

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Einfluss der Geburtszeit auf das
entwicklungsneurologische *Outcome* von
untergewichtigen Frühgeborenen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Linda Melanka Cyriax

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Thomas Höhn

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Zusammenfassung

In Deutschland kommen 8.6 % der Kinder als Frühgeborene vor der 37. SSW zur Welt. Viele, insbesondere Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, bedürfen einer komplexen Therapie und werden in Deutschland in Perinatalzentren behandelt. In mehreren Studien wird über eine erhöhte Mortalitätsrate von Frühgeborenen bei Geburten in der Nacht berichtet, wobei sich als Ursache immer deutlicher die verminderte Qualität der medizinischen Versorgung herauskristallisiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu untersuchen, ob die Geburtszeit nicht nur Auswirkungen auf die Mortalität, sondern auch auf das entwicklungsneurologische *Outcome* von untergewichtigen Frühgeborenen hat. Wäre hier ein Zusammenhang erkennbar, könnte eine Anpassung der strukturellen Rahmenbedingungen vorgenommen werden, um präventiv auf ein besseres *Outcome* der Frühgeborenen hinzuwirken. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von 313 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, erhoben im Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum 2008 – 2012. Das entwicklungsneurologische *Outcome* der Kinder im Alter von zwei Jahren wurde mit dem Entwicklungstest *Bayley Scales of Infant Development II* (= BSID II) als *Mental Development Index* (MDI) und *Psychomotor Development Index* (PDI) erfasst. Umgesetzt wurde ein Vergleich der Ergebnisse im Hinblick darauf, ob die Geburt innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit (= KAZ, Montag bis Freitag von 8 Uhr bis 17Uhr, Feiertage in NRW ausgenommen) stattfand. Neben einem Vergleich der Mittelwerte wurde das Auftreten von Werten < 85 und > 115 verglichen, wobei der Mittelwert für den BSID II mit 100 angegeben wird (SD = 15). Subgruppenanalysen fanden unter Kindern mit typischen Erkrankungen Frühgeborener statt: Sepsis, RDS, Pneumothorax, IVH/PVL, NEC/FIP, ROP. 123 Kinder konnten nach Anwendung der Ausschlusskriterien in die abschließende Auswertung einbezogen werden. 33.3% wurden innerhalb und 66.7% außerhalb der KAZ geboren. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des BSID II in Abhängigkeit davon, ob die Frühgeborenen innerhalb oder außerhalb der KAZ geboren wurden, konnte nicht festgestellt werden (MDI: $t(62.66) = 0.03$, $p = 0.8$, 2-seitig getestet / PDI: $t(121) = -0.26$, $p = 0.8$, 2-seitig getestet). Ein signifikant höheres Auftreten von MDI-Werten < 85 und > 115 zeigte sich innerhalb der KAZ (MDI < 85: $\chi^2(1) = 4.92$, $p = 0.03$, $\phi = 0.2$, OR = 2.71, 95%-KI [1.1– 6.65]); (MDI > 115: $\chi^2(1) = 5.77$, $p = 0.02$, $\phi = 0.22$, OR = 3.46, 95%-KI [1.21 – 9.9]). Bezogen auf den PDI < 85 und > 115 lag kein Unterschied vor (PDI < 85: $\chi^2(1) = 1.04$, $p = 0.31$, $\phi = 0.09$, OR = 1.54, 95%-KI [0.67 – 3.45]); (PDI > 115: $\chi^2(1) = 0.05$, $p = 0.82$, $\phi = 0.02$, OR = 1.16, 95%-KI [0.32 – 4.21]). Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das entwicklungsneurologische *Outcome* festgestellt werden. Dabei muss bemerkt werden, dass in den Subgruppen zum überwiegenden Teil eine sehr kleine Fallzahl vorlag. Der festgestellte signifikante Unterschied der MDI-Werte < 85 und > 115 lässt bei geringer Effektstärke keine konkreten Rückschlüsse und keine Handlungsempfehlungen zu. Die vorliegende Studie liefert keinen Grund, die Strukturen in den Kliniken anzupassen. Allerdings ist aufgrund der geringen Größe der Studienpopulation Zurückhaltung bei der Interpretation der Daten geboten. Vor dem Hintergrund, dass die Identifikation von Risikofaktoren für ein schlechteres entwicklungsneurologisches *Outcome* im Rahmen der Qualitätssicherung und bei der Verbesserung der Therapie hoch bedeutsam ist, erscheint eine erneute Datenanalyse auf Basis einer größeren Studiengruppe und somit einer höheren Aussagekraft erforderlich, um die Frage abschließend beantworten zu können.

Abstract

8.6 % of all newborns in Germany are born as preterm infants before the 37th week of pregnancy. Many of them, especially VLBW-infants < 1500 g, are in need of a complex therapy and receive treatment in special and well-equipped hospitals. Several studies have shown a higher mortality for preterm infants who were born during the night, and it has become quite clear that a lower quality of the medical treatment is the reason for this phenomenon. This study aims at investigating if the time of birth not only has a negative impact on the mortality, but also on the developmental neurological outcome of VLBW-infants. If this presumption proves true, the framework conditions in hospitals could be adjusted preventively in order to improve the developmental neurological outcome of preterm infants.

