

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Die Magenperforation bei sehr kleinen Frühgeborenen – Inzidenz, mögliche Risikofaktoren und Outcome

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Ina van Beveren
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 19. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. med. Angela Kribs für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, die ständige Hilfsbereitschaft und Unterstützung, die konstruktive Kritik sowie motivierende Begleitung während der Entwicklung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich Frau Dr. Daisy Schulten für das Überlassen des Themas sowie die stets freundliche Betreuung.

Herzlich danken möchte ich weiterhin Frau Anna-Lisa Sorg für die freundliche und zuverlässige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries für die hilfreichen Anregungen und die schnellen Rückmeldungen bei jeglichen Fragen.

Ein weiterer Dank gilt den Klinikleiter:innen und Medizincontroller:innen der Perinatalzentren, die sich zur Teilnahme an unserer Studie bereit erklärt und durch ihre freundliche Kooperation die zentrenübergreifende Datenerhebung erst ermöglicht haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Familie und engen Freunden, die mich mit liebevollen Worten unterstützt und motiviert haben. Hervorzuheben ist an dieser Stelle meine Großmutter, Vera, die diese Arbeit Korrektur gelesen hat und mir mit wertvollen Tipps zur Seite stand.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Sehr kleine Frühgeborene	9
2.1.1. Epidemiologie	10
2.1.2. Postnatale Adaptation und Aspekte der Unreife.....	11
2.1.3. Atemunterstützung in der Neonatologie	17
2.1.4. Medikamentöser PDA-Verschluss	21
2.1.5. Nahrungsaufbau	22
2.2 Die neonatale Magenperforation	25
2.2.1. Epidemiologie	25
2.2.2. Ätiologie	25
2.2.3. Klinische Präsentation.....	26
2.2.4. Diagnostik.....	27
2.2.5. Differentialdiagnosen.....	27
2.2.6. Therapie	28
2.2.7. Outcome	28
2.2.8. Aktuelle Studienlage.....	29
2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit	30
3. MATERIAL UND METHODEN.....	32
3.1 Auswahl der Studienpopulation.....	32
3.2 Auswahl der Fälle	33
3.3 Inzidenzberechnung	34
3.4 Untersuchte Parameter	36
3.5 Definitionskriterien	38
3.6 Datensammlung.....	42
3.7 Statistische Methoden	42
3.8 Ethikvotum	43
4. ERGEBNISSE.....	44
4.1 Beschreibung der Studienpopulation	44
4.2 Inzidenz der Magenperforation.....	46
4.3 Beschreibung der Fälle.....	47
4.3.1. Demographie der Fälle.....	47

4.3.2.	Maternale Faktoren, Schwangerschaft und Geburt.....	50
4.3.3.	Beatmungstherapie bis zum Auftreten der Perforation	50
4.3.4.	Medikamentöse Therapie.....	52
4.3.5.	Nahrungsaufbau	53
4.3.6.	Diagnostik und chirurgische Versorgung der Perforation.....	54
4.3.7.	Postoperativer Verlauf.....	56
4.3.8.	Outcome und neonatale Morbidität.....	59
5.	DISKUSSION	60
5.1	Diskussion des methodischen Vorgehens	60
5.2	Diskussion der Studienergebnisse	62
5.2.1.	Diskussion der Studienpopulation.....	62
5.2.2.	Diskussion der ermittelten Inzidenz	63
5.2.3.	Diskussion der Fälle und möglicher Risikofaktoren.....	65
5.3	Limitationen.....	70
5.4	Perspektive für die Zukunft.....	71
5.5	Fazit	72
6.	LITERATURVERZEICHNIS	74
7.	ANHANG.....	90
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	90
7.2	Tabellenverzeichnis	90
7.3	Fragebogen.....	91
7.4	Ergänzendes Material.....	94

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
BiPAP	bilevel positive airway pressure, biphasischer positiver Atemwegsdruck
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
ca.	circa
Ch	Charrière
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
CPAP	continuous positive airway pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CTG	Cardiotokogramm
ELBWI	extremely low birth weight infant, extrem kleines Frühgeborenes
EOS	early-onset Sepsis
FG	Frühgeborene(s)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FIP	fokale intestinale Perforation
g	Gramm
GA	Gestationsalter
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
HFNC	high-flow nasal cannula, nasale High-Flow-Therapie
HFOV	high-frequency oscillatory ventilation, Hochfrequenzoszillationsbeatmung
hsPDA	hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus
i.d.R.	in der Regel
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
IQR	Interquartilsabstand
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
M	Mittelwert
MAP	mean airway pressure, mittlerer Atemwegsdruck
med	Median
MM	Muttermilch
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

MV	missing values, fehlende Werte
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NIPPV	nasal intermittend positive pressure ventilation, nasale intermittierende positive Druckbeatmung
NIV	non-invasive ventilation, nicht-invasive Beatmung
NMP	neonatale Magenperforation
NRW	Nordrhein-Westfalen
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
p.m.	post menstruationem
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PEEP	positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
PIP	peak inspiratory pressure, inspiratorischer Spitzendruck
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
PZ	Perinatalzentrum
ROP	retinopathy of prematurity, Frühgeborenen-Retinopathie
SD	standard deviation, Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SLI	sustained lung inflation, anhaltende Lungeninflation
sog.	sogenannte
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	vascular endothelial growth factor, vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
VLBWI	very low birth weight infant, sehr kleines Frühgeborenes
®	eingetragenes Warenzeichen
m	milli
μ	mikro
<	kleiner
>	größer
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich

1. Zusammenfassung

Die neonatale Magenperforation ist ein seltenes, aber potenziell tödliches Krankheitsbild, das häufig innerhalb der ersten Lebensstage auftritt und in der Regel eine rasche operative Versorgung erfordert. Obwohl Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht in der Literatur bereits früh als Risikofaktoren für das Auftreten einer Magenperforation beschrieben wurden, ist die Studienlage bezüglich der Inzidenz und Ätiologie dieses Krankheitsbildes insbesondere bei sehr kleinen Frühgeborenen (VLBWI) unzureichend. Die vorliegende Untersuchung verfolgte daher zwei Ziele. Zum einen die Ermittlung einer verlässlichen Inzidenz der Magenperforation bei VLBWI und zum anderen eine detaillierte Untersuchung der identifizierten Fälle hinsichtlich möglicher Risikofaktoren.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die Krankenhausdatenbanken der Level I Perinatalzentren im Kölner Umkreis im Hinblick auf ihre Gesamtbehandlungszahlen aller VLBWI zwischen Januar 2015 und Dezember 2017 sowie nach Operations- und Prozedurenschlüssel, die mit einer Magenperforation vereinbar sind, durchsucht.

Dadurch konnten 3223 VLBWI an 19 Level I Perinatalzentren erfasst und unter ihnen 24 Fälle chirurgisch bestätigter neonataler Magenperforationen identifiziert werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 745/100000 (95 %-KI: 448-1042), wobei das Erkrankungsrisiko für VLBWI mit weniger als 750 Gramm Geburtsgewicht 3,7-fach höher liegt als für VLBWI über 750 Gramm (95 %-KI: 1,61-8,43; $p = 0,0017$). Bei der anschließenden Überprüfung der Behandlungsakten der 24 identifizierten Fälle hinsichtlich möglicher Risikofaktoren lassen sich folgende Beobachtungen zusammenfassen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit im Hinblick auf das Auftreten einer NMP bewirken sollten: ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, perinatale Depression, die Notwendigkeit eines hohen nicht-invasiven Beatmungsdrucks bzw. Flows im Rahmen der Primärversorgung, rasche enterale Nahrungssteigerung sowie der Einsatz kleinster Magensonden.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl und der Limitationen einer retrospektiven Untersuchung, bleiben hinsichtlich signifikanter Erkenntnisse zu möglichen Risikofaktoren für das Auftreten einer Magenperforation die Ergebnisse der bundesweiten prospektiven ESPED-Studie zu Ösophagus- und Magenperforationen bei Frühgeborenen abzuwarten. Für eine abschließende Klärung der Risikofaktoren der neonatologischen Behandlung wären zukünftig zudem Fall-Kontroll- oder Matched-Pair-Studien erforderlich. Im Klinikalltag sollte bei dem Auftreten eines Pneumoperitoneums bei sehr kleinen Frühgeborenen innerhalb der ersten zwei Lebenswochen an eine mögliche Magenperforation gedacht und umgehend diagnostisch und therapeutisch gehandelt werden, um einen potenziell tödlichen Verlauf des Krankheitsbildes zu verhindern.

2. Einleitung

In kaum einem Bereich werden heute so enorme Fortschritte gemacht wie in der Medizin. Der stetige weltweite Wissensaustausch und die Innovationen im Bereich Medizintechnik führen dazu, dass unsere Patient:innen immer besser versorgt werden können.

Auch in den Perinatalzentren sind die Überlebenschancen für Frühgeborene (FG) in den letzten Jahren, dank neonataler Intensivmedizin, deutlich gestiegen¹. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung der Überlebenschancen der Kinder, die mit weniger als 1500 Gramm zur Welt kommen. Seit den 1970er Jahren sind sie von 15-40 % auf über 90 % gestiegen².

Der kontinuierliche Fortschritt in der medizinischen Versorgung von FG führt zwar zu erhöhten Überlebenschancen und einem verbesserten Outcome, bringt jedoch auch neue Herausforderungen mit sich. Neben den typischen Komplikationen, die durch die Frühgeburtlichkeit und die damit verbundenen Unreife der Organsysteme entstehen, wie beispielsweise das Atemnotsyndrom (ANS), ein persistierender Ductus arteriosus (PDA), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) oder fokale intestinale Perforationen (FIP), sehen sich Neonatolog:innen zudem mit schwerwiegenden Komplikationen der intensivmedizinischen Behandlung konfrontiert. Allseits bekannt ist in diesem Zusammenhang das Krankheitsbild der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) als Folge einer Langzeitbeatmungstherapie oder das der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP), nach einer erhöhten Sauerstoffzufuhr. Während diese Komplikationen bereits viel diskutiert werden und präventive Maßnahmen getroffen werden, gibt es ein schwerwiegendes Krankheitsbild bei sehr kleinen FG über das bisher wenig gesprochen wurde: die Magenperforation.

Wie häufig tritt diese Problematik auf? Welche Faktoren führen zu dem Auftreten? Sind Perforationen eine direkte Folge der intensivmedizinischen Therapie?

Um den möglichen Einfluss der neonatologischen Behandlung auf das Auftreten einer Magenperforation nachvollziehen zu können, ist die Kenntnis der epidemiologischen sowie physiologischen Besonderheiten von sehr kleinen FG ebenso erforderlich wie das Wissen um die gängigen Behandlungsstrategien. Auf den folgenden Seiten werden daher zunächst diese Aspekte unter besonderer Berücksichtigung der Atemunterstützung und des Nahrungsaufbaus dargestellt, bevor der aktuelle Wissensstand zur neonatalen Magenperforation umrissen wird.

2.1 Sehr kleine Frühgeborene

Bei den sehr kleinen FG handelt es sich um eine besondere Patient:innengruppe. Obgleich sie nur ca. 1,5 % der Neugeborenen ausmachen, sind sie von bis zu 65 % der neonatalen Mortalität betroffen². Aus diesem Grund ist es besonders wichtig Neugeborene in klar

definierte Gruppen einzuteilen, um ihre spezifischen Erkrankungsrisiken zu beachten und die Behandlungsstrategie entsprechend anzupassen².

Die Einteilung erfolgt nach dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht oder dem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter². Ein reifes Neugeborenes wird zwischen der vollendeten 37. und 42. Schwangerschaftswoche (SSW), gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Menstruation, mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3000 bis 3500 Gramm (g) geboren. Kinder, die vor abgeschlossenen 37 SSW zur Welt kommen, werden als FG bezeichnet. Als sehr kleine FG bzw. very low birth weight infants (VLBWI) gelten Kinder, die bei der Geburt weniger als 1500 g wiegen. Unter 1000 g Geburtsgewicht spricht man schließlich von extremely low birth weight infants (ELBWI). Betrachtet man das Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter, werden die Kinder weiterhin eingeteilt in hypotroph bzw. „small for gestational age“ (SGA) mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, eutroph bzw. „appropriate for gestational age“ mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile oder hypertroph bzw. „large for gestational age“ mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile.

Aufgrund ihrer Unreife und spezifischen Erkrankungsrisiken sollten FG in Kliniken geboren und versorgt werden, die sich auf die Behandlung dieser Kinder spezialisiert haben. Anhand definierter Kriterien, die der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses³ entnommen werden können, werden die Schwangeren drei unterschiedlichen Versorgungsstufen zugewiesen. Sehr kleine FG erfordern bereits durch ihr geschätztes niedriges Geburtsgewicht eine Aufnahme in eine Klinik der höheren Versorgungsstufe. Bei diesen Kliniken handelt es sich um Perinatalzentren (PZ). Je nach vorhandener Ausstattung, Infrastruktur und Qualifikation des Personals erfolgt die Einteilung in Level I (höchste Versorgungsstufe) oder Level II.

Die Versorgung der Schwangeren und schließlich des Kindes in einem geeigneten PZ beginnt im besten Fall schon während der Schwangerschaft und umfasst die Geburt sowie die postnatale Stabilisierung. Wenn der gesundheitliche Zustand des FG es zulässt, kann die Verlegung in ein wohnortnahes Krankenhaus erfolgen³. Wichtig für das Outcome des FG ist im Weiteren die Nachsorge. Zur Früherkennung und Behandlung von körperlichen Behinderungen und anderen medizinischen, sozialen oder emotionalen Problemen, sollen FG und ihre Eltern auch im weiteren Verlauf bedarfsadaptiert begleitet und gefördert werden. Dies geschieht durch die Anbindung an ein Sozialpädiatrisches Zentrum.

2.1.1. Epidemiologie

Jährlich kommen weltweit 15 Millionen Kinder zu früh auf die Welt⁴. In Deutschland wurden im Jahr 2019 durch die Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz (IQTIG) 64437 Kinder gemeldet⁵. Somit machten FG 8,4 % der Lebendgeburten

aus. Bei wiederum 1,4 % aller Geburten handelte es sich um VLBWI⁵. In Nordrhein-Westfalen (NRW) liegt dieser Anteil über die Jahre hinweg mit 1,55-1,68 % konstant sogar etwas höher als im Bundesdurchschnitt⁶⁻⁹.

Im internationalen Vergleich zeigt sich in den Industrienationen trotz der zunehmenden Betreuung von Schwangeren und Erkenntnissen über Risikofaktoren und Pathomechanismen der Frühgeburt kein Abfall der Frühgeburtenrate¹⁰⁻¹². Hinsichtlich der Ursachen werden verschiedene Aspekte diskutiert. Sicherlich handelt es sich um eine multifaktorielle Genese, die sowohl durch genetische Faktoren, maternale Erkrankungen, sozioökonomischen Status als auch durch umweltbedingte Einflüsse geprägt wird¹³⁻¹⁵.

In den wohlhabenden Ländern wird ätiologisch vor allem das steigende maternale Alter gehäuft angeführt¹⁶⁻¹⁸. Tough und Kolleg:innen konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass späte Schwangerschaften unabhängig von weiteren Risikofaktoren, wie Rauchen oder niedrigem Einkommen, mit einem Anstieg an Frühgeburten einhergingen¹⁶. Häufig werden bei unerfülltem Kinderwunsch in höherem mütterlichem Alter zudem reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch genommen. In-vitro Fertilisationen führen vermehrt zu Mehrlingsschwangerschaften, die wiederum als wichtiger Risikofaktor für Frühgeburten identifiziert werden konnten^{19,20}. Als weiterer Risikofaktor gelten zudem emotionale Belastungen oder Stress^{21,22}.

In Großstädten ist die Rate der Frühgeburten höher als in ländlichen Regionen²³. Dies lässt vermuten, dass der Zugang zu spezialisierten Zentren zum vermehrten Auftreten von Frühgeburten beitragen könnte. Tatsächlich hat sich insbesondere der Anteil der iatrogenen Frühgeburten erhöht¹⁵. Es liegt nahe, dass die umfassende Betreuung von Risikoschwangerschaften und die Prävention drohender Fehlgeburten dazu beiträgt. Bessere Überlebensraten der Frühgeborenen führen außerdem zu einer Änderung des ärztlichen Verhaltens bei der Entscheidungsabwägung zwischen den Risiken der Frühgeburten und denen der Fortsetzung einer Schwangerschaft²⁴.

Die Tatsache, dass immer mehr sehr unreife FG die Neugeborenenperiode überleben¹⁵, unterstreicht die Bedeutung einer weiteren Optimierung der neonatologischen Behandlung dieser besonderen Gruppe für das bestmögliche Outcome der Kinder.

2.1.2. Postnatale Adaptation und Aspekte der Unreife

Die Unreife der Organsysteme von VLBWI führt nach der Geburt zu verschiedenen Problemen bei der postnatalen Adaptation und erfordert intensive neonatologische Unterstützung und Behandlung in einem PZ. Von größter Bedeutung während der Erstversorgung ist die adäquate Belüftung der Lunge und ungestörte Umstellung des Blutkreislaufs²⁵. Im Folgenden werden die physiologischen Anpassungsvorgänge der Organsysteme: Lunge, Herz-Kreislauf und Gastrointestinaltrakt sowie ausgewählte häufige Störungen bei VLBWI beschrieben.

Pulmonale Adaptation

Physiologisch ist die fetale Lunge mit Flüssigkeit gefüllt. Eine ausreichende Sezernierung dieser Flüssigkeit sowie die intrauterinen Atembewegungen des Feten gegen den Widerstand der umgebenden Amnionflüssigkeit sind entscheidend für das Lungenwachstum. Pränatal ist die Lunge sogar mit einem größeren Flüssigkeitsvolumen, als dem postnatalen Luftvolumen, gefüllt²⁶. Wichtig für den pulmonalen Gasaustausch ist daher der Transport dieser Flüssigkeit aus den Atemwegen. Schon gegen Ende der Schwangerschaft nimmt die Flüssigkeitsproduktion physiologisch ab. Unter der Geburt beginnt die aktive Resorption der Flüssigkeit. Maßgeblich induziert durch physiologischen Geburtsstress unter Wehentätigkeit werden vermehrt epitheliale Natriumkanäle aktiviert, die Natriumionen aus dem alveolären Raum durch das Epithel ins Interstitium transportieren. Entlang des Natriumgradienten folgt schließlich das Wasser.²⁵

Die Natriumkanal-vermittelte Resorption wird auch postnatal weitergeführt, ist allerdings nicht ausreichend, um die Belüftung der Lunge zu ermöglichen. Die restliche Flüssigkeit aus den Atemwegen wird während der ersten Atemzüge entlang eines hydrostatischen Druckgradienten resorbiert²⁷. Das typische Atemmuster von Neugeborenen zeigt daher eine kurze tiefe Inspiration, gefolgt von einer Pause und anschließend eine forcierte Expiration gegen den Widerstand der nahezu verschlossenen Stimmlippen²⁸. Dadurch erzeugt das Neugeborene zum einen den erforderlichen Druckgradienten zur weiteren Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium und zum anderen baut es einen positiven endexpiratorischen Druck auf, verhindert den Rückstrom interstitieller Flüssigkeit in den Alveolarraum und ermöglicht den Aufbau einer adäquaten Residualkapazität²⁶. Um diesen Mechanismus zu gewährleisten, ist ein intaktes pulmonales Surfactant-System erforderlich. Durch das Herabsetzen der Oberflächenspannung an der alveolären Luft-Wasser-Grenzschicht, wirkt es dem Rückfluss interstitieller Flüssigkeit in der Inspirationsphase entgegen²⁸. Der definitive Abtransport der Flüssigkeit aus dem Interstitium nimmt schließlich mehrere Stunden in Anspruch und erfolgt über die pulmonale Perfusion und das Lymphsystem der Lunge²⁵.

Frühgeborene benötigen aus verschiedenen Gründen ärztliche Hilfe bei dem oben beschriebenen Prozess. Sehr kleine FG werden häufig ohne adäquate Wehentätigkeit per primärer Sectio caesarea auf die Welt gebracht. Somit entfällt der physiologische Geburtsstress, der über Glukokortikoide und Katecholamine die Flüssigkeitsresorption aus den Atemwegen ins Interstitium initiiert. Das unreife Atemzentrum steuert den Atemantrieb nur unzureichend, reagiert weniger empfindlich auf Kohlenstoffdioxid (CO₂) und erzeugt ein weniger koordiniertes Atemmuster²⁹. Darüber hinaus wird die Flüssigkeitsverschiebung durch die insuffiziente Eigenatmung erschwert. Die Schwäche der unreifen Atemmuskulatur und die hohe Flexibilität des unvollständig verknöcherten Thorax behindern den Aufbau des notwendigen Druckgradienten zur forcierten Verdrängung der Flüssigkeit ins Interstitium sowie

den Aufbau einer ausreichenden funktionellen Residualkapazität. Es verbleibt mehr Flüssigkeit in den Atemwegen. Zusätzlich begünstigt der durch die Unreife bedingte Surfactant-Mangel den Rückstrom interstitieller Flüssigkeit in den Alveolarraum. Zuletzt haben tierexperimentelle Untersuchungen zudem gezeigt, dass der definitive Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit umso länger dauert, je niedriger das Gestationsalter ist²⁸. Die resultierende Verzögerung der Resorption führt im Verlauf häufig zu Anpassungsstörungen der Atmung²⁸.

Atemnotsyndrom bzw. Respiratory Distress Syndrome

Ein typisches pulmonales Krankheitsbild des FG, welches bis zu 50 % der Kinder mit einem Gestationsalter < 32 SSW betrifft³⁰, ist das ANS. Bedeutend für das Verständnis des ANS beim FG ist neben dem primären Surfactant-Mangel, auch die strukturelle Unreife der Lunge und des gesamten respiratorischen Systems³¹. Je nach Gestationsalter bestehen die terminalen Atemwege des FG noch aus kanalikulären oder bereits sakkulären Strukturen, die als Vorläufer der Alveolen angelegt werden³². Diese zeichnen sich durch ein verbreitertes Interstitium, fehlende Alveolarisierung und seltenere Kapillarisation aus, wodurch die funktionale respiratorische Oberfläche für den Gasaustausch deutlich reduziert ist³¹. Eine suffiziente Inspiration wird durch die erhöhte Biegsamkeit der Thoraxwand bei gleichzeitiger Schwäche der unreifen Atemmuskulatur erschwert. Am Ende der Expiration kommt es aufgrund des Surfactant-Mangels und der erhöhten mechanischen Rückstellkräfte zum Alveolarkollaps. Durch Scherkräfte bei der Wiedereröffnung während der folgenden Inspiration, tritt Gewebeflüssigkeit in die primitiven Alveolen ein. Neben der Surfactant-inhibierenden Wirkung der Plasmaproteine³⁰ kommt es zusätzlich zu einer inflammatorischen Reaktion mit Ausbildung hyaliner Membranen. Die resultierende Verlängerung der Diffusionsstrecke kann sich in einer progredienten respiratorischen Insuffizienz manifestieren.³¹

Der Neonatologe Prof. Dr. Speer beschreibt folgenden Circulus vitiosus: bedingt durch den Surfactant-Mangel in der unreifen Lunge bilden sich zunächst diffuse Atelektasen. Die daraus resultierende alveoläre Minderbelüftung führt zur Hypoxie und Hyperkapnie. Die reflektorische pulmonale hypoxische Vasokonstriktion und systemische Hypotension verursachen eine Minderperfusion der Lunge. Es kommt zum Rechts-Link-Shunt über den Ductus arteriosus. In der Folge wird der Zellstoffwechsel eingeschränkt und die Surfactant-Synthese weiter inhibiert.²

Klinisch fallen betroffene Kinder postnatal durch ausgeprägte Tachydyspnoe mit interkostalen Einziehungen, expiratorischem Stöhnen und Mikrozirkulationsstörungen mit Blässe bis hin zu Zyanose auf². Therapeutisch kommen verschiedene Maßnahmen zum Einsatz. Unter Berücksichtigung der Mortalität sowie der mit maschineller Beatmung assoziierten BPD-Inzidenz, zeigt eine Kombination aus früher nicht-invasiver kontinuierlicher Überdruck-

beatmung (CPAP) und Surfactant-Gabe über eine intratracheale Sonde das beste Outcome für VLBWI³³⁻³⁵.

Frühgeborenenapnoen

Eine weitere typische Komplikation, die auf der Unreife der Organsysteme beim FG beruht, stellen Frühgeborenenapnoen dar. Unter 29 SSW sind 80-90 % der FG von Apnoen mit konsekutiven Hypoxämien und Bradykardien betroffen³⁶. Pathophysiologisch werden eine verminderte CO₂-Sensitivität der zentralen Atemregulation, hypoxische Atemdepression durch eine Persistenz der fetalen Hypoxieantwort, unreife Lungenmechanik und Erschöpfung der Atemmuskulatur diskutiert³⁶. Mit zunehmendem Gestationsalter klingt die Frequenz der Apnoen in der Regel ab³⁶.

Kardiovaskuläre Adaptation

Die pulmonale und kardiovaskuläre Adaptation sind, wie die beiden Organsysteme, eng miteinander verbunden²⁵. Pränatal wird der Gasaustausch über die Plazenta sichergestellt, sodass keine pulmonale Perfusion zur Oxygenierung erforderlich ist. Postnatal hingegen ist neben der Belüftung der Lunge eine ausreichende Perfusion notwendig.

Im fetalen Kreislauf ist der systemvaskuläre Widerstand durch die Verbindung zur Plazenta niedrig, während der pulmonale Gefäßwiderstand durch den niedrigen Sauerstoffpartialdruck des pulmonal-arteriellen Blutes hoch ist^{28,37}. In der Folge wird der Großteil des rechtsventrikulären Outputs durch den Ductus arteriosus Botalli über die Aorta in den Systemkreislauf umgeleitet (Rechts-Links-Shunt) und nur 10 % des Blutvolumens fließt durch die Lungenarterien³⁸⁻⁴⁰. Die linksventrikuläre Vorlast wird demnach pränatal maßgeblich über das offene Foramen ovale durch den venösen Rückstrom aus der Plazenta bestimmt²⁵.

Mit den ersten Atemzügen nach der Geburt beginnt die kardiovaskuläre Adaptation. Die Belüftung der Lunge löst den Abfall des pulmonal-arteriellen Widerstands aus und ermöglicht dadurch eine gesteigerte pulmonale Perfusion⁴¹. Dies führt zu einem erhöhten linksatrialen Druck und fördert somit den Schluss des Foramen ovale³⁷. Zeitgleich entfällt mit der Trennung vom plazentaren Kreislauf das Stromgebiet mit niedrigem Gefäßwiderstand. Der Systemwiderstand steigt an und es kommt zu einer Shuntumkehr im noch offenen Ductus arteriosus (Links-Rechts-Shunt)^{25,37}.

Die linksventrikuläre Vorlast wird nun ausschließlich durch den pulmonal-venösen Rückfluss bestimmt^{41,42}. Zusätzlich kommt es durch die Perfusion des Lungenkreislaufs zu einer plötzlichen Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens, die mit einer relativen Reduktion der Vorlast einhergeht²⁵. Durch ein verzögertes Abnabeln (ggf. mit Ausstreichen der Nabelschnur) kann dieses Volumendefizit kompensiert und die linksventrikuläre Vorlast

aufrechterhalten werden, bis der pulmonal-venöse Rückfluss ausreichend ist, um den systemischen Blutdruck zu stabilisieren^{38,41-43}.

In den folgenden Lebensstunden führen der ansteigende Sauerstoffpartialdruck sowie sinkende Prostaglandin-Spiegel zu einer Vasokonstriktion im Ductus arteriosus und somit zu einem funktionellen Verschluss⁴⁴. Es folgt ein komplexer anatomischer Umbau, der zur vollständigen Fibrosierung des Gefäßes und damit zur Ausbildung des Ligamentum arteriosum führt. An der Steuerung dieses Prozesses sind Wachstumsfaktoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF) beteiligt, die das Ductusendothel aktivieren und eine Migration von mononukleären Zellen in die vaskuläre Media ermöglichen^{45,46}. Die mononukleären Zellen induzieren schließlich den Umbau der vaskulären Myozyten⁴⁷. Der definitive Ductusverschluss und die damit verbundene endgültige anatomische Trennung des pulmonalen und systemischen Kreislaufs des Neugeborenen nimmt letztlich Wochen bis Monate in Anspruch⁴⁴.

Persistierender Ductus arteriosus

Im Rahmen der kardiovaskulären Adaptation liegt ein häufiges Problem des VLBWI darin, dass der physiologische Verschluss des Ductus arteriosus Botalli innerhalb der ersten drei Lebenstage ausbleibt^{48,49}. Je unreifer, desto häufiger sind FG von einem PDA betroffen. Während die Inzidenz bei VLBWI bei über 30 % liegt, sind unter den ELBWI ca. 50-70 % betroffen⁵⁰⁻⁵³. Verschiedene grundlegende Arbeiten konnten zeigen, dass der Ductus arteriosus des FG eine anatomische und biochemische Unreife aufweist. Diese äußert sich beispielsweise in einer weniger muskularisierten vaskulären Media, weniger Vasa vasorum und einem verminderten Oxygensensing und begünstigt damit das Ausbleiben des Ductusverschlusses.^{46,54-56}

Ein hämodynamisch signifikanter PDA (hsPDA) führt postnatal zu einem Links-Rechts-Shunt von der Aorta in die Pulmonalarterien und somit zu einer pulmonalen Hyperperfusion⁵⁷. Die resultierende Volumenbelastung des Lungenkreislaufs stellt einen Risikofaktor für das Auftreten eines Lungenödems sowie Lungenblutungen dar und ist mitunter für eine verlängerte Beatmungsabhängigkeit der FG verantwortlich^{54,58-60}. Außerdem entsteht durch die pulmonale Überzirkulation eine Vorlasterrhöhung des linken Herzens. Die damit verbundene linksventrikuläre Volumenbelastung führt zu myokardialer Dysfunktion und je nach Ausprägung bis zur kongestiven Herzinsuffizienz⁴⁶. Gleichzeitig kommt es postduktal zu einem verminderten diastolischen Blutfluss und dadurch zu einer Beeinträchtigung der Endorganperfusion^{58,61}. Während sich eine zerebrale Minderperfusion im Rahmen eines hsPDA in der Entwicklung einer intraventrikulären Hirnblutung (IVH) oder periventrikulären Leukomalazie (PVL) manifestieren kann, ist eine mesenteriale Minderperfusion mit der Entwicklung einer NEC oder FIP assoziiert. Die systemische Hypotonie kann außerdem ein prärenales Nierenversagen verursachen.^{38,54,58,61,62}

Typische klinische Symptome eines hsPDA können in Form von Sättigungsschwankungen, Herzgeräuschen und kräftigen peripheren Pulsen bei vergrößerten Blutdruckamplituden (Pulsus celer et altus) bis hin zu Herzinsuffizienzsymptomen auftreten^{44,48}. Bei sehr kleinen FG ist eine klinische Diagnose durch eine eher unspezifische und späte Symptomatik allerdings deutlich erschwert^{44,48}. Häufig präsentieren sich betroffene FG mit Tachykardie, Tachypnoe und einer ausbleibenden Besserung der respiratorischen Situation, sodass hier die Echokardiographie als diagnostisches Mittel im Vordergrund steht⁴⁸. Echokardiographisch kann neben der Ductusgröße, Shuntrichtung und Flussgeschwindigkeit auch die linksventrikuläre Belastung und kardiale Funktion beurteilt werden⁴⁴. Zumal derzeit noch kein einheitliches Protokoll zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz eines PDA existiert, sollte möglichst eine Kombination mehrerer Parameter berücksichtigt werden. Neben dem echokardiographischen sowie dem klinischen Befund, bestehen diagnostische Möglichkeiten sowohl in der Bestimmung von Biomarkern, wie beispielsweise der natriuretischen Peptide zur Einschätzung der kardialen Belastung, als auch in der near infrared spectroscopy (NIRS) zur Beurteilung der zerebralen Oxygenierung^{44,46}.

Die Therapieindikation wird bei einer hohen spontanen Verschlussrate zunehmend kontrovers diskutiert. Generell stehen pharmakologische, katheterinterventionelle und, nur noch selten erforderliche, operative Behandlungsmethoden zur Verfügung. Sehr unreife FG mit einem hohen Risiko für Komplikationen erhalten häufig eine prophylaktische medikamentöse Therapie mit Cyclooxygenase (COX)-Inhibitoren innerhalb der ersten Lebensstunden.^{44,46,58}

Ernährung

Während die Ernährung des Feten intrauterin kontinuierlich über die Plazenta erfolgt, muss sich das reife Neugeborene extrauterin an eine intermittierende enterale Ernährung gewöhnen². Dies wirft bei sehr kleinen FG verschiedene Probleme auf. Zum einen ist die Saug-Schluck-Koordination erst ab der 32.-34. SSW voll ausgebildet⁶³, sodass selbstständiges Trinken bei VLBWI und ELBWI nicht möglich ist. Zum anderen hat das FG durch ein noch ungenügendes Maß an Verdauungsenzymen und Resorptionskapazitäten nur eingeschränkte Möglichkeiten Nahrung zu transportieren und zu verdauen⁶⁴. Auch die koordinierte Darmperistaltik muss erst noch entwickelt werden. Um Wachstum und Entwicklung aufzuholen, haben FG zusätzlich einen erhöhten Energie- und Nährstoffbedarf. Außerdem mangelt es ihnen im Vergleich zu Reifgeborenen an Reserven, da sie über weniger subkutanes Fettgewebe und geringere Glykogenreserven in der Leber verfügen. Hieraus ergibt sich eine höhere Gefahr Hypoglykämien zu entwickeln⁶⁵. Häufig leiden FG zudem unter erkrankungsbedingten Einschränkungen der Nahrungsaufnahme⁶⁴.

