autoren. AWMF
 92. Mashally S, Banihani R, Jasani B, Nield LE, Martins FF, Jain A, Weisz DE (2021) Is late treatment with acetaminophen safe and effective in avoiding surgical ligation among extremely preterm neonates with persistent patent ductus arteriosus? *Journal of Perinatology* 41:1
 93. Maslovich MM, Burke LM (2021) Intrauterine Fetal Demise. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 479–485
 94. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR (2020) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 12
 95. McGuire W, Anthony MY (2003) Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88
 96. Miakotina OL, Dekowski SA, Snyder JM (1998) Insulin inhibits surfactant protein A and B gene expression in the H441 cell line. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression* 1442:60–70
 97. Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Cámara-Jurado AM, Fernández-Valero MJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Galiano JM (2019) Newborn Health Indicators Associated with Maternal Age during First Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health* 16
 98. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ (2002) Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87
 99. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ (2002) Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87
 100. Neu J, Walker WA (2011) Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med* 364:255
 101. Ní Bhrolcháin M, Beaujouan É (2012) Fertility postponement is largely due to rising educational enrolment. *Popul Stud (NY)* 66:311
 102. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ (2016) Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:590
 103. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AKE, Howell EA, Jarreau PH, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, Van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, Van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J, Martens E, Martens G, Hasselager A, Ancel PY, Blondel B, Bonet M, Burguet A, Truffert P, Misselwitz B,

- Schmidt S, Gortner L, Baronciani D, Gargano G, Agostino R, DiLallo D, Franco F, Carnielli V, Croci I, Koopman-Esseboom C, Nijman J, Gadzinowski J, Graça LM, Do Céu Machado M, Rodrigues C, Rodrigues T, Boyle E, Manktelow BN, Fenton AC (2017) Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr* 171:678
104. Northway WH, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *New England Journal of Medicine* 276:357–368
105. Nourkami-Tutdibi N, Tutdibi E, Faas T, Wagenpfeil G, Draper ES, Johnson S, Cuttini M, Rafei R El, Seppänen AV, Mazela J, Maier RF, Nuytten A, Barros H, Rodrigues C, Zeitlin J, Zeitlin M (2021) Neonatal Morbidity and Mortality in Advanced Aged Mothers-Maternal Age Is Not an Independent Risk Factor for Infants Born Very Preterm. *Front Pediatr* 9
106. O’Brodivich HM, Mellins RB (1985) Bronchopulmonary dysplasia: Unresolved neonatal acute lung injury. *American Review of Respiratory Disease* 132:694–709
107. Odita JC, Hebi S (1996) CT and MRI characteristics of intracranial hemorrhage complicating breech and vacuum delivery. *Pediatr Radiol* 26:782–785
108. O’Shea TM, Washburn LK, Nixon PA, Goldstein DJ (2007) Follow-up of a randomized, placebo-controlled trial of dexamethasone to decrease the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: neurodevelopmental outcomes at 4 to 11 years of age. *Pediatrics* 120:594–602
109. Özek E, Kersin SG (2020) Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatr Ars* 55:215–221
110. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B, Elsas FJ, Botsford JM, Braune KW, Cassady G, Jones JA, Kimble JA, Kline L, Witherspoon D, Young M, Roth AM, Demorest BH, Erickson R, Gilbert WS, Chrousos GA, Friendly DS, Jaafar M, Keys MP, Kolsky MP, Mercer PA, O’Neill D, O’Neill JF, Parelhoff ES, Perraut E, Pilkerton AR, Plotsky D, Clarkson J, Lopez G, Miller MT, Bhat R, Cohen SB, Cronin C, Daily M, Gagliano DA, Gieser R, Haldi BA, McCulloch K, Mittelman D, Raju TN, Sheftel D, Skuran K, Sobel DB, Squires P, Vygantas C, Ellis FD, Archer S, Helveston EM, Julian K, Reed G, Schreiner R, Barr CC, Adamkin DN, Douglas CH, Whittington GK, Wilkerson S, Gordon RA, Bushaw C, DeVoe WM, Diamond JG, Gill WL, May DR, Reynolds JE, Storch TG, de Bustros S, Alford A, Graeber J, Repka MX, Trese MT, Baker JD, Hatem GF, Manatrey P, Medalis D, Ramsay RC, Gail Summers C, Cameron JD, Chisholm K, Heikenen R, Irlbeck DK, Janda AM, Kopietz LA, Kriedeman R, Lavoie JD, Maxwell M, Pier TR, Rodman WP, Witt P, Woody A, Torrisi P, Zak T, Cohen K, Dave RJ, Guillet E, Hakanson D, Hampton R, Merriam W, Metz HS, Pronobis E, Simon R, Vanderlinde RE, Wood NE, Zehl DN, Buckley E, Anderson MM, Valentine G, Wong S, Burke MJ, Johnson JC, Rogers GL, Bremer DL, Cordero L, Fellows RR, Hansen NB, McClead RE, Aaby AA, Banagale R, Benda GI, Binder ND, Brown WJ, Gilhooly JT, Goodman S, Huston RK, LaFrance SB, Lewallen PK, McDonald J V., Murphy DL, Reynolds JW, Robertson J, Tongue AC, Bowen FW, Delivoria-Papadopoulos M, Desai HJ, Diamond GR, Giannetta JM, Naidoff MA, Peckham GJ,