The findings of this paper are based on a retrospective analysis of the data of 313 preterm infants with a birthweight < 1500 g who received treatment at the University Hospital Duesseldorf between 2008 – 2012. The developmental neurological outcome of the infants was measured at the age of two by using the Bayley Scales of Infant Development II (= BSID II) which consists of the Mental Development Index (MDI) and the Psychomotor Development Index (PDI) in its German version. The results of this analysis were compared regarding time of birth during and outside main working hours (Monday to Friday 8 a.m. to 5 p.m., except holidays in North Rhine-Westphalia). The comparison was done with regard to the mean scores as well as to the appearance of values < 85 and > 115 (over-all average of the BSID II 100 with a standard deviation = 15). An additional subgroup analysis was done among infants with typical complications for preterm infants (sepsis, RDS, pneumothorax, IVH/PVL, NEC FIP, ROP). After the elimination of insufficient and unqualified data sets, the data of 123 preterm infants was left for performing the intended analysis of this paper. 33.3% were born during main working hours, 66.7% were born outside main working hours. A significant difference in the average of the BSID II in relation to the time of birth was not found (MDI: $t(62.66) = -0.03$, $p = 0.97$, two-tailed test / PDI: $t(121) = -0.26$, $p = 0.8$, two-tailed test). Significant higher Mental Development Indexes < 85 and > 115 occur during main working hours (MDI < 85: $\chi^2(1) = 4.92$, $p = 0.03$, $\phi = 0.2$, OR = 2.71, 95%-KI [1.1–6.65]); (MDI > 115: $\chi^2(1) = 5.77$, $p = 0.02$, $\phi = 0.22$, OR = 3.46, 95%-KI [1.21 – 9.9]), but there are not differences based on the Psychomotor Development Index < 85 and > 115 (PDI < 85: $\chi^2(1) = 1.04$, $p = 0.31$, $\phi = 0.09$, OR = 1.54, 95%-KI [0.67 – 3.45]); (PDI > 115: $\chi^2(1) = 0.05$, $p = 0.82$, $\phi = 0.02$, OR = 1.16, 95%-KI [0.32 – 4.21]). Within the analysis of the subgroups, there were no significant differences found in connection to the developmental neurological outcome of VLBW-infants. However, this finding has limited significance due to the fact that the sample size for most subgroups was too small. The significant difference of MDI-Scores < 85 and > 115 shows a very low effect size and therefore allows no inference for specific changes or adjustments in the framework conditions in hospitals. Due to the small sample size, the findings of this study should be interpreted with caution and require further validation in the future. The identification of risk factors for a poor developmental neurological outcome is very important in order to ensure effective medical quality management and the improvement of treatments and therapies. This requires another data analysis with a higher significance particularly based on a larger study population. In addition to minimizing the individual negative consequences of preterm birth, there is also an interest of society as a whole to improve the developmental neurological outcome of VLBW-infants and to reduce disabilities and handicaps.

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSID	<i>Bayley Scales of Infant Development</i>
CLD	chronische Lungenerkrankung
CPAP	<i>continous positive airway pressure</i> = kontinuierlicher positiver Druck in den Atemwegen
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
DGSPJ	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DRG	Diagnosis Related Groups
ET 6-6	Entwicklungstest für Kinder von 6 Monaten bis 6 Jahren
ET6-6R	Entwicklungstest für Kinder von 6 Monaten bis 6 Jahren - Revision
FIP	fokale intestinale Perforation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
HELLP	Akronym für: <i>Haemolysis</i> (= Hämolyse), <i>Elevated Liver Enzyme Levels</i> (= erhöhte Leberenzyme), <i>Low Platelet Count</i> (= Thrombozytopenie)
HFO	Hochfrequenzoszillation
HTN	Hypertonie
iNO	inhalativ appliziertes Stickstoffmonoxid
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen

IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KAZ	Kernarbeitszeit (Montag bis Freitag, 8 Uhr bis 17 Uhr, Feiertage ausgenommen)
MDI	<i>Mental Development Index</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PDI	<i>Psychomotor Development Index</i>
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
QFR-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene
RDS	<i>Respiratory Distress Syndrome</i>
ROP	Retinopathia praematurorum = Frühgeborenen Retinopathie
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
sog.	sogenannte
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VLBW	<i>very low birth weight</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
vBS	vorzeitiger Blasensprung
Vgl.	Vergleich

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Struktur der Versorgung von Frühgeborenen in Deutschland	1
1.2 Ätiologie der Frühgeburt	4
1.3 Prävention und geburtshilfliche Aspekte der Frühgeburt	5
1.4 Erkrankungen und Komplikationen bei Frühgeborenen	6
1.5 Sozialpädiatrische Nachsorge bei Frühgeborenen	9
1.6 Fragestellung und Ziele der Arbeit	13

2 Methode

2.1. Studiendesign und Datengewinnung	15
2.2 Patientenkollektiv	16
2.3 Untersuchte Parameter und statistisches Vorgehen	19

3 Statistische Analyse

3.1 Beschreibung der Stichprobe	20
3.1.1 Besonderheiten und Komplikationen in der Schwangerschaft oder bei Geburt	22
3.1.2 Besonderheiten und Erkrankungen der Frühgeborenen	27
3.2. Einfluss der Geburtszeit auf das entwicklungsneurologische <i>Outcome</i>	32
3.2.1 <i>Mental Development Index</i>	32
3.2.2 <i>Psychomotor Development Index</i>	35
3.2.3 Einfluss der Erkrankungen von Frühgeborenen	37
3.3 Exkurs Mortalität	56