All diese Faktoren führen dazu, dass eine ausschließlich intermittierende enterale Ernährung bei sehr kleinen FG meist erst im Verlauf möglich wird.

2.1.3. Atemunterstützung in der Neonatologie

Große Erfolge in der perinatalen Versorgung sind eng verbunden mit Fortschritten bei der Stabilisierung der Atmung und Beatmung⁶⁶. Zu den größten Erfolgen zählen die Lungenreifungsbehandlung, schonende (nicht-invasive) Beatmungsstrategien und die Möglichkeit der Surfactant-Substitution⁶⁷. Die Unterstützung der pulmonalen Adaptation beginnt bei einer drohenden Geburt vor vollendeten 34 SSW bereits pränatal. Um pulmonalen und extrapulmonalen Komplikationen des Surfactant-Mangels vorzubeugen, wird eine sog. pränatale Lungenreifungsinduktion durchgeführt. Dazu werden der Schwangeren zur Enzyminduktion im Abstand von 24 Stunden zweimalig 12 mg Betamethason intramuskulär verabreicht⁶⁸.

Hinsichtlich des Umgangs mit VLBWI gelten allgemein die Grundsätze des „minimal handlings“ und der möglichst geringen Invasivität der Therapie. Während früher die Überlebensrate von unreifen FG durch Sauerstofftherapie und invasive Beatmungsmethoden zwar deutlich gesteigert werden konnte, war die Behandlung mit einer hohen Morbidität verbunden⁶⁹. Mittlerweile wird daher sowohl der Einsatz von zusätzlichem Sauerstoff als auch die invasive maschinelle Beatmung dieser Kinder zunehmend kritisch betrachtet. Aufgrund der Unreife der antioxidativen Abwehrsysteme sehr kleiner FG kann eine Hyperoxygenierung zu einem Übermaß an freien Sauerstoffradikalen führen, die verschiedene Organsysteme schädigen und somit beispielsweise zur Entstehung einer BPD oder ROP beitragen können^{68,69}. Doch auch ohne zusätzliche Sauerstoffapplikation, gilt die invasive Beatmung aufgrund des damit verbundenen Volu-, Atelekt- und Biotraumas, als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD in der unreifen Lunge^{67,70}. Darüber hinaus ist die invasive Beatmung mit Verletzungen der oberen Atemwege, nosokomialer Infektion und neurokognitivem Impairment assoziiert⁷¹.

Eine dementsprechend große Rolle nehmen deshalb die nicht-invasiven Atemunterstützungsformen ein. Als Goldstandard wird CPAP mittlerweile sowohl als Primärtherapie bei ANS, als auch prophylaktisch bei VLBWI eingesetzt⁷². Randomisiert-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass die frühe Anwendung von CPAP der Intubation und Surfactant-Gabe gleichwertig ist und den Bedarf einer maschinellen Beatmung reduziert^{31,73-75}. Darüber hinaus bestätigte eine Metaanalyse bei der frühen Anwendung von CPAP im Vergleich zur primären Intubation eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes von BPD und Mortalität^{67,76}. Meist wird CPAP in der neonatologischen Versorgung über nasale Prongs verabreicht (nCPAP). Der konstante positive endexpiratorische Druck (PEEP) verhindert den Alveolarkollaps und stabilisiert die funktionelle Residualkapazität, während die Ventilation und Oxygenierung durch eine Vergrößerung der Gasaustauschfläche gefördert und die Atemarbeit reduziert wird^{31,77}. Als Weiterentwicklung des nCPAP wird die nasale biphasische positive Druckbeatmung (nBIPAP) angewendet. Dabei handelt es sich um eine nicht-invasive Beatmungsform mit zwei

alternierenden Druckniveaus, die eine Spontanatmung auf beiden Ebenen erlaubt. Die Inspiration wird durch ein höheres Druckniveau unterstützt, während die Expiration gegen ein niedrigeres Druckniveau erleichtert wird. Als Alternative zu nCPAP wird außerdem zunehmend die nasale intermittierende positive Druckbeatmung (NIPPV) eingesetzt⁶⁷. Das Beatmungsgerät appliziert dabei zeitgesteuert zusätzlich zum PEEP einen intermittierenden inspiratorischen Spitzendruck (PIP). Obwohl dieser nicht-invasiv appliziert wird, geht man davon aus, dass der PIP das Tidalvolumen steigert, die Spontanatmung unterstützt und gleichzeitig den Alveolarkollaps während Apnoephasen verhindert^{78,79}. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 konnte zeigen, dass NIPPV die Notwendigkeit einer Intubation oder Reintubation im Vergleich zu nCPAP reduziert⁸⁰.

Eine weitere Form der nicht-invasiven Atemunterstützung stellt die nasale High-Flow-Therapie (HFNC) dar. Diese ist der CPAP-Behandlung zwar als Primärtherapie unterlegen⁸¹, findet allerdings vermehrt Gebrauch als Postextubationstherapie oder auch im Weaning von nCPAP. Über kleine Nasenkanülen werden dabei befeuchtete und erwärmte Gase mit hohen Flussraten verwendet, um einen Distensionsdruck in den Atemwegen zu erzeugen⁶⁷. Dadurch wird die Atemarbeit reduziert und ein PEEP bereitgestellt. Die kleineren nasalen Prongs werden besser toleriert, als die CPAP-Prongs und führen weniger häufig zu Nasenverletzungen⁸², jedoch ist das System dadurch auch weniger dicht. Problematisch kann der Einsatz bei extrem kleinen FG sein, da nicht klar ist welchen Druck das System liefert und es keine Überdrucksicherung gibt.

Obwohl ihr Einsatz noch nicht weit verbreitet ist, wird die nasale Anwendung der Hochfrequenzoszillationsbeatmung (nHFOV) als eine sanfte Beatmungsform angesehen, die die Vorteile der HFOV und nCPAP-Therapie vereint. So zeigt sie eine hohe Wirksamkeit bei der Entfernung von CO₂ sowie eine verbesserte Oxygenierung über eine erhöhte funktionelle Residualkapazität⁸³. Der Einsatz oszillierender Druckwellen mit Frequenzen oberhalb der physiologischen Atemfrequenzen ermöglicht eine Beatmung mit besonders geringem Tidalvolumen. Aus diesem Grund kann die nHFOV insbesondere bei langen Beatmungszeiten und strapaziertem Lungengewebe eingesetzt werden. Bei Umfragen im Jahr 2015 in europäischen Ländern sowie 2017 in Kanada verwendeten allerdings weniger als 20 % der teilnehmenden Zentren diese Beatmungsmethode^{84,85}. Denn während kleinere klinische Studien bereits für eine Überlegenheit von nHFOV im Vergleich zu nCPAP hinsichtlich der Vermeidung invasiver Beatmung sprechen⁸⁶, stehen die Ergebnisse randomisiert kontrollierter Studien derzeit noch aus.

Zu den allgemeinen Risiken einer nicht-invasiven Atemunterstützung gehören neben nasalen Komplikationen und Hautabschürfungen durch Prongs, das Auftreten von Air Leak Syndromen, wie beispielsweise eines Pneumothorax oder interstitiellen Lungenemphysems. Daneben kann nicht verhindert werden, dass Luft in den Magen gelangt. Die Aerophagie kann

zu Nahrungsunverträglichkeit, gastroösophagealem Reflux sowie gastraler Distension mit dem Risiko einer gastrointestinalen Perforation führen.^{67,77}

Primärversorgung

Bei der Primärversorgung von FG geht es in erster Linie um die Begleitung und Überwachung der postnatalen Adaptation. Dabei soll so wenig invasiv wie möglich vorgegangen werden⁵⁷. Ein apparatives Monitoring ist unverzichtbar. Hautfarbe und Thoraxbewegungen können den klinischen Zustand des Kindes nicht immer zuverlässig widerspiegeln. Die neonatale Herzfrequenz ist dagegen ein entscheidender Parameter bei der Beurteilung der postnatalen Anpassung in den ersten Lebensminuten. Anschließend steht zusätzlich die Sauerstoffsättigung im Mittelpunkt.²⁶

Resultieren die Atemanstrengungen des Kindes unter vorsichtiger taktiler Stimulation nicht in einem adäquaten Anstieg der Herzfrequenz, sollte die Ventilation frühzeitig mittels Masken-CPAP unterstützt werden. Dies dient der Erhöhung des Atemwegdrucks zur pulmonalen Flüssigkeitsclearance⁸⁷ und erleichtert damit den Aufbau einer ausreichenden funktionellen Residualkapazität. Bezüglich des optimalen PEEP besteht aktuell noch keine Einigkeit. Wahrscheinlich liegt der zu empfehlende Wert zwischen 6-8 cm H₂O. Bei höheren Werten konnten Studien ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pneumothorax zeigen⁸⁷. An der Universitätsklinik Köln wird im Rahmen der Primärversorgung für die CPAP-Administration das Benveniste-Ventil verwendet. Dabei handelt es sich um ein rein Flow-gesteuertes System, welches die Inspiration des Kindes durch einen gerichteten Düsenstrom unterstützt, so lange der Druck innerhalb der kindlichen Atemwege niedriger ist als der Druck im System. Es besteht aus einem zuführenden Strahlrohr, einer ringförmigen Kammer mit Expirationsöffnungen und einem koaxial gelegenen abführenden Sammelrohr, das mit den kindlichen Atemwegen über Prongs verbunden ist. Der einströmende Frischgasfluss wird durch das Strahlrohr beschleunigt und fließt über die Kammer zum Eingang des Sammelrohrs. Während der Inspiration sinkt der Widerstand in den Atemwegen und das Atemgas strömt in die Atemwege. Sobald der Druck in den Atemwegen höher ist als der Druck in der Kammer, entweicht das übrige Atemgas über die Expirationsöffnungen aus der Kammer. Während der Ausatmung trifft der expiratorische Gasfluss des Kindes auf den einströmenden Frischgasfluss und erzeugt dadurch einen PEEP. Das entstehende Mischgas entweicht über die Expirationsöffnungen. Das System zeichnet sich durch einen minimalen Totraum und Atemwiderstand aus, beim Gebrauch können allerdings hohe Flows erforderlich werden⁸⁸.

Bei fehlendem Anstieg der Herzfrequenz unter optimaler CPAP-Versorgung sollte auf die nächste Stufe eskaliert werden. Einige Autor:innen empfehlen an dieser Stelle den Gebrauch von Blähmanövern, sog. sustained lung inflation (SLI)^{26,89}. Dabei werden nicht-invasiv bis zu drei aufeinanderfolgende Atemhübe über 10 Sekunden mit ansteigendem Druck (zunächst 20,

dann 25, danach ggf. 30 cm H₂O) appliziert. Zwar zeigte dieses Vorgehen in tierexperimentellen Studien eine positive Wirkung auf die „Flüssigkeitsverdrängung“ und Belüftung der Neugeborenenlunge, klinische Studien konnten bislang jedoch keinen Vorteil zeigen⁹⁰. Aktuell gibt es sowohl Befürworter als auch Gegner dieser Methode. Der internationale Konsensus rät vom Gebrauch der SLI in der Primärversorgung ab^{91,92}.

Aufgrund der bereits beschriebenen Unreife der antioxidativen Abwehrsysteme, sollte eine Hyperoxygenierung auch während der Primärversorgung dringend vermieden werden. Ziel der Erstversorgung sollte es sein innerhalb von 5 Minuten eine pulsoximetrisch präduktal gemessene Sauerstoffsättigung von 85 % zu erreichen⁹³. Ist dies unter Raumluft trotz ausreichender Atemunterstützung nicht möglich, sollte die Sauerstoffsupplementierung in Abhängigkeit von den Sättigungswerten titriert werden. Dabei sollte die Zielsättigung immer mit minimaler inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO₂) erreicht werden und eine Hyperoxygenierung vermieden werden^{2,94}. Noch besteht allerdings kein Konsens bei welcher FiO₂ bei sehr kleinen FG zu starten ist. In der Regel wird die Atemunterstützung mit einer FiO₂ zwischen 0,21 – 0,4 begonnen.

Während dieser Maßnahmen kommt der Vermeidung von zusätzlichem Stress, beispielweise durch Schmerzen, Kälte, Licht und Lärm, eine besondere Bedeutung zu, um den Sauerstoffverbrauch des Kindes nicht weiter zu erhöhen³¹. Zeigt das Kind trotz aller Maßnahmen bei adäquater Atemunterstützung deutliche Zeichen der Atemnot, ist die Applikation exogenen Surfactants indiziert. Diese sollte zur Vermeidung einer Erschöpfung des Kindes durch vermehrte Atemarbeit und den damit verbundenen Einsatz von maschineller Beatmung möglichst umgehend erfolgen²⁸.

In den 1990er Jahren wurde zur Surfactant-Substitution die InSurE-Methode (Intubate-Surfactant-Extubate) eingeführt⁹⁵. Diese konnte in randomisiert-kontrollierten Studien einen Benefit hinsichtlich der Vermeidung maschineller Beatmung zeigen, ist jedoch vor allem für extrem unreife FG mit dem Risiko einer potenziellen Lungenschädigung durch die (wenn auch kurze) invasive Beatmungsphase verbunden³¹. Wenn der Zustand des Kindes sowie die organisatorischen Gegebenheiten es erlauben, sollte die Surfactant-Applikation daher minimal invasiv erfolgen. Die Verfahren werden auch „Less invasive Surfactant Application“ (LISA) genannt und umfassen neben pharyngealer Applikation, Vernebelung und Applikation via Larynxmaske, die Verwendung einer dünnen endotrachealen Sonde. In der Kölner Methode wird nach der Stabilisierung des Kindes unter Fortführung der CPAP-Therapie ein flexibler Katheter unter laryngoskopischer Sicht in die Trachea eingeführt und das Surfactant-Präparat langsam und atemsynchron appliziert^{31,33}. Anschließend ist eine engmaschige Überwachung und Anpassung von CPAP-Druck und FiO₂ bei einer möglichen raschen Veränderung der Compliance besonders wichtig, um eine Schädigung der Lunge zu vermeiden³¹.

Kribs und Kolleg:innen empfehlen eine anschließende Senkung des CPAP-Drucks erst ab einer FiO_2 unter 0,25. Als Richtwerte für eine Diskonnektion geben sie eine FiO_2 von 0,21 sowie einen CPAP-Druck $< 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ an. Lassen sich FiO_2 und CPAP-Druck nicht innerhalb der ersten zwei Stunden nach Surfactant-Gabe reduzieren und konnten Differenzialdiagnosen eines ANS ausgeschlossen werden, sollte laut der Publizierenden neben einer Wiederholungsgabe auch eine Eskalation der Atemunterstützung auf eine NIPPV erwogen werden. Außerdem kann bei unzureichendem Atemantrieb Coffein zur Atemstimulation eingesetzt werden.³¹

Nur noch selten ist eine Intubation während der Primärversorgung notwendig. Zeigt das Kind allerdings keinen ausreichenden Atemantrieb, sinkt die Herzfrequenz unter 120 Schläge pro Minute oder fällt die Sättigung im Verlauf unter 85 %, kann eine invasive Beatmung nötig werden. Empfohlen wird eine intermittierende Beatmung mit relativ langen Inspirationszeiten und hohen endexpiratorischen Drücken⁸⁷. Dabei muss auf ein adäquates Tidalvolumen geachtet werden, da bereits wenige Atemzüge mit sehr hohem Volumen zur Schädigung der Lunge führen können. Deshalb werden respiratorische Maßnahmen im Rahmen der Primärversorgung mittels sog. T-Piece-Geräten durchgeführt, mit denen eine zuverlässige Begrenzung des inspiratorischen Spitzendrucks unter Aufrechterhaltung des PEEP-Niveaus erzielt werden kann^{96,97}. Je nach PZ kommen verschiedene Geräte zum Einsatz.

Zur klinischen Beurteilung der postnatalen Adaptation wird der Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Minuten erhoben. Das durch die amerikanische Anästhesistin Virginia Apgar entwickelte Schema vergibt zwischen 0 und 2 Punkte für die Kriterien: Hautkolorit, Herzfrequenz, Reflexstatus, Muskeltonus und Atmung, sodass maximal zehn Punkte erreicht werden können. Insbesondere dem 5-min-Apgar-Score wird auch heute noch eine prognostische Bedeutung hinsichtlich der neonatalen Mortalität und Morbidität beigemessen.⁹⁸

2.1.4. Medikamentöser PDA-Verschluss

Intrauterin wird der Ductus arteriosus durch maternale Prostaglandine offengehalten. Bleibt der Verschluss postnatal aus, besteht der therapeutische Ansatz in der Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die Gabe von COX-Inhibitoren. Zu diesem Zweck werden meist Indometacin oder Ibuprofen als Vertreter der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) eingesetzt. Immer häufiger findet mittlerweile auch Paracetamol Anwendung^{99,100}. Welches Arzneimittel verwendet wird, ist abhängig von der verfolgten Behandlungsstrategie^{44,58}.

Ausgewählte FG mit einem sehr hohen Risiko für PDA-Komplikationen können unabhängig vom echokardiographischen Befund von einer prophylaktischen PDA-Therapie innerhalb der ersten 24 Lebensstunden profitieren. In diesem Fall kommt in erster Linie Indometacin zur Anwendung. Bereits seit den 1970er Jahren wird es erfolgreich in der Ductustherapie eingesetzt und ist wirksam in der Prävention schwerer PDA-Komplikationen wie beispielweise

IVH und Lungenblutungen. Gleichzeitig ist Indometacin allerdings mit dem Auftreten zerebraler, renaler und intestinaler Minderperfusion und in der Folge mit NEC und gastrointestinalen Perforationen assoziiert.^{44,101-104}

Bei der symptomatischen Behandlung nach echokardiographischer Diagnose eines hsPDA hingegen ist momentan Ibuprofen das Mittel der Wahl⁴⁴. Bei ähnlicher Wirksamkeit hinsichtlich des Ductusverschluss wie Indometacin, geht Ibuprofen mit einem geringeren Risiko für renale und gastrointestinale Nebenwirkungen einher¹⁰⁵. Aufgrund der Gefahr einer pulmonalen Hypertension, wird in der Leitlinie allerdings von einer prophylaktischen Anwendung innerhalb der ersten 24 Lebensstunden abgeraten^{48,106}.

Der Einsatz von Paracetamol wird derzeit nur als sog. „Rescue“-Therapie nach erfolgloser NSAR-Gabe empfohlen⁴⁴. Erste klinische Studien zeigen zwar eine vergleichbare Effektivität von Paracetamol sowie ein besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den NSAR, Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen sowie Langzeitergebnisse und Daten hinsichtlich des entwicklungsneurologischen Outcomes stehen jedoch noch aus^{44,107}.

Versagt auch die Rescue-Therapie, kann der definitive Verschluss interventionell oder chirurgisch durch eine Ductusligatur erzielt werden.

2.1.5. Nahrungsaufbau

Wie unter 2.1.2. beschrieben, können VLBWI aus verschiedenen Gründen nach der Geburt nicht wie Reifgeborene ernährt werden. Obwohl sowohl ein zu langsamer als auch ein zu rascher Nahrungsaufbau mit potenziellen Risiken verbunden sind, gibt es bislang keine einheitlichen Standards. Die Ernährungstherapie wird vor allem durch die Erfahrung der behandelnden Neonatolog:innen und die aktuelle Studienlage geprägt. Generelle Handlungsempfehlungen werden im Folgenden beschrieben.

Während Kinder über 1500 g Geburtsgewicht je nach Entwicklungszustand ggf. ausschließlich enterale Nahrung erhalten können¹⁰⁸, sind kleinere FG auf (zumindest partiell) parenterale Ernährung angewiesen⁶⁵. Grundsätzlich gilt auch bei der Ernährungstherapie „so wenig invasiv wie möglich“⁶⁵. Jedoch haben vor allem extrem kleine FG einen hohen Flüssigkeits- und Energiebedarf, weshalb die Phase ohne Nahrungszufuhr postpartal so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Bei FG < 1500 g Geburtsgewicht ist eine parenterale Zufuhr von Glucose, Aminosäuren und Lipiden ab dem ersten Lebenstag indiziert⁶⁵. Um einerseits Dehydratationszustände, Hypo- und Hyperglykämien sowie eine negative Stickstoffbilanz zu vermeiden und andererseits ein angemessenes Aufholwachstum zu gewährleisten, muss die Zufuhr ständig angepasst werden. Im Verlauf sollten zusätzlich Vitamine und Spurenelemente zugeführt werden.^{64,65,108,109}

Die parenterale Ernährung ist allerdings auch komplikationsbehaftet. Neben lokalen und systemischen Infektionen durch periphere oder zentrale Venenkatheter, wird durch eine rein parenterale Ernährung die funktionelle Entwicklung des Gastrointestinaltraktes (GIT) verzögert. Verschiedene klinische Studien konnten zudem zeigen, dass ein rascher Nahrungsaufbau wichtig für das entwicklungsneurologische Outcome des FG ist¹¹⁰⁻¹¹². Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfiehlt daher einen frühen Beginn des enteralen Nahrungsaufbaus noch am ersten Lebenstag⁶⁵. Folglich sollen zusätzlich zu der parenteralen Ernährung „minimal enteral feedings“ durchgeführt werden¹¹³. Diese kleinen enteralen Portionen sind essenziell zur Vorbeugung einer Abnahme der Resorptionsfläche des Darms sowie zur Stimulation der Sekretion von Verdauungsenzymen und der Darmmotilität, wodurch im Anschluss ein rascherer Nahrungsaufbau erreicht werden kann⁶⁴. Im besten Fall sollten diese minimal enteral feedings mit Kolostrum und anschließend mit Muttermilch durchgeführt werden, da diese wichtige antiinflammatorische, antimikrobielle und immunmodulierende Faktoren enthält¹¹⁴. Falls nicht genügend Muttermilch der eigenen Mutter für den enteralen Nahrungsaufbau zur Verfügung steht, kann auf gespendete Frauenmilch oder Formula ausgewichen werden.

Hinsichtlich der täglichen Steigerung der enteralen Nahrungsmenge sind sich Neonatolog:innen uneinig. Metaanalysen konnten keine Beweise dafür finden, dass eine langsame Nahrungssteigerung von 15-20 ml pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (ml/kg KG/Tag) im Vergleich zu 30-40 ml/kg KG/Tag das Risiko von NEC oder Tod bei ELBWI und VLBWI reduziert. Tatsächlich führte die langsame Steigerung zu einer mehrtätigen Verzögerung bei der Etablierung des vollständigen enteralen Nahrungsaufbaus¹¹⁵. Einige Autor:innen empfehlen allerdings eine vorsichtigeren Steigerung von 10-20 ml/kg KG/Tag in der ersten Lebenswoche bei extrem kleinen FG mit einem Geburtsgewicht < 750 g¹¹⁶.

Die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung betrachtet eine Menge von 150-180 ml/kg KG/Tag als angemessen, um den Nährstoffbedarf eines Kindes zwischen 1000 und 1800 g Geburtsgewicht zu decken. Für ELBWI sei die Datenlage nicht ausreichend, um Empfehlungen auszusprechen.¹¹⁷ In der Regel gilt der Nahrungsaufbau als vollständig, wenn ein Ernährungsvolumen von 150 ml/kg KG/Tag erreicht wurde. Die parenterale Ernährung kann dann beendet werden.

Obwohl ELBWI und VLBWI für den enteralen Nahrungsaufbau auf Magensonden angewiesen sind, konnte eine Cochrane Studie von Foster und Kolleg:innen zeigen, dass zusätzliches nicht-nutritives Saugen zu einem rascheren voll enteralen Nahrungsaufbau sowie einem kürzeren stationären Aufenthalt und somit zu einem besseren Outcome führt¹¹⁸. Da das Anlegen an die Brust zudem wichtig für die Mutter-Kind-Beziehung und die Laktation ist, ist es sinnvoll dieses zu fördern, auch wenn das Kind noch durch eine Magensonde ernährt wird.

Magensonden

Sehr kleine FG sind nicht nur für die enterale Nahrungszufuhr auf die Magensonde angewiesen. Über die Sonden können außerdem Medikamente verabreicht sowie der Magen, während einer CPAP-Therapie, entlastet werden. Meist erfolgt die Platzierung noch im Kreißsaal.

Die Sonden werden von verschiedenen Herstellern produziert und stetig weiterentwickelt. Beispielsweise wurden zur Vermeidung von Verwechslungen und der fälschlichen Applikation von Nahrung in einen intravenösen Zugang, spezielle Anschlüsse für enterale Systeme entwickelt (ENLock® / ENPlus® / ENFit® / nutrisafe2®), die nicht mit den standardisierten Luer-Konnektoren anderer Spritzensysteme kompatibel sind¹¹⁹⁻¹²¹. Außerdem werden sie durch die Farbe Lila gekennzeichnet.

Neben Verwechslungen, stellen allerdings auch Material und Biegsamkeit der Sonde ein Risiko für Komplikationen dar. Die Sonden, die bei FG eingesetzt werden, bestehen in der Regel aus weichem Polyurethan oder Silikon und können für vier bis sechs, teilweise sogar bis zu neun Wochen verwendet werden^{119,120}. Allerdings sind für Kurzzeitlagen auch Sonden aus knickstabilem Polyvinylchlorid erhältlich¹²¹. Je kleiner die Patient:innen sind, desto dünner müssen die Sonden sein. Dementsprechend werden FG < 1500 g in der Regel mit Sonden der Größen 4 bis 6 Charrière (Ch) versorgt. Diese besitzen laut Herstellerangaben einen Außendurchmesser von nur 1,3 (4 Ch) bis 2,0 (6 Ch) mm¹²⁰. Durch die Verringerung des Außendurchmessers erhöht sich der penetrierende Charakter der Sondenspitze und geht mit einem erhöhten Risiko für potenzielle Verletzungen des Frühgeborenen-GIT einher. Zwar besitzen alle herkömmlichen Ernährungs sonden abgerundete Enden, um so das Verletzungsrisiko zu minimieren, allerdings können auch die seitlichen Öffnungen eine Gefahr darstellen. Aus diesem Grund hat beispielsweise die Firma Kreienbaum ihr Produkt so überarbeitet, dass die seitlichen Ausgänge „weich gebohrt“ und dadurch „weniger scharf“ seien¹²¹.

Trotz der Bemühungen, die Produkte so sicher wie möglich zu machen, scheinen insbesondere ELBWI für Verletzungen des Ösophagus oder Magens bei der Platzierung sowie im weiteren Gebrauch der Magensonden gefährdet zu sein. Iatrogene Ösophagusperforationen bei extrem kleinen FG werden seit den 2000er Jahren in der internationalen Literatur beschrieben¹²²⁻¹²⁴. Thanhäuser und Kolleg:innen berichten erstmals über das Auftreten von Ösophagus- und Magenperforation durch Fehlplatzierungen der Magensonden bei ELBWI in Österreich¹²⁵. Unklar bleibt bisher, ob das Auftreten dieser Perforationen vom speziellen Typ der verwendeten Sonde abhängig ist oder ein generelles Problem der Versorgung extrem kleiner FG mit Magensonden darstellt.

2.2 Die neonatale Magenperforation

Bei der neonatalen Magenperforation (NMP) handelt es sich um ein seltenes, aber gefährliches Krankheitsbild. Die Pathogenese ist noch weitestgehend unbekannt, allerdings stellen Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht anerkannte Risikofaktoren dar^{126,127}. Die frühzeitige Erkennung und operative Versorgung einer NMP sind wichtige ärztliche Aufgaben, die lebensrettend sein können.

2.2.1. Epidemiologie

In der Literatur herrscht zwar Einigkeit darüber, dass es sich bei der NMP um ein sehr seltenes Krankheitsbild des Neugeborenen handelt, hinsichtlich der Inzidenz konnten bislang allerdings keine einheitlichen Angaben gemacht werden. Die beschriebene Häufigkeit liegt zwischen 1:5000¹²⁸ und 1:2900 Lebendgeborenen¹²⁹ ohne, dass großflächige Untersuchungen durchgeführt wurden. Eine erste landesweite Studie bezüglich neonataler gastrointestinaler Perforationen, die auch Magenperforationen betrachtet, wurde 2016 in Japan veröffentlicht und berichtet in einem Zeitraum von fünf Jahren über 55 NMP-Fälle unter 8884 behandelten Neugeborenen¹³⁰. Dies entspricht einer Inzidenz von ca. 619:100000 Neugeborenen bzw. einer Häufigkeit von 1:162 Neugeborenen und unterscheidet sich damit drastisch von den bisherigen Zahlen. Des Weiteren geben St-Vil und Kolleg:innen an, dass die NMP 7 % aller gastrointestinalen Perforationen in der Neugeborenenperiode ausmacht¹³¹ und damit deutlich seltener auftritt, als eine Perforation des Dün- oder Dickdarms. Jungen scheinen häufiger betroffen zu sein als Mädchen^{130,132} und das typische Erkrankungsalter liegt in der ersten Lebenswoche¹³³⁻¹³⁵.

2.2.2. Ätiologie

Seit der Erstbeschreibung der NMP im 19. Jahrhundert werden unterschiedliche Ursachen diskutiert. Erste Hypothesen reichen von ischämischen Nekrosen der Magenwand durch Geburtsasphyxie^{136,137}, über kongenitale Defekte der Tunica muscularis^{132,138} bis hin zu geburtstraumatischen Folgen¹³⁹. Schon früh wurden männliches Geschlecht, Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht als Risikofaktoren genannt¹³².

Verschiedene Publizierende vermuteten damals, dass Ulzerationen der Magenschleimhaut eine besondere Rolle in der Pathogenese einnehmen. Als Ursachen für das Auftreten eines Magengeschwürs innerhalb der ersten Lebenstage wurden verschiedene Möglichkeiten vorgeschlagen. Während Kiesewetter eine vermehrte Sekretion von Magensäure durch hypoxische Schäden der Hypothalamus-Hypophysen-Achse postulierte¹⁴⁰, konnte Miller herausfinden, dass der Magensäuregehalt eines gesunden Neugeborenen dem eines Erwachsenen entspricht. Die maximale Konzentration wird nach 24 Lebensstunden erreicht,

bevor sie auf ein normales Niveau für Kinder abfällt¹⁴¹. Vargas und Kolleg:innen wiederum vermuteten die Ursache in ischämischen Nekrosen, die durch intestinale Minderperfusion, beispielsweise im Rahmen einer Sepsis, entstehen¹³⁷. In diesem Zusammenhang diskutierten Gray und Kühl in den 1980er Jahren eine mögliche Assoziation zwischen der medikamentösen PDA-Therapie mittels Indometacin und der damit verbundenen intestinalen Minderperfusion als Ursache für gastrale Perforationen^{142,143}. Ob die frühe Therapie mit NSAR, besonders in Kombination mit pränatalen Kortikosteroiden, einen Risikofaktor darstellt ist weiterhin unklar. Dunham und Goldstein beschrieben 1934 erstmals eine mögliche traumatische Ursache für das Auftreten der NMP. Da keine der bisher aufgestellten Hypothesen auf einen durch sie beobachteten Fall zutrafen, vermuteten sie einen Zusammenhang mit der von ihnen verwendeten Magensonde¹⁴⁴. Im Verlauf beschrieben weitere Autor:innen eine mögliche Assoziation besonders bei sehr kleinen FG^{125,134,145}.

Außerdem wird diskutiert, ob ein erhöhter intragastraler Druck, ausgelöst durch zu aggressive Anwendung nicht-invasiver Atemunterstützung^{134,146} oder zu rasche enterale Nahrungssteigerung¹⁴⁷, zu einer Ruptur der Magenwand führen könnte. Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass gastrointestinal-obstruktive Fehlbildungen, wie beispielsweise Atresien des Duodenums oder Oesophagus mit ösophagotrachealer Fistel, im Verlauf häufig zum Auftreten von mechanischen Magenperforationen führen¹³⁴. In diesen Fällen ist die Pathogenese offensichtlich.

Kara und Kolleg:innen weisen darauf hin, dass sich wahrscheinlich sowohl Ätiologie, als auch klinische Präsentation zwischen Reifgeborenen und FG unterscheiden und eine Untersuchung der beiden Gruppen hinsichtlich dieser Aspekte zu weiteren Erkenntnissen führen würde¹²⁹. Laut Iacusso könnte eine „intrinsische Fragilität“ der Magenwand Frühgeborener ursächlich dafür sein, dass bereits verhältnismäßig kleine traumatische Ereignisse wie die Spitze einer Magensonde, Maskenbeatmung, starkes Schreien sowie Schluck-Inkoordination oder abnormal hohe intragastrale Druckverhältnisse zu einer Perforation führen¹²⁷. Schließlich vertreten Babayigit et al. die Ansicht, dass eine Kombination von Stress und Trauma zu der Entwicklung einer NMP bei VLBWI führt¹⁴⁶.