- Pleasure JR, Porat R, Quinn GE, Biglan AW, Brown DR, Doft BH, Eller AW, Lobes LA, Saunders RA, Christmann LM, Austin TL, Berkeley L, Ferguson JG, McWilliams WG, Miller KW, Pai S, Al Pakalnis V, Purohit DM, Feman SS, Cotton R, Elliott JH, Law AB, Steele SD, Spencer R, Berry PM, Fish GE, Fuller DG, Hutton WL, Lefer J, Manning JR, Sanborn GE, Snyder WB, Stager DR, van Heuven WAJ, Escobedo MB, Montez MG, Speights JW, Kivlin JD, Bracken S, Carver J, Dolcourt J, Hoffman RO, Teske M, Williams AT (1991) Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 98:1628–1640
111. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529–534
112. Perlman JM, Hill A, Volpe JJ (1981) The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr* 99:767–771
113. Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Paneth N (1999) Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. *Dev Med Child Neurol* 41:826–833
114. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Tan R, Kumar P, Benitz W, Eichenwald E, Cummings J, Baley J (2014) Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics* 133:156–163
115. Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS (2005) C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 116:1064–1069
116. Quinn GE (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123:991–999
117. Reicher L, Dabaja H, Ginsberg Y, Khatib N, Fouks Y, Attali E, Ross MG, Weiner Z, Beloosesky R (2022) Fetal Neuroprotective Mechanism of Maternal Magnesium Sulfate: Proteomic Analysis. *J Mol Neurosci* 72:626–632
118. Ritzinger P, Dudenhausen JW, Holzgreve W (2011) Späte Mutterschaft und deren Risiken. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 8:112–122
119. Robinson J (2014) Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 9:672–674
120. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A (2020) Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 174:772–781
121. Saigal S, Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet* 371:261–269

122. Sauer M V. (2015) Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril* 103:1136–1143
123. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, Grieshop M, Bancher-Todesca D, Cervar-Zivakovic M, Hösli I, Kalthener M, Kautzky-Willer A, Bühler C (2018) S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF
124. Schildberger B, Linzner D, Hehenberger L, Leitner H, Pfeifer C (2019) Influence of Maternal Age on Selected Obstetric Parameters. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79:1208–1215
125. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, Samueloff A, Elstein D (2015) The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 291:793–798
126. Schlembach D, Stepan H, Groten T, Maul H, Pecks U, Verlohren S, Wertaschnigg D, Binder J, Raio L, Lapaire O, Reitz D, Scharrel D, Treskatsch S, Gross M, Bercz E, Winkler K, Dechend R, Steppat S, Wense A von der (2018) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. AWMF
127. Schlußner E (2013) The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch Arztebl Int* 110:227
128. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2007) Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine* 357:1893–1902
129. Shah KP, Deregnier RAO, Grobman WA, Bennett AC (2020) Neonatal Mortality After Interhospital Transfer of Pregnant Women for Imminent Very Preterm Birth in Illinois. *JAMA Pediatr* 174:358–365
130. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL (2008) Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002. *Diabetic Medicine* 25:708–715
131. Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL (2010) Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 116:387–392
132. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T (1994) Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 125:270–277
133. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O’Shea TM (2007) Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 27:428–433
134. Smith LK, Manktelow BN, Draper ES, Springett A, Field DJ (2010) Nature of socioeconomic inequalities in neonatal mortality: population based study. *BMJ* 341:38

135. Smith LK, Budd JLS, Field DJ, Draper ES (2011) Socioeconomic inequalities in outcome of pregnancy and neonatal mortality associated with congenital anomalies: population based study. *BMJ* 343
136. Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, Cuttini M, Zeitlin J (2017) Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102:F400–F408
137. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, Li J, Liew M, Maier R, Zhu Q, Marlow N (2019) Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 394:1551–1559
138. Stark AR, Frantz ID (1986) Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 33:533–544
139. Statistisches Bundesamt (2021) Geburten in Deutschland - Statistisches Bundesamt
140. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I, Group CN (2011) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
141. Stewart A, Brion LP, Group CN (2011) Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
142. Stirnemann JJ, Fries N, Bessis R, Fontanges M, Mangione R, Salomon LJ (2017) Implementing the INTERGROWTH-21st fetal growth standards in France: a ‘flash study’ of the College Français d’Echographie Foetale (CFEF). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 49:487–492
143. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O’Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD (2010) Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126:443–456
144. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Bethany Ball M, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Michael Cotten C, Watterberg KL, D’Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA* 314:1039
145. Sydsjö G, Lindell Pettersson M, Bladh M, Skoog Svanberg A, Lampic C, Nedstrand E (2019) Evaluation of risk factors’ importance on adverse pregnancy and neonatal outcomes in women aged 40 years or older. *BMC Pregnancy Childbirth* 19
146. Tanner LD, Brock and C, Chauhan SP (2020) Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1773427>. doi: 10.1080/14767058.2020.1773427