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse	58
4.1.1 Vergleichbarkeit der Gruppen	58
4.1.2 Entwicklungsneurologisches <i>Outcome</i>	66
4.1.3 Mortalität	68
4.2 Methode und Studiendesign	68
4.2.1 Retrospektive Studie	68
4.2.2 Gütekriterien	69
4.3 Strukturelle Voraussetzungen der Perinatalzentren	74
4.3.1 Qualitätssicherung	74
4.3.2 Personelle Besetzung	76
4.3.3 Arbeitsbelastung und Nacharbeit	78
4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick	79

5 Literaturverzeichnis

6 Anhang	90
----------	----

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Struktur der Versorgung von Frühgeborenen in Deutschland

Laut der *World Health Organization* kommen jährlich 15 Millionen Kinder als Frühgeborene zur Welt (1). Bezogen auf Deutschland handelt es sich dabei nach der Datenerhebung des Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen im Jahr 2019 um 64437 Kinder, was einem Anteil von 8.6% aller Neugeborenen entspricht (2). 1.4% der Neugeborenen kamen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g zur Welt und fallen in die Gruppe der *very low birth weight infants* (2). Frühgeburten stellen uns nicht nur vor medizinische Herausforderungen; sie können auch ökonomische Auswirkungen haben und emotional-soziale Belastungen für die Kinder und Angehörigen mit sich bringen. Die Frühgeburt ist definiert als eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Zu früh geborene Kinder werden im Rahmen der Neonatalerhebung in Deutschland erfasst. Hierbei handelt es sich um eine bundeseinheitliche Dokumentation von Angaben über Neugeborene, die innerhalb der ersten sieben Lebenstage stationär aufgenommen oder innerhalb der ersten vier Lebensmonate verlegt wurden und mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen:

- Geburtsgewicht < 2000 g
- stationäre Behandlung > 3 Tage in einer pädiatrischen Fachabteilung
- Beatmung > 1 h
- schwerwiegende Erkrankungen bei einem Gewicht > 2000 g (2)

Im Rahmen der „Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die Datenerhebung seit dem Jahr 2010 verpflichtend; zuvor wurde sie ärztlich initiiert auf freiwilliger Basis durchgeführt. Die 2005 erstmals in Kraft getretene Richtlinie hat die Sicherung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unter Berücksichtigung der Belange einer flächendeckenden Erreichbarkeit der Einrichtungen als Ziel, wodurch die Säuglingssterblichkeit und die Entstehung frühkindlicher Behinderungen verringert werden sollen (3). Kliniken, in denen die medizinische Versorgung von Frühgeborenen erfolgt, müssen sich als Perinatalzentrum qualifizieren:

Differenziert werden dabei zwei Level, die sich bezüglich Spezialisierung, Ausstattung und Personalressource unterscheiden. Indikationen für eine Entbindung in einem Perinatalzentrum Level 1 sind:

- Schätzwicht < 1250 g
- drohende Frühgeburt < 29 + 0 SSW
- Drillinge < 33 + 0 SSW
- Schwangerschaft mit über drei Mehrlingen
- Absehbare unmittelbare spezialisierte intensivmedizinische Versorgung aufgrund pränatal diagnostizierter fetaler oder mütterlicher Erkrankungen (3)

Kriterien, die eine Entbindung von Frühgeborenen in einem Perinatalzentrum Level 2 möglich machen, sind:

- Schätzwicht von 1250 g – 1499 g
- Gestationsalter von 29 + 0 SSW bis 31 + 6 SSW
- Schwangere mit schweren schwangerschaftsassozierten Erkrankungen
- Schwangere mit insulinpflichtigem Diabetes mit absehbarer Gefährdung für das Neugeborene (3)

Darüber hinaus gibt es für ein Schätzwicht > 1500 g und > 32 + 0 SSW die Möglichkeit der Entbindung in einer Klinik mit perinatalem Schwerpunkt (Versorgungsstufe 3) und für Schwangere > 36 + 0 SSW ohne zu erwartende Komplikationen kommt die Entbindung in einer Geburtsklinik mit der Versorgungsstufe 4 in Frage (3).

Zwischen 1990 und 2010 ist die Anzahl an Frühgeburten in vielen Ländern, auch in Deutschland, zurückgegangen (4). Außerdem hat der medizinische Fortschritt in den letzten Jahrzehnten in vielen Ländern zu einem Rückgang der Mortalitätsraten bei Frühgeborenen geführt, insbesondere bei den extrem untergewichtigen Frühgeborenen < 1000 g und den extrem unreifen Frühgeborenen < 28. SSW (5-7). In Niedersachsen lag die Überlebensrate zwischen 2004 und 2008 bei Kindern < 28. SSW bei 74.9 %, wohingegen Ende der 70er Jahre die Rate < 30 % lag (8). Häufig entstehen bei der Behandlung von Frühgeborenen jedoch Komplikationen und insbesondere bei den extremen Frühgeborenen sind chronische Langzeitschäden nicht selten (9). Zur adäquaten, fachgerechten und effizienten Behandlung von Frühgeborenen werden regelmäßig die Vorgaben für die Perinatalzentren aktualisiert und