2.2.3. Klinische Präsentation

In der Regel sind die anfänglichen Symptome einer NMP eher unspezifisch und ähneln denen einer Sepsis oder NEC¹⁴⁶. Das Kind präsentiert sich dann zunächst mit Lethargie, vermehrtem Auftreten von Apnoen sowie schlechter Nahrungsverträglichkeit^{146,148}. In Fallberichten wird anschließend meist von plötzlich einsetzender abdomineller Distension als Leitsymptom berichtet¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Diese kann insbesondere bei sehr kleinen FG als einziges Symptom auftreten¹²⁹, geht jedoch häufig mit (teils blutigem) Erbrechen, Atemnot sowie Schocksymptomatik einher^{146,150-152}.

2.2.4. Diagnostik

Die Diagnosestellung wird oftmals durch unspezifische Symptome zu Krankheitsbeginn erschwert. Allerdings besteht spätestens so bald ein distendiertes Abdomen vorliegt, der klinische Verdacht auf eine gastrointestinale Perforation. Eine Röntgenübersicht des Abdomens zeigt in den meisten beschriebenen Fällen ein ausgeprägtes Pneumoperitoneum^{148,153} als Zeichen der Hohlorganperforation. Gegebenenfalls kann sogar eine über die Magenwand hinausragende Magensonde dargestellt werden. In der Regel zeigt sich jedoch kein so spezifischer Befund, sodass die Diagnosesicherung nur durch eine Laparotomie erfolgen kann. Intraoperativ sollte der gesamte GIT auf weitere Pathologien bzw. Perforationen untersucht werden.

Obwohl ein Pneumoperitoneum in den meisten Fallberichten radiologisch darstellbar ist, geben Milassin und Kolleg:innen zu bedenken, dass eine NMP auch bei fehlendem Pneumoperitoneum möglich ist und somit eine engmaschige Überwachung und sofortige Therapieeinleitung bei Verschlechterung erfordert¹⁵¹.

2.2.5. Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen der NMP gehören neben der NEC (mit oder ohne FIP) und neonataler Sepsis vor allem die intestinale Obstruktion^{148,154}.

Zwischen den verschiedenen gastrointestinalen Krankheitsbildern lässt sich im besten Fall bereits mittels Abdomenübersichtsaufnahme differenzieren. Ein pathognomonisches Zeichen der NEC ist die Pneumatosis intestinalis¹⁵⁵. Diese beschreibt röntgenologisch oder sonographisch sichtbare perlschnurartige Luftansammlungen in der Darmwand. Seltener können im Rahmen einer NEC auch Gasansammlungen in den intrahepatischen Ästen der Vena portae hepatis auftreten¹⁵⁵. Für eine gastrointestinale Obstruktion hingegen sprechen beispielsweise eine auffällige Darmgasverteilung mit dilatierten Dünndarmschlingen bei fehlender Luft im Kolonrahmen oder Spiegelbildung¹⁵⁶. Eine weitere gastrointestinale Pathologie, die bei Neugeborenen allerdings äußerst selten auftritt, kann durch das typische „coffee bean sign“¹⁵⁷ in der Abdomenübersicht erkannt werden – der Sigmavolvulus. Für eine Hohlorganperforation wiederum spricht ein Pneumoperitoneum. Eine sichere Differenzierung der Magenperforation von einer Perforation an anderer Stelle im GIT ist allerdings meistens nur durch die Laparotomie möglich.

Insbesondere zu Krankheitsbeginn kann die NMP klinisch als neonatale Sepsis imponieren. Die Neugeborenen-Sepsis ist durch eine Zentralisierung geprägt. Diese äußert sich in einer verlängerten Rekapillarierungszeit und einem blass-grauen Hautkolorit. Zusätzliche Symptome sind Fieber, Nahrungsverweigerung und Berührungsempfindlichkeit. Labor-diagnostische Hinweise können ein Interleukin 6-Anstieg und eine Linksverschiebung sowie Leukopenie liefern.¹⁵⁸

2.2.6. Therapie

Eine unmittelbare Therapieeinleitung ist im Fall der NMP von großer prognostischer Bedeutung. Bereits bei unspezifischen Symptomen sollte ein FG im Falle einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes engmaschig überwacht werden. Tritt eine Nahrungsintoleranz und ein distendiertes Abdomen auf, muss umgehend ein kinderchirurgisches Konsil erfolgen.

Je nach Schwere der Symptomatik und Operabilität des Kindes werden in der Literatur verschiedene Behandlungsansätze beschrieben. Teilweise wird zunächst ein konservatives Vorgehen gewählt. Dabei kann durch eine peritoneale Drainage das Pneumoperitoneum entlastet und die respiratorische Situation verbessert werden¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Enterale Nahrung sollte umgehend pausiert und eine Breitband-Antibiose angesetzt werden¹²⁵.

Häufig erfordert der kritische Zustand des betroffenen Kindes dennoch eine zeitnahe chirurgische Intervention. In der Regel kann erst durch eine explorative Laparotomie der Verdacht auf eine Magenperforation endgültig gesichert werden. Das Procedere der Wahl ist die Übernähung des Defekts, ggf. nach Exzision der Wundränder¹⁶¹. Nur selten ist ein radikaleres Vorgehen nötig. Große Defekte und ausgeprägte Nekrosen werden dann mittels (partieller) Gastrektomie und Gastrostomie versorgt^{127,162}, im Einzelfall sogar mit totaler Gastrektomie und Jejunum-Interponat-Anlage¹⁵³. Zusätzlich muss eine gründliche Untersuchung des Magens sowie des gesamten GIT auf begleitende Perforationen oder Anomalien erfolgen¹⁶². Im Vergleich verschiedener Reviews ergab sich folgende Reihenfolge in der Häufigkeit der Perforationsorte: die große Kurvatur, gefolgt von der Vorderwand, der kleinen Kurvatur und schließlich der Hinterwand^{127,146,147,150,152}. Anschließend sollte die Bauchhöhle gespült und, falls notwendig, eine Wunddrainage eingelegt werden^{130,153,161}. Bei initialer Nahrungskarenz wird die Ernährung zunächst parenteral weitergeführt.

Bislang stellt die operative Versorgung die Therapie der Wahl dar. In einer kürzlich veröffentlichten Studie berichten Thanhäuser und Kolleg:innen, welche einen primär konservativen Behandlungsansatz bei ELBWI mit oberer gastrointestinaler Perforation verfolgten, über eine hohe Spontanremissionsrate und empfehlen in Zukunft ein konservatives Vorgehen als Therapie der Wahl¹²⁵.

2.2.7. Outcome

Während das Krankheitsbild im 19. und 20. Jahrhundert mit einer sehr hohen Letalität mit bis zu 83 % verbunden war¹⁵⁴, hat sich die Prognose in den letzten zwanzig Jahren deutlich gebessert^{150,152,161}. Die Letalität in den 2010er Jahren betrug laut eines chinesischen Reviews 16,7 %¹⁵⁰. Vermutlich tragen neben einem besseren Verständnis der Physiologie des Neugeborenen und der technischen Möglichkeiten der neonatalen Intensivmedizin, vor allem eine raschere Diagnosestellung und operative Versorgung zu dieser positiven Entwicklung

bei^{127,161}. Dennoch sind insbesondere das männliche Geschlecht, metabolische Azidose, Frühgeburtlichkeit sowie ein niedriges Geburtsgewicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert^{147,149,152}. Im Vergleich zu Reifgeborenen haben FG beispielweise ein 4,2-fach höheres Risiko für einen tödlichen Verlauf¹⁵². Außerdem scheint eine Defektgröße > 1,5 cm einen negativen prognostischen Faktor darzustellen^{146,153}. Babayigit und Kolleg:innen diskutieren zudem ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen durch das Auftreten einer NMP. Als Gründe nennen sie parenterale Ernährung, Operation, Antibiose sowie einen verlängerten stationären Aufenthalt. Infektionen und Sepsis wiederum stellen die häufigste Ursache für einen tödlichen Verlauf nach dem Auftreten einer NMP dar^{146,150}.

2.2.8. Aktuelle Studienlage

Als Erstbeschreiber der NMP gilt Siebold, der bereits 1825 in Deutschland auf das Krankheitsbild aufmerksam machte. Seitdem folgten über die Jahre weitere Berichte aus der ganzen Welt. Eine PubMed-Suchanfrage ergab 206 Publikationen mit passendem Titel. Dabei ist zu erwähnen, dass trotz dieser überschaubaren Menge an Veröffentlichungen, eine gewisse Regelmäßigkeit in der Beschreibung dieser Thematik liegt (siehe Abbildung 1). Die Autorenschaft ist dabei weit gestreut und reicht von Nordamerika und Westeuropa über Nord- und Zentralafrika in den Mittleren Osten bis nach Ost- sowie Südasiens. Darunter befinden sich vornehmlich Fallberichte sowie retrospektive Erfahrungsberichte einzelner Zentren, teilweise mit einem zusätzlichen Literaturreview. Es findet sich lediglich eine landesweite Studie aus Japan, deren Ergebnisse 2017 veröffentlicht wurden¹³⁰.

Obwohl bereits die ersten Fallberichte Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht als mögliche Risikofaktoren beschreiben^{136,144}, liefert eine PubMed-Suchanfrage bezüglich des Auftretens von NMP bei FG, VLBWI oder ELBWI mit 16 passenden Veröffentlichungen relativ wenig Ergebnisse. Bei den meisten handelt es sich erneut um Berichte einzelner Fälle. Bloß zwei Publikationen konnten gefunden werden, die sich auf die Beobachtung des Krankheitsbildes spezifisch bei VLBWI bzw. ELBWI konzentrieren. Beide führten retrospektive Untersuchungen an der eigenen Klinik durch. Babayigit und Kolleg:innen beschreiben acht Fälle einer NMP bei VLBWI¹⁴⁶, Thanhäuser et al. berichten über vier Fälle unter ELBWI¹²⁵.

Die Tatsache, dass die Ärzteschaft weltweit seit 200 Jahren über dieses seltene Krankheitsbild berichtet, zeigt, dass es sich um eine ernstzunehmende Erkrankung handelt, die Neugeborene unabhängig von ihrer Herkunft betrifft. Die Studienlage ist insbesondere hinsichtlich der Gruppe, die am häufigsten betroffen ist, jedoch unbefriedigend. Vor allem mangelt es an prospektiven Untersuchungen sowie an Studien, die über das Patient:innenkollektiv eines Zentrums hinausgehen. Eine erste prospektive und bundesweite Studie zur Häufigkeit von Ösophagus- und Magenperforationen bei FG wurde kürzlich durch ESPED, die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, durchgeführt. Die

Ergebnisse stehen aktuell noch aus. Vorläufig berichteten die Autorinnen, dass ihnen im ersten Studienjahr 14 FG mit Magenperforation gemeldet worden seien¹⁶³.

Außerdem ist es notwendig insbesondere VLBWI und ELBWI genauer zu beobachten. Diesbezüglich fehlt es vor allem an Untersuchungen, die eine ausreichende Anzahl dieser Kinder einschließen, um Aussagen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens und möglicher Risikofaktoren einer NMP treffen zu können.

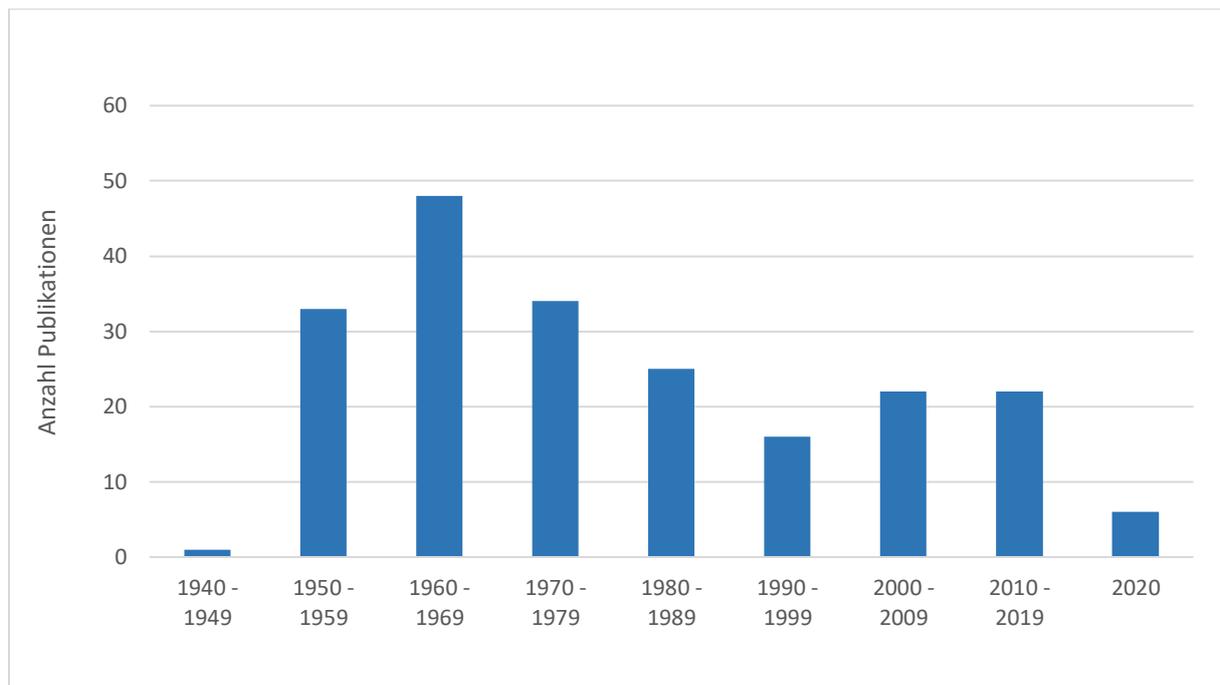


Abbildung 1 Anzahl der in PubMed aufgeführten Veröffentlichungen zur NMP zwischen 1940 und 2020. Die Suche erfolgte anhand der Stichworte "newborn"/"neonate"/"neonatal"/"preterm"/"premature" und "stomach"/"gastric" und "rupture"/"perforation" im Titel. Ausgeschlossen wurden all jene Publikationen, deren Titel auf eine sekundäre Magenperforation bei vorliegender gastrointestinaler Fehlbildung oder dem Auftreten einer Magenperforation jenseits der Neonatalperiode hinweisen, n=27 (Datum der Abfrage: 02.05.2021).

2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der neonatologischen Versorgung stellt die NMP ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar. Vor allem FG mit einem niedrigen bis sehr niedrigen Geburtsgewicht scheinen gehäuft betroffen zu sein. Diese Patient:innengruppe wird zusätzlich mit einer erhöhten Mortalität assoziiert¹⁴⁷. Bislang ist die Inzidenz des Krankheitsbildes bei VLBWI unklar. Die Ätiologie wird diskutiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist daher zum einen die standardisierte Bestimmung der Inzidenz chirurgisch bestätigter Magenperforationen bei sehr kleinen FG und zum anderen die Identifizierung von Faktoren in der Primärversorgung und intensivmedizinischen Behandlung dieser Kinder, die mit dem Auftreten einer NMP assoziiert sein könnten.

Hierzu soll insbesondere der mögliche Einfluss des Geburtsgewichts, der nicht-invasiven Atemunterstützung, der verwendeten Magensonde sowie der pharmakologischen PDA-Therapie untersucht werden.

Anhand einer regionalen zentrenübergreifenden retrospektiven Datenanalyse sollen neben einer deskriptiven Darstellung der Eigenschaften des betroffenen Kollektivs, die in Tabelle 1 aufgeführten Hypothesen geprüft werden.

Tabelle 1 Spezifische Hypothesen

1:	Die Inzidenz der Magenperforation bei sehr kleinen Frühgeborenen ist höher als bisher in der Literatur beschrieben.
2:	Ein Geburtsgewicht < 750 Gramm geht mit einer erhöhten Inzidenz an Magenperforationen einher.

3. Material und Methoden

Die NMP bei sehr kleinen FG stellt ein sehr seltenes Krankheitsbild dar. An der Universitätsklinik Köln scheint die Fallzahl, subjektiv betrachtet, besonders hoch zu sein. Um eine möglichst große Studienpopulation untersuchen zu können und eine valide, über die Universitätsklinik Köln hinausgehende Inzidenz zu erfassen, wurde eine zentrenübergreifende Studie durchgeführt. Im Folgenden wird zunächst dargelegt, wie die weiteren Zentren zur Auswahl der Studienpopulation rekrutiert und mithilfe von Abfragen über die Krankenhausdatenbanken ein geeignetes Gesamtkollektiv sowie NMP-Fälle identifiziert werden konnten. Anschließend wird aufgeführt welche Studienvariablen unter den Fällen untersucht wurden. Nicht immer werden in der Klinik einheitliche Definitionen verwendet. Dort, wo unterschiedliche Definitionen und Klassifikationen möglich sind, werden die dieser Untersuchung zugrunde liegenden Definitionen dargestellt. Schließlich werden die Datensammlung und die verwendeten statistische Methoden der vorliegenden Studie erläutert.

3.1 Auswahl der Studienpopulation

Die Gesamtpopulation der vorliegenden retrospektiven Studie sollte aus möglichst vielen sehr kleinen FG bestehen, die in den Jahren 2015 bis einschließlich 2017 in einem regionalen Level I PZ im Umkreis von 65 km von Köln zur Welt gekommen sind. Zur Ermittlung dieser Population wurde auf die Unterstützung der regionalen Zentren zurückgegriffen. Mithilfe der Webseite „<https://perinatalzentren.org>“ wurden dazu anfangs alle Level I PZ identifiziert, die sich im 65 km Umkreis der Universitätsklinik Köln befinden. Das weitere Vorgehen wird zum besseren Verständnis vereinfacht auf der linken Seite der Abbildung 2 dargestellt.

Zunächst wurde die kinderärztliche Leitung der 23 Level I PZ per E-Mail um Unterstützung gebeten. In dem Anschreiben wurden sie über die Hintergründe und das Vorhaben der Studie unterrichtet und nach den Kontaktdaten ihres medizinischen Controllings befragt. Kliniken, die nicht über eine eigene kinderchirurgische Abteilung verfügten, wurden zudem befragt in welche Zentren sie FG für Operationen verlegen.

Erklärte sich die Klinikleitung einverstanden die Studie zu unterstützen, wurde die Leitung des Medizincontrollings kontaktiert. Sie wurden um eine Auflistung aller behandelten Kinder unter 1500 g Geburtsgewicht in den Jahren 2015, 2016 und 2017 gebeten. Um einerseits die Anonymität der behandelten Kinder zu bewahren und andererseits Mehrlinge, Doppelmeldungen und Wiederaufnahmen zu identifizieren, sollten keinesfalls Namen, sondern lediglich Patient:innennummern gelistet werden, da diese ausschließlich hausintern eine Re-Identifizierung zulassen. In einer Excel-Dateivorlage sollten zur Bestimmung der

Gesamtpopulation Frühgeborener unter 1500 g folgende Daten vermerkt werden: Patient:innennummer, Geburtsdatum, Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie Gewicht bei Aufnahme in Gramm.

Unmittelbar nach Erhalt der Daten wurden Doppelmeldungen ausgeschlossen und lediglich das Geburtsjahr, Aufnahme- und Entlassungsjahr sowie das Geburtsgewicht in ein anonymisiertes Listing eingefügt.

3.2 Auswahl der Fälle

Zur sicheren Identifizierung von NMP-Fällen unter den VLBWI der teilnehmenden PZ wurden verschiedene Schritte durchlaufen. Das gesamte Vorgehen von der Identifizierung der Fälle bis hin zur Untersuchung von möglichen Risikofaktoren wird in Abbildung 3 skizziert.

Das weitere Vorgehen unterschied sich zwischen den Kliniken mit eigener kinderchirurgischer Abteilung und denen, die keine besitzen. Es sollten nur chirurgisch bestätigte Fälle eingeschlossen werden. Deshalb wurde zunächst das Personal des Medizincontrollings der Kliniken mit eigener kinderchirurgischer Abteilung gebeten anhand des Filters für Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) nach allen Kindern unter 1500 g Geburtsgewicht zu suchen, die in dem oben genannten Zeitraum mit einem der in Tabelle 2 aufgeführten Schlüssel kodiert wurden.

Tabelle 2 OPS zur Identifizierung chirurgisch bestätigter Magenperforationen

5-433.0	lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Magens
5-448.00	andere Operationen am Magen: Naht nach Verletzung

In einer zweiten Excel-Dateivorlage wurden von denen auf diese Weise identifizierten Kindern folgende Daten erfasst: Patient:innennummer, Geburtsdatum, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Gewicht bei Aufnahme in Gramm, verwendeter OPS, Operationsdatum, Entlassungsgrund: lebend/verstorben/Verlegung, sowie ICD-10-Haupt- und Nebendiagnosen bei Entlassung.

Anhand der ICD-10-Diagnoseschlüssel konnten die Fälle der VLBWI mit Operationen am Magen weiter eingegrenzt werden. Bestand aufgrund der OPS und ICD-10-Diagnosen der Verdacht, dass es sich um eine chirurgisch bestätigte Magenperforation bei einem sehr kleinen FG im betrachteten Zeitintervall handelte, wurden anonymisierte Entlassungsbriefe dieser Fälle von der Klinikleitung angefordert, um den Verdacht zu bestätigen.

Erneut wurde unmittelbar nach dem Ausschluss von Doppelmeldungen und Erhalt der geschwärzten Entlassungsbriefe ein anonymisiertes Listing erstellt, das keine Re-Identifizierung zuließ. Geburtsdatum, Aufnahme- und Entlassungsdatum wurden bis auf das Jahr gelöscht.

Anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden die identifizierten Fälle anschließend in die Untersuchung aufgenommen.

Einschlusskriterien

- sehr kleine Frühgeborene (< 37. SSW und < 1500 g Geburtsgewicht)
- Diagnose Magenperforation zwischen 01.01.2015 und 31.12.2017
- Diagnosestellung oder Behandlung in Level I PZ im Umkreis von 65 km um Köln
- Bestätigung der Diagnose durch chirurgischen Eingriff

Ausschlusskriterien

- konservative Therapie der Verdachtsdiagnose Magenperforation, die Diagnose wurde nicht chirurgisch bestätigt
- Auftreten der Magenperforation bei angeborener gastrointestinaler Fehlbildung
- intraoperativ entstandene iatrogene Magenperforation

Einige der kooperierenden Kliniken verfügten über keine eigene kinderchirurgische Abteilung. Da in diesen Zentren nicht nach OPS gesucht werden konnte, wurde das Medizincontrolling dieser Kliniken gebeten eine andere Dateivorlage auszufüllen und eine Liste all jener Kinder unter 1500 g Geburtsgewicht zu erstellen, die im oben genannten Zeitraum in eine kinderchirurgische Klinik verlegt wurden. Da es sich bei den kinderchirurgischen Kliniken stets um Zentren handelte, die sich bereits unter den betrachteten PZ befanden, konnte davon ausgegangen werden, dass alle Perforationen identifiziert wurden.

3.3 Inzidenzberechnung

Für die standardisierte und reproduzierbare Inzidenzberechnung wurden die Ergebnisse der Abfrage der Krankenhausdatenbanken ausgewertet. Dabei wurde sowohl die Gesamtinzidenz der NMP unter den behandelten VLBWI der teilnehmenden PZ berechnet als auch die Geburtsgewicht-spezifische Inzidenz. Die Ergebnisse wurden pro 100000 VLBWI bzw. pro 100000 FG des spezifischen Geburtsgewichtes angegeben.

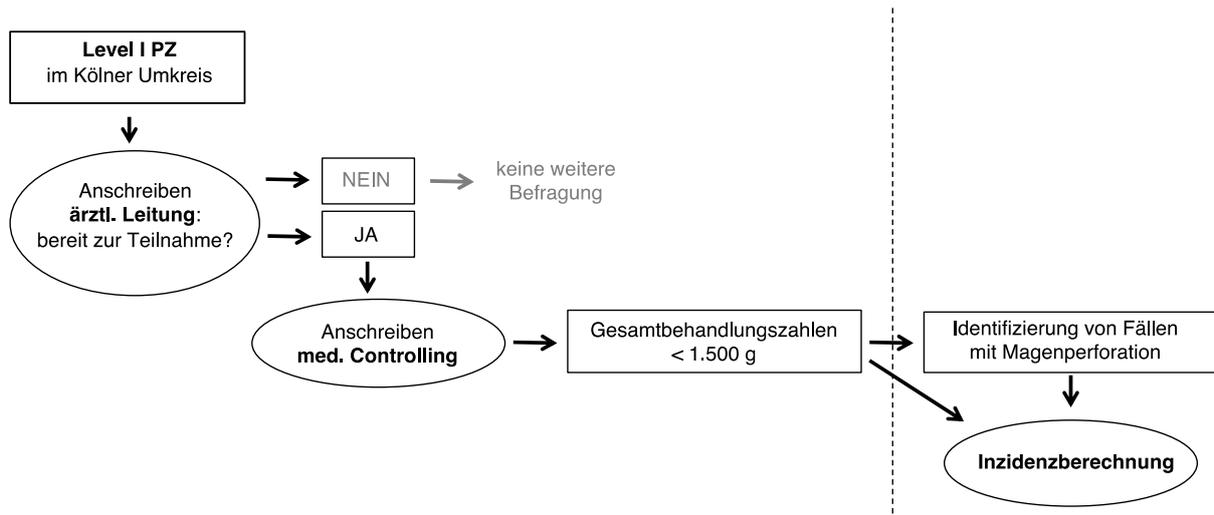


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Studiendesigns (1). Linke Seite: Vorgehen zur Rekrutierung der regionalen Perinatalzentren und Erfassung der jeweiligen Gesamtbehandlungszahlen von sehr kleinen Frühgeborenen zwischen Januar 2015 und Dezember 2017. Rechte Seite: Ziele. PZ, Perinatalzentren; ärztl., ärztliche; med., medizinisches; g, Gramm.

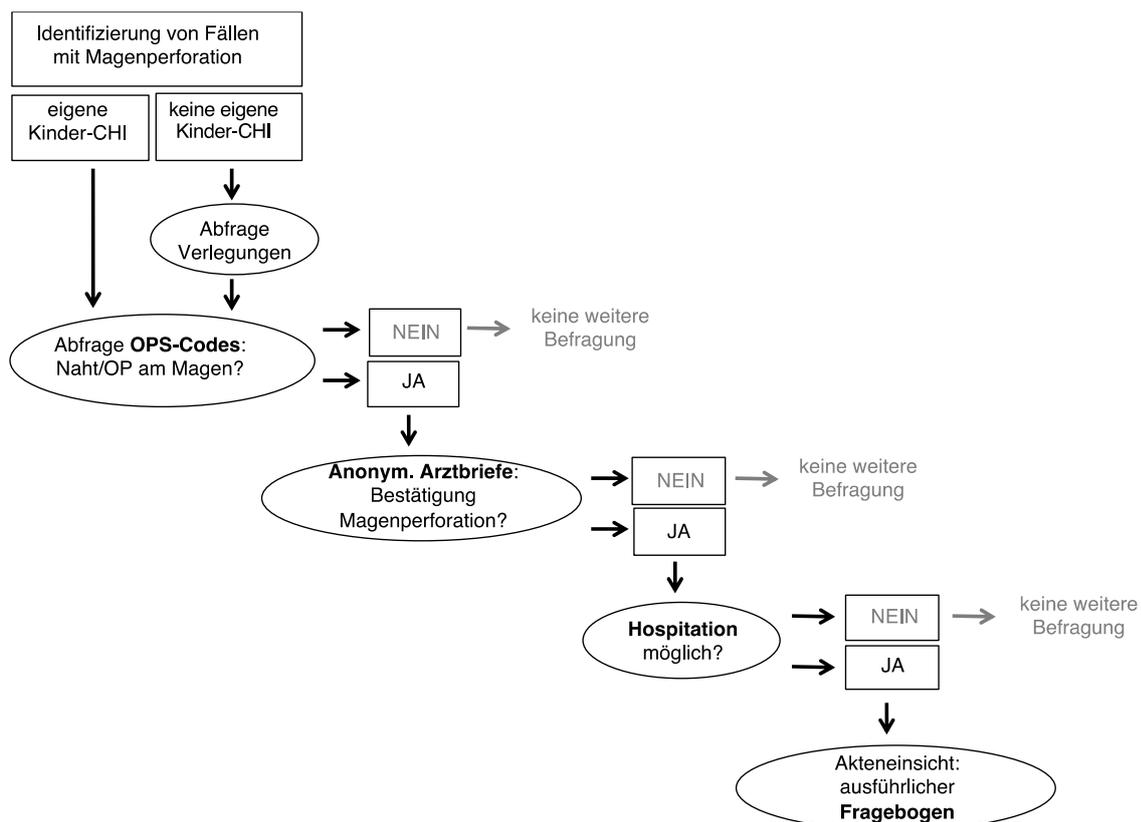


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Studiendesigns (2). Identifizierung von sehr kleinen Frühgeborenen mit chirurgisch bestätigter Magenperforation sowie Erhebung möglicher Risikofaktoren. CHI, Chirurgie; OPS, Operationen- und Prozedurenschlüssel; OP, Operation; Anonym., anonymisierte.

3.4 Untersuchte Parameter

Um neben der Inzidenz auch potenzielle Risikofaktoren untersuchen zu können, erhielten all jene Kliniken, die chirurgisch bestätigte Fälle beobachtet hatten, eine Hospitationsanfrage. Stimmt die Klinikleitung zu, wurde im Rahmen einer offiziellen Hospitation und Schweigepflichterklärung Einsicht in die Akten der betroffenen Kinder genommen und mithilfe dieser ein ausführlicher anonymisierter Fragebogen (siehe Anhang, Kapitel 7.3) ausgefüllt.

Der Fragebogen sollte dabei ein möglichst umfassendes Bild der betroffenen Kinder, des jeweiligen Krankheitsverlaufs sowie der gesamten stationären neonatologischen Behandlung festhalten. Dabei ging es vor allem um potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten einer Magenperforation.

Einerseits sollten nicht beeinflussbare, endogene Faktoren erfasst werden. Dazu zählten personenbezogene Daten wie Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsmaße. Zudem wurden sowohl maternale Stammdaten wie beispielsweise Alter, Parität und Vorerkrankungen, als auch Schwangerschaftskomplikationen und Geburtsbesonderheiten aus dem Erstversorgungsprotokoll übernommen. Sollten sich hier auffällige Gemeinsamkeiten zeigen, könnten diese dazu beitragen ein Patient:innenkollektiv zu identifizieren, dass in Zukunft besonders in Hinblick auf Magenperforationen beobachtet werden sollte.

Andererseits sollten möglichst viele potenzielle Risikofaktoren der ärztlichen Behandlung erfasst werden. Aufgrund der Hypothese, dass der Gebrauch sehr dünner und damit spitzer Magensonden bei ausgeprägter Aerophagie im Rahmen einer nicht-invasiven Beatmungstherapie ggf. noch in Kombination mit einer NSAR-Therapie mit dem Auftreten von Magenperforationen assoziiert sein könnte, lag ein besonderes Augenmerk auf verwendeter Atemunterstützung, Nahrungsaufbau sowie medikamentösem PDA-Verschluss. Demnach wurde die Art der Atemunterstützung, das verwendete Device sowie die Beatmungsparameter: maximal applizierter Druck, Flow und FiO_2 erhoben, sowohl während der Primärversorgung als auch im weiteren stationären Verlauf. Zusätzlich wurde der Status der pränatalen Lungenreifungsbehandlung sowie die postnatale Applikation von Surfactant erfasst.

Außerdem wurden sowohl der Typ als auch die Größe der verwendeten Magensonden abgefragt, um Hinweise darauf zu erhalten, ob eine bestimmte Sonde vermehrt eingesetzt wurde und diese ggf. auf Flexibilität und mögliche Schärfe untersucht werden sollte. Bezüglich des Nahrungsaufbaus wurden Faktoren festgehalten, die zu Nahrungstoleranz beitragen können, wie zum Beispiel eine besonders rasche Steigerung. Dazu wurde der Beginn des oralen Nahrungsaufbaus, die Steigerung der Nahrungsmenge und die Art der Nahrung erfasst.