147. Tseng KT, Peng CC, Chang JH, Hsu CH, Lin CY, Jim WT, Chang HY (2019) The impact of advanced maternal age on the outcomes of very low birth weight preterm infants. *Medicine (United States)* 98
148. Walsh MC, Kliegman RM (1986) Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 33:179–201
149. Whitham M, Dudley DJ (2020) Delivering Neonates at High Risk in the Right Place: Back to the Future Again. *JAMA Pediatr* 174:329–330
150. Wu Y, Chen Y, Shen M, Guo Y, Wen SW, Lanes A, White RR, Adanlawo A, Walker M, Hua X (2019) Adverse maternal and neonatal outcomes among singleton pregnancies in women of very advanced maternal age: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 19:1–9
151. Wu YW, Colford JM (2000) Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 284:1417–1424
152. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH (2004) Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350:1304–1313
153. Yeoh PL, Hornetz K, Dahlui M (2016) Antenatal Care Utilisation and Content between Low-Risk and High-Risk Pregnant Women. *PLoS One* 11:e0152167
154. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A (2010) Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 203:558.e1-558.e7
155. Zapata-Masias Y, Marqueta B, Gómez Roig MD, Gonzalez-Bosquet E (2016) Obstetric and perinatal outcomes in women ≥ 40 years of age: Associations with fetal growth disorders. *Early Hum Dev* 100:17–20
156. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, Gortner L, Van Reempts P, Chabernaud JL, Gadzinowski J, Bréart G, Papiernik E, Martens E, Martens G, Weber T, Peitersen B, Chabernaud JL, Delmas D, Jarreau PH, Künzel W, Maier R, Misselwitz B, Schmidt S, Di Lallo D, Paesano R, Den Ouden L, Visser G, Gerrits J, de Heus R, Mazela J, Barros H, Campos I, Carrapato M, Draper E, Field D, Konje J, Fenton A, Sturgiss S, Blondel B, Pilkington H, Cuttini M, Petrou S (2008) Differences in Rates and Short-term Outcome of Live Births Before 32 Weeks of Gestation in Europe in 2003: Results From the MOSAIC Cohort. *Pediatrics* 121:e936–e944
157. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, Van Heijst A, Gadzinowski J, Van Reempts P, Huusom L, Weber T, Schmidt S, Barros H, Dillalo D, Toome L, Norman M, Blondel B, Bonet M, Draper ES, Maier RF (2016) Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: Results from the EPICE population based cohort. *BMJ (Online)* 354
158. Zeitlin J, Vayssière C, Ego A, Goffinet F (2017) More validation is needed before widespread adoption of INTERGROWTH-21st fetal growth reference standards in France. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 49:547–548

159. Zeitlin J, Maier RF, Cuttini M, Aden U, Boerch K, Gadzinowski J, Jarreau PH, Lebeer J, Norman M, Pedersen P, Petrou S, Pfeil JM, Toome L, Van Heijst A, Van Reempts P, Varendi H, Barros H, Draper ES, Bruneel E, Cloet E, Oostra A, Ortibus E, Sarrechia I, Huusom L, Weber T, Männamaa M, Ancel PY, Burguet A, Pierrat V, Truffert P, Zemmin M, Misselwitz B, Schmidt S, Wohlers L, Di Lallo D, Ancora G, Baronciani D, Carnielli V, Croci I, Faldella G, Ferrari F, Franco F, Gargano G, Koopman-Esseboom C, Mazela J, Montgomery A, Piłkuła T, Costa R, Mendes Graça L, Do Céu Machado M, Rodrigues C, Rodrigues T, Edstedt Bonamy AK, Boyle EM, Fenton A, Johnson SJ, Manktelow BN, Milligan DWA, Mader S, Thiele N, Walz JM, Bonet M, Bonnet C, El Raffeï R, Piedvache A, Seppanen A V. (2020) Cohort profile: Effective perinatal intensive care in Europe (EPICE) very preterm birth cohort. *Int J Epidemiol* 49:372-372N

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. EuroPeristat 2019: Mütter im Alter ≥ 35 Jahren in Prozent aller Schwangerschaften mit bekanntem Alter der Mutter (45).....	7
Abbildung 2. Regionen des EPICE-Projekts (159)	31
Abbildung 3. Studienpopulation	37
Abbildung 4 Schwangerschaftskomplikationen nach Alter (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)	38
Abbildung 5 Geburtshilfliche Merkmale nach Alter (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)	40
Abbildung 6 Extremely low birthweight / Small for gestational age (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant).....	41
Abbildung 7 Gestationsalter in Gruppen (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant).....	42
Abbildung 8 Therapie auf der neonatologischen Intensivstation (P-Werte nach Pearson Chi-Quadrat-Test oder ANOVA; n.s. = nicht signifikant)	43

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Daten für Lebendgeborene nach Altersgruppen der Mütter für die Jahre 2016 bis 2020 (Statistisches Bundesamt, Stand 29. Juli 2020) (139).....	8
Tabelle 2. Terminologie der Frühgeburtlichkeit. Modifiziert nach Glass et al. (53).....	12
Tabelle 3. Terminologie des Geburtsgewichts nach Glass et al.	13
Tabelle 4. APGAR-Schema nach Apgar, V (7).	14
Tabelle 5. Versorgungsstufen in der perinatalogischen Versorgung (24).....	15
Tabelle 6. Verteilung der Frühgeburten anhand des Gestationsalters. Modifiziert nach Blencowe et al. (19).	16
Tabelle 7. Gegenüberstellung "alte" und "neue" BPD (59).....	19
Tabelle 8. Schweregradeinteilung der BPD. Modifiziert nach Baraldini et al. (12).....	19
Tabelle 9. Vergleich zwischen Klassifikationen der IVH (92).....	23
Tabelle 10. Stadieneinteilung der Retinopathia praematurorum (100,102).....	25
Tabelle 11. Stadieneinteilung der NEC modifiziert nach Bell (14, 61, 148).....	27