angepasst. In diesem Zusammenhang nimmt insbesondere die sog. Mindestmengenregelung, d.h. eine Mindestanzahl an Frühgeburten, im Bereich der Versorgung von Frühgeborenen einen großen Stellenwert ein. Lange wurde dieses Thema kontrovers diskutiert, da es Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen Fallzahlen und Mortalität nicht oder nur sehr schwach nachweisen (10-13). Inzwischen ist die Datenlage eindeutiger, da in der überwiegenden Zahl an Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren Fallzahlen und geringerer Mortalität beschrieben wird (14-22). Entsprechend wurden im Rahmen der neuen Vorgaben für Perinatalzentren Level 1 in Deutschland vom Dezember 2020 die Mindestmenge von 14 auf 25 Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1250 g pro Jahr angehoben und somit die Zentralisierung der Perinatalzentren vorangetrieben (3). Eine Studie aus dem Jahr 2020 in Deutschland hat eine Mindestfallzahl von 50-60 Frühgeburten < 1250 g im Jahr zur Reduktion von Todesfällen angegeben (21). Eine 2006 veröffentlichte Studie mit Daten aus Niedersachsen von 1991-1999 zeigt eine Mortalität von 10.2 % in neonatologischen Abteilungen mit hoher Fallzahl (> 1000 Geburten und > 36 *VLBW-infants*), wohingegen die Mortalität in den Abteilungen mit geringerer Fallzahl bei 12.2 % lag (14). In Baden-Württemberg wurde zwischen 2003 und 2004 eine Mortalität von 12.1 % bei Frühgeburten < 28. SSW in den fünf größten Perinatalzentren des Bundeslands festgestellt (20). Im Vergleich dazu lag die Mortalität bei Frühgeborenen < 28. SSW in den anderen kleineren Perinatalzentren bei 20.1 % (20). Neben der Mortalität wurden in dieser Studie die Raten für Hirnblutungen und periventrikuläre Leukomalazie untersucht, die ebenfalls in den kleineren neonatologischen Abteilungen höher waren (20). Auf Basis dieser Studien sollte die Anzahl der Perinatalzentren in Deutschland deutlich reduziert werden. Im Vergleich mit Finnland, Schweden, Frankreich, Dänemark und den Niederlanden hat Deutschland sowohl die meisten Perinatalzentren, als auch die niedrigste Anzahl an Geburten pro Intensiveinheit, was sich in den nächsten Jahren voraussichtlich ändern wird (23). Der Bedarf an Perinatalzentren lässt sich anhand der Geburtenrate abschätzen. Betrachtet man das Jahr 2019, so hat beispielsweise Schweden landesweit sechs Perinatalzentren bei 113553 Geburten (11.1 Geburten / 1000 Einwohner:innen), wonach knapp 19000 Geburten auf ein Perinatalzentrum kommen, wohingegen es in Deutschland 164 Zentren bei 780388 Geburten (9.4 Geburten / 1000

Einwohner:innen) gibt und somit nur 4800 Geburten pro Perinatalzentrum zu verzeichnen sind (24).

Neben den strukturellen Voraussetzungen sind die ökonomischen Auswirkungen von Frühgeburten gesamtgesellschaftlich relevant. In einer Datenerhebung von AOK-Plus versicherten Kindern in Sachsen über die ersten fünf Lebensjahre des Geburtsjahrgangs 2005 fielen die Frühgeborenen < 1500 g in die Gruppe der 10 % teuersten Versicherten; auf diese Gruppe entfielen 44 % der erhobenen Ausgaben. Die Neonatalperiode hat dabei einen besonderen Stellenwert, da knapp die Hälfte dieser Kosten im ersten Lebensjahr der Kinder entstehen (im Durchschnitt 13231 € pro Kind), davon 74.8 % im Rahmen der stationären Behandlung (25). Zusätzlich entstehen durch Frühgeborene gesamtgesellschaftliche sowie private Kosten durch notwendige individuelle Therapiemaßnahmen, Hilfsmittel, Betreuung, vorschulische und schulische Fördermaßnahmen sowie durch Fahrtwege. Nicht selten sind die Familien darüber hinaus finanziell durch Einkommensverlust belastet, weil der erhöhte Zeitaufwand für Besuche im Krankenhaus, die Betreuung, die medizinisch-therapeutische Versorgung und die Förderung des frühgeborenen Kindes oftmals bedingt, dass einer Erwerbsarbeit nur eingeschränkt nachgegangen werden kann.

Bei der ganzheitlichen Betreuung von Frühgeborenen und ihren Familien stellt auch die psychosoziale Belastung einen wichtigen Faktor dar. Insbesondere bei langen stationären Aufenthalten der Kinder nimmt diese Belastung zu (26). Die sozialmedizinische, psychologische und sozialpädagogische Betreuung der Familien hat somit neben den pflegerischen und medizinischen Aufgaben eine hohe Bedeutung (27). Außerdem wurde festgestellt, dass ein häufiges Problem die Entfernung vom Wohnort zum Perinatalzentrum ist, welches sich im Rahmen der zunehmenden Zentralisierung verstärken wird (26). Bei den Überlegungen müssen die Möglichkeiten einer kliniknahen Unterbringung von Eltern und ggf. Familien diskutiert werden.