Tabelle 3 Untersuchte Parameter bezüglich des Auftretens einer Magenperforation

Patient:innendaten	Geschlecht, Alter bei Auftreten der Perforation
Maternale Faktoren	Alter der Mutter, Parität, Vorerkrankungen, Lungenreifungsbehandlung
Geburtshilfliche und neonatologische Basisdaten	Gestationsalter, Ursachen der Frühgeburt, Fruchtwassermenge, vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Kopfumfang, APGAR-Werte, Nabelschnur-pH, perinatale Depression
Primärversorgung im Kreißsaal	Device für Atemunterstützung, Art der Atemunterstützung, maximaler Druck / Flow / PEEP / PIP / MAP / Sauerstoffzufuhr, cardiopulmonale Reanimation, Surfactant-Gabe
Beatmungstherapie bis zum Auftreten der Perforation	Art der Atemunterstützung, maximaler Druck, maximale Sauerstoffzufuhr
Nahrungsaufbau bis zum Auftreten der Perforation	Einsatz Magensonde, Typ und Größe der Magensonde, Art der Nahrung, Beginn des Nahrungsaufbaus, Steigerung
Auftreten der Perforation	Bildgebende Verfahren zur Diagnosestellung, Kontrastmitteleinsatz, Art der Primärtherapie (konservativ, Drainage, OP), Lebensalter bei Laparotomie, intraoperativer Befund, Lokalisation der Perforation, weitere gastrointestinale Perforationen im Verlauf
Chirurgische Therapie	Methode, Nahtmaterial, Fadenstärke
Chirurgische Komplikationen	Nahtinsuffizienz, Bridenileus
Nahrungsaufbau postoperativ	Art der Nahrung, Beginn des Nahrungsaufbaus, Zeitpunkt des Erreichens der vollen Nahrungsmenge, Magenentleerungs- oder Motilitätsstörungen
Gesamtbeatmungsdauer	Nicht-invasive Beatmung, invasive Beatmung, Sauerstoffbedarf
Stationärer Aufenthalt	Dauer
Neonatologische Komplikationen	BPD, ROP, ROP-Intervention, IVH, zystische PVL, PDA, PDA-Intervention, NEC, FIP, persistierende Hypotonie, Early-onset Sepsis
Medikamentöse Behandlung	Postnatale Steroide, Indometacin, Ibuprofen, Paracetamol
Outcome	Mortalität

PEEP, positive end-expiratory pressure; PIP, peak inspiratory pressure; MAP, mean airway pressure; OP, Operation; BPD, bronchopulmonale Dysplasie; ROP, Frühgeborenen-Retinopathie; IVH, intraventrikuläre Hämorrhagie; PVL, periventrikuläre Leukomalazie; PDA, persistierender Ductus arteriosus; NEC, nekrotisierende Enterokolitis; FIP, fokal intestinale Perforation.

In gleicher Weise wurde der postoperative Nahrungsaufbau betrachtet und verzeichnet ab welchem Tag das Kind voll enteral aufgebaut war und ob Motilitätsstörungen bzw. Magenentleerungsstörungen aufgetreten sind. Gezielt abgefragt wurde zudem eine medikamentöse Therapie mit den COX-Inhibitoren Ibuprofen und Indometacin sowie die postnatale Therapie mit Steroiden, aufgrund der bekannten Nebenwirkung gastrale Ulzerationen hervorzurufen.

Der kindliche Zustand wurde durch die Abfrage der Apgar-Scores und des Nabelschnur-pHs im Kreißsaal berücksichtigt. Das Vorliegen typischer Komorbiditäten und Komplikationen für VLBWI sollte zusätzlich dazu dienen, die Morbidität der Kinder im Verlauf bewerten zu können. Weiterhin sollten die erfolgte Diagnostik und chirurgische Behandlung der Magenperforationen verglichen werden. Zu diesem Zweck wurden bildgebende Verfahren, Primärtherapie und Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie der Primär- bzw. definitiven Therapie erhoben. Weiterhin wurde der intraoperative Befund dokumentiert, um zu untersuchen, ob die häufigste Lokalisation der Perforationen bei VLBWI dieser Untersuchung von jener in bisherigen Fallberichten beschriebenen abweicht. Zusätzlich erfolgte die Erfassung der Operationsmethode inklusive Nahtmaterial und Fadenstärke. Das Auftreten chirurgischer Komplikationen wie einer Nahtinsuffizienz, eines Bridenileus oder weiterer gastrointestinaler Perforationen, wurden erfragt, um das Operationsrisiko innerhalb dieses Kollektivs abzuschätzen. Schließlich wurde die Dauer des gesamten stationären Aufenthalts, als weiteres Maß für die Morbidität und die Mortalität erfasst. Eine Übersicht über alle untersuchten Faktoren ist Tabelle 3 zu entnehmen.

3.5 Definitionskriterien

Im Folgenden werden die für diese retrospektive Untersuchung verwendeten Definitionskriterien vorgestellt.

Lungenreifungsbehandlung

In Anlehnung an die AWMF-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Frühgeburt wurde die Lungenreifungsbehandlung als vollständig erachtet, wenn pränatal zweimalig 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden appliziert wurden⁶⁸. Erfolgte nur die Gabe einer Dosis, wurde dies als „Lungenreifungsbehandlung begonnen“ gewertet.

Perinatale Depression

Die perinatale Depression wurde in der vorliegenden Studie durch das Auftreten eines klinischen Markers, eines messbaren Markers oder durch die Kombination aus beiden definiert. Lag ein Nabelschnurarterien-pH < 7.1 und/oder ein 1-Minuten-Apgar < 7 vor, wurde eine perinatale Depression vermerkt.

Perzentile

Die im Fragebogen verwendeten Geburtsperzentilen für Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang sowie den Quotienten Gewicht/Länge wurden nach Voigt et al. berechnet¹⁶⁴.

Persistierende Hypotonie

Die Hypotonie wurde in der vorliegenden Untersuchung definiert als ein mittlerer arterieller Blutdruck in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), der niedriger als das Gestationsalter (GA) des Frühgeborenen in Wochen ist. Unter Berücksichtigung funktioneller Aspekte wie Diurese, Gasaustausch und Beatmungsbedarf wurde eine anhaltende Hypotonie > 2 Stunden als persistierende Hypotonie klassifiziert.

Nicht-invasive Beatmung (NIV)

In der vorliegenden Arbeit wurde CPAP als eigenständiges Merkmal abgefragt. Deshalb wurden zu dem Merkmal NIV alle anderen nicht-invasiven atemunterstützende Maßnahmen gezählt, die bei der Erstversorgung der Frühgeborenen im Kreißsaal oder im weiteren stationären Verlauf eingesetzt wurden. Darunter fielen: NIPPV, nBiPAP, nHFOV und HFNC.

Sustained Lung Inflation

Der Begriff „sustained lung inflation“ beschreibt die Anwendung von Blähmanövern zur Unterstützung der Lungenrekrutierung im Rahmen der Primärversorgung. Dieses Merkmal wurde im Fragebogen markiert, wenn den Atemwegen des Frühgeborenen nicht-invasiv verlängerte Atemhübe à 10-15 Sekunden mit Spitzendrücken von 20-30 cm H₂O zugeführt wurden.

Enteraler Nahrungsaufbau

Die Angaben zum enteralen Nahrungsaufbau der FG bis zum Auftreten der Magenperforation wurden den Pflegekurven entnommen. Die Summe der enteral verabreichten Nahrungsmengen pro Tag sowie das jeweilige Gewicht des FG wurden in einer Excel-Tabelle notiert. Anschließend wurde die Nahrungsmenge bezogen auf das Körpergewicht (ml/kg KG/Tag) für jeden Tag bis zum Auftreten der Perforation bzw. bis zur Nahrungskarenz im Rahmen einer auftretenden abdominellen Distension berechnet. Die Nahrungssteigerung wurde schließlich aus dem Mittelwert dieser Daten errechnet. Außerdem wurde den Pflegekurven entnommen ab welchem postoperativen Tag wieder enterale Nahrung verabreicht wurde. Erneut wurden die Nahrungsmengen bezogen auf das Körpergewicht des Kindes berechnet und vermerkt ab welchem Tag die FG voll enteral aufgebaut waren. Als „volle Nahrung“ galt eine enterale Nahrungsmenge von mindestens 150 ml/kg KG/Tag.

Bronchopulmonale Dysplasie

Die Definition der BPD sowie die Stadieneinteilung erfolgte analog zum NIH-Konsensus nach Jobe^{70,165} sowie Walsh und Kolleg:innen^{166,167} (siehe Abbildung 4). Dementsprechend wurde bei allen FG, die an mindestens 28 Tagen Sauerstoffbedarf zeigten, die Diagnose BPD gestellt. Die Schweregradeinteilung erfolgte mit 36 0/7 SSW (bzw. am 56. Lebenstag bei Kindern mit einem GA \geq 32 Wochen) oder bei Entlassung aus der stationären Behandlung, je nachdem welches Ereignis eher eintrat. Bestand zum Zeitpunkt der Schweregradeinteilung kein Sauerstoffbedarf mehr, wurde die BPD als „mild“ eingestuft. Benötigte das FG zu dem Zeitpunkt eine $FiO_2 \geq 0,3$ und/oder CPAP oder Beatmung, lag eine schwere BPD vor. Kinder mit einem Sauerstoffbedarf zwischen 22 – 29 % sollten laut Walsh erst nach einem sog. Belastungstest eingestuft werden^{166,167}. Dabei wird die Sauerstoffzufuhr bei einem Flow von 1 L/min innerhalb von 5 Minuten schrittweise auf 21 % reduziert. Kann das FG unter 21 % O_2 die Sauerstoffsättigung für mindestens 15 Minuten über 96 % oder für mindestens 30 Minuten über 90 % halten, spricht dies für eine milde BPD. Fällt die Sauerstoffsättigung für mindestens 5 Minuten unter 90 % oder kurzzeitig unter 80 % wird der Test abgebrochen und gilt als nicht bestanden. Dementsprechend wird der Schweregrad der BPD als „moderat“ eingestuft. Wurde in der Behandlungsakte oder dem Entlassungsbrief kein Belastungstest erwähnt, wurde bei FG, die laut Pflegekurve über ein GA von 36 Wochen hinaus einen Sauerstoffbedarf > 21 % aufwiesen, der Schweregrad „moderat“ vermerkt. Ebenso erfolgte die Einteilung, wenn FG mit einer FiO_2 von 0,22-0,29 nach Hause entlassen wurden.

Frühgeborenen-Retinopathie

Bei vorliegender ROP erfolgte die Stadieneinteilung durch augenärztliches Personal der jeweiligen Kliniken, an denen die obligaten Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Der ophthalmologische Befund inklusive Stadieneinteilung wurde für diese Studie der Behandlungsakte entnommen. Gemäß der internationalen Klassifikation (ICROP) wird die ROP mittels Ophthalmoskopie in fünf Stadien eingeteilt¹⁶⁸. Erfolgte eine ROP-Therapie in jeglicher Form, so wurde dies als ROP-Intervention vermerkt. Dabei wurde nicht unterschieden zwischen Kryotherapie, Lasertherapie oder intravitale VEGF-Antikörper Injektion.

Intraventrikuläre Hämorrhagie

Die bei FG typischen intraventrikulären Hirnblutungen werden nach dem Konsens der pädiatrischen Sektion der DEGUM 1998 Magdeburg nach zunehmender Schwere in Grad I- bis Grad III-Blutungen eingeteilt¹⁶⁹. Dabei entspricht eine subependymale Blutung einer Grad I-Blutung, eine Ventrikeleinbruchsblutung, die weniger als 50 % des Ventrikels ausfüllt einer Grad II-Blutung und eine Ventrikeleinbruchsblutung, die mehr als 50 % des Ventrikels ausfüllt einer Grad III-Blutung¹⁶⁹. Die Schweregradeinteilung erfolgt mittels

zerebraler Sonographie innerhalb der ersten drei Lebensstage. Das Vorliegen einer IVH sowie die Stadieneinteilung wurden der Behandlungsakte entnommen.

Early-Onset Sepsis (EOS)

Ein fehlender internationaler Konsens bei der Definition der neonatalen Sepsis¹⁷⁰ führt zu verschiedensten diagnostischen Kriterien der EOS. Die dieser Studie zugrunde liegenden EOS-Kriterien beziehen sich auf das interne Vorgehen an der Universitätskinderklinik Köln. Dementsprechend wurde eine EOS definiert als ein Beginn der klinischen Symptomatik innerhalb der ersten 72 Lebensstunden in Kombination mit einem Erregernachweis in der Blutkultur oder mindestens zwei der folgenden laborchemischen Parameter: Leukozytopenie ($< 7500/\mu\text{l}$) oder Leukozytose ($> 20000/\mu\text{l}$), Thrombozytopenie ($< 100000/\mu\text{l}$), ein Anstieg des C-reaktiven Proteins ($> 6 \text{ mg/dl}$) oder des Interleukin-6 ($> 100 \text{ mg/l}$).

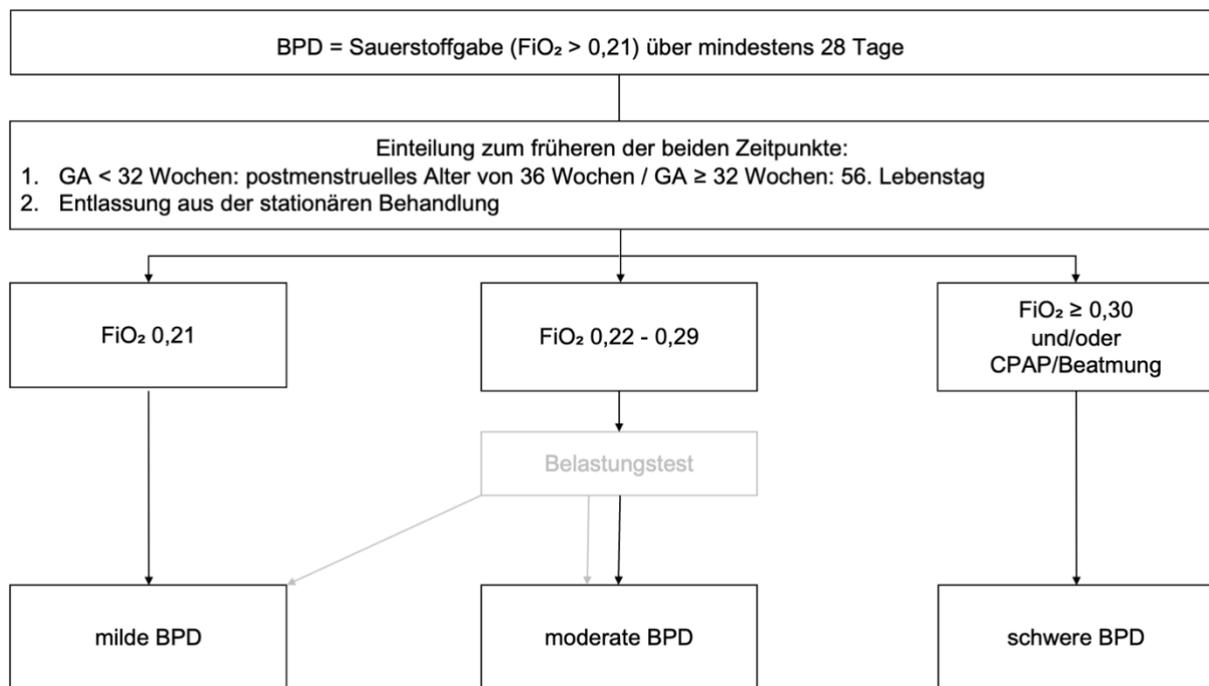


Abbildung 4 Eigene Darstellung der Schweregradeinteilung der bronchopulmonalen Dysplasie nach Jobe et al.^{70,165} und Walsh et al.^{166,167} BPD, bronchopulmonale Dysplasie; FiO₂, inspiratorische Sauerstofffraktion; GA, Gestationsalter; CPAP, continuous positive airway pressure.

3.6 Datensammlung

Die Datensammlung erfolgte über verschiedene Wege. Einerseits übermittelte das Personal des Medizincontrollings zur Erfassung der Gesamtbehandlungszahlen und der ersten Identifizierung möglicher Magenperforationen Excel-Tabellen, die anschließend zu einem anonymisierten Listing zusammengeführt wurden. Andererseits wurden ausführliche Fragebogen im Rahmen von Hospitationen vor Ort ausgefüllt.

Zu den zugrunde liegenden Dokumenten gehörten neben Entlassungsbriefen, Operationsberichten und Pflegeprotokollen, auch radiologische Befunde, histopathologische Gutachten sowie Laborbefunde. Teilweise wurde die Datenrecherche an Papierakten durchgeführt, teilweise an bereits digitalisierten Akten in den Patient:inneninformationssystemen der Kliniken. Wenn die Zentren die Pädiatrie-Software Neodat® benutzten, wurden eingetragene Daten auch dieser Datenbank entnommen. Die Erfassung der Daten erfolgte dabei erneut in Form eines anonymisierten Listings, d.h. bei der auf dem Fragebogen verwendeten Identifikationsnummer handelt es sich lediglich um eine laufende Nummer, die keine Re-Identifizierung des Kindes zulässt. Daten, die im Nachhinein nicht mehr zu eruieren waren, wurden als fehlende Daten (missing values, MV) bzw. „keine Angabe“ verzeichnet.

3.7 Statistische Methoden

Zur Berechnung der Inzidenz der Magenperforation bei VLBWI wurden schließlich die Ergebnisse der Datenbankabfragen, sowie die anhand von Entlassbriefen identifizierten Fälle genutzt. Die Inzidenz wurde pro 100000 über den beobachteten Zeitraum von drei Jahren inklusive 95 % Konfidenzintervall (KI) angegeben. Dabei erfolgte neben der Inzidenzberechnung im Gesamtkollektiv eine Aufteilung nach Geburtsgewicht (< 1500 g; < 1000 g; < 750 g). Zusätzlich wurde die Inzidenz bei den FG unter 750 g Geburtsgewicht mit jener der FG \geq 750 g Geburtsgewicht verglichen und das relative Risiko für das Auftreten einer Magenperforation in beiden Gruppen berechnet.

Die gesammelten Falldaten wurden mithilfe des Statistikprogramms IBM® SPSS® Statistics Version 27 ausgewertet. Dabei wurden Häufigkeiten bestimmt und einige Ergebnisse mithilfe des Diagrammeditors bei Microsoft Word bzw. Microsoft Excel graphisch dargestellt. Bei kategorialen Merkmalen wurden prozentuale Anteile angegeben und Balken- sowie Kreisdiagramme verwendet. Metrische Merkmale hingegen wurden zunächst auf Normalverteilung geprüft. War die Darstellung im Histogramm nicht eindeutig, wurde mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Eine Normalverteilung wurde bei ermittelten Signifikanzwerten > 0.05 angenommen. Bei diesen Merkmalen wurde der arithmetische Mittelwert (M), die Standardabweichung (SD) sowie ggf. die Spannweite (Minimum und Maximum) ermittelt. Bei nicht-normalverteilten metrischen Merkmalen wurde dagegen auf den

Median (*med*) und den Interquartilsabstand (*IQR*) zurückgegriffen, da diese weniger durch Ausreißer beeinflusst werden. Bei auffallend großer Streuung erfolgte zudem eine Angabe über das Minimum und Maximum oder die Ergebnisse wurden mittels Boxplots dargestellt, um die Extremwerte ebenfalls aufzuzeigen.

Schließlich wurden die Fälle in zwei Gruppen aufgeteilt, um zu untersuchen in welchen Merkmalen sich die Kinder, bei denen zusätzlich eine Darmperforation auftrat, von den restlichen Kindern unterschieden. Zu diesem Zweck wurde für metrische Variablen der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Bei kategorialen Variablen wurde der Fisher-Exact-Test verwendet und das Odds Ratio (*OR*) mittels Firth-Correction berechnet. Die Unterscheidung der Merkmale wurde auf Signifikanz (*p-Wert* < 0,05) untersucht und das OR inklusive 95 %-KI angegeben.

3.8 Ethikvotum

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Zeichen: 20-1512).

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel wird, nach einer Vorstellung der ermittelten Studienpopulation, die berechnete Inzidenz der Magenperforation in diesem Kollektiv dargestellt. Es folgt ein Überblick der untersuchten potenziellen Risikofaktoren für das Auftreten einer Perforation. Die Ergebnisse werden in erster Linie deskriptiv dargestellt und mithilfe von Tabellen und Abbildungen veranschaulicht.

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Von den 23 Level I PZ im Kölner Umkreis waren 19 (82,6 %) bereit an der Untersuchung teilzunehmen. Sie meldeten insgesamt 3223 FG mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2017 behandelt zu haben. Unter den 3223 FG der teilnehmenden Zentren machten die extrem kleinen FG < 750 g Geburtsgewicht ca. ein Viertel (24,4 %) aus. Die Verteilung der Kinder auf die einzelnen Zentren sowie die jeweilige Anzahl der FG mit einem Geburtsgewicht unter 750 g bzw. ≥ 750 g ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Geburtsjahr

Die Anzahl der behandelten FG unter 1500 g Geburtsgewicht blieb über den Zeitraum von drei Jahren konstant. Die meisten Kinder wurden im Jahr 2016 behandelt. In diesem Jahr wurden 1109 (34,4 %) Kinder gemeldet, verglichen mit 1040 (32,3 %) im Jahr 2015 und 1074 (33,3 %) im Jahr 2017.

Fallzahlen

Insgesamt konnten $n = 26$ Fälle von Magenperforationen unter den 3223 gemeldeten VLBWI identifiziert werden. Ein Fall wurde nach näherer Untersuchung ausgeschlossen, da die Magenperforation bei einer angeborenen Fehlbildung (Ösophagusatresie) auftrat. Bei einem anderen Fall zeigte die Durchsicht der Behandlungsakte, dass das Geburtsgewicht fehlerhaft unter 1500 g kodiert wurde. Schließlich konnten $n = 24$ Fälle in die Studie aufgenommen werden. Die Anzahl der Fälle ist nicht konstant über die drei beobachteten Jahre verteilt, sondern variiert zwischen fünf Fällen im Jahr 2015 und zehn bzw. neun Fällen im Jahr 2016 bzw. 2017. Zu bemerken ist, dass die meisten Fälle an Zentren auftraten, die als „Maximalversorger“ unter den Level I PZ jährlich mehr als 50 FG < 1250 g Geburtsgewicht behandeln. An der Universitätsklinik Köln, dem größten Level I PZ im Untersuchungsgebiet, traten zehn Fälle (41,7 %) auf.

Tabelle 4 VLBWI Behandlungszahlen der teilnehmenden Perinatalzentren (2015-2017)

PZ	Gesamtbehandlungszahlen		< 750 g		≥ 750 g	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
UKK	434	(13,5)	177	(22,5)	257	(10,5)
02	267	(8,3)	44	(5,6)	223	(9,2)
03	210	(6,5)	39	(5,0)	171	(7,0)
04	194	(6,0)	45	(5,7)	149	(6,1)
05	313	(9,7)	75	(9,5)	238	(9,8)
06	195	(6,1)	44	(5,6)	151	(6,2)
07	65	(2,0)	12	(1,5)	53	(2,2)
08	78	(2,4)	18	(2,3)	60	(2,5)
09	109	(3,4)	28	(3,6)	81	(3,3)
10	154	(4,8)	28	(3,6)	126	(5,2)
11	147	(4,6)	38	(4,8)	109	(4,5)
12	190	(5,9)	45	(5,7)	145	(5,9)
13	194	(6,0)	40	(5,1)	154	(6,3)
14	125	(3,9)	30	(3,8)	95	(3,9)
15	85	(2,6)	22	(2,8)	63	(2,6)
16	98	(3,0)	18	(2,3)	80	(3,3)
17	66	(2,0)	10	(1,3)	56	(2,3)
18	174	(5,4)	41	(5,2)	133	(5,5)
19	125	(3,9)	32	(4,1)	93	(3,8)
Summe	3223	(100,0)	786	(100,0)	2437	(100,0)

PZ, Perinatalzentrum; UKK, Universitätsklinik Köln. Alle weiteren Perinatalzentren wurden willkürlich nummeriert. Behandlungszahlen sind als absolute Zahl sowie als prozentualer Anteil an der Gesamtanzahl dargestellt. Aufgrund von Rundungen kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100 % abweichen.

4.2 Inzidenz der Magenperforation

Die anhand unserer Daten berechnete Inzidenz der Magenperforation unterscheidet sich je nach Geburtsgewicht der FG. Bei sehr kleinen FG beträgt sie 745/100000 (95 %-KI: 448-1042), bei extrem kleinen FG 1467/100000 (95 %-KI: 844-2089) und bei extrem kleinen FG unter 750 g Geburtsgewicht 1654/100000 (95 %-KI: 762-2546). Eine Gegenüberstellung der jeweiligen Fallzahlen, Größe der Gesamtpopulation und Inzidenz nach Gewicht ist Tabelle 5 zu entnehmen. Aufgeteilt in disjunkte Gruppen wird der Unterschied noch deutlicher (siehe Abbildung 5). Die Inzidenz der NMP ist in der Gruppe der Kinder unter 750 g Geburtsgewicht 9,9-mal höher als in der Gruppe der Kinder zwischen 1000 und 1499 g.

Tabelle 5 Berechnete Inzidenz der Magenperforation nach Geburtsgewicht (2015-2017)

Geburtsgewicht (g)	Fälle (n)	Gesamt-population	Inzidenz pro 100 000	95 % KI untere Grenze	95 % KI obere Grenze
< 1500	24	3223	744,7	447,8	1041,5
< 1000	21	1432	1466,5	843,9	2089,1
< 750	13	786	1653,9	762,3	2545,6
≥ 750	11	2437	451,4	185,2	717,5

g, Gramm; KI, Konfidenzintervall.

Um weiterhin zu untersuchen, ob ein Geburtsgewicht unter 750 g somit als Risikofaktor für das Auftreten einer Magenperforation anzusehen ist, wurde das relative Risiko berechnet. Demnach ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit für FG < 750 g Geburtsgewicht 3,7-mal höher als für schwerere Kinder (95 %-KI: 1,61 – 8,43; $p = 0,0017$).

Betrachtet man die Universitätsklinik Köln isoliert, liegt die errechnete Inzidenz der Magenperforation für alle VLBWI bei 2304/100000 (95 %-KI: 893-3716), für ELBWI bei 3125/100000 (95 %-KI: 994-5256) und für FG < 750 g Geburtsgewicht bei 2825/100000 (95 %-KI: 384-5266).

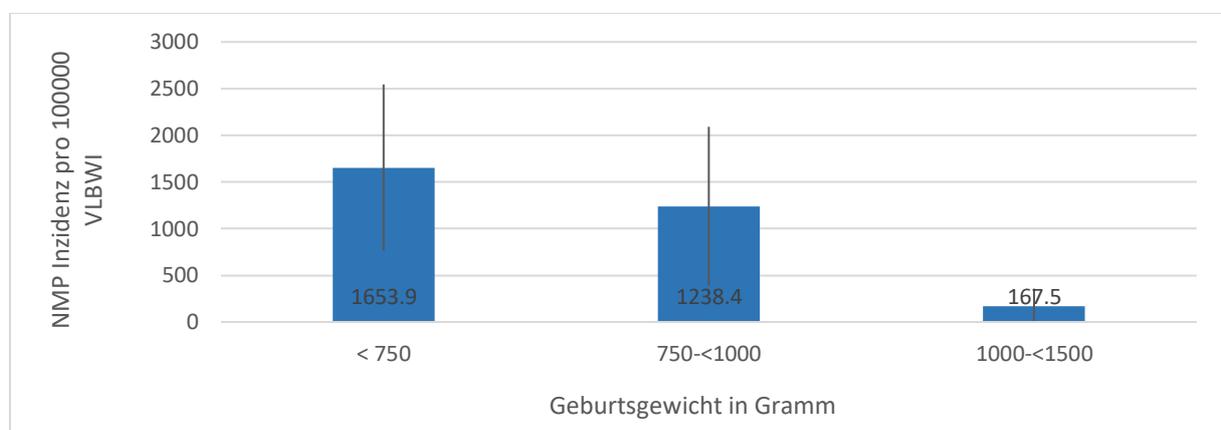


Abbildung 5 Inzidenz der neonatalen Magenperforation nach Geburtsgewichtsklasse mit Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls.

4.3 Beschreibung der Fälle

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten unter den 3223 FG unter 1500 g Geburtsgewicht 24 Fälle von chirurgisch bestätigten Magenperforationen an den teilnehmenden PZ identifiziert werden. Die Ergebnisse der Fragebogenauswertungen werden im folgenden Kapitel dargestellt. Für eine vollständige tabellarische Übersicht aller erhobener Daten wird auf das ergänzende Material im Anhang dieser Arbeit (siehe Kapitel 7.4) verwiesen.

4.3.1. Demographie der Fälle

Um einen ersten Überblick über das untersuchte Kollektiv zu erhalten, enthält Tabelle 6 die demographischen Daten der erfassten Fälle. Diese umfassen weiterhin neonatologische sowie geburtshilfliche Basisdaten, die der Vorstellung des Kollektivs dienen sollen.

Tabelle 6 Demographie der Fälle

	n=24
weibliches Geschlecht, n (%)	11 (45,8)
männliches Geschlecht, n (%)	13 (54,2)
Gestationsalter (Wochen), <i>med (IQR)</i>	25,0 (24-27)
Geburtsgewicht (g), <i>M ± SD (Min-Max)</i>	769,3 ± 239,2 (290-1430)
Geburtsgröße (cm), <i>M ± SD (Min-Max)</i>	33,29 ± 3,92 (24,0-41,0)
Kopfumfang (cm), <i>M ± SD (Min-Max)</i>	23,16 ± 2,34 (18,0-29,0)
SGA, n (%)	6 (25,0)
Mehrlinge, n (%)	7 (29,2)
Vorzeitiger Blasensprung, n (%)	12 (50,0)
Amnioninfektionssyndrom, n (%)	11 (45,8)
Geburtsmodus: Sectio, n (%)	21 (87,5)
Lungenreifungsbehandlung begonnen, n (%)	6 (25,0)
Lungenreifungsbehandlung abgeschlossen, n (%)	15 (62,5)
Perinatale Depression (1-min-Apgar < 7 oder pH < 7,1), n (%)	18 (75,0)
Lebensalter bei Perforation (Tage), <i>med (IQR)</i>	7,5 (3,25-14,25)

Werte sind als Anzahl (%), Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum) oder Median (*IQR*) dargestellt. n, Anzahl; *M*, Mittelwert; *SD*, Standardabweichung; Min-Max, Minimum und Maximum; *med*, Median; *IQR*, Interquartilsabstand; SGA, small for gestational age.

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung zeigt keine eindeutige Prädominanz eines Geschlechts. Unter den Fällen befanden sich 13 (54,2 %) Jungen und elf (45,8 %) Mädchen. Bezüglich des Alters und Gewichts, waren FG mit einem medianen Gestationsalter von 25+ SSW betroffen, die zum Zeitpunkt der Geburt durchschnittlich 769 g (*SD*=239,2) wogen.

Gestationsalter

Bei genauerer Betrachtung des Gestationsalters fällt auf, dass es sich um eine rechtsschiefe Verteilung handelt (siehe Abbildung 6). Über 80 % der betroffenen Kinder kamen vor der vollendeten 28. SSW zur Welt. Knapp ein Drittel der FG (n=7, 29,2 %) wurde in der 26. SSW (25+) geboren. Ältere FG waren dementsprechend seltener vertreten.

Geburtsgewicht

Hinsichtlich des Geburtsgewichts zeigte sich, dass hauptsächlich (n=21, 87,5 %) ELBWI betroffen waren (siehe Abbildung 7). Das Kind mit dem niedrigsten Geburtsgewicht unter den Fällen wog 290 g, das höchste Geburtsgewicht lag bei 1430 g. Von einer intrauterinen Wachstumsrestriktion mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile waren sechs Kinder (25,0 %) betroffen. Wiederum die Hälfte dieser Kinder (12,5 %) lag mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile und galt daher als severe SGA.

Perinatale Depression

Ein Großteil der FG (n=18, 75,0 %) wies eine perinatale Depression, gekennzeichnet durch einen niedrigen 1-min-Apgar-Score oder Nabelschnur-pH, auf. Eine Blutgasanalyse aus Nabelarterienblut wurde bei n = 20 Kindern dokumentiert (MV: 4) und ergab einen medianen pH-Wert von 7,33 (IQR: 7,19-7,38). Das Minimum lag bei 7,02, das Maximum bei 7,44. Neben dieser Momentaufnahme des metabolischen Zustands des Kindes, wurde der klinische Eindruck im Verlauf der Primärversorgung über die Entwicklung des Apgar-Scores bewertet. Dabei konnte ein deutlicher Anstieg des Apgar-Scores im zeitlichen Verlauf verzeichnet werden. Während der mediane 1-min-Apgar bei 5,0 (IQR: 4,3-6,8) lag, stieg er nach fünf Minuten auf 7,0 (IQR: 6,3-8,0) und nach zehn Minuten auf 8,0 (IQR: 8,0-9,0).

Alter bei Auftreten der Perforation

Betrachtet man die Gesamtheit der Fälle hinsichtlich des Lebensalters bei Auftreten der Perforation, liegen die Werte weit gestreut bei einem medianen Alter von 7,5 Tagen, einem Minimum von 2 Tagen und einem Maximum von 21 Tagen. Aus diesem Grund wurden die Fälle bezüglich ihres Geburtsgewichts < 750 g bzw. ≥ 750 g in zwei Gruppen unterteilt und erneut untersucht. Das mediane Alter bei Auftreten der Perforation lag dabei in der Gruppe der FG < 750 g mit 8,0 Tagen (IQR: 3,5-19,5) knapp über dem medianen Alter von 7,0 Tagen (IQR: 3,0-10,0) in der Gruppe der Kinder ≥ 750 g. Das 75. Perzentil in der Gruppe der FG < 750 g zeigt, dass sich die späteren Fälle in der Gruppe der kleineren Kinder ereignen haben.