9 ANHANG

9.1 Abkürzungsverzeichnis

AGA	appropriate for gestational age, eutrophes Neugeborenes, Gewicht 10.-90. Perzentile
AMA	advanced maternal age, Alter der Mutter zwischen 35 und 39 Jahren
ANC	antenatal corticosteroids, antenatale Kortikosteroide
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
APGAR	Schema zur Zustandsbeurteilung von Neugeborenen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPAP	continuous positive airway pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CS	caesarean section, Kaiserschnitt
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ELBW	extremely low birthweight, Geburtsgewicht < 1000g
EPICE	Effective Perinatal Intensive Care in Europe
EPT	extremely preterm, Frühgeborenes < 28+0 SSW
FG	Frühgeborenes
FiO₂	inspiratorische Sauerstofffraktion, Anteil des Sauerstoffs im Inspirationsgemisch
GA	Gestationsalter
HIF-1	Hypoxie-induzierbarer Faktor, Transkriptionsfaktor
IUGR	intrauterine growth retardation, intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LGA	large for gestational age, hypertrophes Neugeborenes, Gewicht > 90. Perzentile

MV	mechanical ventilation, maschinelle Beatmung
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensiv care unit, neonatologische Intensivstation
n.s.	nicht signifikant
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
pCO₂	Partialdruck des Kohlendioxids
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
pH	Maß des sauren oder basischen Charakters einer wässrigen Lösung
pO₂	Partialdruck des Sauerstoffs
PPROM	preterm premature rupture of membranes, vorzeitiger Blasensprung < 37+0 SSW
RDS	Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom
ROP	Retinopathia of prematurity, Frühgeborenenretinopathie
RPM	Retinopathia praematurorum, Frühgeborenenretinopathie
RSV	Respiratory Syncytial Virus, Respiratorisches Synzytial-Virus
SGA	small for gestational age, hypotrophes Neugeborenes, Gewicht < 10. Perzentile
SHIPS	Screening for Health in Infants born very Preterm
SIH	Schwangerschafts-induzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
vAMA	very advanced maternal age, Alter der Mutter ≥ 40 Jahre
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, Signalmoleküle der Angiogenese
VLBW	very low birthweight, Geburtsgewicht < 1500g
VPT	very preterm, Frühgeborenes der 28+0 bis 31+6 SSW

9.2 Fragebogen

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT



**Effective Perinatal Intensive Care in Europe:
Translating knowledge into evidence-based practice**

DATA COLLECTION INSTRUMENT

for all livebirths, stillbirths and terminations of pregnancy from 22 to 31 completed weeks of gestation

Please CHECK definitions in codebook with special attention to items marked "(see definition)".

For Date and Time missing values see code book (general rules). For Date/time questions, if hour is available but minutes not available, please write in "30" minutes

A BASIC DATA

A1	Identification number of baby	delivery hospital	mother	baby
A2	Neighbourhood code/postal code of mother			
A3	Infant's date and time of birth	day	month	year
A4	Gestational age* (<i>see definition</i>)	completed weeks	days	
A5	Birthweight	grams		
A6	Type of pregnancy	1=singleton 2=twin 3=triplet 4... 9=unknown		
A7	Birth order if multiple pregnancy	1=first, 2=second, 3=third, etc... 0=singleton 9=unknown		
A8	Sex of baby	1=male 2=female 3=undetermined 9=unknown		
A9	Mother's date of birth	day	month	year
A10	Number of previous births (live or stillborn at or over wk 22)	00=nullipara 99=unknown		
A11	Previous caesarean section	1=yes 0=no 9=unknown		
A12	Mother's country of birth* (<i>see code list</i>)			

B PREGNANCY/ANTENATAL CARE

B Medical conditions* of pregnancy (*see definitions*)

B1	Antepartum haemorrhage (admission for bleeding) after week 20	1=yes 0=no 9=unknown
B2	Admission for preterm labour/contractions after week 20	1=yes 0=no 9=unknown
B3	PROM (before onset of labour)	1=yes 0=no 9=unknown
B4	PROM date and hour	day month year h:mm
		09/09/09=unknown 9999=unknown
B5	Congenital malformation, including hydrops	1=yes 0=no 9=unknown
B6	Infection, if indication for delivery	1=yes 0=no 9=unknown
B7	Diagnosis of IUGR noted in medical records	1=yes 0=no 9=unknown
B8	Pregnancy induced hypertension after week 20	1=yes 0=no 9=unknown
B9	Preeclampsia	1=yes 0=no 9=unknown
B10	Eclampsia	1=yes 0=no 9=unknown
B11	HELLP	1=yes 0=no 9=unknown
B12	Other	1=yes 0=no 9=unknown <i>several responses possible</i>
B13	If other, select condition code(s)* from list or specify	if not in list, specify _____
	(<i>see code list</i>)	if not in list, specify _____
		if not in list, specify _____
B14	Was mother transferred* for delivery? (<i>see definition</i>)	1=yes 0=no 9=unknown <i>(if no or unknown, go to B16)</i>
B15	If yes, ID number of referring hospital	
B16	Date at admission to hospital where delivery occurred	day month year
		09/09/09=unknown 08/08/08 = out of hospital delivery

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of baby (A1)

B PREGNANCY/ANTENATAL CARE (cont..)