1.2 Ätiologie der Frühgeburt

Als wesentliche Faktoren, die eine Frühgeburt auslösen oder beeinflussen können, sind zu nennen:

- Infektionen (bei ca. 25 % der Frühgeburten) (28)

- hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Präeklampsie, Eklampsie, HELLP)
- Blutungen, Plazenta praevia, Plazentainsuffizienz
- Fehlbildungen des Uterus oder des Feten
- Mehrlingsschwangerschaften
- vorherige Frühgeburten / Aborte
- niedriger sozioökonomischer Status
- Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus
- chronischer körperlicher Stress
- Alter der Mutter < 20 Jahren oder > 40 Jahren

Generell werden maternale und fetale Ursachen unterschieden, außerdem Faktoren, die eine spontane Frühgeburt verursachen, wie vorzeitiger Blasensprung oder vorzeitige Wehentätigkeit und Faktoren, die eine iatrogen initiierte Frühgeburt aus medizinischen Gründen notwendig machen. Letztere machen 30-35 % aller Frühgeburten aus (29).

1.3 Prävention und geburtshilfliche Aspekte der Frühgeburt

Bei der Auseinandersetzung mit dem Thema Frühgeburten spielt die Prävention eine wichtige Rolle. Dabei sind Nikotin- und Drogenabusus, körperlicher Stress, wie Arbeit > 40 h pro Woche oder schweres Heben, Faktoren, die durch Aufklärung und Unterstützung von schwangeren Frauen vermieden werden könnten (30). Bei Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt wurde nachgewiesen, dass die Verabreichung von Progesteron präventiv wirkt, sodass dies in der gynäkologischen AWMF-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ als mögliche Therapieoption, wenn auch als Off-Label-Use, vorgeschlagen wird (31, 32). Es werden zwar allgemeine Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Diarrhöen sowie Schwellung, Juckreiz und Rötung nach intramuskulärer Gabe beschrieben, negative Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung der Kinder wurden bisher jedoch nicht nachgewiesen (31, 33, 34). Eine weitere Möglichkeit der Prävention ist die prophylaktische Cerclage im frühen zweiten Trimenon bei Frauen mit vorangegangenen Frühgeburten bzw. Spätaborten oder verkürzter Cervix uteri oder die Notfallcerclage bei Muttermundseröffnung > 1 cm (32).

Bei bereits eingesetzten Wehen gibt es die Möglichkeit eine medikamentöse Tokolyse durchzuführen. Dadurch kann die Geburt hinausgezögert und die schwangere Frau, sofern notwendig, in ein Perinatalzentrum verlegt werden. Außerdem ist das Ziel, die antenatale Steroidtherapie (zwei Gaben im Abstand von 24 h) durchzuführen, um beim Kind eine schnellere Reifung der Surfactant-produzierenden Typ-2-Pneumozyten und somit die Lungenreifung zu induzieren (35, 36). Neben der dadurch sinkenden RDS-Rate wurden auch extrapulmonale positive Effekte durch die Steroidgabe nachgewiesen, u.a. auf die Haut und die Blutdruckregulation, und es kommt zu einer Reduktion von IVH, PVL, NEC, ROP sowie zu einer Reduktion der perinatalen und neonatalen Mortalitätsrate (37-42). Des Weiteren wird zur fetalen Neuroprotektion empfohlen, < 32. SSW intravenös Magnesium zu verabreichen (32, 43, 44).

Kann eine Frühgeburt nicht verhindert werden, so stellt sich die Frage, welcher der beste Entbindungsweg für Frühgeborene ist. Laut der AWMF-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ Stand Februar 2020 wird bis heute „der Entbindungsmodus bei einer drohenden Frühgeburt kontrovers diskutiert“ (32). Es gibt also keine einheitliche Empfehlung, ob ein Frühgeborenes per Sectio caesarea zur Welt kommen sollte oder ob für Mutter und Kind eine spontane Entbindung von Vorteil ist. In einigen Studien wurde ein Benefit durch Sectiones nachgewiesen (45-47). In anderen Studien konnte dies nicht belegt werden (48, 49). Die Möglichkeiten einer vaginalen operativen Entbindung bei Frühgeborenen sind nach aktuellem Kenntnisstand eingeschränkt, da vor der 34 + 0 SSW bei erhöhtem Risiko für intraventrikuläre Blutungen keine Vakuumextraktion durchgeführt werden sollte (6, 7).

Somit muss im Einzelfall entschieden werden, welches Vorgehen für Mutter und Kind die geringsten Risiken birgt und welche Entbindungsmöglichkeit adäquat umzusetzen ist.

1.4 Erkrankungen und Komplikationen bei Frühgeborenen

Neugeborene müssen sich nach der Geburt an das Leben außerhalb des Uterus anpassen. Im Rahmen der kardiorespiratorischen Anpassung entfaltet sich die zuvor flüssigkeitsgefüllte Lunge durch die ersten Atemzüge und der fetale Blutkreislauf stellt sich durch die veränderten Druckverhältnisse auf den

postnatalen Kreislauf um, wobei es zum funktionellen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und des Foramen ovale kommt. Bei der Erstversorgung müssen Neugeborene vor Wärmeverlust geschützt werden, da insbesondere bei Frühgeborenen die Hypothermie mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist (50). Aufgrund oder im Zusammenhang mit Hypothermie kann es durch erhöhten Energieverbrauch, Hypoxie durch periphere Vasokonstriktion und daraus folgende metabolische Entgleisungen aufgrund des anaeroben Stoffwechsels zu Folgen wie Hypoglykämie kommen (36).