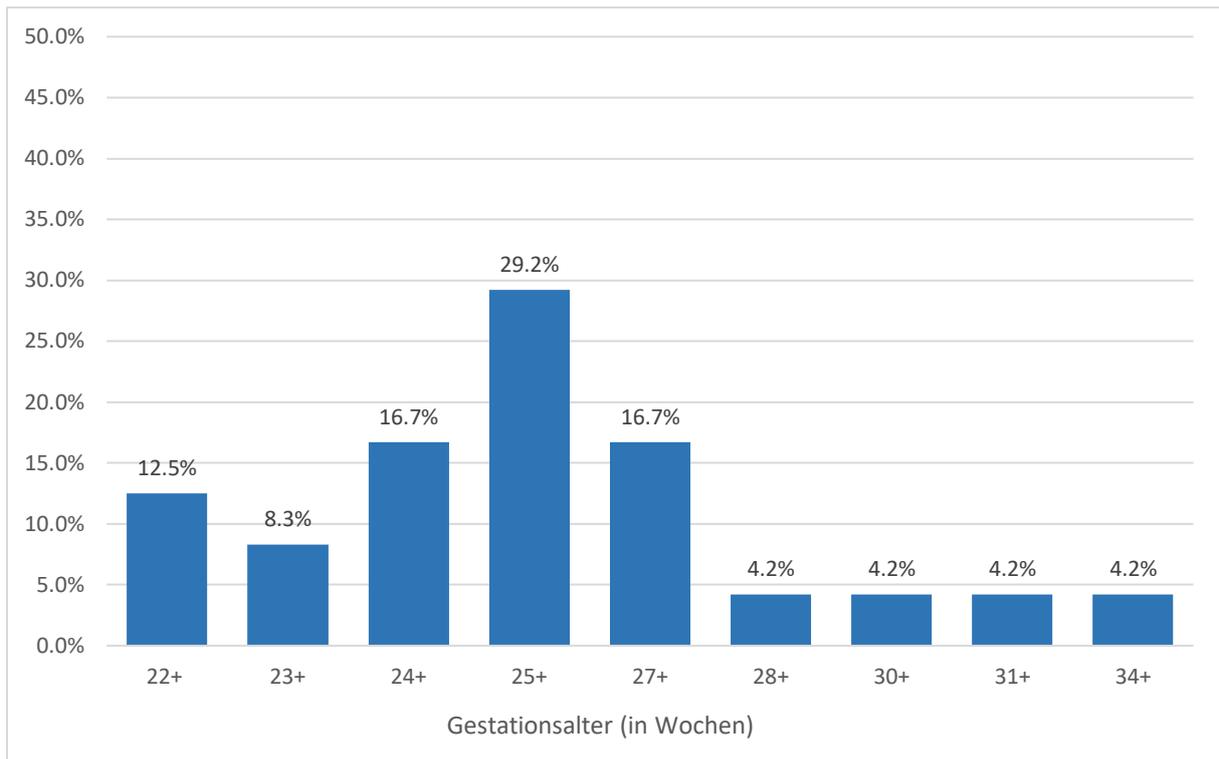


Abbildung 6 Verteilung der Anzahl neonataler Magenperforationen (n=24) nach Gestationsalter in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen post menstruationem.

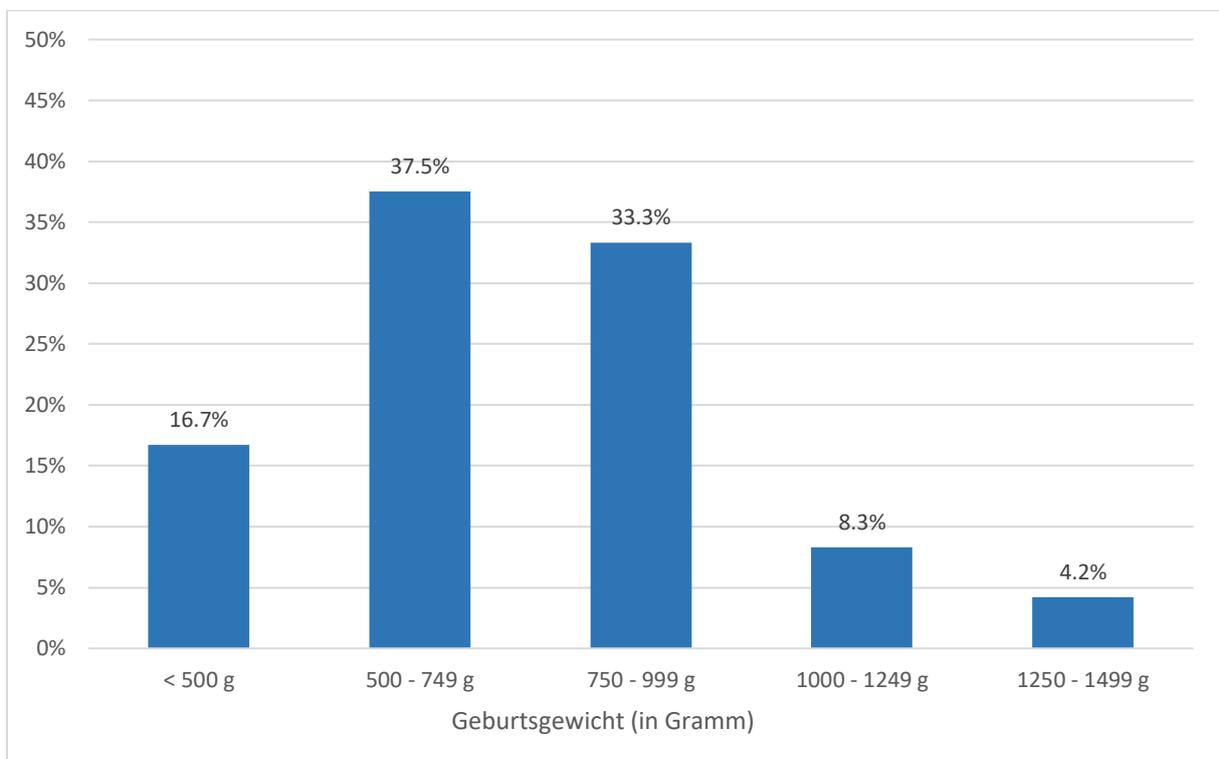


Abbildung 7 Verteilung der Anzahl neonataler Magenperforationen (n=24) nach Geburtsgewicht in 250 g-Klassen von < 500 g bis 1499 g. g, Gramm.

4.3.2. Maternale Faktoren, Schwangerschaft und Geburt

Das mediane Alter der Mütter betrug 33 Jahre (IQR: 27,3 - 34,8). Bei der Mehrheit von ihnen handelte es sich um Erstgebärende (n=16, 66,7 %). Als relevante Vorerkrankungen wurden Hypothyreose in drei Fällen sowie Hyperthyreose und Asthma bronchiale jeweils in zwei Fällen genannt. Außerdem rauchten drei der Mütter während der Schwangerschaft.

Bei zwölf (50,0 %) der Frauen trat ein vorzeitiger Blasensprung auf. Darüber hinaus waren elf (45,8 %) von einem Amnioninfektionssyndrom betroffen, welches in zwei Fällen histologisch gesichert werden konnte. In sechs Fällen ging die Infektion laborchemisch mit einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins sowie in drei Fällen mit einer Leukozytose einher (MV: 5, n=6). Als weitere Ursachen für die Frühgeburtslichkeit wurden neben Amnioninfektionssyndrom und vorzeitigem Blasensprung, gehäuft unaufhaltsame Wehen (n=7, 29,2 %), intrauterine Wachstumsrestriktion (29,2 %), sonstige Schwangerschaftskomplikationen (29,2 %) wie beispielsweise zervikale Insuffizienz sowie ein pathologisches CTG (n=5, 20,8 %) angegeben. Außerdem handelte es sich bei sieben (29,2 %) der Schwangerschaften um Mehrlingschwangerschaften.

Pränatale Steroide zur Lungenreifungsinduktion wurden insgesamt 21 Schwangeren gegeben (87,5 %). Zwei Dosen und damit einen vollen Zyklus erhielten 15 von ihnen (71,4 %), während die Behandlung bei sechs Frauen nur mit einer Dosis begonnen werden konnte (28,6 %). Angaben hinsichtlich des Abstands der letzten Betamethasongabe bis zur Geburt konnten nur in ca. der Hälfte der Fälle gefunden werden (MV: 10, n=11). Dabei betrug der Abstand in 36,4 % der Fälle weniger als 24 Stunden und bei 54,5 % über 72 Stunden.

Schließlich wurde die deutliche Mehrheit der Kinder (n=21, 87,5 %) per Sectio caesarea und nur 12,5 % (n=3) spontan entbunden. 52,4 % der Sectiones (n=11) erfolgten dabei sekundär und 47,6 % (n=10) primär.

4.3.3. Beatmungstherapie bis zum Auftreten der Perforation

Die Auswertung hinsichtlich der Beatmungstherapie wird in zwei Teile unterteilt vorgestellt. Der erste Teil beschreibt nur die Maßnahmen und Parameter, die während der Primärversorgung im Kreißsaal angewendet wurden. Der zweite Teil hingegen liefert einen Überblick über die gesamten Maßnahmen bis zum Auftreten der Magenperforation.

Primärversorgung im Kreißsaal

Im Rahmen der Primärversorgung benötigten n = 23 FG (95,8 %) mindestens eine Form der Atemunterstützung während der postnatalen Adaptation. Am häufigsten wurde CPAP eingesetzt (n=22, 95,7 %). In acht Fällen (34,8 %) wurden zusätzlich Blähmanöver mit einem hohen Druck appliziert und in sechs Fällen (26,1 %) kam eine nicht-invasive Form der Beatmung zum Einsatz. Eine invasive Beatmung benötigten lediglich vier FG (17,4 %).

Zu diesem Zweck wurde in zehn Fällen ein Benveniste-Ventil verwendet (43,5 %), in acht Fällen ein Perivent (34,8 %), ebenfalls in acht Fällen ein Beatmungsgerät (34,8 %) sowie in zwei Fällen initial ein Beatmungsbeutel (8,7 %).

Dabei wurden die Atemwege der FG einem sehr unterschiedlich hohen maximalen Druck ausgesetzt (siehe Tabelle 7). Bei dem Einsatz nicht-invasiver Atemunterstützung (CPAP, NIV, SLI) wurden 25 % der Kinder zumindest kurzzeitig einem Druck über 21,25 cm H₂O ausgesetzt (MV: 4, n=19) (siehe Abbildung 8).

Zusätzlich benötigten 50 % der Kinder eine FiO₂ von mindestens 0,75 (IQR: 0,4-1,0), während in acht Fällen (34,8 %) eine FiO₂ von 1,0 notwendig wurde. Die meisten FG erhielten außerdem Surfactant (n=21, 87,5 %). Die Applikation wurde stets nicht-invasiv durchgeführt. Lediglich ein Kind benötigte eine cardiopulmonale Reanimation.

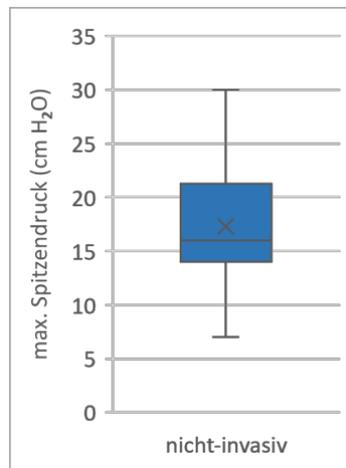


Abbildung 8 Maximal applizierter Druck im Kreißsaal bei Verwendung nicht-invasiver Formen der Atemunterstützung (CPAP, NIV, SLI)

Beatmungstherapie vor dem Auftreten der Perforation

Während ein Kind auch weiterhin weder eine Form der Atemunterstützung noch eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigte, waren im Verlauf mehr Kinder auf eine nicht-invasive oder invasive Form der Beatmung angewiesen als zuvor im Rahmen der Primärversorgung. Bei der Primärversorgung benötigten 22 Kinder (91,7 %) CPAP bzw. sechs Kinder (25,0 %) NIV. Im stationären Verlauf waren es 23 (95,8 %) bzw. zehn (41,7 %). Eine invasive Beatmung erhielten während der Primärversorgung lediglich vier Kinder (16,7 %). Im stationären Verlauf wurden 13 Kinder (54,2 %) invasiv beatmet.

Auch hinsichtlich der Beatmungsparameter wird deutlich, dass sowohl der erforderliche Beatmungsdruck als auch die FiO₂ ihr Maximum durchschnittlich erst im stationären Verlauf nach der Primärversorgung erreichten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7 Maximal applizierter Druck bzw. Flow bei der Primärversorgung im Kreißsaal

	<i>M ± SD (min-max)</i>
CPAP / NIV / SLI	
max. Druck (cm H ₂ O), n=17	17,3 ± 6,7 (7-30)
Invasive Beatmung	
max. PEEP (cm H ₂ O), n=3	5,7 ± 2,1 (4-8)
max. PIP (cm H ₂ O), n=2	21,5 ± 12,0 (13-30)
max. MAP (cm H ₂ O), n=2	15,5 ± 3,5 (13-18)
Device mit Venturi-Effekt	<i>med (IQR)</i>
max. Flow (L/min), n=10	22,0 (20-25)

Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum) oder Median (Interquartilsabstand) dargestellt. CPAP, continuous positive airway pressure; NIV, non-invasive ventilation; SLI, sustained lung inflation; max., maximaler; PEEP, positive end-expiratory pressure; PIP, peak inspiratory pressure; MAP, mean airway pressure.

Tabelle 8 Beatmungstherapie vor dem Auftreten der Perforation

	n=24
nicht-invasive Atemunterstützung/Beatmung, n (%)	23 (95,8)
CPAP, n (%)	23 (100,0)
NIV, n (%)	10 (43,5)
Invasive Beatmung, n (%)	13 (54,2)
maximaler Druck (cm H ₂ O), <i>M ± SD</i> , n=19	22,8 ± 7,5 (10-40)
maximale FiO ₂ , <i>med (IQR)</i> , n=23	0,96 (0,5-1,0)

Werte sind als Anzahl (%), als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum-Maximum) oder als Median (Interquartilsabstand) dargestellt. CPAP, continuous positive airway pressure; NIV, non-invasive Ventilation; FiO₂, inspiratorische Sauerstofffraktion.

4.3.4. Medikamentöse Therapie

Unter den verabreichten Medikamenten vor dem Auftreten der Perforation waren die COX-Inhibitoren und Glukokortikosteroide sowie insbesondere die Kombination beider Medikamentenklassen von Interesse (siehe Tabelle 9). In zwei Fällen war die vorangegangene Pharmakotherapie nicht mehr nachvollziehbar (MV: 2, n=22).

Insgesamt wurden fünf FG postnatal mit Glukokortikosteroiden behandelt (22,7 %). Die Gabe erfolgte stets systemisch und in einem Fall zusätzlich inhalativ. Fünfzehn Kinder erhielten COX-Inhibitoren im Rahmen der PDA-Therapie (68,2 %). Dabei wurde in zehn Fällen ausschließlich Indometacin und in fünf Fällen ausschließlich Ibuprofen eingesetzt. Zwei Kinder erhielten beide NSAR-Vertreter. Paracetamol wurde nicht verwendet. Lediglich drei FG wurden vor Auftreten der Perforation sowohl mit einem Glukokortikosteroid als auch mit einem NSAR behandelt (13,6 %).

Tabelle 9 Medikamentöse Therapie vor dem Auftreten der Perforation

Medikamente	n=22
postnatale Steroide, n (%)	5 (22,7)
systemisch, n (%)	5 (22,7)
inhalativ, n (%)	1 (4,6)
Indometacin, n (%)	12 (54,6)
Ibuprofen, n (%)	7 (31,8)
postnatale Steroide + NSAR, n (%)	3 (13,6)
Paracetamol, n (%)	0
Metamizol, n (%)	1 (4,6)

NSAR, nicht-steroidale Antirheumatika.

4.3.5. Nahrungsaufbau

Der Beginn des enteralen Nahrungsaufbaus wurde in 21 Fällen dokumentiert (MV: 3, n=21). Aus der Dokumentation ging hervor, dass die Mehrheit dieser Kinder noch am ersten Lebenstag enterale Nahrung bekam (n=16, 76,2 %). Bei allen 21 Fällen wurde der Nahrungsaufbau innerhalb der ersten drei Tage begonnen (med=1,0, IQR: 1,0-1,5).

Alle 24 untersuchten FG erhielten eine Magensonde (n=24). Dabei wurden sechs verschiedene Typen von Ernährungssonden von vier unterschiedlichen Herstellern eingesetzt (siehe Abbildung 9). Am häufigsten handelte es sich um Sonden der Firma Vygon (50,0 %), gefolgt von Sonden mit ENFit® Aufsatz der Firma pfm medical (33,3 %). In drei Fällen (12,5 %) fand ein Modell des Herstellers Unomedical/ConvaTec Verwendung. Sonden der Firma B.Braun wurden lediglich in einem Fall eingesetzt (4,2 %).

Über die Hälfte der Kinder (n=14, 66,7 %) wurde mit der kleinsten Sonde der Größe 4 Ch versorgt, während elf Kinder (52,4 %) allein oder im Verlauf zusätzlich die nächstgrößere Sonde (5 Ch) erhielten. Nur in einem Fall wurde eine Sonde der Größe 6 Ch verwendet (MV: 3, n=21). Hinsichtlich der Art der Nahrung, die für den enteralen Nahrungsaufbau Verwendung fand, erhielten 19 Kinder (82,6 %) Frauenmilch, davon 18 die Muttermilch (MM) der eigenen Mutter und ein Kind gespendete Frauenmilch. In zwei Fällen wurde die MM im Verlauf der Behandlung pasteurisiert. Fünf Kinder (21,7 %) wurden zusätzlich mit Formula zu gefüttert, während vier Kinder (17,4 %) ausschließlich Formula erhielten (siehe Abbildung 10). In einem Fall wurde die Art der Nahrung nicht näher spezifiziert (MV: 1, n=23).

Der Risikofaktor einer zu raschen Nahrungssteigerung konnte in 18 Fällen (75,0 %) untersucht werden (MV: 6, n=18). Der Median für die Steigerung lag bei 23,4 ml/kg KG/Tag (IQR: 30,5), mit einem 75 %-Perzentil von 44,3 ml/kg KG/Tag. Das Maximum konnte bei 91,7 ml/kg KG/Tag festgestellt werden. Das Minimum bei 4,3 ml/kg KG/Tag. Abbildung 11 verdeutlicht diese Streuung.

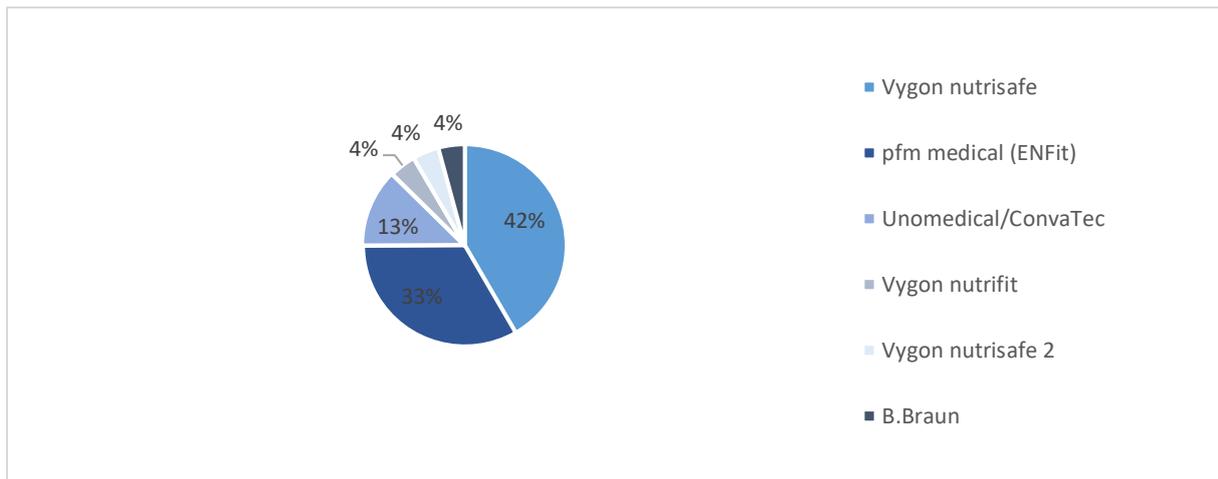


Abbildung 9 Typ und Hersteller der verwendeten Magensonden, n=24

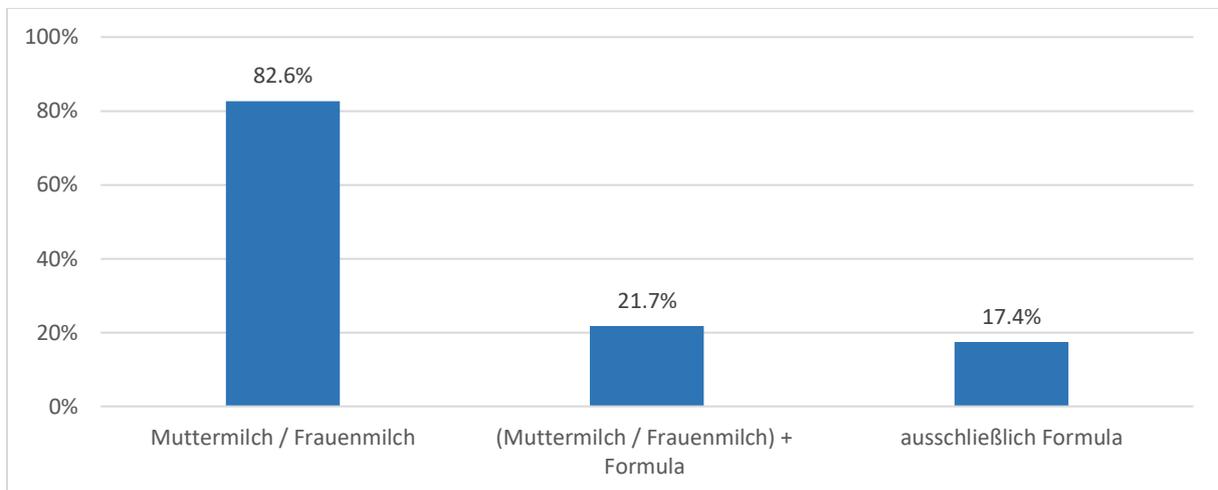


Abbildung 10 Verwendete Art der Nahrung bis zum Auftreten der Magenperforation, n=23

4.3.6. Diagnostik und chirurgische Versorgung der Perforation

Das mediane Alter der FG bei Auftreten der Perforation lag bei 7,5 Tagen (IQR: 3,3-14,3). Neben der konventionellen Abdomenübersichtsaufnahme, die bei allen Kindern durchgeführt wurde, gehörte die Diaphanoskopie in drei Fällen (12,5 %) und die Sonographie in zwei Fällen (8,3 %) zu den eingesetzten diagnostischen Mitteln (n=24). Ein Pneumoperitoneum wurde bei allen betroffenen Kindern als präoperativer Röntgenbefund festgestellt.

Daraufhin wurde in den meisten Fällen noch am selben Tag eine Laparotomie als Primärtherapie durchgeführt (n=15, 62,5 %). Bei acht Kindern wurde zunächst ein konservativer Therapieansatz gewählt (33,3 %). Sieben dieser Kinder wurden mit einer Peritonealdrainage zur Entlastung des Pneumoperitoneums versorgt, ein Kind erhielt ausschließlich eine Breitband-Antibiose. Im Verlauf wurden alle Kinder operiert. Hinsichtlich der Zeitspanne zwischen Auftreten der Perforation und operativer Versorgung lag der Median bei 0 Tagen, das 75 %-Perzentil bei 2,5 Tagen und das Maximum bei 7 Tagen.

Intraoperativ wurde die Diagnose der Magenperforation bestätigt. Eine Übersicht über den chirurgischen Befund sowie operationsspezifische Details sind in Tabelle 10 dargestellt. In zwanzig Fällen wurde die Lokalisation der Perforation spezifiziert (MV: 4, n=20). Die meisten Perforationen traten an der Vorderwand des Magens auf, gefolgt von Perforationen am Fundus und schließlich an der Magen hinterwand. In zehn Fällen wurde die Größe des Magenwanddefekts angegeben oder grob beschrieben. Während sechs Perforationen (60,0 %) eher als klein und punktförmig bezeichnet wurden, stellten sich vier (40,0 %) als große Defekte oder ausgeprägte Risse dar (MV: 14, n=10). Bis auf einen Fall, der als „Magenwandzerreiung“ im OP-Protokoll beschrieben wurde, konnten alle Perforationen mittels Übernähung versorgt werden (91,7 %). Bei dem ausgeprägten Befund wurde eine Magenrekonstruktion mit Anlage eines vorrübergehenden Gastrostomas durchgeführt. Wenn angegeben, wurde als Nahtmaterial stets Vicryl verwendet (MV: 5, n=19). Am häufigsten wurde die Fadenstärke 6-0 eingesetzt (57,9 %).

Tabelle 10 Chirurgischer Befund und Operationsmethode

	n (%)
Laparotomie als Primärtherapie	16 (66,7)
Lokalisation der Perforation	n=20
Vorderwand	8 (40,0)
Hinterwand	5 (25,0)
Fundus	7 (35,0)
Größe der Perforation	n=10
kleiner punktförmiger Defekt	6 (60,0)
großer Defekt / Riss / Zerreißung der Magenwand	4 (40,0)
Operationsmethode	n=24
Übernähung	23 (91,7)
Magenrekonstruktion + Gastrostomie	1 (4,2)
Fadenstärke	n=19
4-0	3 (15,8)
5-0	6 (31,6)
6-0	11 (57,9)
7-0	2 (10,5)

Angabe der Fadenstärke nach United States Pharmacopeia (USP).

4.3.7. Postoperativer Verlauf

Im postoperativen Verlauf wurde sowohl das Auftreten chirurgischer Komplikationen und weiterer Perforationen als auch der erneute Nahrungsaufbau sowie die benötigte Atemunterstützung bis zum Zeitpunkt der Entlassung nach Hause betrachtet.

Chirurgische Komplikationen und weitere Perforationen

Zu den postoperativen Komplikationen gastrointestinaler Eingriffe gehören die Nahtinsuffizienz und das Auftreten eines Bridenileus. Beide Komplikationen ereigneten sich selten im untersuchten Kollektiv (siehe Tabelle 11). Der Bridenileus wurde bei den betroffenen Kindern am 45. bzw. 71. Lebensstag diagnostiziert.

Tabelle 11 Chirurgische Komplikationen und gastrointestinale Perforationen

	n=24
Nahtinsuffizienz, n (%)	2 (8,3)
Bridenileus, n (%)	2 (8,3)
weitere Magenperforation im Verlauf, n (%)	3 (12,5)
zusätzliche Darmperforation, n (%)	7 (29,2)

Bei sieben von 24 Kindern (29,2 %) trat zusätzlich zu der Magenperforation auch eine Perforation des Darms auf. Diese entstand zeitlich zu jeweils 42,9 % (n=3) vor bzw. nach der Magenperforation. In einem Fall wurde der Zeitpunkt nicht spezifiziert. Zur weiteren Analyse bot es sich an, das Kollektiv anhand dieses Merkmals in zwei Gruppen aufzuteilen und hinsichtlich möglicher Risikofaktoren sowie des Outcomes zu vergleichen (siehe Tabelle 12). Hierbei wird deutlich, dass die Kinder, die sowohl eine Magenperforation als auch eine Darmperforation erlitten hatten, ein signifikant niedrigeres Gestationsalter aufwiesen als die Kontrollen ($p = 0,036$). Sie wurden vor dem Auftreten der Perforationen signifikant öfter invasiv beatmet ($p = 0,01$) und hatten einen schlechteren 1-Minuten-Apgar-Score ($p = 0,048$).

Augenscheinlich unterscheiden sich die Fälle von den Kontrollen zudem darin, dass der Median für den maximal verwendeten Beatmungsdruck in der Gruppe der Fälle höher war. Zudem handelte es sich bei allen Kindern mit zusätzlicher Darmperforation um ELBWI, die zu 100 % von perinataler Depression betroffen waren und eine $FiO_2 > 0,5$ benötigten. Außerdem handelte es sich bei den einzigen beiden Kindern dieser Untersuchung, die im stationären Verlauf verstarben, um Kinder, die zusätzlich eine Darmperforation erlitten hatten. Der Unterschied erwies sich jedoch hinsichtlich dieser Merkmale nicht als statistisch signifikant.

Tabelle 12 Untersuchte Risikofaktoren für das zusätzliche Auftreten einer Darmperforation

Risikofaktoren	Fälle			Kontrollen			p-Wert
	(+ Darmperforation)			(- Darmperforation)			
	M	SD	med	M	SD	med	
Geburtsgewicht (g)	622,57	234,974	700,00	829,76	219,569	760,00	0,119
GA (Wo)	23,71	1,380	24,00	26,35	3,081	25,00	0,036
Alter bei Perforation (d)	12,57	7,829	12,00	7,47	5,125	7,00	0,104
1-min-Apgar	4,00	1,826	5,00	5,76	2,223	6,00	0,048
5-min-Apgar	7,30	0,086	7,32	7,41	1,622	7,00	0,178
max. Beatmungsdruck	25,50	5,431	27,50	20,07	18,000	9,72	0,096
max. FiO ₂	94,43	9,343	100,00	65,19	35,546	65,00	0,137
Nahrungssteigerung	22,62	14,770	20,09	34,57	26,910	26,91	0,454

M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; med, Median; +, mit; -, ohne; g, Gramm; GA, Gestationsalter (in Wochen); d, Tage; min, Minuten; max, maximale; FiO₂, Inspiratorische Sauerstofffraktion.

Postoperativer Nahrungsaufbau

Interessant war ebenfalls zu sehen wie rasch nach der operativen Versorgung mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen wurde und zu welchem Zeitpunkt die volle Nahrungsmenge von 150 ml/kg KG/Tag erreicht werden konnte. Bezüglich des Beginns des postoperativen Nahrungsaufbaus konnten in 23 Fällen Daten erhoben werden (MV: 1, n=23). Der Median für den Zeitpunkt der ersten postoperativen enteralen Nahrungsgabe lag bei vier Tagen (IQR: 3-7). In einem Fall konnte erst am 32. Tag begonnen werden. Bei einem Kind konnte aufgrund des kritischen Zustands kein Nahrungsaufbau durchgeführt werden (n=23). Die restlichen Kinder erhielten zu 87,0 % Frauenmilch zum postoperativen Nahrungsaufbau (n=20). Dabei handelte es sich in zwei Fällen um gespendete Frauenmilch und in zwei weiteren Fällen um pasteurisierte MM. Im Verlauf musste die Milch einer weiteren Mutter pasteurisiert werden. Neun Kinder (39,1 %) erhielten zusätzlich zu der MM bzw. Frauenmilch Formula, während drei Kinder (13,0 %) ausschließlich mit Formula aufgebaut wurden.

Auch hinsichtlich des Zeitpunkts des Erreichens der vollen Nahrungsmenge (150 ml/kg KG/Tag) konnte eine weite Streuung beobachtet werden (siehe Abbildung 12). In drei Fällen konnten retrospektiv keine entsprechenden Daten mehr gefunden werden (MV: 3, n=21). Bei den übrigen 21 Kindern lag der Median für das Erreichen des vollständigen Nahrungsaufbaus bei 34 postoperativen Tagen (IQR: 21-45). Der schnellste Nahrungsaufbau erfolgte innerhalb von 14 Tagen, der langsamste nahm 135 Tage in Anspruch. Bis auf ein Kind konnten alle anderen (95,2 %) bis zum 85. postoperativen Tag enteral voll aufgebaut werden. Postoperative Motilitätsstörungen wurden lediglich in zwei Fällen explizit im Entlassungsbrief als Ursache für einen verzögerten Nahrungsaufbau genannt.