B17 Did mother receive any steroids* before delivery? 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to B21)
**for fetal maturation*

B18 If yes, date and time of first injection day month year hh:mm
09/09/09=unknown 9999=unknown

B19 If yes, date and time of last injection before birth day month year hh:mm
09/09/09=unknown 9999=unknown

B20 If yes, total number of injections of steroids injections 99=unknown

B21 Did mother receive IV magnesium sulfate before delivery? 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to C)

B22 If yes, date of first dose day month year 09/09/09=unknown

B23 If yes, total dose grams 99=unknown

C DELIVERY

C1 Presentation 1=vertex 2=breech 3=other 9=unknown
if other, specify: _____

C2 Mode of onset of labour 1=spontaneous 2=induced 3=caesarean before labour 9=unknown

C3 Mode of delivery 1=vaginal 2=instrumental 3=caesarean 9=unknown

C4 If caesarean, type of incision 1=low vertical 2=low traverse 3=classical fundal 4=other 9=unknown

C5 If caesarean, indication 1=unit policy of caesarean for this GA, presentation or multiple pregnancy
2=maternal indication 3=foetal indication
4= both maternal and foetal indications 9=unknown

C6 Apgar at 5 minutes 99=unknown 00=foetal death

C7 Umbilical Cord Blood Gases in delivery room 1=yes,arterial 2=yes,venous 0=no 9=unknown (if no/unknown, go to C10)

C8 If yes, pH (use arterial gases if both available) . 9.99=unknown

C9 If yes, base excess (use arterial gases if both available) . mmol/l 999.9=unknown

C10 Outcome of pregnancy 1=induced abortion 2=foetal death before labour
3=foetal death during labour 4=foetal death timing unknown
5=labour ward death after live birth 6=live birth (if 6, go to D)
9=unknown

C11 If induced abortion, major reason 1=congenital anomaly 2=maternal reason 3=other 9=unknown

C12 If other, select other reason code from list or specify if not in list, specify: _____

C13 If death, cause 1=congenital anomaly 2=other 9=unknown

C14 Did death follow a decision to withhold treatment? 1=yes 0=no 9=unknown

End of questionnaire for terminations of pregnancy, stillbirths & labour ward deaths
For infants hospitalised in a neonatal unit, please fill sections D to F

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1)

delivery hospital	mother	baby
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

D NEONATAL CARE
for all infants born between 22 and 31 completed weeks of gestation and admitted to a neonatal unit

D1 Date and time of admission to neonatal unit
 day month year hh:mm
 09/09/09=unknown 9999=unknown

D2 Minimum base excess in first 12 hours (*see definition)
 . mmol/l 999.9=unknown

D3 Temperature at admission
 . °C 99.9 = unknown

D4 Head circumference measured during 1st week
 . cm 99.9 = unknown

RESPIRATORY SUPPORT

D5 Surfactant
 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D8)

D6 If yes, date and time of first dose
 day month year hh:mm
 09/09/09=unknown

D7 If yes, total number of doses

D8 INSURE (surfactant treatment followed by immediate (30') extubation)
 1=yes 0=no 9=unknown

D9 Use of any* CPAP (*see definition)
 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D13)

D10 If yes, date and time started
 day month year hh:mm
 09/09/09=unknown 9999=unknown

D11 If yes, last day on CPAP before discharge
 day month year
 09/09/09=unknown

D12 If yes, total days in CPAP
 999=unknown (part of any day counted as 1 day)

D13 Use of mechanical ventilation* (*see definition)
 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D17)

D14 If yes, date and time started
 day month year hh:mm
 09/09/09=unknown 9999=unknown

D15 If yes, last day on ventilation before discharge
 day month year
 09/09/09=unknown

D16 If yes, total days on ventilator
 999=unknown (part of any day counted as 1 day)

D17 Total days in oxygen* (alone, MV and CPAP)
 999=unknown (part of any day counted as 1 day)
 888=discharge in oxygen

D18 Did infant receive inhaled nitric oxide?
 1=yes 0=no 9=unknown

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

D19 Respiratory status at 36 wks GA
 0=no oxygen 1=receiving oxygen 9=unknown/death <36 wks

D20 Respiratory support at 36 weeks GA*
 *If discharged before 36 wks GA OFF oxygen, respond 0 to D19/20
 0=spontaneous breathing 1=nasal cannula 2=CPAP
 3=ventilator 9=unknown/death <36 wks

D21 FIO2* at 36 weeks GA?
 *Use baseline value outside any crisis if several values
 % 21%=room air

D22 If FIO2 <30%, oxygen reduction test performed?
 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D24)

D23 If yes, 30 min under room air saturation
 1= stays over or equal to 90% 2=under 90%

D24 Systemic postnatal corticosteroids to treat BPD
 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D28)

D25 If yes, type
 1=betamethasone 2=dexamethasone 3=hydrocortisone 4=other
 5=mixed exposure 9=unknown

D26 If yes, date of first dose
 day month year
 09/09/09=unknown

D27 If yes, starting dose
 . mg/kg/day

D28 Systemic postnatal corticosteroids for other reasons*
 1=yes 0=no 9=unknown *exclude BPD treatment

D29 Total number of days on systemic steroids*
 99=unknown *include ALL steroids given for ALL reasons

D30 Inhaled corticosteroids
 1=yes 0=no 9=unknown

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1)
 delivery hospital
 mother
 baby

D NEONATAL CARE (cont...)