Im Rahmen der postnatalen Anpassung und des weiteren Verlaufs können bei Frühgeborenen aufgrund der Organunreife bestimmte Komplikationen und Erkrankungen auftreten. Dazu gehören unter anderem ein erhöhtes Risiko für Infektionen, das Atemnotsyndrom (*Respiratory Distress Syndrome*), intrakranielle Komplikationen wie Blutungen oder periventrikuläre Leukomalazie, die nekrotisierende Enterokolitis und die Frühgeborenenretinopathie, Retinopathia praematurorum. Komplikationen nach einer Frühgeburt sind die häufigste neonatale Todesursache (4).

Neugeborene und insbesondere Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko an Infektionen zu erkranken (51). Bei klinischem Verdacht auf Sepsis wird umgehend eine antibiotische Breitbandtherapie begonnen, die je nach Befunden von Abstrichen, Blutkultur etc. entweder abgesetzt oder, angepasst an das Antibiotogramm, fortgeführt wird (52). Die Neugeborenenensepsis ist die dritthäufigste Todesursache bei Neugeborenen (4).

Das *Respiratory Distress Syndrome* wird durch einen Mangel an Surfactant hervorgerufen. Surfactant besteht aus Proteinen und Phospholipiden, reduziert die Oberflächenspannung der Alveolen und trägt somit zur Stabilität der Lungen bei (36). Klinisch äußert sich das RDS mit Tachypnoe, interkostalen Einziehungen, Nasenflügeln, Tachykardie, Stöhnen und abgeschwächtem Atemgeräusch. Je nach klinischem Erscheinungsbild und Röntgenbild kann entschieden werden, ob eine intrapulmonale Gabe von Surfactant als kausale Behandlung stattfinden sollte, wodurch eine Verbesserung der Belüftungssituation erzielt werden kann (53). Die symptomatische Behandlung erfolgt mittels Sauerstoffzufuhr und CPAP oder ggf. auch invasiver Beatmung. Das RDS kommt bei 1 % aller Neugeborenen vor. Mit abnehmendem

Geburtsalter steigt die Inzidenz jedoch deutlich an, sodass bei Frühgeborenen < 30. SSW die Inzidenz bei 60 % liegt (36).

Der Pneumothorax tritt als Komplikation bei ca. 1 % aller Neugeborenen auf und ist in 33 % aller Fälle im Rahmen einer Beatmung zu verzeichnen, sodass Frühgeborene mit RDS in besonderem Maße betroffen sind (54). Weitere allgemeine Risikofaktoren für einen Pneumothorax bei Neugeborenen sind außerdem Mekoniumaspiration, Lungenzysten oder Lungenhypoplasie (54). Das Prozedere ist häufig konservatives Abwarten; nur bei ausgeprägter Klinik, im Verlauf zunehmendem Befund oder bei einer Spannungskomponente muss eine Drainage gelegt werden.

Intrakranielle Blutungen treten mit einer Inzidenz von 20-25 % bei Frühgeborenen < 30 + 0 SSW bzw. < 1500 g häufig auf (55). Neben einer frühen Schwangerschaftswoche und einem niedrigen Geburtsgewicht gibt es weitere Risikofaktoren, die Hirnblutungen begünstigen, z.B. eine traumatische Geburt, Blutdruckschwankungen, Asphyxie, Azidose, Reanimation und Gerinnungsstörungen (56-60). Die Prognose hängt von der Lokalisation und der Ausprägung der Blutung ab. Insbesondere wenn das Parenchym betroffen ist, kann es zu Langzeitschäden der Patient:innen kommen (36).

Die Minderperfusion des Hirns bei einer periventrikulären Leukomalazie verursacht ischämische Nekrosen im Bereich der Substantia alba, sodass langfristig motorische Einschränkungen oder Ausfälle auftreten können, insbesondere im Bereich der unteren Extremitäten. Risikofaktoren für eine PVL sind Infektionen in den letzten Tagen und Wochen vor Geburt, insbesondere in Kombination mit vorzeitigem Blasensprung, Tokolyse > 24 h, Präeklampsie und Hypokapnie (61-63). Außerdem tritt eine PVL vermehrt bei Kindern mit IVH auf (63).

Als wichtige gastrointestinale Komplikation bei Frühgeborenen ist die nekrotisierende Enterokolitis zu nennen, eine Erkrankung, die durch die Minderperfusion des Darms entsteht und bei 2-9 % der Frühgeborenen < 1500 g auftritt (36). Durch die geschädigte Schleimhaut können leicht pathogene Erreger in die noch unreife Darmwand eindringen und dort eine Entzündung verursachen. Sekundär kann es zu einer Sepsis kommen. Die Behandlung beinhaltet unter anderem orale Nahrungskarenz, antibiotische Therapie und ggf. auch chirurgische Maßnahmen. Außerdem gibt es insbesondere bei extremen

Frühgeborenen die fokale intestinale Perforation, das spontane Auftreten einer Perforation ohne Nekrose.

Die Retinopathia praematurorum wird hauptsächlich durch die toxische Wirkung von Sauerstoff hervorgerufen. Es werden vermehrt Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, die zu einer pathologischen und unkontrollierten Bildung von Netzhautgefäßen führen. Milde Formen bleiben ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens, bei schweren Verläufen kann es zu ausgeprägten Sehstörungen bis zu Erblindung kommen.

1.5 Sozialpädiatrische Nachsorge bei Frühgeborenen

Mit dem Rückgang der Mortalitätsraten ist die sozialpädiatrische Nachsorge von Frühgeborenen in den Fokus gerückt, sodass im Jahr 2013 eine AWMF-Leitlinie „Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Gewicht unter 1000 Gramm“ veröffentlicht und im Jahr 2018 überarbeitet wurde (64).