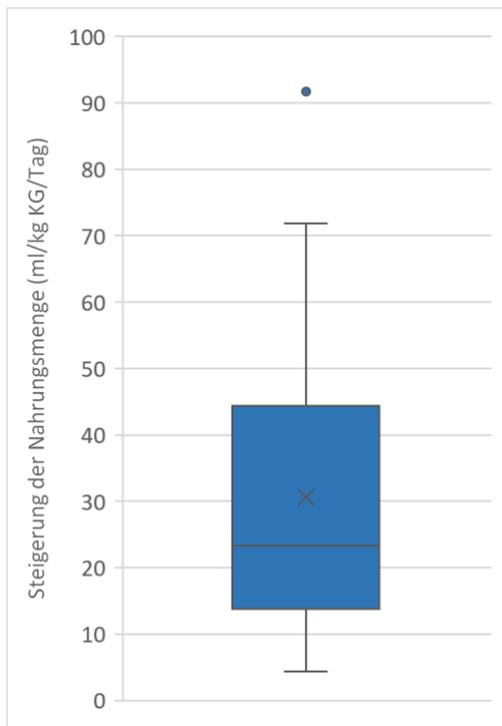


Abbildung 11 Enterale Nahrungssteigerung vor dem Auftreten der Magenperforation, n=18

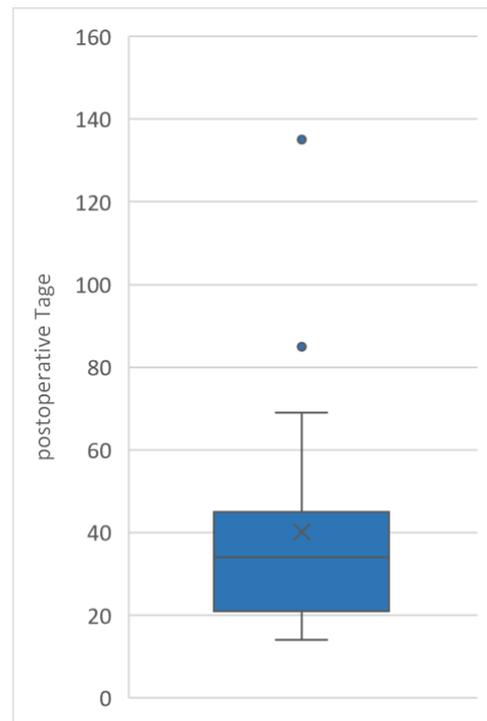


Abbildung 12 Zeitpunkt des Erreichens der vollen enteralen Nahrungsmenge, n=21

Atemunterstützung / Beatmungstherapie

Im Gegensatz zu den oben genannten Parametern des postoperativen Verlaufs, bezieht sich der folgende Teil dieses Kapitels auf die eingesetzte Beatmungstherapie im gesamten stationären Aufenthalt der FG.

Es erhielten 21 Kinder nicht-invasive Atemunterstützung in Form von CPAP oder BiPAP. Der Median für die Dauer der Anwendung dieser Atemunterstützung lag bei 31,0 Tagen (IQR: 17,5-46,0, MV: 1, n=20). Für eine Dauer von durchschnittlich $32,6 \pm 20,5$ Tagen wurde anschließend bei 19 Kindern eine High-Flow-Brille eingesetzt (MV: 1, n=19). Alle untersuchten Kinder wurden zumindest im Rahmen der Operation vorübergehend invasiv beatmet. Der Median für die gesamte invasive Beatmungsdauer lag bei 14,5 Tagen (IQR: 7,3-26,5).

Bis auf ein FG, bestand bei allen anderen zumindest vorübergehend zusätzlicher Sauerstoffbedarf (n=23). Der Median lag bei einer Dauer von 40 Tagen (IQR: 10,5-60,0). Das Gestationsalter dieser Kinder zum Zeitpunkt des letzten zusätzlichen Sauerstoffbedarfs lag durchschnittlich in der 32. Woche ($M=31,2$, $SD=2,9$) (MV: 4, n=19). Von jenen Kindern, die nach Hause entlassen werden konnten, benötigten drei (13,6 %) eine Heimsauerstoffversorgung (n=22).

4.3.8. Outcome und neonatale Morbidität

Zwei Kinder verstarben vor der ersten Entlassung aus dem stationären Bereich, was in einer Sterblichkeitsrate von 8,3 % resultiert. Die Dauer des stationären Aufenthalts der Kinder, die das Krankenhaus lebend verließen, betrug durchschnittlich 120,1 Tage (*SD*: 36,4). Insgesamt waren 18 Kinder (75,0 %) bis zum Zeitpunkt der ersten Entlassung aus der Klinik oder ihrem Versterben von mindestens einer schweren Erkrankung bzw. neonatalen Komplikation wie IVH>II°, moderate oder schwere BPD, NEC mit operativer Versorgung, FIP, EOS oder ROP>II° ggf. mit Intervention betroffen (siehe Tabelle 13). Neun dieser Kinder (37,5 %) wiesen mindestens zwei der Erkrankungen auf.

Tabelle 13 Outcome und neonatale Morbidität

	n (%)
Persistierender Ductus arteriosus	19 (79,2)
Intraventrikuläre Hämorrhagie	17 (70,8)
IVH Grad III	5/17 (29,4)
Zystische PVL, n=23	0
Early-onset Sepsis	8 (33,3)
Nekrotisierende Enterokolitis	1 (4,2)
Fokale intestinale Perforation	7 (29,2)
Bronchopulmonale Dysplasie, n=22	15 (68,2)
mild	10/15 (66,7)
moderat	2/15 (13,3)
schwer	3/15 (20,0)
Retinopathia praematurorum, n=21	11 (52,4)
ROP Stadium III	5/11 (23,8)
ROP-Intervention	4/11 (19,1)
Stationärer Aufenthalt (Tage), n=22 *	120,1 ± 36,4 (66-206)

Werte sind als Anzahl (%) dargestellt. Wenn nicht anders angegeben wird von n=24 ausgegangen. Doppelnennungen waren möglich. IVH, Intraventrikuläre Hämorrhagie; ROP, Frühgeborenen-Retinopathie. ROP-Intervention beinhaltet Laserkoagulation oder Kryotherapie.

* angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum-Maximum)

5. Diskussion

Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht werden seit vielen Jahren sowohl als Risikofaktoren für das Auftreten einer NMP beschrieben, als auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Dennoch ist die Studienlage hinsichtlich VLBWI und Magenperforationen unbefriedigend. Die vorliegende Arbeit untersuchte daher einerseits die Inzidenz chirurgisch bestätigter Magenperforationen bei VLBWI an Level I PZ und andererseits mögliche Risikofaktoren für das Auftreten dieses Krankheitsbildes.

Dabei können die Ergebnisse dieser Untersuchung die Hypothese unterstützen, dass die Inzidenz deutlich höher ist, als bisher in der Literatur beschrieben. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass insbesondere ELBWI mit hoher neonataler Morbidität betroffen waren und ein Geburtsgewicht unter 750 g mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert ist. Bei der deskriptiven Darstellung der Eigenschaften des betroffenen Kollektivs fallen insbesondere hohe nicht-invasive Beatmungsdrücke, der Gebrauch sehr dünner Ernährungs sonden sowie teilweise sehr rasche enterale Nahrungssteigerung auf.

Diese Ergebnisse bestehen trotz einiger limitierender Aspekte der verwendeten Methoden. Im Folgenden sollen das methodische Vorgehen sowie die Hauptergebnisse diskutiert und im Kontext der Forschung betrachtet werden. Anschließend werden Anhaltspunkte für weiterführende Untersuchungen vorgeschlagen.

5.1 Diskussion des methodischen Vorgehens

Neben den Veröffentlichungen von Babayigit sowie Aydin oder Thanhäuser et al.^{125,128,146} liegen unseres Wissens bislang keine Ergebnisse zur NMP bei sehr kleinen oder extrem kleinen FG vor, obwohl angenommen wird, dass es sich bei diesen Gruppen um besonders gefährdete Kinder handelt^{171,172}. Aus diesem Grund sollte sich die vorliegende Studie gezielt auf diese Gruppen fokussieren.

Aufgrund der Seltenheit der NMP handelt es sich bei den meisten Publikationen zu diesem Thema um einzelne Case Reports wie beispielsweise bei den Veröffentlichungen von Chen et al.¹⁵², Cardiel-Marmolejo et al.¹⁷³ und Kshirsagar et al.¹⁷⁴ oder um die gesammelten Erfahrungen einzelner Zentren mit entsprechend kleinen beobachteten Fallzahlen wie zum Beispiel im Fall von Duran et al.¹³⁵, Iacusso et al.¹²⁷ oder Abdelgawad et al.¹⁶². Um trotz des seltenen Auftretens des Krankheitsbildes eine repräsentative Inzidenz erheben und eine größere Fallzahl hinsichtlich möglicher Risikofaktoren untersuchen zu können, entschieden wir uns für die Durchführung einer zentrenübergreifenden Studie. Bei bislang nicht gekläarter Ätiologie, sollte vermieden werden, dass von den alleinigen Beobachtungen eines Zentrums eine fälschliche Allgemeingültigkeit angenommen würde. Durch eine Fokussierung auf Level I

PZ konnte eine vergleichbare Spezialisierung inklusive Ausstattung, Infrastruktur und Expertise des Personals vorausgesetzt werden. Der Umkreis von 65 km von der Kölner Universitätsklinik wurde im Weiteren gewählt, um die Erreichbarkeit der Zentren für die Datenerhebung vor Ort gewährleisten und dennoch möglichst viele Level I PZ einschließen zu können. Die Erweiterung auf mehrere PZ ermöglichte nicht nur ein größeres Gesamtkollektiv an VLBWI für eine genauere Inzidenzberechnung, sondern auch die Betrachtung möglicher Risikofaktoren der ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen in der Neonatalperiode unabhängig des internen Standards eines Zentrums. Eine Konzentrierung auf Level I PZ erwies sich zudem als richtig, da somit die größten kinderchirurgischen Zentren im Kölner Umkreis eingeschlossen werden konnten.

Der offensichtliche Nachteil des gewählten Studiendesigns liegt in der Abhängigkeit der Studienergebnisse von der Teilnahme und Zusammenarbeit verschiedener Zentren an der Studie. Der Prozess der Datensammlung wird durch verlängerte Kommunikationswege erschwert und verlangsamt. Die Teilnahmerate von 83 % allerdings spricht dafür, dass dieses Vorgehen dennoch erfolgreich war.

Identifizierung der Fälle

Für eine valide Inzidenzerhebung ist eine sichere Diagnose notwendig. Zwar kann in Einzelfällen eine Abdomenübersichtsaufnahme eine gastrale Sonde außerhalb der Magenwand darstellen und somit eine Magenperforation eindeutig bestätigen, jedoch ist dies nicht die Regel. Liegt kein so eindeutiger Befund vor, kann eine Magenperforation bei VLBWI nur operativ von einer Perforation an anderer Stelle im Gastrointestinaltrakt differenziert werden. Daher entschieden wir uns analog zu dem Vorgehen von Babayigit¹⁴⁶, Yang¹⁵⁰, Lin¹⁴⁷ und Duran¹³⁵ dafür, nur chirurgisch bestätigte NMP-Fälle in unsere Untersuchung einzuschließen, auch wenn dadurch vermutlich eine unbekanntes Dunkelziffer konservativ behandelter NMP nicht berücksichtigt wird.

Zur Identifizierung dieser Fälle erfolgte eine Abfrage ausgewählter Operationen- und Prozedurenschlüssel. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass es sich bei OPS um ein einheitliches System handelt, das alle Operateur:innen an deutschen Kliniken verwenden. Gleichzeitig werden diese Daten zwangsläufig in den Krankenhausdatenbanken gespeichert und eignen sich deshalb zur objektiven und reproduzierbaren Abfrage.

Die meisten Magenperforationen in der Neonatalperiode werden mittels Naht, ggf. nach Auffrischung der Wundränder, versorgt^{146,161}. Die verwendeten OPS-Filter zur Identifizierung behandelter Fälle schlossen daher sowohl die Exzision als auch die Naht am Magen ein. Durch mindestens einen dieser OPS-Filter konnten so an der Universitätsklinik Köln alle aufgetretenen Fälle reproduzierbar über die Krankenhausdatenbank identifiziert werden. Sehr selten sind jedoch auch radikale Operationstechniken wie beispielsweise Gastrektomien zur

Versorgung von ausgeprägten Magenwandzerreißen bei VLBWI notwendig. Ein solcher Fall wäre möglicherweise durch die verwendeten OPS-Filter nicht identifiziert worden. Ein weiterer Nachteil dieses Vorgehens besteht in der Heterogenität der verschiedenen Level I PZ. Da einige Zentren nicht über eine eigene kinderchirurgische Abteilung verfügen und es dadurch nicht möglich war direkte Datenbankabfragen zu OPS durchzuführen, bestand an dieser Stelle die größte Gefahr Fälle zu übersehen. Durch Abfragen zu Verlegungen von VLBWI in kinderchirurgische Zentren konnte dieses Problem allerdings zufriedenstellend gelöst werden.

Als vermeintliche Alternative wäre ein Filtern nach ICD-10-Codes als Aufnahme- oder Entlassdiagnosen möglich gewesen. Aufgrund des Mangels an eindeutigen ICD-10-Codes für eine Magenperforation in der Neugeborenenperiode und der Tatsache, dass diese Diagnose auch ohne chirurgische Bestätigung der Perforation bzw. bei einem konservativen Therapieansatz mittels ICD-10 kodiert werden kann, wurde der OPS-Abfrage der Vorzug gegeben.

5.2 Diskussion der Studienergebnisse

Das folgende Unterkapitel befasst sich zunächst mit der Diskussion der rekrutierten Studienpopulation. Anschließend wird die errechnete Inzidenz sowie die Ergebnisse zu möglichen Risikofaktoren für das Auftreten der NMP diskutiert.

5.2.1. Diskussion der Studienpopulation

Durch die Teilnahme von 19 umliegenden Level I PZ konnte die vorliegende Studie 3223 sehr kleine FG für die Ermittlung der Inzidenz der Magenperforation erfassen. Unsere Untersuchung repräsentiert somit 39,4 % der insgesamt 8176 VLBWI, die laut der Jahresauswertung der Geschäftsstelle für Qualitätssicherung NRW im betrachteten Zeitraum im Bundesland geboren wurden⁶⁻⁸. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die erzielten Ergebnisse nahezu repräsentativ sind.

Ein Plausibilitätscheck der ermittelten Gesamtbehandlungszahlen der jeweiligen Zentren wurde anhand der veröffentlichten Berichte des Qualitätsmanagements, die auf der Webseite „perinatalzentren.org“ zugänglich sind, durchgeführt. Dabei wichen die Zahlen unserer Abfragen teilweise von den veröffentlichten Zahlen ab. Ein möglicher Erklärungsansatz besteht darin, dass die Berichte des Qualitätsmanagements behandelte Kinder nach Entlassungsdatum melden, während die vorliegende Studie Meldungen nach Geburtsdatum, und damit in der Regel Aufnahmedatum, berücksichtigte. Für unsere Untersuchung erschien die Abfrage nach Geburtsdaten sinnvoll, weil sehr kleine FG meist mehrere Monate stationär behandelt werden und das betrachtete Krankheitsbild innerhalb der ersten zwei

Lebenswochen, häufig sogar innerhalb der ersten Lebenstage, auftritt. Ein direkter Vergleich mit gemeldeten Gesamtbehandlungszahlen im Rahmen von Qualitätsmanagement-Berichten ist somit nicht möglich.

Fallzahl

Durch die vorliegende Studie konnten insgesamt 24 Fälle chirurgisch bestätigter Magenperforationen identifiziert und ausgewertet werden. Bei dieser geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse insbesondere hinsichtlich möglicher Risikofaktoren eingeschränkt. Eine größere Fallzahl hätte durch eine Erweiterung des Einzugsgebiets oder einen verlängerten Beobachtungszeitraum erzielt werden können. Eine umfangreiche Datenerhebung vor Ort hätte bei weiteren Strecken und höheren Fallzahlen einen wesentlich höheren Aufwand bedeutet, der für das Ziel dieser Arbeit eine erste Orientierung über die aktuelle Situation zu erhalten, nicht notwendig erschien. Da die Universitätsklinik Köln erst seit 2015 über eine eigene kinderchirurgische Abteilung verfügt, wurde die Länge des Untersuchungszeitraums auf drei Jahre begrenzt, um einerseits alle chirurgisch bestätigten Magenperforationen an der eigenen Klinik erfassen zu können und andererseits Überschneidungen mit der bundesweiten ESPED-Studie zu Ösophagus- und Magenperforationen ab 2018 zu vermeiden.

Tatsächlich zeigt der Literaturvergleich lediglich zwei Studien, die eine größere Fallzahl untersucht haben. Beide schlossen dabei alle Neugeborenen mit chirurgisch versorgter NMP ein, ohne besondere Fokussierung auf FG. Dabei lag das mittlere Geburtsgewicht in der Untersuchung von Yang et al. bei 2500 g (*med* 1100-3600 g) und erfasste 29 FG über einen Untersuchungszeitraum von 36 Jahren¹⁵⁰. Sato und Kolleg:innen konnten in einer landesweiten Studie in Japan elf ELBWI mit Magenperforation identifizieren¹³⁰. Die eigenen Ergebnisse umfassen daher unseres Wissens die bislang größte Fallzahl VLBWI bzw. ELBWI mit neonataler Magenperforation. Hinzu kommt, dass durch die vorliegende Studie erstmals auch die Gruppe der ELBWI < 750 g Geburtsgewicht gesondert betrachtet wurde.

5.2.2. Diskussion der ermittelten Inzidenz

Auf der Grundlage einer verlässlichen Anzahl definitiver NMP-Fälle bei sehr kleinen FG, haben wir eine erhebliche Geburtsgewicht-spezifische Variabilität der Inzidenz festgestellt. Unsere Daten zeigen, dass die Inzidenz der Magenperforation bei ELBWI (< 1000 g) (1467/100000) nahezu doppelt so hoch ist wie bei VLBWI \geq 1000 g (745/100000). Der Unterschied zwischen FG < 750 g (1654/100000) und ELBWI ist weniger stark ausgeprägt, aber dennoch auffallend. Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens der NMP zwischen FG < 750 g und FG \geq 750 g, so haben die kleineren Kinder ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko zu erkranken. Die

Ergebnisse dieser Studie legen somit die Vermutung nahe, dass das Auftreten der Magenperforation invers mit dem Geburtsgewicht sehr kleiner FG korreliert.

Frühere Studien zur NMP weisen Unterschiede in ihren Angaben zur Inzidenz des Krankheitsbildes auf. In einer landesweiten japanischen Studie von Sato et al. wird von 55 Fällen NMP unter 8884 Neugeborenen berichtet¹³⁰. Daraus ergibt sich eine Inzidenz von 619/100000. Im Vergleich zu früheren Berichten von 20/100000¹⁶² und 35/100000¹²⁹ ähnelt dieses Ergebnis annähernd dem eigenen. Die Arbeit von Sato et al. schloss jedoch nicht nur VLBWI ein, sondern alle Neugeborenen und untersuchte dadurch ein breites Kollektiv, das lediglich elf Fälle von ELBWI einschloss.

Thanhäuser und Kolleg:innen hingegen betrachteten ausschließlich ELBWI. Dabei beschrieben sie vier NMP-Fälle unter 646 ELBWI. Analog zu den Ergebnissen von Sato et al. ergibt sich daraus eine Inzidenz von 619/100000. Das identische Ergebnis lässt auf den ersten Blick vermuten, dass sich die Inzidenz von NMP zwischen Reifgeborenen und ELBWI nicht unterscheidet. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Thanhäuser et al. in einer Single Center Studie innerhalb eines kleinen Kollektivs ausschließlich Fälle einschlossen, die durch Magensonden iatrogen verursacht und nicht zwangsläufig operativ versorgt wurden. Dem gegenüber steht die landesweite Untersuchung von Sato et al. mit einem breiten Kollektiv sowie dem Einschlusskriterium chirurgisch behandelte Perforationen.

In der eigenen Studie wiederum wurde eine breitere Falldefinition gewählt als bei Thanhäuser et al., rein konservativ behandelte Fälle ausgeschlossen und ein zentrenübergreifender Ansatz zur Identifizierung einer höheren Fallzahl verfolgt. Gleichzeitig wurde im Vergleich zu der Arbeit von Sato et al. ein hoch-selektives Kollektiv gewählt. Somit ist weder ein Rückschluss auf die vermeintliche Inzidenz der NMP bei VLBWI durch die Ergebnisse von Sato et al. oder Thanhäuser et al. möglich, noch lassen sich diese mit den eigenen Ergebnissen direkt vergleichen.

Eine methodisch vergleichbare Studie hinsichtlich des Kollektivs sowie der Einschlusskriterien führten Babayigit und Kolleg:innen durch. Sie berichteten über acht Fälle unter 2890 VLBWI (277/100000)¹⁴⁶. Bei einer ähnlichen Größe der Studienpopulation, weicht diese Inzidenzrate deutlich von der eigenen ab. Das mediane Geburtsgewicht im Gesamtkollektiv der VLBWI von 1460 g, legt die Vermutung nahe, dass die meisten Kinder der Studienpopulation deutlich schwerer waren als die der eigenen Studie. Angesichts der hohen Inzidenz unter ELBWI dieser Studie, ließe sich dadurch die niedrigere Inzidenzrate in Babayigits Studie erklären.

Tatsächlich ist es wahrscheinlich, dass die wahre Inzidenz inklusive stiller oder konservativ behandelte NMP deutlich über der eigenen ermittelten Inzidenz liegt. Dennoch geben die Ergebnisse praxisrelevante Angaben zur Häufigkeit operativ versorgter NMP bei VLBWI abhängig ihres Geburtsgewichts. Somit bestätigen die Resultate, die eingangs gestellten

Hypothesen hinsichtlich der Höhe der Inzidenz bei VLBWI im Literaturvergleich (Hypothese 1) sowie der erhöhten Inzidenz bei Kindern < 750 g Geburtsgewicht (Hypothese 2).

5.2.3. Diskussion der Fälle und möglicher Risikofaktoren

Zeitpunkt der Perforation

Während in der Literatur gehäuft von einem Auftreten der NMP innerhalb der ersten Lebenswoche berichtet wird^{133,135}, kam es bezüglich des Lebensalters bei Auftreten der Perforation in der vorliegenden Studie zu Abweichungen. Obwohl sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ELBWI und den größeren FG hinsichtlich des Perforationszeitpunktes feststellen lassen konnte, fällt dennoch auf, dass der Zeitpunkt der NMP bei den vier kleinsten FG des Kollektivs (290 g, 390 g, 450 g und 488 g) zwischen dem 16. und 21. Lebenstag deutlich jenseits der ersten Lebenswoche liegt. Ob dieses Ergebnis mit dem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert ist, bleibt unklar. Dennoch lässt sich der Schluss ziehen, dass bei einem Pneumoperitoneum, insbesondere bei ELBWI, auch über die erste Lebenswoche hinaus an eine NMP gedacht werden sollte.

Diagnostik und chirurgische Versorgung der Perforation

Durch das retrospektive Studiendesign konnte die genaue Lokalisation der Perforation häufig nicht erhoben werden. Insgesamt sind die Perforationsstellen jedoch mit den Angaben in der Literatur vereinbar. Dabei war am häufigsten die Vorderwand im Bereich des Fundus bzw. der großen Krümmung betroffen. Selten befand sich die Perforation an der kleinen Krümmung oder an der Hinterwand. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Jawad et al. sowie Babayigit et al., die größtenteils lineare Risse > 1 cm beschreiben^{146,161}, handelte es sich bei den Perforationen im eigenen Kollektiv bei sechs von zehn Fällen um kleine punktförmige Defekte, bei vier von zehn Fällen um größere Defekte oder Risse. Jawad und Kolleg:innen schlagen vor, dass kleine punktförmige Defekte an eine instrumentelle Verletzung beispielsweise durch Magensonden oder Katheter denken lassen sollten¹⁶¹. Es ist daher wahrscheinlich, dass zwischen zwei Arten der NMP unterschieden werden muss. Auf der einen Seite stehen dabei Verletzungen durch scharfe Instrumente, wie beispielsweise sehr dünne Magensonden und auf der anderen Seite lineare Risse bzw. Zerreißen der Magenwand aufgrund von hohen Druckverhältnissen.

Postoperativer Verlauf

Im postoperativen Verlauf traten nur vereinzelt chirurgische Komplikationen auf. In zwei Fällen kam es zur Nahtinsuffizienz und in ebenfalls zwei Fällen entstand ein Bridenileus. Somit erscheint das Operationsrisiko im betrachteten Kollektiv gering. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass die vorliegende Untersuchung nur Daten aus dem initialen Krankenhaus-

aufenthalt und somit ausschließlich zeitnah auftretende Komplikationen berücksichtigt. In einer Studie von Abdelgawad et al. hingegen wird nach einer NMP über das Auftreten eines Bridenileus im Alter von einem Jahr berichtet¹⁶². Für einen direkten Vergleich wäre demnach eine Nachuntersuchungsstudie notwendig, wobei beachtet werden muss, dass sämtliche abdominell-chirurgischen Eingriffe einen Bridenileus verursachen können.

Ein eher indirektes Risiko der chirurgischen Therapie könnte in einem verzögerten Nahrungsaufbau liegen. Obwohl nur bei zwei Kindern explizit postoperative Motilitätsstörungen beschrieben wurden, zeigen unsere Daten eine große Spannweite im Zeitpunkt des Erreichens der vollen Nahrungsmenge (siehe Abbildung 12), sodass davon auszugehen ist, dass sich der Nahrungsaufbau tatsächlich weitaus häufiger schwierig gestaltet. Ob die Verzögerung durch die operative Versorgung oder durch das Krankheitsbild an sich hervorgerufen wird ist unklar. Unseres Wissens wurde bislang keine Studie veröffentlicht, die den postoperativen Nahrungsaufbau nach konservativer Therapie der NMP vergleichbar untersucht. Unabhängig der Ursache kann ein langsamer Nahrungsaufbau Auswirkungen auf das entwicklungsneurologische Outcome von ELBWI haben¹¹⁰, weshalb es wichtig wäre eine Verkürzung im postoperativen Verlauf anzustreben.

Outcome und neonatale Morbidität

In früheren Studien werden hohe Sterblichkeitsraten, insbesondere unter den VLBWI, beschrieben^{135,147}. Babayigit et al. berichten beispielsweise über eine Mortalität von 68,5 % und führen als Ursache an, dass es sich bei all ihren Fällen um VLBWI handelte. Unsere Untersuchung zeigt hingegen trotz des niedrigen Geburtsgewichtes der betroffenen Kinder, mit 8,3 % eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate. Die eigenen Daten bekräftigen daher eher die These von Jawad und Kolleg:innen. In ihrer Studie verzeichneten sie keinen einzigen Todesfall und führten dies neben dem Fortschritt in der neonatologischen Versorgung, vor allem auf eine frühzeitige Diagnosestellung und zeitnahe chirurgische Versorgung zurück¹⁶¹. Tatsächlich zeigen frühere Studien mit hoher Mortalität häufig ein verlängertes Intervall bis zur Diagnosestellung und Intervention. Während dieses Intervall in den Daten von Babayigit et al. im Median 6,7 Tage beträgt, lag der Median in der vorliegenden Studie bei 0 Tagen, die 75. Perzentile bei 2,5 Tagen. Es erscheint daher plausibel, dass im Fall einer NMP nicht allein das Geburtsgewicht ausschlaggebend für das Überleben ist, sondern vor allem eine rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung mit einem besseren Outcome verbunden sind.

Trotz der niedrigen Mortalitätsrate zeigt sich im vorliegenden Kollektiv eine hohe neonatale Morbidität. Durell und Kolleg:innen beobachteten nach einer Notfall-Laparotomie bei FG < 26 SSW eine erhöhte Morbidität im Vergleich zu FG ohne Notfall-Laparotomie. Dabei berichten sie über einen erhöhten Bedarf an gastrointestinalen Folgeoperationen sowie ROP-

Interventionen und PDA-Ligaturen¹⁷⁵. Daran anlehnend schlagen Thanhäuser et al. ein primär konservatives Vorgehen bei ELBWI mit NMP vor¹²⁵. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass die Autor:innen in ihrer Untersuchung ausschließlich Perforationen berücksichtigt haben, die durch das Einbringen einer Magensonde entstanden sind. Es stellt sich die Frage, ob dieses Vorgehen gerade bei diesen in der Regel eher kleinen punktförmigen Perforationen sinnvoll ist, eine Verzögerung der operativen Versorgung jedoch bei größeren Defekten sowie Zerreißen der Magenwand zu einem schlechteren Outcome führen würde. Das Ausmaß des Defekts lässt sich präoperativ häufig schwer beurteilen. Eine allgemeine Empfehlung zu einem primär konservativen Therapieansatz bei ELBWI mit NMP sehen wir daher kritisch.

Risikofaktoren

Frühere Studien haben Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht, intestinale Minderperfusion durch medikamentöse PDA-Therapie^{142,143}, die Platzierung von Magensonden^{134,144} sowie hohe intragastrale Druckverhältnisse durch aggressive nicht-invasive Atemunterstützung^{146,172} oder sehr rasche Nahrungssteigerung¹⁴⁷ als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer NMP beschrieben. Im Folgenden sollen die eigenen Ergebnisse bewertet und mit der internationalen Literatur verglichen werden.

Demographische Daten: Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass unter den betrachteten VLBWI vor allem extrem kleine FG mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 769 g (SD=239,2) bzw. sehr unreife Kinder mit einem medianen Gestationsalter von 25 Wochen (IQR 24-27) eine NMP entwickelten. Wie bereits unter 5.2.2. beschrieben, befinden sich im Vergleich zu den Ergebnissen von Babayigit et al. deutlich mehr ELBWI unter den untersuchten VLBWI.

Obwohl die meisten vorangegangenen Untersuchungen männliches Geschlecht als Risikofaktor beschrieben^{146,176}, zeigte sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung im vorliegenden Kollektiv. Da die Fallzahl in vielen Untersuchungen sehr gering war und unseres Wissens bislang keine Fall-Kontroll-Studien durchgeführt wurden, könnte es sich bei der vermeintlichen männlichen Prädominanz um einen Zufallsbefund innerhalb der kleinen Stichproben handeln. Passend dazu überwog in einer Untersuchung von Abdelgawad und Kolleg:innen der Anteil weiblicher Kinder¹⁶².

Maternale Faktoren, Schwangerschaft und Geburt

Perinataler Stress wird in früheren Studien als Risikofaktor für das Auftreten einer NMP beschrieben¹⁷². Babayigit et al. nennen beispielsweise maternale Infektionen und perinatale Asphyxie als Hauptrisikofaktoren, und auch Thanhäuser et al. beschreiben ein gehäuftes Auftreten von Chorioamnionitis in ihrem Kollektiv^{125,146}. Die eigenen Ergebnisse sind mit diesen

Hypothesen gut vereinbar. Ein vorzeitiger Blasensprung sowie ein Amnioninfektionssyndrom konnten in einem Großteil der analysierten Fälle beobachtet werden. Zusätzlich zeigten drei Viertel der Kinder eine perinatale Depression. Dabei sollte allerdings bedacht werden, dass der Apgar-Score als klinisches Maß einer untersucherabhängigen Variabilität unterliegt und der pH-Wert des Nabelschnurblutes in lediglich einem Fall unter 7,1 lag.

Abgesehen von maternalen Infektionen oder einem vorzeitigen Blasensprung werden in vorangegangenen Studien kaum mütterliche bzw. die Schwangerschaft betreffende Faktoren beschrieben, die möglicherweise das Auftreten von NMP beeinflussen könnten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sowie der Tatsache, dass als Quelle für Informationen zu mütterlichen Vorerkrankungen ausschließlich das Übergabeprotokoll der Geburtshilfe genutzt werden konnte, kann auch die vorliegende Studie keine validen Angaben machen. Lediglich das Alter der Mütter konnte verlässlich übernommen werden. Im vorliegenden Kollektiv lag das mediane Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt mit 33 Jahren über dem Bundesdurchschnitt von 31,2 Jahren im Jahr 2017¹⁷⁷. Diese Tendenz ist angesichts der bekannten Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit in den Industrienationen nicht überraschend.

Zusätzliche Darmperforation

Die Auswertung der untersuchten Fälle ergab eine Häufung von zusätzlich aufgetretenen Darmperforationen unter den besonders unreifen FG. Die betroffenen Kinder wiesen ein signifikant niedrigeres Gestationsalter, einen signifikant schlechteren 1-min-Apgar sowie einen signifikant höheren Bedarf für invasive Beatmung auf. Es handelte sich zudem ausschließlich um ELBWI. Alle Kinder waren von perinataler Depression betroffen und benötigten zur Stabilisierung eine $FiO_2 > 0,5$. Auch Thanhäuser et al. berichten über zusätzlich aufgetretene Darmperforationen in zwei von vier NMP-Fällen bei ELBWI¹²⁵. Fokal intestinale Perforationen ohne NEC treten vor allem bei extremer Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht innerhalb der ersten Lebenswoche auf^{178,179}. Die vorliegende Studie betrachtet demnach genau die Gruppe FG, die besonders gefährdet für das Auftreten einer Darmperforation sind. Ein simultanes Auftreten beider Krankheitsbilder scheint daher plausibel.

Iatrogene Risikofaktoren

Neben den genannten intrinsischen Faktoren, die mit einer erhöhten Vulnerabilität der Magenwand in Verbindung gebracht werden, sollten auch iatrogene Faktoren nicht außer Acht gelassen werden.

Verschiedene Autor:innen beschrieben bereits den Einsatz von NSAR im Rahmen der medikamentösen PDA-Therapie als Risikofaktor der NMP^{142,143,146}. Insbesondere die Kombination mit Glukokortikoiden könnte aufgrund des erhöhten Risikos für gastrale Ulzerationen das Auftreten einer NMP begünstigen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie

sind mit diesen Annahmen vereinbar, da ein Großteil der Kinder eine Therapie mit Indometacin, Ibuprofen oder beiden Medikamenten erhielt. Gleichzeitig ist die Rate der Kinder, die eine NSAR-Therapie aufgrund eines PDA erhalten haben, niedriger als in der Literatur beschrieben. Während aus der Datenbank des Vermont Oxford Networks laut Lago et al. hervorgeht, dass fast 80 % der VLBWI mit PDA eine medikamentöse Verschlusstherapie erhalten, wurden nur 68,2 % der FG in der vorliegenden Studie mit NSAR behandelt. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass eine Indometacin oder Ibuprofen Therapie alleinig ausschlaggebend in der Entstehung einer NMP bei VLBWI ist. Dennoch könnten gastrointestinale Risiken durch den Gebrauch von Paracetamol anstelle von Indometacin oder Ibuprofen ggf. reduziert werden. Langzeitergebnisse und Daten hinsichtlich des entwicklungsneurologischen Outcomes bleiben jedoch aktuell noch abzuwarten^{44,107}.