BRAIN LESIONS

D31 Maximum Papille grade of intraventricular hemorrhage 0= none, 1 through 4 or 9=unknown (*see definition)

D32 Diagnosis of cystic periventricular leukomalacia* 1=yes 0=no 9=unknown (*see definition)

D33 If yes, localization of cPVL 1=unilateral 2=bilateral

D34 Porencephalic cysts 1=yes 0=no 9=unknown (*see definition)

D35 Date of last scan before discharge home or death day month year

D36 Treatment of PHVD (posthaemorrhagic ventricular dilatation) 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D38)

D37 If yes, type of treatment 1=systemic medication 2=lumbar puncture or ventricular taps
 3=subcutaneous reservoir (Rickham or Ommaya)
 4=ventriculoperitoneal drain 5=external ventricular drain
 6=local thrombolysis

INFECTIONS (*see definition)

D38 Confirmed early infection* (≤ 72 hours of life) 1=yes 0=no 9=unknown (*see definition)

D39 If early infection, select code from list or specify if not in list, specify _____

D40 Confirmed late infection* (> 72 hours of life) 1=yes 0=no 9=unknown (*see definition)

D41 If yes, total number of late infections

RETINOPATHY OF PREMATURITY

D42 Was ROP screening performed? 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D47)

D43 If yes, date of first ROP screening day month year
 09/09/09=unknown

D44 If yes, final ROP screening before discharge day month year
 09/09/09=unknown

D45 If yes, most severe stage of ROP found? stage 0=no ROP 9=unknown

D46 If yes, treatment for ROP before discharge 1=cryocoagulation 2=laser treatment 3=anti-VEGF 0=none 9=unknown

NECROTIZING ENTEROCOLITIS

D47 Diagnosis of necrotizing enterocolitis 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D52)

D48 If yes, date of NEC diagnosis day month year
 09/09/09=unknown

D49 If yes, Bell stage 1=stage II 2=stage III 9=unknown

D50 If yes, surgery for NEC 1=yes 0=no 9=unknown

D51 If yes, peritoneal drainage for NEC 1=yes 0=no 9=unknown

PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

D52 NSAID treatment of patent ductus arteriosus 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D56)

D53 If yes, NSAID type 1=ibuprofen 2=indomethacin 3=both 9=unknown

D54 If yes, start date day month year
 09/09/09=unknown

D55 If yes, total number of doses

D56 Surgery treatment of patent ductus arteriosus 1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D58)

D57 If yes, date of surgery for patent ductus arteriosus day month year
 09/09/09=unknown

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1)

delivery hospital mother baby

D NEONATAL CARE (cont...)

CONGENITAL ANOMALY

D58 Does infant have a congenital anomaly? (*see definition)

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D61)

D59 If yes, select code from list or specify

if not in list, specify _____

D60 If yes, surgery for congenital anomaly

1=yes 0=no 9=unknown

OTHER MORBIDITY

D61 Surgery for other reason(s) than ROP, NEC, PDA, CA, PHVD?

1=yes 0=no 9=unknown (if no or unknown, go to D63)

D62 If yes, specify reason(s)

if not in list, specify _____

if not in list, specify _____

if not in list, specify _____

NUTRITION

D63 Date of first enteral feed (include minimal enteral feeds)

day month year

09/09/09=unknown 08/08/08 = never fed

D64 Type of feeding in the first 24 hours after first enteral feed

1=mother's own milk (including colostrum) 2=donor human milk
 3=human milk (not specified) 4=formula 5=mixed (human milk+formula)
 6=other 9=unknown

E HOSPITALISATIONS (all transfers including for surgery)

E1 1st hospital to which infant transferred

delivery hospital id DoA day month year DoD day month year

E2 2nd hospital to which infant transferred

id DoA

E3 3rd hospital to which infant transferred

id DoA

E4 4th hospital to which infant transferred

id DoA

E5 Total number of other hospital in which hospitalized

0= none other

E6 Participation of mother or infant in randomised trial(s)

1=yes 0=no

E7 If yes, number of trials:

E8 Please note, trial(s) and hospital(s) where conducted

F FINAL DISCHARGE/DEATH

F1 Did infant die ?

1=yes 0=no (if no, go to F6)

F2 If yes, date at death

day month year

09/09/09=unknown

F3 If yes, major underlying cause of death*, select code from list or specify (*see definitions)

(*see code list)

if not in list, specify _____

F4 If yes, was an autopsy done?

1= yes 0=no 9=unknown

F5 If yes, did death follow a decision to withhold or withdraw treatment?

1= yes 0=no 9=unknown

F6 Date of final discharge home (or into long term care)

day month year

09/09/09=unknown

F7 Location of final discharge

1=home 2=domiciliary care 3=other
 if other, specify _____

F8 Weight at discharge

grams

F9 Head circumference at discharge

. cm 99.9 = unknown

F10 Was infant receiving human milk at discharge ?

1=yes 0=no 9=unknown

F11 If yes, was the infant feeding directly from the breast?

1=yes 0=no 9=unknown

F12 Was infant receiving formula at discharge ?