Nach der Erstuntersuchung kurz vor oder kurz nach der Entlassung aus der Klinik werden neben den gängigen Vorsorgeuntersuchungen regelmäßige entwicklungsneurologische und psychologische Nachsorgeuntersuchungen im Alter von 6, 12 und 24 Monaten sowie mit drei und fünf Jahren empfohlen (64). Parallel und anschließend sollte ein bedarfsorientiertes individuelles Betreuungs- und Behandlungskonzept angestrebt werden.

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung sollten folgende Bereiche bei der Befunderhebung einbezogen werden:

- Allgemeine Anamnese: elternzentriertes Gespräch zu Themen wie z.B. Bewältigungsprozess, Belastung, Ängste, Ressourcen, Betreuung, Geschwister, familiäre Interaktion
- Behandlungsanamnese: Ernährung, Compliance, Pflege, Arztbesuche, Medikamente, Hilfsmittel
- somatischer Befund und neurologisch-orthopädischer Befund: Körpermaße (Gewicht, Länge, Kopfumfang), vollständige körperliche Untersuchung
- entwicklungsdiagnostischer Befund: Erreichen der Meilensteine frühkindlicher Entwicklung, Erhebung des Entwicklungsstands möglichst mittels standardisierter Entwicklungstests (z. B. *Bayley III*, ET 6-6R)

- Prävention: Impfstatus, Alltagsbewältigung/Belastung, Beziehungsqualität (64)

Der Fokus bei der Befunderhebung unterscheidet sich je nach Alter und Entwicklungsstand und variiert individuell. Zur frühen Erkennung, Behandlung und Förderung bei sensorischen, motorischen, kognitiven und psychischen Auffälligkeiten sollten auch Frühgeborenen > 1000 g an ein Sozialpädiatrisches Zentrum angebunden werden.

Die in der AWMF-Leitlinie empfohlenen Entwicklungstests umfassen die relevantesten Entwicklungsdimensionen und sind nicht spezifisch auf einen Entwicklungsbereich ausgelegt.

Der Entwicklungstest 6 Monate bis 6 Jahre (ET6-6) von Petermann, Stein und Macha aus dem Jahre 2000 umfasst die Bereiche Körpermotorik, Handmotorik, kognitive Entwicklung (Gedächtnis, Handlungsstrategien, Kategorisieren, Körperbewusstsein), Sprachentwicklung (rezeptiv und expressiv), Sozialentwicklung und emotionale Entwicklung (65-67). Er wurde 2004 und 2008 inhaltlich überarbeitet und bei der 3. Auflage auch um weitere Teile ergänzt. Die neuste Auflage erschien 2013 (ET6-6R) (68).

Im Jahr 1969 publizierte die amerikanische Psychologin Nancy Bayley erstmalig die *Bayley Scales of Infant Development (BSID)*. Im Zentrum dieses pädiatrischen Entwicklungstests steht die Untersuchung der motorischen und kognitiven Fähigkeiten sowie die Beurteilung des Verhaltens von Kindern im Alter von 1-30 Monaten. Im Laufe der Zeit wurde die Testung zweimal überarbeitet, standardisiert und an den aktuellen fachlichen Kenntnisstand angepasst. Mit der ersten Revision, BSID II, im Jahr 1993 veröffentlicht von Nancy Bayley und James Gyurke, wurde die Altersspanne bis 42 Monate erweitert. BSID II wurde in deutscher Übersetzung von G. Reuner, J. Rosenkranz, J. Pietz and R. Horn im Jahr 2007 veröffentlicht und gilt als der am „besten standardisierte Entwicklungstest für klinischen und wissenschaftlichen Gebrauch“ (66).

Die zweite Revision aus dem Jahre 2006 wurde unter dem Namen *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley III)* bekannt und spezifiziert die unterschiedlichen Aspekte der Entwicklung: kognitives Verhalten, Sprache, motorische Fähigkeiten, sozial-emotionale Kompetenz und die Fähigkeit der

Adaptation. 2014 wurde diese Version ins Deutsche übersetzt und findet seitdem zunehmend praktische Umsetzung in den hiesigen Kliniken.

Da im Sozialpädiatrischen Zentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zuge der Nachsorgeuntersuchung von Frühgeborenen zur Qualitätssicherung zwischen 2008 und 2012, also dem Zeitraum der Datenbasis der vorliegenden Studie die *Bayley Scales of Infant Development II* zum Einsatz kamen, wird diese Testversion im Folgenden näher erläutert.

Mit dem BSID II werden verschiedene Entwicklungsdimensionen erfasst:

- kognitive Skala (*Mental Scale*):
 - Gedächtnisleistung
 - Habituation
 - Problemlösefähigkeiten
 - frühe Zahlenkonzepte
 - Klassifikation und Kategorisierungsfähigkeit
 - Vokalisation und sprachliche Kompetenz
 - sozial-kommunikative Fertigkeiten (69)
- motorische Skala (*Motor Scale*):
 - grobmotorische Haltens- und Bewegungskontrolle
 - feinmotorische Koordination
 - altersgemäßer Gebrauch von Stiften (69)

Im englischsprachigen Raum wird außerdem im Rahmen der *Behaviour Rating Scale* das Verhalten des Kindes während der Testsituation beurteilt. Dieser Teil wurde nicht ins Deutsche übersetzt und findet daher hier keine Verwendung.