Instrumentelle Verletzungen durch Magensondeneinlage, Intubationsversuche oder Absaugung gehören zu den häufigsten Ursachen für Ösophagusperforationen bei sehr kleinen FG¹²². Thanhäuser und Kolleg:innen beschreiben neben Perforationen des Ösophagus bei ELBWI auch Perforationen des Magens, die durch Magensonden verursacht wurden. Durch unsere zentrenübergreifende Untersuchung konnten wir zeigen, dass das Auftreten der Perforation nicht mit dem Produkt eines bestimmten Herstellers in Verbindung steht. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die Größe der verwendeten Magensonde Einfluss auf das Auftreten einer NMP hat. Bedingt durch den hohen Anteil extrem kleiner FG im vorliegenden Kollektiv, kamen in der Mehrheit der Fälle Magensonden mit sehr kleinem Außendurchmesser zum Einsatz. Wie eingangs in Kapitel 2.1.5 beschrieben, besteht bei besonders dünnen Sonden durch den erhöhten penetrierenden Charakter der Sondenspitzen ein höheres Verletzungsrisiko.

Schließlich werden in der Literatur hohe intragastrale Druckverhältnisse mit dem Auftreten einer NMP in Verbindung gebracht^{147,172}. Aerophagie durch High-Flow CPAP-Therapie sowie hohe enterale Nahrungsmengen führen zu gastral Distension und strapazieren die ohnehin bereits vulnerable Magenwand des FG^{147,180}.

Im Rahmen der Primärversorgung benötigen die meisten VLBWI Unterstützung bei der postnatalen Adaptation. Die vorliegende Studie zeigt, dass 23 von 24 Kindern CPAP-Therapie mit hohem Druck und hohem Flow zur Stabilisierung erforderten. In acht Fällen wurde dies durch zusätzlich benötigte Blähmanöver mit bis zu 30 cm H₂O intensiviert. Zusätzlich steht die häufigste Lokalisation im Einklang mit den Ergebnissen experimenteller Studien, die durch Luftinfiltration am Magen von Neugeborenen vorwiegend lineare Risse entlang der großen Krümmung erzeugten^{172,180}.

Neben Aerophagie können auch große enterale Nahrungsmengen zu gastral Distension führen. Die eigenen Ergebnisse bezüglich des Nahrungsaufbaus passen zu der Hypothese von Lin et al. sowie weiteren Autor:innen, die eine rasche Nahrungssteigerung als Risikofaktor

für das Auftreten einer NMP beschreiben¹⁴⁷. Wie von den Expert:innen empfohlen, haben die meisten Kinder dieser Untersuchung noch am ersten Lebenstag enterale Nahrung erhalten. Die mediane Steigerung der Nahrungsmenge entsprach dabei auch in etwa der Empfehlung. Überraschend war jedoch die breite Streuung der Daten. Dabei wurde ersichtlich, dass bis zum Auftreten der Perforation die Nahrungsmengen bei 25 % der Kinder sehr rasch mit 44-92 ml pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag gesteigert wurden.

Zusammenfassend fallen im vorliegenden Kollektiv neben extrem niedrigem Geburtsgewicht und Gestationsalter insbesondere perinatale Depression, hohe Atemgasflows bzw. Spitzendrücke im Rahmen der Primärversorgung sowie eine rasche Nahrungssteigerung auf. Zusätzlich wurde hauptsächlich der kleinste Typ Magensonde verwendet. In keinem Fall konnte die Magenperforation eindeutig auf einen Faktor zurückgeführt werden. Die eigenen Daten stützen somit die Ansicht von Babayigit et al., dass eine Kombination von Stress und Trauma zu der Entwicklung einer NMP bei VLBWI führt¹⁴⁶. Einheitliche Standards hinsichtlich des enteralen Nahrungsaufbaus könnten eine zu rasche Nahrungssteigerung bei vulnerablen FG möglicherweise reduzieren. High-flow CPAP-Therapie hingegen ist essenzieller Bestandteil der neonatologischen Versorgung von ELBWI, der die Morbidität und Mortalität dieser Kinder reduziert^{67,76}. Ob eine Reduktion des Flows oder des PEEP zu einem verringerten Auftreten an Perforationen führen könnte, bleibt spekulativ¹²⁵.

Hohe Fallzahl an der Universitätsklinik Köln

Als größtes deutsches Level I PZ nach der Berliner Charité wurden an der Universitätsklinik Köln im betrachteten Zeitraum die meisten VLBWI behandelt (13,5 %). Außerdem wurden 22,5 % der extrem kleinen FG unter 750 g Geburtsgewicht behandelt. Es erscheint damit plausibel, dass an dieser Klinik die meisten Fälle aufgetreten sind (10/24). Dennoch stellt sich die Frage nach der Ursache für den erheblichen Unterschied zwischen der internen Inzidenz an der Universitätsklinik Köln im Vergleich zu der insgesamt errechneten Inzidenz. Betrachtet man das Patient:innenkollektiv der Universitätsklinik Köln, liegt die Vermutung nahe, dass die Ursache nicht nur in der großen Anzahl behandelter VLWBI und ELBWI liegt, sondern auch in der Multimorbidität der Kinder, die in dieses Zentrum der Maximalversorgung aufgenommen werden.

5.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitierungen auf. Diese sollten bei möglichen Schlussfolgerungen berücksichtigt werden. Dazu gehört vorrangig die niedrige Fallzahl, die sich aus einer Kombination der Seltenheit des Krankheitsbildes, der Kürze des Beobachtungszeitraums sowie der räumlichen Beschränkung des Untersuchungsgebietes

ergibt. Hinzukommt eine Reduktion der Fallzahl durch den Ausschluss konservativ behandelter Perforationen. Die Höhe der Dunkelziffer ausgeschlossener NMP bleibt unbekannt.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus dem Fehlen einer Kontrollgruppe, da hierdurch hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer NMP kein Kausalzusammenhang hergestellt werden kann.

Während sich das retrospektive Vorgehen dieser Untersuchung im Hinblick auf die Inzidenzberechnung als sinnvoll erweisen konnte, da Abfragen der Krankenhausdatenbanken rückblickend gut durchführbar sind und gleichzeitig verlässliche Daten liefern, stellte sich die Verwertbarkeit der Daten für die Risikofaktoren-Analyse teilweise eingeschränkt dar. In einigen Fällen konnten lediglich unvollständige Datensätze erhoben werden, da einzelne Kurvenblätter oder Primärversorgungsprotokolle nicht mehr auffindbar waren. Bedingt durch den im Verlauf des Beobachtungszeitraums an den meisten Zentren eingeführten Digitalisierungsprozess waren digitale Akten zum Teil unvollständig, während sich die Papierakte bereits an Zwischenstellen befand und nicht zugänglich war. Des Weiteren wiesen Entlassungsbriefe, Operationsberichte und intensivmedizinische Kurvenblätter eine Variabilität in der Gründlichkeit der Dokumentation auf. Bei der ohnehin geringen Fallzahl wurde ein „available cases approach“ gewählt und die vorhandenen Daten dennoch ausgewertet. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch missing values ist dadurch möglich und muss bei der Verwertbarkeit der Daten bedacht werden. Missing values sind dafür an entsprechender Stelle im Text sowie in Ergebnistabellen stets angegeben.

5.4 Perspektive für die Zukunft

Glücklicherweise erfolgen Diagnosestellung und Therapieeinleitung der Magenperforation in den Level I PZ mittlerweile meist früh, wodurch die Mortalität bereits deutlich gesenkt werden konnte. Dennoch bleibt die Magenperforation vor allem bei VLBWI mit einem großen Risiko verbunden. Dieses entsteht beispielsweise durch die Operationsrisiken, die Folgen invasiver Beatmung, Wundinfektionen, Nahtinsuffizienzen, Magenmotilitätsstörungen und den dadurch verzögerten Nahrungsaufbau sowie durch die Gefahr des Auftretens eines Bridenileus im postoperativen Verlauf. All dies sind Gründe dafür, in weiteren Untersuchungen die Risikofaktoren für das Auftreten einer Magenperforation zu identifizieren, sodass in Zukunft präventiv gehandelt werden kann. In diesem Zusammenhang wäre es außerdem wünschenswert Standards für die Versorgung sehr kleiner FG zu etablieren. Sowohl bezüglich der nicht-invasiven Atemunterstützung im Kreißsaal als auch beim postnatalen sowie postoperativen Nahrungsaufbau. Bislang erfolgt die Versorgung dieser Kinder zumeist „nach Gefühl“ und variiert je nach Erfahrung der Behandelnden.

Aufgrund der vermutlich beachtlichen Anzahl an Magenperforationen, die bei sehr kleinen FG konservativ versorgt werden konnten und daher durch die vorliegende Untersuchung nicht erfasst wurden, stellt sich die Frage nach der Höhe der Dunkelziffer. Zur abschließenden Klärung dieses Aspekts bleiben die Ergebnisse der prospektiven ESPED-Studie abzuwarten, die auch diese Fälle bundesweit erfassen sollte. Durch den landesweiten Ansatz und die Inklusion konservativ behandelter Magenperforationen ist eine geringere Dunkelziffer und eine erheblich höhere Fallzahl zu erwarten. Wünschenswert wäre eine größere Fallzahl in diesem Zusammenhang auch, um signifikante Aussagen bezüglich möglicher Risikofaktoren treffen zu können.

Zur Bestätigung der möglichen Risikofaktoren wären neben der ESPED-Studie auch umfangreiche Fall-Kontroll-Studien bzw. Matched-Pair-Studien erforderlich. Sinnvoll wäre es zudem diese Untersuchungen an verschiedenen, jedoch vergleichbaren, PZ der Maximalversorgung durchzuführen. Diese Untersuchungen sind allerdings aufwendig und ohne entsprechende logistische und personelle Unterstützung kaum realisierbar.

5.5 Fazit

Die vorliegende Studie liefert erstmals eine verlässliche Inzidenzschätzung für chirurgisch bestätigte Magenperforationen bei sehr kleinen FG und zeigt dabei eine signifikante geburtsgewicht-spezifische Variabilität. Obwohl die Inzidenz höher ist als bisher in der Literatur beschrieben, stellt die Magenperforation weiterhin ein sehr seltenes, aber dennoch wichtiges Krankheitsbild dar, welches insbesondere FG unter 750 g Geburtsgewicht betrifft und Ausdruck einer hohen Gesamtmorbidität ist. Dabei lassen sich vermutlich zwei Arten der Perforation unterscheiden. Zum einen kleine punktförmige Perforationen, die wahrscheinlich durch einliegende Sonden entstehen und vermutlich eine hohe Dunkelziffer aufweisen, da sie nicht zwangsläufig eine operative Versorgung erfordern. Zum anderen größere Defekte bis hin zu Zerreißen der Magenwand, die durch besonders hohe gastrale Druckverhältnisse beispielsweise durch hohe Beatmungsdrücke bei nicht-invasiver Beatmung oder große gastrale Nahrungsmengen entstehen.

Bezüglich möglicher Risikofaktoren lassen sich demnach folgende Beobachtungen zusammenfassen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit im Hinblick auf das Auftreten einer NMP bewirken sollten: ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, perinatale Depression, ein hoher nicht-invasiver Beatmungsdruck bzw. Flow im Rahmen der Primärversorgung, rasche Nahrungssteigerung sowie der Einsatz kleinster Magensonden.

Für genauere Aussagen bezüglich der Inzidenz inklusive konservativ behandelter NMP sowie hinsichtlich der Ätiologie des Krankheitsbildes, bleiben die Ergebnisse der bundesweiten ESPED-Studie abzuwarten. Umfangreiche Fall-Kontroll-Studien oder Matched-Pair-Studien sollten schließlich zur Kausalitätsprüfung durchgeführt werden.

Bis weitere Erkenntnisse über die Ätiologie der NMP vorliegen, sollte bei dem Auftreten eines Pneumoperitoneums innerhalb der ersten zwei Lebenswochen stets auch an eine mögliche Magenperforation gedacht und umgehend diagnostisch und therapeutisch gehandelt werden, um die Überlebenschancen der Kinder zu steigern.

6. Literaturverzeichnis

1. Bäurle A. Weltfrühgeborenentag: Bei der Anzahl der Frühchen sieht Deutschland alt aus. 17.11.2017. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Bei-der-Anzahl-der-Fruehchen-sieht-Deutschland-alt-aus-298384.html> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2020).
2. Speer CP. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, eds. Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019: 77-133.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2318/QFR-RL_2020-11-20_iK-2020-12-01.pdf. (Zuletzt abgerufen am 12.01.2021).
4. World Health Organization. Care of the preterm and low-birth-weight newborn. 2018. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/newborns/prematurity/en/ (Zuletzt abgerufen am 15.12.2020).
5. IQTIG: Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019: Geburtshilfe. 2020. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf (Zuletzt abgerufen am 16.12.2020).
6. QSINDIREKT Nordrhein-Westfalen. Jahresauswertung 2015 - Geburtshilfe. 2016. https://www.qs-nrw.org/app/report/doc/nrw_2015_16n1.pdf (Zuletzt abgerufen am 13.01.2021).
7. QSINDIREKT Nordrhein-Westfalen. Jahresauswertung 2016 - Geburtshilfe 2017. https://www.qs-nrw.org/app/report/doc/nrw_2016_16n1.pdf (Zuletzt abgerufen am 15.01.2021).
8. QSINDIREKT Nordrhein-Westfalen. Jahresauswertung 2017 - Geburtshilfe. 2018. https://www.qs-nrw.org/app/report/doc/nrw_2017_16n1.pdf (Zuletzt abgerufen am 15.01.2021).
9. QSINDIREKT Nordrhein-Westfalen. Jahresauswertung 2019 - Geburtshilfe. 2020. https://www.qs-nrw.de/fileadmin/qs nrw/doc/Statistiken2019/nw_Gesamt_16n1-GEBH_2019.pdf (Zuletzt abgerufen am 19.11.2020).

10. Bergmann RL, Dudenhausen JW. Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2003; **36**(5): 391-402.
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. 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* 2012; **379**(9832): 2162-72.
12. Norman JE, Morris C, Chalmers J. The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980–2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study. *PLoS Med* 2009; **6**(9): e1000153.
13. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, the GRG. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2010; **10**(1): S2.
14. Moutquin J-M. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003; **110**(s20): 30-3.
15. Rath W, Schmidt S. Iatrogenic late preterm births. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; **215**(4): 131-2.
16. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Svenson LW, Rose S, Belik J. Delayed Childbearing and Its Impact on Population Rate Changes in Lower Birth Weight, Multiple Birth, and Preterm Delivery. *Pediatrics* 2002; **109**(3): 399-403.
17. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; **371**(9606): 75-84.
18. Schure V, Voigt M, Schild RL, et al. Perinatal Risks in "Late Motherhood" Defined Based On Parity and Preterm Birth Rate - an Analysis of the German Perinatal Survey (20th Communication). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2012; **72**(1): 49-55.
19. McClamrock HD, Jones Jr HW, Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertility and sterility* 2012; **97**(4): 802-9.
20. Weichert A, Weichert T, Bergmann R, Henrich W, Kalache K, Richter R. Einflussfaktoren auf die Frühgeburt in Deutschland–Analyse der für Deutschland repräsentativen KiGGS-Daten. Factors for Preterm Births in Germany–An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; **75**: 819-26.

21. Lipkind HS, Curry AE, Huynh M, Thorpe LE, Matte T. Birth outcomes among offspring of women exposed to the September 11, 2001, terrorist attacks. *Obstetrics & Gynecology* 2010; **116**(4): 917-25.
22. Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, et al. Do Stressful Life Events Affect Duration of Gestation and Risk of Preterm Delivery? *Epidemiology* 1996; **7**(4): 339-45.
23. Weichert A, Weichert T, Bergmann R, et al. Factors for preterm births in Germany—an analysis of representative german data (KiGGS). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; **75**(8): 819.
24. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet* 2008; **371**(9608): 261-9.
25. Roth B, Eifinger F, Kribs A. Erstversorgung des reifen Neugeborenen—Teil 1: Physiologische Grundlagen und Basismaßnahmen. *Frauenheilkunde up2date* 2018; **12**(03): 275-88.
26. Mense L, Seipolt B, Birdir C, Rüdiger M. Erstversorgung extrem unreifer Frühgeborener. *Neonatologie Scan* 2018; **7**(04): 273-86.
27. Hooper SB, Te Pas AB, Kitchen MJ. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2016; **101**(3): F266-F71.
28. Hentschel R, Jorch G. Die postnatale Adaptation und ihre Störungen. Fetoneonatale Lunge: Georg Thieme Verlag; 2016: 143-58.
29. Dimitriou G, Greenough A, Kavadia V. Early measurement of lung volume—a useful discriminator of neonatal respiratory failure severity. *Physiological measurement* 1996; **17**(1): 37.
30. Gortner L, Jorch G, Hübler A. Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. Neonatologie. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019: 212-8.
31. Kribs A, Wieg C, Roth B. Noninvasive Surfactant-Applikation (LISA) – Erkenntnisstand 2016. *Neonatologie Scan* 2016; **5**(3): 197-217.
32. Hentschel R, Jorch G. Lungenentwicklung. Fetoneonatale Lunge: Georg Thieme Verlag; 2016: 22-33.

33. Kribs A, Pillekamp F, Huenseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Pediatric Anesthesia* 2007; **17**(4): 364-9.
34. Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatrica* 2012; **101**(12): 1232-9.
35. Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatrica* 2015; **104**(3): 241-6.
36. Hübler A, Poets C. Koffein zur Behandlung der Frühgeborenenapnoen. *Neonatologie Scan* 2014; **3**(02): 139-50.
37. Hummler H, Jorch G, Hübler A. Respiratorische Adaptation des Neugeborenen. *Neonatologie*. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019: 209-12.
38. Hooper SB, Polglase GR, Roehr CC. Cardiopulmonary changes with aeration of the newborn lung. *Paediatric Respiratory Reviews* 2015; **16**(3): 147-50.
39. Rudolph AM. Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Annual Review of Physiology* 1979; **41**(1): 383-95.
40. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological reviews* 2010; **90**(4): 1291-335.
41. Hooper SB, te Pas AB, Lang J, et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatric Research* 2015; **77**(5): 608-14.
42. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *The Journal of physiology* 2013; **591**(8): 2113-26.
43. Rabe H, Gyte GML, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; (9).
44. Koehne P, Sallmon H. Persistierender Ductus arteriosus des Frühgeborenen–Therapiestrategien. *Neonatologie Scan* 2019; **8**(02): 131-40.

45. Weber SC, Rheinlaender C, Sarioglu N, et al. The expression of VEGF and its receptors in the human ductus arteriosus. *Pediatric research* 2008; **64**(4): 340-5.
46. Sallmon H. Der persistierende Ductus arteriosus des Frühgeborenen - Risikofaktoren, Behandlungseffekte und Outcome [Habilitation]: Charité-Universitätsmedizin Berlin; 2020.
47. Waleh N, Seidner S, McCurnin D, et al. Anatomic closure of the premature patent ductus arteriosus: The role of CD14+/CD163+ mononuclear cells and VEGF in neointimal mound formation. *Pediatric research* 2011; **70**(4): 332-8.
48. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). S2k-Leitlinie: Symptomatischer Ductus arteriosus des Frühgeborenen - Diagnostik und Therapie. 2011. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-015l_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-abgelaufen.pdf (Zuletzt abgerufen am 13.01.2021).
49. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1995; **149**(10): 1136-41.
50. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; **364**(9449): 1945-9.
51. Investigators V-OTNDP. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993; **91**: 540-5.
52. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007; **196**(2): 147. e1-e8.
53. Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Neonatology* 2005; **88**(3): 192-201.
54. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* 2010; **125**(5): 1020-30.
55. Hong Z, Kutty S, Toth PT, et al. Role of dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated mitochondrial fission in oxygen sensing and constriction of the ductus arteriosus. *Circulation research* 2013; **112**(5): 802-15.

56. Weber SC, Gratopp A, Akanbi S, et al. Isolation and culture of fibroblasts, vascular smooth muscle, and endothelial cells from the fetal rat ductus arteriosus. *Pediatric research* 2011; **70**(3): 236-41.
57. Herting E, Jorch G, Hübler A. Frühgeborene. Neonatologie. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019: 108-14.
58. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clinics in Perinatology* 2016; **43**(1): 113-29.
59. Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, Pusceddu M, Fanos V. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2010; **23**(sup3): 34-7.
60. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA pediatrics* 2015; **169**(9): 863-72.
61. Rios DR, Bhattacharya S, Levy PT, McNamara PJ. Circulatory insufficiency and hypotension related to the ductus arteriosus in neonates. *Frontiers in pediatrics* 2018; **6**: 62.
62. Shepherd J, Hsu K-H, Noori S. Variable role of patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2018: Elsevier; 2018. p. 273-7.
63. Newell SJ. Enteral Feeding of the Micropremie. *Clinics in Perinatology* 2000; **27**(1): 221-34.
64. Haiden N. Ernährung des Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2014; **162**(9): 785-91.
65. Jochum F, Krohn K, Kohl M. Parenterale Ernährung in der Kinder-und Jugendmedizin. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). *Aktuelle Ernährungsmed* 2014; **39**: e99-e147.
66. Röhr CC. Nicht-invasive Atemunterstützung von Früh- und Neugeborenen. Lübeck: Drägerwerk AG & Co. KGaA; 2019.
67. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer K-P, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Deutsches Arzteblatt international* 2019; **116**(11): 177-83.

68. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Sk2-Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt. 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025l_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf (Zuletzt abgerufen am 13.01.2021).
69. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine* 1967; **276**(7): 357-68.
70. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; **163**(7): 1723-9.
71. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of multiple ventilation courses and duration of mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants. *JAMA pediatrics* 2015; **169**(11): 1011-7.
72. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology* 2017; **111**(2): 107-25.
73. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2008; **358**(7): 700-8.
74. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2010; **362**(21): 1970-9.
75. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011; **128**(5): e1069-e76.
76. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013; **347**.
77. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011; **12**(3): 196-205.
78. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive

pressure ventilation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2009: Elsevier; 2009. p. 14-20.

79. Roberts C, Davis P, Owen L. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or bi-level CPAP: what is the evidence in 2013? *Neonatology* 2013; **104**(3): 203-9.

80. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; **2**: Cd003212.

81. Buckmaster A, Manley BJ, Arnolda GRB, et al. Nasal High-Flow Therapy for Newborn Infants in Special Care Nurseries. 2019.

82. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; (2).

83. Praud JP, Fortin-Pellerin É. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation for preterm newborns: The time has come for consideration. *Pediatr Pulmonol* 2017; **52**(12): 1526-8.

84. Fischer HS, Bohlin K, Bühner C, et al. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries. *European journal of pediatrics* 2015; **174**(4): 465-71.

85. Mukerji A, Shah PS, Shivananda S, et al. Survey of noninvasive respiratory support practices in Canadian neonatal intensive care units. *Acta Paediatrica* 2017; **106**(3): 387-93.

86. Mukerji A, Dunn M. High-frequency ventilation as a mode of noninvasive respiratory support. *Clinics in perinatology* 2016; **43**(4): 725-40.

87. Hentschel R, Jorch G. Fetoneonatale Lunge: Georg Thieme Verlag; 2016.

88. Benveniste D, Pedersen J-EP. A valve substitute with no moving parts, for artificial ventilation in newborn and small infants. *British journal of anaesthesia* 1968; **40**(6): 464-70.

89. Lista G, Fontana P, Castoldi F, Caviglioli F, Dani C. Does Sustained Lung Inflation at Birth Improve Outcome of Preterm Infants at Risk for Respiratory Distress Syndrome? *Neonatology* 2011; **99**(1): 45-50.

90. Bruschetti M, O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; (3).
91. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015; **132**(16_suppl_1): S204-S41.
92. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. 2015.
93. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 2021; **161**: 291-326.
94. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010; **125**(6): e1340-e7.
95. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 1994; **331**(16): 1051-5.
96. Roth B, Eifinger F, Kribs A. Erstversorgung des reifen Neugeborenen–Teil 2: Erweiterte Erstversorgung. *Pädiatrie up2date* 2018; **13**(03): 251-70.
97. Roehr CC, Kelm M, Fischer HS, Bühner C, Schmalisch G, Proquitté H. Manual ventilation devices in neonatal resuscitation: Tidal volume and positive pressure-provision. *Resuscitation* 2010; **81**(2): 202-5.
98. Phalen AG, Kirkby S, Dysart K. The 5-minute Apgar score: survival and short-term outcomes in extremely low-birth-weight infants. *J Perinat Neonatal Nurs* 2012; **26**(2): 166-71.
99. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011; **128**(6): e1618-e21.
100. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013; **103**(3): 166-9.

101. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *New England Journal of Medicine* 1976; **295**(10): 526-9.
102. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *New England Journal of Medicine* 1976; **295**(10): 530-3.
103. Jones L, Craven P, Attia J, Thakkestian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2011; **96**(1): F45-F52.
104. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (7).
105. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *The Journal of pediatrics* 1999; **135**(6): 733-8.
106. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze J. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *The Lancet* 2002; **359**(9316): 1486-8.
107. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; (4).
108. Tsang R, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. Digital Educational Publishing, Inc.; 2005.
109. Sergejev E, Gebauer C, Knüpfer M, Pulzer F, Robel-Tillig E. Standardisierte Ernährung zum enteralen Nahrungsaufbau für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1\ 750$ g – kontrollierte randomisierte Studie. *Klinische Pädiatrie* 2011; **223**(01): 15-21.
110. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; **117**(4): 1253-61.
111. McCallie K, Lee H, Mayer O, Cohen R, Hintz S, Rhine W. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *Journal of perinatology* 2011; **31**(1): S61-S7.

112. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; **123**(5): 1337-43.
113. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; **36**(5): 506-23.
114. Riordan J, Wambach K. Breastfeeding and Human Lactation. 2010. Jones and Bartlett Publishers: Sudbury, Massachusetts.
115. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **8**(8): Cd001241.
116. Civardi E, Tziella C, Garofoli F, Mazzucchelli I, Bollani L, Stronati M. Nutritional needs of premature infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011; **24**(sup1): 27-9.
117. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010; **50**(1): 85-91.
118. Foster JP, Psaila K, Patterson T. Non-nutritive sucking for increasing physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; (10).
119. pfm medical ag. ENFIT™ Sicherheitssystem enterale Ernährung (Produktkatalog). 2020. https://www.pfmmedical.de/produktkatalog/enfittm_sicherheitssystem_enterale_ernaehrung/polyurethan_sicherheitsernaehrungssonden_ohne_mandrin/index.html#downloads (Zuletzt abgerufen am 29.04.2021).
120. Vygon GmbH & Co. KG. Enterale Ernährung Nutrisafe 2 (Produktkatalog). 2015. https://www.vygon.de/index.php/fuseaction/download/lrn_file/99931_Nutrisafe2_online_12_1_1_15CRW.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.04.2021).
121. KREIENBAUM Neoscience GmbH. Produktkatalog NeoConnect®. 2018. https://www.kreienbaum-neo.de/wp-content/uploads/2018/09/Neomed-Katalog_KATNEM0719.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.04.2021).
122. Gander JW, Berdon WE, Cowles RA. Iatrogenic esophageal perforation in children. *Pediatric surgery international* 2009; **25**(5): 395-401.

123. Soong W-J. Endoscopic diagnosis and management of iatrogenic cervical esophageal perforation in extremely premature infants. *Journal of the Chinese Medical Association* 2007; **70**(4): 171-5.
124. Peng L, Quan X, Zongzheng J, et al. Videothoracoscopic drainage for esophageal perforation with mediastinitis in children. *Journal of pediatric surgery* 2006; **41**(3): 514-7.
125. Thanhaeuser M, Lindtner-Kreindler C, Berger A, Haiden N. Conservative treatment of iatrogenic perforations caused by gastric tubes in extremely low birth weight infants. *Early Human Development* 2019; **137**: 104836.
126. Gupta G, Kumar S, Gupta S, Golhar KB, Deshpande S. Neonatal gastric perforations: are they really spontaneous? *Indian J Surg* 2014; **76**(4): 319-20.
127. Iacusso C, Boscarelli A, Fusaro F, Bagolan P, Morini F. Pathogenetic and Prognostic Factors for Neonatal Gastric Perforation: Personal Experience and Systematic Review of the Literature. *Frontiers in pediatrics* 2018; **6**: 61-.
128. Aydin M, Zenciroğlu A, Hakan N, Erdoğan D, Okumuş N, Ipek MS. Gastric perforation in an extremely low birth weight infant recovered with percutaneous peritoneal drainage. *Turk J Pediatr* 2011; **53**(4): 467-70.
129. Kara CS, Ilce Z, Celayir S, Sarimurat N, Erdogan E, Yeker D. Neonatal gastric perforation: review of 23 years' experience. *Surg Today* 2004; **34**(3): 243-5.
130. Sato M, Hamada Y, Kohno M, et al. Neonatal gastrointestinal perforation in Japan: a nationwide survey. *Pediatric Surgery International* 2017; **33**(1): 33-41.
131. St-Vil D, LeBouthillier G, Luks FI, Bensoussan A, Blanchard H, Youssef S. Neonatal gastrointestinal perforations. *Journal of pediatric surgery* 1992; **27**(10): 1340-2.
132. Meyer JL, 2nd. Congenital defect in the musculature of the stomach resulting in spontaneous gastric perforation in the neonatal period; a report of two cases. *J Pediatr* 1957; **51**(4): 416-21.
133. Terui K, Iwai J, Yamada S-i, et al. Etiology of neonatal gastric perforation: a review of 20 years' experience. *Pediatric surgery international* 2012; **28**(1): 9-14.
134. Yang CY, Lien R, Fu RH, et al. Prognostic factors and concomitant anomalies in neonatal gastric perforation. *J Pediatr Surg* 2015; **50**(8): 1278-82.

135. Duran R, Inan M, Vatanserver U, Aladag N, Acunas B. Etiology of neonatal gastric perforations: review of 10 years' experience. *Pediatr Int* 2007; **49**(5): 626-30.
136. Siebold J. Geburtshülfe, Frauenzimmer und Kinderkrankheiten, Heft I. *Leipzig* 1825; **5**: 3.
137. Vargas LL, Levin SM, Santulli TV. Rupture of the stomach in Newborn Infants. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1955; **101**(4): 417-24.
138. Herbut P. Congenital defect in the musculature of the stomach with rupture in a newborn infant. *Arch Pathol* 1943; **36**(9): 1-94.
139. Arnold GG. Perforation of the stomach in the neonatal period; report of a survival in a premature infant. *J Pediatr* 1955; **46**(3): 276-9.
140. Kiesewetter WB. Spontaneous rupture of the stomach in the newborn. *AMA Journal of Diseases of Children* 1956; **91**(2): 162-7.
141. Miller RA. Observations on the gastric acidity during the first month of life. *Archives of disease in childhood* 1941; **16**(85): 22-30.
142. Kühl G, Wille L, Bolkenius M, Seyberth H. Intestinal perforation associated with indomethacin treatment in premature infants. *European journal of pediatrics* 1985; **143**(3): 213-6.
143. Gray PH, Pemberton PJ. Gastric perforation associated with indomethacin therapy in a pre-term infant. *Aust Paediatr J* 1980; **16**(1): 65-6.
144. Dunham EC, Goldstein RM. Rupture of the stomach in newborn infants: Report of two cases. *The Journal of Pediatrics* 1934; **4**(1): 44-50.
145. Ibe BC, Ugbam GM. Spontaneous gastric perforation in preterm low birthweight infants. Possible traumatic aetiology. A report of two cases. *Cent Afr J Med* 1994; **40**(6): 161-3.
146. Babayigit A, Ozaydin S, Cetinkaya M, Sander S. Neonatal gastric perforations in very low birth weight infants: a single center experience and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2017.
147. Lin CM, Lee HC, Kao HA, et al. Neonatal gastric perforation: report of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neonatol* 2008; **49**(3): 65-70.