1=yes 0=no 9=unknown

EPICE DATA COLLECTION INSTRUMENT

Identification number of infant (A1) delivery hospital mother baby

G DECISION PROCESS (for teams participating in ethics study; to be completed for all cases where F5=1)

G1 Did a discussion on withholding or withdrawing treatment take place? 1= yes 0=no 9=unknown

G2 Decision because : 1=inevitable death
2=poor prognosis in case of survival
9=unknown

G3 Which treatment was withheld or withdrawn? 1 = resuscitation in case of emergency
2 = mechanical ventilation
3 = other, specify: _____
9 = unknown

G4 Was the decision discussed with the parents? 1= yes, explicitly
2= no, but parents views were indirectly sounded out
3 = no
9= unknown

G5 If yes, parent's opinion 1=continue curative treatments
2=withhold or withdraw treatment
3=other, specify: _____ 9=unknown

G6 Were parents in agreement with the medical opinion? 1= yes 0=no 9=unknown

G7 Was withholding or withdrawing of treatment followed by administration of palliative drugs? 0 = no
 1= yes (please specify name of drug) : _____
9= unknown

9.3 Tabellen

Table 1 Maternal and pregnancy characteristics of mothers

	Missing %	Reference (18-34 years)	AMA (35-39 years)	vAMA (>=40 years)	Total	P overall
Number of mothers		4698	1290	392	6380	
Native-born status	23.7%	77.6%	74.6%	74.9%	76.8%	n.s.
Medical problems a)		6.1%	9.8% ^	10.2% #	7.1%	<0.001
Current pregnancy						
Multiparity	1.1%	40.8%	57.9% ^	58.4% #	45.3%	<0.001
Multifetal pregnancy		18.0%	18.8%	20.2%	18.3%	n.s.
Complications						
Hypertensive pregnancy disorders		18.2%	21.2% ^	25.6% #	19.3%	<0.001
Antepartum haemorrhage after week 20	3.1%	22.1%	20.1%	20.7%	21.6%	n.s.
PPROM >12 hours	2.3%	26.3%	27.5%	21.6%	26.3%	n.s.
Infection, if indication for delivery	6.4%	9.4%	10.5%	10.3%	9.7%	n.s.
Delivery management						
Any antenatal corticosteroids	1.0%	85.9%	87.4%	90.0% #	86.4%	<0.041
Any antenatal magnesium sulfate	7.7%	7.2%	6.3%	7.2%	7.0%	n.s.
Delivery in level III care unit	0.4%	76.7%	81.3% ^	82.1% #	78.0%	<0.001
Unexpected birth	5.7%	24.7%	21.8% ^	19.9% #	23.8%	<0.022
Spontaneous onset of labor	1.1%	58.2%	50.2% ^	44.0% #	55.7%	<0.001
Cesarean section	0.8%	61.5%	72.0% ^	76.8% #	64.6%	<0.001
Duration of pregnancy, weeks		28.8±2.4	28.9±2.3	29.0±2.3	28.8±2.4	n.s.

a) composite measures of chronic hypertension, diabetes, thrombophilia, asthma, cardiac, renal, endocrine, pulmonary, neurological, and mental disorders. Data are n (%) or mean ± standard deviation unless otherwise specified. P were derived from Pearson's Chi-square test or from ANOVA. Mothers with missing data were excluded in the Chi-square test. ^significant difference AMA vs. reference, #significant difference vAMA vs. reference, *significant difference vAMA vs. AMA. n.s. not significant.

Table 2 Neonatal characteristics of infants by maternal age group

	Missing %	Reference (18-34 years)	AMA (35-39 years)	vAMA (>=40 years)	Total	P overall
Number of infants		5588	1541	478	7607	
Male gender		54.5%	54.2%	49.8%	54.2%	n.s.
Multiple		31.1%	32.0%	34.5%	31.5%	n.s.
Gestational age, weeks		28.8±2.4	29.0±2.3 ^	29.1±2.3 #	28.8±2.4	<0.007
Gestational age groups						<0.05
- 22-23 weeks		3.9%	3.4%	2.3%	3.7%	n.s.
- 24-27 weeks		28.9%	26.5%	26.2%	28.3%	n.s.
- 28-31 weeks		67.1%	70.1% ^	71.5% #	68.0%	<0.02
Birth weight, gram		1190±402	1203±398	1194±389	1194±400	n.s.
Extremely low birth weight <1000 g		35.2%	32.8%	33.3%	34.6%	n.s.
SGA intrauterine	0.1%	31.2%	32.9%	37.9% # *	32.0%	<0.007
Apgar at 5 min <4	6.2%	6.3%	5.6%	4.5%	6.1%	n.s.
Umbilical cord pH	3.4%	7.29±0.11	7.29±0.11	7.28±0.11	7.29±0.11	n.s.
Death in delivery room		3.3%	2.2% ^	2.3%	3.0%	<0.022
Death in NICU		9.9%	10.5%	8.4%	10.0%	n.s.
Inborn a)	0.2%	88.4%	90.4% ^	91.6% #	89.0%	<0.02
Surfactant therapy a)	2.2%	57.9%	58.8%	52.7%	57.8%	n.s.
Mechanical ventilation a)	0.7%	59.9%	57.9%	54.0% #	59.1%	<0.02
Length of mechanical ventilation, days a)	1.0%	6.0±12.6	5.2±11.0	5.7±11.7	5.8±12.1	n.s.
PDA treated a)	1.5%	18.8%	19.1%	20.1%	19.0%	n.s.
Postnatal corticosteroids a)	4.2%	8.8%	7.7%	9.1%	8.6%	n.s.
Sepsis a)	1.9%	32.8%	31.2%	33.0%	32.5%	n.s.

Data are n (%) or mean ± standard deviation unless otherwise specified. P were derived from Pearson's Chi-square test or from ANOVA. Infants with missing data were excluded in the Chi-square test. a) excludes those with death in delivery room (n=232). ^significant difference AMA vs. reference, #significant difference vAMA vs. reference, *significant difference vAMA vs. AMA. n.s. not significant.

Table 3 Multivariate logistic regression analysis for the association between maternal age and adverse neonatal outcomes in very preterm infants

	Total/No. (%)	OR (95%CI)			
		crude	adjusted model 1	adjusted model 2	adjusted model 3
<i>In-hospital mortality</i>					
Reference (18-34 years)	5588/742 (13.3%)	1	1	1	1
AMA (35-39 years)	1541/196 (12.7%)	1.08 (0.88-1.30)	1.09 (0.88-1.34)	1.10 (0.89-1.36)	1.08 (0.86-1.35)
vAMA (>=40 years)	478/51 (10.7%)	0.83 (0.58-1.18)	0.88 (0.60-1.29)	0.92 (0.63-1.34)	0.95 (0.63-1.43)
<i>Death and/or any major morbidity</i>					
Reference (18-34 years)	5588/1805 (32.3%)	1	1	1	1
AMA (35-39 years)	1541/464 (30.1%)	0.92 (0.81-1.04)	1.02 (0.88-1.19)	1.02 (0.88-1.19)	1.02 (0.86-1.20)
vAMA (>=40 years)	478/132 (27.6%)	0.82 (0.66-1.02)	0.96 (0.74-1.24)	0.98 (0.75-1.27)	1.00 (0.76-1.32)
<i>BPD moderate-severe*</i>					
Reference (18-34 years)	4733/772 (16.3%)	1	1	1	1
AMA (35-39 years)	1317/183 (13.9%)	0.85 (0.71-1.02)	0.98 (0.80-1.21)	0.98 (0.80-1.20)	0.97 (0.81-1.17)
vAMA (>=40 years)	422/56 (13.3%)	0.82 (0.61-1.12)	1.05 (0.74-1.47)	1.04 (0.74-1.46)	1.01 (0.75-1.38)
<i>IVH severe or cPVL*</i>					
Reference (18-34 years)	4709/302 (6.4%)	1	1	1	1
AMA (35-39 years)	1310/81 (6.2%)	0.95 (0.73-1.24)	1.04 (0.79-1.36)	1.05 (0.80-1.38)	0.99 (0.75-1.31)
vAMA (>=40 years)	419/24 (5.7%)	0.97 (0.63-1.49)	1.07 (0.68-1.67)	1.08 (0.69-1.69)	1.12 (0.71-1.76)
<i>ROP severe*</i>					
Reference (18-34 years)	4002/184 (4.6%)	1	1	1	1
AMA (35-39 years)	1135/40 (3.5%)	0.75 (0.52-1.08)	0.76 (0.51-1.12)	0.77 (0.52-1.14)	0.76 (0.52-1.15)
vAMA (>=40 years)	367/16 (4.4%)	0.79 (0.43-1.42)	0.79 (0.42-1.50)	0.83 (0.44-1.58)	0.81 (0.43-1.55)
<i>NEC severe*</i>					
Reference (18-34 years)	4846/91 (1.9%)	1	1	1	1
AMA (35-39 years)	1345/22 (1.6%)	0.92 (0.56-1.50)	1.10 (0.66-1.83)	1.10 (0.66-1.83)	1.11 (0.66-1.87)
vAMA (>=40 years)	427/6 (1.4%)	0.58 (0.21-1.58)	0.67 (0.24-1.88)	0.67 (0.24-1.88)	0.65 (0.23-1.84)

Data are shown as odds ratios with 95% confidence intervals after adjustment for country, pre-gestational maternal morbidity, multiparity, multifetal pregnancy, hypertensive pregnancy disorders, PPRM, SGA, gender of infant, GA below 28 weeks (**model 1**), + antenatal corticosteroids, delivery in level III, unexpected birth, spontaneous onset of preterm labor, and caesarean section (**model 2**), + inborn status and use of mechanical ventilation (**model 3**). *among survivors (n=6618)

10 PUBLIKATION

Nourkami-Tutdibi N, Tutdibi E, Faas T, Wagenpfeil G, Draper ES, Johnson S, Cuttini M, El Rafei R, Seppänen AV, Mazela J, Maier RF, Nuytten A, Barros H, Rodrigues C, Zeitlin J, Zemlin M. (2021) Neonatal Morbidity and Mortality in Advanced Aged Mothers—Maternal Age Is Not an Independent Risk Factor for Infants Born Very Preterm. Frontiers in Pediatrics. 0:1300.

11 DANKSAGUNG

Ich danke Prof. Dr. Ludwig Gortner und Prof. Dr. tMichael Zemlin (Direktoren der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie) für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit und für die Möglichkeit, mich einem so wichtigen Thema widmen zu dürfen. Ich danke allen, die an der Erhebung der Daten für das EPICE-Projekt beteiligt waren sowie für die Zurverfügungstellung der Daten.

Ein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. Erol Tutdibi und Dr. Nasenien Nourkami-Tutdibi für die Betreuung dieser Dissertation, die Unterstützung bei der Auswertung der Daten und die kontinuierliche Motivation während des Verfassens dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik) für ihre Unterstützung in der statistischen Auswertung danken.

Der größte Dank gebührt allerdings meiner Familie, die mir auf jedem Abschnitt meines Lebensweges stets den Rücken gestärkt und mich begleitet hat. Meinen Ehemann Patrick danke ich von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte, liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

12 LEBENS LAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