148. Sloane AJ, Phillips MR, Gupta AO, Berman L. Successful Use of a Damage Control Surgery for a Premature Infant with Massive Gastric Necrosis and Perforation. *The American Surgeon* 2020; **86**(1): 4-6.
149. Chung M-T, Kuo C-Y, Wang J-W, Hsieh W-S, Huang C-B, Lin J-N. Gastric perforation in the neonate: clinical analysis of 12 cases. *Zhonghua Minguo Xiao er ke yi xue hui za zhi [Journal] Zhonghua Minguo Xiao er ke yi xue hui* 1994; **35**(5): 460-5.
150. Yang T, Huang Y, Li J, et al. Neonatal Gastric Perforation: Case Series and Literature Review. 2018; **42**(8): 2668-73.
151. Milassin TG, Ng ZQ, Gera P. Haematemesis as a sign of silent neonatal gastric perforation. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2020; **56**(11): 1830-2.
152. Chen T-Y, Liu H-K, Yang M-C, et al. Neonatal gastric perforation: a report of two cases and a systematic review. *Medicine* 2018; **97**(17): e0369.
153. Garge S, Paliwal G. Neonatal gastric perforation: Our experience and important preoperative and intraoperative caveats to prognosticate and improve survival. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* 2020; **25**(4): 201-5.
154. Rosser SBC, C.H.; Elechi, E.N. Spontaneous Neonatal Gastric Perforation. *Journal of Pediatric Surgery* 1982; **17**(4): 390-4.
155. Gharpure V. Neonatal necrotizing enterocolitis. *J Neonatal Surg* 2012; **1**(2): 34.
156. Eckoldt-Wolke F, Jorch G, Hübler A. Mekoniumileus, Mekoniumperitonitis und distale intestinale Obstruktion. Neonatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019: 437-42.
157. Khalayleh H, Koplewitz BZ, Kapuller V, Armon Y, Abu-Leil S, Arbell D. Neonatal sigmoid volvulus. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(11): 1782-5.
158. Bühner C, Jorch G, Hübler A. Perinatal erworbene (vertikale) Infektionen. Neonatologie. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019: 638-40.
159. Nagaraj HS, Sandhu AS, Cook LN, Buchino JJ, Groff DB. Gastrointestinal perforation following indomethacin therapy in very low birth weight infants. *Journal of pediatric surgery* 1981; **16**(6): 1003-7.
160. Parrish RA, Sherman RT, Wilson H. Spontaneous Rupture of the Gastro-enteric Tract in the Newborn A Report of 13 Cases and Description of a Characteristic X-ray Finding. *Annals of surgery* 1964; **159**(2): 244.

161. Jawad AJ, Al-Rabie A, Hadi A, et al. Spontaneous neonatal gastric perforation. *Pediatr Surg Int* 2002; **18**(5-6): 396-9.
162. Abdelgawad AE, Darwish AA, Hughes E, Cusick E. Spontaneous Gastric Perforation in Neonates: A Tertiary Pediatric Surgical Center Experience. *2019* 2019; **8**(3).
163. Müller H, Rascher W, Felderhoff-Müser U. Vorläufige Daten zur ESPED-Erhebung „Ösophagus- und Magenperforationen bei Frühgeborenen“ in Abstracts 2019 der GNPI und DGPI. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2019; **167**(3): 53-196.
164. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2006; **66**(10): 956-70.
165. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics* 2011; **23**(2): 167.
166. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology* 2003; **23**(6): 451-6.
167. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; **114**(5): 1305-11.
168. Prematurity* CoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Archives of Ophthalmology* 2005; **123**(7): 991-9.
169. Deeg K, Staudt F, v Rohden L. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in der Medizin* 1999; **20**(04): 165-70.
170. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014; **15**(6): 523-8.
171. Leone Jr RJ, Krasna IH. 'Spontaneous' neonatal gastric perforation: is it really spontaneous? *Journal of pediatric surgery* 2000; **35**(7): 1066-9.
172. Holgersen LO. The etiology of spontaneous gastric perforation of the newborn: A reevaluation. *Journal of Pediatric Surgery* 1981; **16**(4, Supplement 1): 608-13.
173. Cardiel-Marmolejo L, Peña A, Urrutia-Moya L, et al. Neonatal gastric perforation: a case report. *Revista Médica del Hospital General de México* 2018; **81**: 36-40.

174. Kshirsagar AY, Vasisth GO, Ahire MD, Kanojya RK, Sulhyan SR. Acute spontaneous gastric perforation in neonates: a report of three cases. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(1): 79-81.
175. Durell J, Hall NJ, Drewett M, Paramanatham K, Burge D. Emergency laparotomy in infants born at ≤ 26 weeks gestation: a neonatal network-based cohort study of frequency, surgical pathology and outcomes. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2017; **102**(6): F504-F7.
176. Dickens S, Guy L, Francois I, Arie L. Neonatal gastrointestinal perforation. *J Pediatr Surg* 1992; **27**: 1340-2.
177. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt ihrer lebend geborenen Kinder in Deutschland. 2021. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html> (Zuletzt abgerufen am 09.08.2021).
178. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants:: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *Journal of the American College of Surgeons* 2002; **195**(6): 796-803.
179. Böhler T, Bruder I, Ruef P, et al. Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of baden-württemberg, Germany. *Pediatr Rep* 2014; **6**(1): 5194-.
180. Houck Jr WS, Griffin 3rd J. Spontaneous linear tears of the stomach in the newborn infant. *Annals of surgery* 1981; **193**(6): 763.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anzahl der in PubMed aufgeführten Veröffentlichungen zur NMP	30
Abbildung 2	Schematische Darstellung des Studiendesigns (1).....	35
Abbildung 3	Schematische Darstellung des Studiendesigns (2).....	35
Abbildung 4	Eigene Darstellung der Schweregradeinteilung der bronchopulmonalen Dysplasie nach Jobe et al. und Walsh et al.	41
Abbildung 5	Inzidenz der neonatalen Magenperforation nach Geburtsgewichtsklasse	46
Abbildung 6	Verteilung der Anzahl neonataler Magenperforationen nach Gestationsalter	49
Abbildung 7	Verteilung der Anzahl neonataler Magenperforationen nach Geburtsgewicht	49
Abbildung 8	Maximal applizierter Druck im Kreißsaal bei Verwendung nicht-invasiver Formen der Atemunterstützung	51
Abbildung 9	Typ und Hersteller der verwendeten Magensonden	54
Abbildung 10	Verwendete Art der Nahrung bis zum Auftreten der Magenperforation	54
Abbildung 11	Enterale Nahrungssteigerung vor dem Auftreten der Magenperforation	58
Abbildung 12	Zeitpunkt des Erreichens der vollen enteralen Nahrungsmenge	58

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Spezifische Hypothesen	31
Tabelle 2	OPS zur Identifizierung chirurgisch bestätigter Magenperforationen	33
Tabelle 3	Untersuchte Parameter bezüglich des Auftretens einer Magenperforation	37
Tabelle 4	VLBWI Behandlungszahlen der teilnehmenden Perinatalzentren (2015-2017) ...	45
Tabelle 5	Berechnete Inzidenz der Magenperforation nach Geburtsgewicht (2015-2017) ..	46
Tabelle 6	Demographie der Fälle	47
Tabelle 7	Maximal applizierter Druck bzw. Flow bei der Primärversorgung im Kreißsaal	52
Tabelle 8	Beatmungstherapie vor dem Auftreten der Perforation	52
Tabelle 9	Medikamentöse Therapie vor dem Auftreten der Perforation	53
Tabelle 10	Chirurgischer Befund und Operationsmethode	55
Tabelle 11	Chirurgische Komplikationen und gastrointestinale Perforationen.....	56
Tabelle 12	Untersuchte Risikofaktoren für das zusätzliche Auftreten einer Darmperforation	57
Tabelle 13	Outcome und neonatale Morbidität	59

7.3 Fragebogen

Magenperforation beim Frühgeborenen

* Erforderlich

Patient:

1. Patienten-ID *

2. Perinatalzentrum

3. Geschlecht

Markieren Sie nur ein Oval.

- männlich
 weiblich

4. Alter bei Auftreten der Perforation (in Tagen)

Maternale Faktoren:

5. Alter der Mutter bei Geburt (in Jahren)

6. Parität

Markieren Sie nur ein Oval.

- Primipara
 Zweitpara
 > 2
 keine Angabe

7. Erkrankungen

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- keine
 maligne Erkrankung
 akut inflammatorische Erkrankung
 chronisch inflammatorische Erkrankung
 keine Angabe
 Sonstiges: _____

8. Lungenreifungsbehandlung?

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja, begonnen
 ja, abgeschlossen
 keine Angabe

9. wenn ja, Abstand letzte Gabe bis Geburt (in Stunden)

Geburtshilfliche / Neonatologische Basisdaten:

10. Gestationsalter (in Wochen + Tage)

11. Ursache der Frühgeburt

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- unaufhaltsame Wehen
 AIS
 IUGR
 Gestose
 Mehrlinge
 Pathologisches CTG
 sonstige SS-Komplikation
 sonstige Geburtskomplikation
 sonstige mütterliche Erkrankung
 sonstige fetale Erkrankung
 keine Angabe

12. Fruchtwassermenge

Markieren Sie nur ein Oval.

- normal
 Anhydramnion
 Oligohydramnion
 Polyhydramnion
 keine Angabe

13. Vorzeitiger Blasensprung

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

14. Amnioninfektionssyndrom

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

15. wenn ja, klinische Anhaltspunkte?

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- nein
 CRP-Erhöhung
 Leukozytose
 Fieber
 Sonstiges
 keine Angabe

16. wenn ja, AIS histologisch gesichert?

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

17. Geburtsmodus

Markieren Sie nur ein Oval.

- spontan
 vaginal operativ
 primäre Sectio
 sekundäre Sectio
 keine Angabe

18. Geburtsgewicht (g)

19. Geburtsgewicht (Perzentile)

20. Geburtsgröße (cm)

21. Geburtsgröße (Perzentile)

22. Kopfumfang (cm)

23. Kopfumfang (Perzentile)

24. Gewicht/Länge

25. Gewicht/Länge (Perzentile)

26. APGAR: 1 min

Markieren Sie nur ein Oval.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

27. APGAR: 5 min

Markieren Sie nur ein Oval.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

28. APGAR: 10 min

Markieren Sie nur ein Oval.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

29. pH Nabelschnur

30. Perinatale Depression mit pH Nabelschnur < 7.1 und/oder 1 min. APGAR < 7

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

Primärversorgung Kreißsaal:

31. Device für Atemunterstützung im Kreißsaal

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- Beatmungsbeutel
 Beatmungsgerät
 Perivent
 Geräte auf Basis des Venturi-Effekts (Benveniste-Ventil, Medi-Jet, Infant-Flow)
 keine Angabe

32. Art der Atemunterstützung

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- CPAP
 NIV
 sustained Inflation
 invasive Beatmung
 keine Angabe

33. Bei Einsatz von CPAP/NIV/sustained Inflation: max. Druck (PIP) (cm H₂O)

34. Bei Einsatz von Geräten auf Basis des Venturi-Effekts: max. Flow (L/min)

35. Bei Einsatz von invasiver Beatmung: max. PEEP (cm H₂O)

36. Bei Einsatz von invasiver Beatmung: max. PIP (cm H₂O)

37. Bei Einsatz von invasiver Beatmung: max. MAP (cm H₂O)

38. Max. Sauerstoff (%)

39. Herzdruckmassage

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

40. Surfactant

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja, nicht-invasiv
 ja, invasiv
 keine Angabe

Beatmungstherapie bis zum Auftreten der Perforation:

41. Art der Atemunterstützung

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- CPAP
 NIV
 sustained Inflation
 invasive Beatmung
 keine Angabe

42. Max. Druck (cm H₂O)

43. Max. Sauerstoff (%)

Nahrungsaufbau bis zum Auftreten der Perforation:

44. Magensonde

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

45. Produktname der Magensonde (Hersteller und Modell)

46. Größe der Magensonde

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- CH 4
 CH 5
 CH 6
 CH 7
 keine Angabe

47. Art der Nahrung

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- rohe Muttermilch
 pasteurisierte Muttermilch
 Formula
 gespendete Frauenmilch
 keine Angabe

48. Beginn des Nahrungsaufbaus (Lebensalter in Tagen)

49. Steigerung (in ml/kg/d)

Auftreten der Perforation:

50. Diagnose der Perforation durch:

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- konventionelles Röntgen
 Diaphanoskopie
 Sonographie
 Röntgen mit Kontrastmittelgabe
 keine Angabe

51. Wenn Röntgen mit Kontrastmittel, hat die KM-Untersuchung die Perforation dargestellt?

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
 ja
 keine Angabe

52. Primärtherapie

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- konservativ
 Drainage
 OP
 keine Angabe

53. Wenn Drainage: Lebensalter (in Tagen) bei Drainage

54. Wenn OP: Lebensalter (in Tagen) bei Laparotomie

55. **Lokalisation der Perforation**

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- Vorderwand
- Hinterwand
- Fundus
- keine Angabe

56. **Sind im post-operativen Verlauf weitere Magenperforationen aufgetreten?**

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
- ja
- keine Angabe

57. **Ist zusätzlich eine Darmperforation aufgetreten?**

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
- ja
- keine Angabe

58. **wenn ja, wann ist die Darmperforation aufgetreten?**

Markieren Sie nur ein Oval.

- zuerst
- zeitgleich
- nach der Magenperforation
- keine Angabe

Chirurgische Therapie der Magenperforation:

59. **Methode**

Markieren Sie nur ein Oval.

- Übernähung
- Randresektion & Naht
- keine Angabe
- Sonstiges: _____

60. **Nahtmaterial**

Markieren Sie nur ein Oval.

- Vicryl
- keine Angabe
- Sonstiges: _____

61. **Fadenstärke**

Markieren Sie nur ein Oval.

- 5x0
- 6x0
- 7x0
- keine Angabe
- Sonstiges: _____

Chirurgische Komplikationen:

62. **Nahtinsuffizienz**

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
- ja
- keine Angabe

63. **Bridenileus**

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
- ja
- keine Angabe

64. **wenn ja, Lebensalter (in Tagen) bei Auftreten des Ileus**

Nahrungsaufbau post-OP:

65. **Art der Nahrung**

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.

- rohe Muttermilch
- pasteurisierte Muttermilch
- Formula
- gependete Frauenmilch
- keine Angabe
- Sonstiges: _____

66. **Beginn (post-OP Tag)**

67. **Volle Nahrung (= 150ml/kg/d) ab post-OP Tag:**

68. **Gab es Magenentleerungs-/Motilitätsstörungen?**

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
- ja
- keine Angabe

Gesamtbeatmungsdauer

69. **nicht-invasiv: CPAP/BIPAP (in Tagen)**

70. **nicht-invasiv: HFB (in Tagen)**

71. **invasiv (in Tagen)**

72. **Sauerstoffbedarf gesamt (in Tagen)**

73. **Sauerstoffbedarf zuletzt (Gestationsalter in Wochen + Tage)**

Stationärer Aufenthalt:

74. **Dauer (in Tagen)**

Neonatologische Komplikationen:

75. **BPD (Definition nach Walsh, s. Anlage)**

Markieren Sie nur ein Oval.

- keine
- mild
- moderat
- schwer
- keine Angabe

76. **ROP linkes Auge**

Markieren Sie nur ein Oval.

- 0
- Stadium I
- Stadium II
- Stadium III
- Stadium IV
- keine Angabe

77. **ROP rechtes Auge**

Markieren Sie nur ein Oval.

- 0
- Stadium I
- Stadium II
- Stadium III
- Stadium IV
- keine Angabe

78. **ROP Intervention**

Markieren Sie nur ein Oval.

- nein
- ja
- keine Angabe

79. **IVH links**

Markieren Sie nur ein Oval.

- 0
- Stadium I
- Stadium II
- Stadium III
- Stadium IV
- keine Angabe

80. **IVH rechts**
Markieren Sie nur ein Oval.
- 0
 Stadium I
 Stadium II
 Stadium III
 Stadium IV
 keine Angabe

81. **Zytische PVL**
Markieren Sie nur ein Oval.
- nein
 ja
 keine Angabe

82. **PDA**
Markieren Sie nur ein Oval.
- nein
 ja
 keine Angabe

83. **wenn ja:**
Markieren Sie nur ein Oval.
- medikamentöser Verschluss
 operativer Verschluss
 keine Angabe

84. **NEC**
Markieren Sie nur ein Oval.
- nein
 ja, ohne OP
 ja, mit OP
 keine Angabe

85. **FIP**
Markieren Sie nur ein Oval.
- nein
 ja, ohne OP
 ja, mit OP
 keine Angabe

86. **persistierende Hypotonie vor Perforation (Def.: MAD < GA in Wochen)**
Markieren Sie nur ein Oval.
- nein
 ja
 keine Angabe

87. **Early-onset Sepsis**
Markieren Sie nur ein Oval.
- nein
 ja
 keine Angabe

Medikamentöse Behandlung: _____

88. **Verabreichte Medikamente bis zum Auftreten der Perforation**
Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus.
- keine
 postnatale Steroide
 Indometacin
 Ibuprofen
 Paracetamol
 keine Angabe
 Sonstiges: _____

Letalität: _____

89. **Outcome**
Markieren Sie nur ein Oval.
- verstorben vor 1. Entlassung
 überlebend
 keine Angabe

Bereitgestellt von


7.4 Ergänzendes Material

Neonatologische Basisdaten

Geschlecht	n=24
männlich, n (%)	13 (54,2)
weiblich, n (%)	11 (45,8)
Gestationsalter (Wochen), med (IQR)	25,0 (24-27)
Geburtsgewicht (g), M ± SD	769,3 ± 239,2
Perzentile, med (IQR)	26,50 (7,75-49,75)
Gewichtsklassen	n=24
< 500g, n (%)	4 (16,7)
500 g – 749 g, n (%)	9 (37,5)
750 g – 999 g, n (%)	8 (33,3)
1.000 g – 1.249 g	2 (8,3)
1.250 g – 1.499 g	1 (4,2)
SGA	n=24
< 3. Perzentile, n (%)	3 (12,5)
< 10. Perzentile, n (%)	6 (25,0)
Geburtsgröße (cm), M ± SD	33,29 ± 3,92

Perzentile, M ± SD	39,13 ± 30,03
Kopfumfang (cm), M ± SD	23,16 ± 2,34
Perzentile, med (IQR)	15,50 (10,00-40,00)
Gewicht/Länge, M ± SD	22,76 ± 5,42
Perzentile, med (IQR)	9,00 (4,00-30,50)
1-min-Apgar, M ± SD	5,25 ± 2,23
5-min-Apgar, med (IQR)	7,00 (6,25-8,00)
10-min-Apgar, med (IQR)	8,00 (8,00-9,00)
Nabelschnur-pH, med (IQR), n=20	7,325 (7,185-7,378)
	n=24
Perinatale Depression, n (%)	18 (75,0)
1-min-APGAR < 7, n (%)	18 (75,0)
Nabelschnur-pH < 7,1, n (%)	1 (4,2)
Alter bei Auftreten der Perforation (Tage), med (IQR)	7,5 (3,25-14,25)

Maternale Faktoren / Schwangerschaft / Geburt

Alter der Mutter (Jahre), med (IQR)	33,00 (27,25-34,75)
Parität	n=24
Primipara, n (%)	16 (66,7)
Zweitpara, n (%)	5 (20,8)
> 2, n (%)	3 (12,5)
Maternale Vorerkrankungen / Risikoverhalten	n=13
Nikotinabusus, n (%)	3 (23,1)
Hypothyreose, n (%)	3 (23,1)
Hyperthyreose, n (%)	2 (15,4)
Asthma bronchiale, n (%)	2 (15,4)
	n=24
Mehrlinge, n (%)	7 (29,2)
Lungenreifungsbehandlung	n=24
keine, n (%)	3 (12,5)
begonnen, n (%)	6 (25,0)
abgeschlossen, n (%)	15 (62,5)
Letzte Betamethason-Gabe vor Geburt	n=11
< 24 h, n (%)	4 (36,4)
24 – 48 h, n (%)	3 (27,3)
48 – 72 h, n (%)	0
> 72 h, n (%)	6 (54,5)

Ursache der Frühgeburt	n=24
Unaufhaltsame Wehen, n (%)	7 (29,2)
Amnioninfektionssyndrom, n (%)	11 (45,8)
Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), n (%)	7 (29,2)
Gestose, n (%)	2 (8,3)
Mehrlinge, n (%)	7 (29,2)
Pathologisches CTG, n (%)	5 (20,8)
Sonstige Schwangerschaftskomplikation, n (%)	7 (29,2)
Sonstige Geburtskomplikation, n (%)	4 (16,7)
Sonstige Mütterliche Erkrankung, n (%)	1 (4,2)
Sonstige Fetale Erkrankung, n (%)	1 (4,2)
Vorzeitiger Blasensprung, n (%)	12 (50,0)
Amnioninfektionssyndrom	n=6
C-reaktives Protein-Erhöhung, n (%)	6 (100,0)
Leukozytose, n (%)	3 (50,0)
Fieber, n (%)	0
Histologische Sicherung, n (%)	2 (33,3)
Geburtsmodus	n=24
spontan, n (%)	3 (12,5)
primäre Sectio, n (%)	10 (41,7)
sekundäre Sectio, n (%)	11 (45,8)

Beatmungstherapie im Kreißsaal

Device für die Atemunterstützung	n=23
Beatmungsbeutel, n (%)	2 (8,7)
Beatmungsgerät, n (%)	8 (34,8)
Perivent, n (%)	8 (34,8)
Venturi-Effekt (Benveniste-Ventil), n (%)	10 (43,5)
Art der Atemunterstützung	n=23
CPAP, n (%)	22 (95,7)
NIV, n (%)	6 (26,1)
Sustained lung inflation, n (%)	8 (34,8)
Invasive Beatmung, n (%)	4 (17,4)
max. Beatmungsdruck (cm H ₂ O)	
Nicht-invasiv (CPAP/SI/NIV)	n=18
max. PIP/PEEP, M±SD (Min-Max), n=18	17,3 ± 6,7 (7-30)
Invasive Beatmung	

max. PEEP, M±SD, n=3	5,7 ± 2,1
max. PIP, M±SD, n=2	21,5 ± 12,0
max. MAP, M±SD, n=2	15,5 ± 3,5
max. Flow (L/min), med (IQR), n=10	22,00 (20-25)
max. FiO ₂ , med (IQR), n=23	0,75 (0,4-1,0)
	n=24
Cardiopulmonale Reanimation, n (%)	1 (4,2)
Surfactant-Gabe, n (%)	21 (87,5)

Beatmungstherapie bis zum Auftreten der Perforation

Art der Atemunterstützung	n=24
Keine, n (%)	1 (4,2)
CPAP, n (%)	23 (95,8)
NIV, n (%)	10 (41,7)
Sustained lung inflation, n (%)	8 (33,3)
Invasive Beatmung, n (%)	13 (54,2)
max. Druck (cm H ₂ O), M±SD, n=19	22,8 ± 7,5 (10-40)
max. FiO ₂ , med (IQR), n=23	0,96 (0,5-1,0)

Medikamentöse Therapie bis zum Auftreten der Perforation

	n=22
Postnatale Steroide, n (%)	5 (22,7)
Indometacin, n (%)	12 (54,5)
Ibuprofen, n (%)	7 (31,8)
Paracetamol, n (%)	0
Metamizol, n (%)	1 (4,6)

Nahrungsaufbau bis zum Auftreten der Perforation

	n=24
Gebrauch Magensonde, n (%)	24 (100,0)
Größe der Magensonde	n=21
Ch 4, n (%)	14 (66,7)
Ch 5, n (%)	11 (52,4)
Ch 6, n (%)	1 (4,8)
Ch 7, n (%)	0
Typ/Hersteller der Magensonde	n=24
Vygon nutrisafe, n (%)	10 (41,7)
Vygon nutritifit, n (%)	1 (4,2)
Vygon nutrisafe2, n (%)	1 (4,2)

PFM Enfit, n (%)	8 (33,3)
Braun, n (%)	1 (4,2)
Unomedical, n (%)	3 (12,5)
Art der Nahrung	n=23
rohe Muttermilch, n (%)	18 (78,3)
pasteurisierte Muttermilch, n (%)	2 (8,7)
gespendete Frauenmilch, n (%)	1 (4,4)
Formula, n (%)	9 (39,1)
ausschließlich Formula, n (%)	4 (17,4)
Beginn des Nahrungsaufbaus (Lebenstag), med (IQR), n=21	1,00 (1,00-1,50)
Steigerung der Nahrungsmenge (ml/kg KG/Tag), med (IQR), (min-max), n=18	23,4 (13,8-44,3) (Min 4,34-Max 91,71)

Management der Perforation

Diagnostik	n=24
Konventionelles Röntgen, n (%)	24 (100,0)
Röntgen mit KM, n (%)	0
Diaphanoskopie, n (%)	3 (12,5)
Sonographie, n (%)	2 (8,3)
Primärtherapie	n=24
Konservativ, n (%)	1 (4,2)
Drainage, n (%)	7 (29,2)
OP, n (%)	16 (66,7)
Lebensalter bei Drainageanlage (Tage), med (IQR), (min-max), n=7	4,0 (3-7), (2-19)
Lebensalter bei OP (Tage), med (IQR), (min-max), n=24	8,5 (5,25-14,75), (2-22)
Zeit zwischen Auftreten der Perforation und OP (Tage), med (IQR), n=24	0 (0,0-2,5)
Lokalisation der Perforation	n=20
Vorderwand, n (%)	8 (40,0)
Hinterwand, n (%)	5 (25,0)
Fundus, n (%)	7 (35,0)
Größe des Defekts	n=10
kleiner punktförmiger Defekt	6 (60,0)
großer Defekt / Riss / Zerreißung der Magenwand	4 (40,0)
Chirurgische Methode	n=24
Übernähung, n (%)	23 (91,7)
Gastrostomie, n (%)	1 (4,2)
Nahtmaterial	n=19
Vicryl, n (%)	19 (79,2)

Fadenstärke	n=19
4-0, n (%)	3 (15,8)
5-0, n (%)	6 (31,6)
6-0, n (%)	11 (57,9)
7-0, n (%)	2 (10,5)

Postoperativer Verlauf

	n=24
Weitere Magenperforationen im post-operativen Verlauf, n (%)	3 (12,5)
Zusätzliche Darmperforation, n (%)	7 (29,2)
Zeitpunkt der Darmperforation	n=6
vor Magenperforation, n (%)	3/7 (42,9)
nach Magenperforation, n (%)	3/7 (42,9)

Chirurgische Komplikationen

	n=24
Nahtinsuffizienz, n (%)	2 (8,3)
Bridenileus, n (%)	2 (8,3)
Alter bei Auftreten des Ileus (Tagen), M ± SD, n=2	58,0 ± 18,4 (45d, 71d)

Beatmungstherapie

Gesamtbeatmungsdauer (Tage)	
Nicht-invasiv	
CPAP/BiPAP, med (IQR), (min-max), n=21	31,0 (17,5-46,0) (1-98)
High-Flow-Brille, M ± SD, (min-max), n=19	32,6 ± 20,5 (4-83)
Invasiv, med (IQR), n=24	14,50 (7,25-26,50)
Sauerstoffbedarf gesamt (Tage), med (IQR), n=23	40,00 (10,50-60,00)
Sauerstoffbedarf zuletzt (GA in Wochen), M ± SD (min-max), n=19	31,2 ± 2,9 (24-36)
Entlassung mit Sauerstoff, n (%), n=22	3 (13,6)

Nahrungsaufbau post-operativ

Art der Nahrung	n=23
rohe Muttermilch, n (%)	16 (69,6)
pasteurisierte Muttermilch, n (%)	3 (13,0)
gespendete Frauenmilch, n (%)	2 (8,7)
Formula, n (%)	13 (56,5)
ausschließlich Formula, n (%)	3 (13,0)

Beginn des Nahrungsaufbaus post-OP (Tage), med (IQR), n=23	4,0 (3-7) (max: 32)
Volle Nahrung ab post-OP-Tag, med (IQR), n=20	34,0 (21-45) (max: 135)
Motilitätsstörungen post-OP, n (%), n=14	2 (14,3)

Outcome und neonatologische Morbidität

BPD	n=22
keine, n (%)	7 (31,8)
mild, n (%)	10 (45,5)
moderat, n (%)	2 (9,1)
schwer, n (%)	3 (13,6)
ROP	n=21
keine	10 (47,6)
Stadium I	3 (14,3)
Stadium II	3 (14,3)
Stadium III	5 (23,8)
ROP-Intervention, n (%)	4 (19,1)
IVH, n (%), n=24	17 (70,8)
Stadium I, n (%), n=17	5 (29,4)
Stadium II, n (%), n=17	7 (41,2)
Stadium III, n (%), n=17	5 (29,4)
Zystische PVL, n (%), n=23	0
PDA, n (%), n=24	19 (79,2)
medikamentöser PDA-Verschluss, n (%), n=15	15 (100,0)
Interventioneller PDA-Verschluss, n (%), n=15	0
NEC, n (%), n=24	1 (4,2)
ohne OP, n=1	0
mit OP, n=1	1 (100,0)
FIP, n (%), n=24	7 (29,2)
ohne OP, n=7	1 (14,3)
mit OP, n=7	6 (85,7)
Persistierende Hypotonie, n (%), n=21	0
Early-onset Sepsis, n (%), n=24	8 (33,3)
Dauer des stationären Aufenthalts (Tage), M ± SD (min-max), n=22	120,1 ± 36,4 (66-206)
Mortalität, n (%), n=24	2 (8,3)

Zusätzliche Darmperforation – Vergleich metrischer Variablen

Risikofaktor	zusätzl. Darmperforation			ohne Darmperforation			Signifikanz
	M	SD	med	M	SD	med	
Geburtsgewicht	622,57	234,974	700,00	829,76	219,569	760,00	p = 0,119
Gestationsalter	23,71	1,380	24,00	26,35	3,081	25,00	p = 0,036
Alter bei Perforation (Tage)	12,57	7,829	12,00	7,47	5,125	7,00	p = 0,104
1-min-Apgar	4,00	1,826	5,00	5,76	2,223	6,00	p = 0,048
5-min-Apgar	7,30	0,086	7,32	7,41	1,622	7,00	p = 0,178
max. Beatmungsdruck	25,50	5,431	27,50	20,07	18,000	9,72	p = 0,096
max. FiO ₂	94,43	9,343	100,00	65,19	35,546	65,00	p = 0,137
Nahrungssteigerung	22,62	14,770	20,09	34,57	26,910	26,91	p = 0,454

Zusätzliche Darmperforation – Vergleich kategorialer Variablen

Risikofaktor	Mit Darmperforation		Ohne Darmperforation		OR	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Männliches Geschlecht	5	71	8	47	2,46	[0,39-15,34]	0,39
Maternales Alter ≥35 J.	2	29	4	24	1,36	[0,19-9,64]	1,00
Gestationsalter < 26 Wo	7	100	9	53	13,42	[0,56-323,49]	0,05
Gestationsalter < 24 Wo	3	43	2	12	4,82	[0,60-38,54]	0,13
Gewicht < 1000 g	7	100	14	82	3,62	[0,11-124,50]	0,53
Gewicht < 750 g	5	71	8	47	2,46	[0,39-15,36]	0,39
SGA	2	29	4	24	1,36	[0,19-9,64]	1,00
Amnioninfektionssyndrom	4	57	7	41	1,80	[0,31-10,37]	0,66
IUGR	1	14	6	35	0,41	[0,05-3,47]	0,62
Gestose	0	0	2	12	0,41	[0,01-18,93]	1,00
Pathologisches CTG	1	14	4	24	0,69	[0,07-6,50]	1,00
1-min-Apgar<7	7	100	11	65	8,47	[0,33-217,95]	0,13
5-min-Apgar<7	3	43	3	18	3,22	[0,47-22,30]	31,00
pH < 7,1	0	0	1	5,9	0,72	[0,01-73,94]	1,00
Perinatale Depression	7	100	11	65	8,47	[0,33-217,95]	0,13
CPAP	7	100	16	94	1,39	[0,01-142,04]	1,00
Invasive Beatmung	7	100	6	35	26,54	[1,14-620,34]	0,01
Max. Druck>15 cm H ₂ O	6	86	10	59	3,10	[0,37-25,67]	0,35
Max. Druck>20 cm H ₂ O	4	57	6	35	2,28	[0,39-13,32]	0,39
FiO ₂ > 0,3	7	100	13	76	5,00	[0,17-147,70]	0,28
FiO ₂ > 0,5	7	100	9	53	13,42	[0,56-323,49]	0,05

FiO ₂ > 0,75	6	86	7	41	6,07	[0,75-49,20]	0,08
Keine Muttermilch	1	14	4	24	0,69	[0,07-6,50]	1,00
Formula	2	29	7	41	0,64	[0,10-4,04]	0,67
Nahrungssteig.>20ml/kg/d	4	57	8	47	1,44	[0,25-8,22]	1,00
PDA	6	86	13	76	1,12	[0,11-11,71]	1,00
NEC	1	14	0	0	8,22	[0,80-848,71]	0,29
Indometacin	5	71	7	41	3,08	[0,49-19,32]	0,37

IUGR, intrauterine Wachstumsrestriktion; Nahrungssteig., Nahrungssteigerung.

Zusätzliche Darmperforation – Vergleich hinsichtlich des Outcomes

Outcome	Mit Darmperforation		Ohne Darmperforation		OR	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
BPD	6	86	11	65	2,45	[0,29-20,82]	0,62
ROP	3	43	8	47	1,046	[0,1-10,85]	1
IVH	5	71	12	71	0,97	[0,14-6,49]	1
EOS	1	14	7	41	0,32	[0,04-2,68]	0,35
verstorben	2	29	0	0	15,9	[0,34-743,72]	0,08