Die kognitive Skala enthält 178 Items, die motorische Skala umfasst 111 Items. Die Items stammen zum Teil aus der ersten Version des *Bayley Scales of Infant Development* und wurden im Verlauf ergänzt und überarbeitet. Items, die durch die Untersuchenden, das Geschlecht, die ethnische Herkunft oder andere Faktoren beeinflusst wurden, wurden herausgefiltert. Auch die Items, die von Untersuchenden als für die Kinder unangenehm eingestuft wurden oder an denen die Kinder das Interesse verloren, wurden aussortiert. Ergänzend wurden Expert:innen für die Entwicklung neuer Items in den Bereichen hinzugezogen, die zuvor als besonders wichtig eingeschätzt wurden. Hierzu zählen Problemlösung, Zahlenkonzepte, Sprache, persönliche und soziale Kompetenz, die Qualität von Bewegungen, sensorische Empfindungen und motorische

Perzeption (70). Die Items wurden in Bezug auf die Sicherung der standardisierten Testdurchführung und Bewertung mehrfach in Pilotstudien in den USA überprüft.

Für die Durchführung gibt es ein umfangreiches Manual, in dem konkret beschrieben wird, wie die verschiedenen Items den Kindern präsentiert werden sollen. Das Testmaterial wird weitestgehend ebenfalls gestellt und ist somit einheitlich, ausgenommen Alltagsgegenstände, wie z.B. Papier, Stoppuhr und Schere. Die Items sind verschiedenen Altersgruppen zugeordnet, sodass die Untersuchenden anhand des Alters des Kindes die Itemauswahl festlegen. Ob das chronologische Alter oder das korrigierte Alter bei Frühgeborenen verwendet werden soll, ist nicht bestimmt (70). Auch die Reihenfolge der Items ist für die Durchführung der Untersuchung flexibel, es gibt jedoch Vorschläge, nach denen sich die Untersuchenden richten können.

Die Ergebnisse werden auf jeweils einem Protokollbogen für die motorische und kognitive Skala festgehalten. Für die untersuchende Person gibt es außerdem die Möglichkeit, Kommentare zur Durchführung oder zur Bewertung zu dokumentieren.

Die Ergebnisse werden als *Mental Development Index (MDI)* und *Psychomotor Development Index (PDI)* mit dem Mittelwert 100 und der Standardabweichung 15 angegeben. Die randomisierte Studie, 1700 Kinder in den USA umfassend, die von Bayley 1993 veröffentlicht wurde, dient als Grundlage für die Normierung (69). In Heidelberg wurden klinische Studien mit dem Test durchgeführt. Diese zeigten, ebenso wie Untersuchungen aus den Niederlanden, wenige Abweichungen zu den Daten in den USA, sodass auf eine neue Normierung verzichtet und die US-Norm in Deutschland übernommen wurde (69).

Der Test dient als Diagnostikinstrument zur Identifizierung von Entwicklungsstörungen oder Entwicklungsverzögerungen. Er vermag jedoch nicht, Entwicklungsstörungen zu differenzieren. Er ermöglicht die standardisierte Untersuchung und den Vergleich der Ergebnisse, sowohl national als auch international. Die Daten finden in der Forschung Anwendung, um z.B. Förderprogramme zu entwickeln oder ihre Effektivität zu überprüfen. In der kinderärztlichen Praxis können Risikokinder und Kinder mit Entwicklungsstörungen früh erfasst und somit frühzeitig weiterführend diagnostiziert und zielgerichtet gefördert werden.

1.6 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Frage, ob es Unterschiede gibt zwischen den mit der *Bayley Scale of Infant Development II* ermittelten Testergebnissen über die Entwicklungsverläufe bei untergewichtigen Frühgeborenen in Abhängigkeit davon, ob sie innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden. Mehrfach wurde bereits nachgewiesen, dass die neonatale Sterblichkeit bei gesunden Kindern > 2500 g nachts höher ist als tagsüber und auch für untergewichtige Frühgeborene zeigte sich dieser Trend (71-75). Auch das Risiko für eine intraventrikuläre Blutung ist für untergewichtige Frühgeborene, die nachts geboren werden, erhöht (75).

Eine Studie in Hessen befasste sich 2003 mit den möglichen Ursachen einer erhöhten Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen, die nachts zur Welt kommen. Hier wurden häufige Alternativhypothesen untersucht, die neben einer verminderten Qualität der medizinischen Versorgung nachts als Ursache für die erhöhte Sterblichkeit in Frage kommen:

- „Geplante Geburten“: Verzerrung der Daten durch die von medizinischen Interventionen terminierten Geburten (71)
- „chronobiologische Mechanismen“: Zirkadiane Variation neonataler Morbidität (71)
- „Nachtgeburten sind schlechter vorbereitet und weniger gut geplant“ durch „präexistierende schlechtere vorklinische Versorgung“ (71)
- „unvorhersehbare Notfälle“ treten häufiger nachts auf (71).

Nach Ausräumung dieser Faktoren wurde bei den nachts geborenen Kindern eine erhöhte Sterblichkeitsrate festgestellt. Die Autor:innen fassen zusammen, dass „auch nach eingehender Betrachtung und Analyse alternativer Erklärungsmöglichkeiten der beobachtete Mortalitätsgradient am ehesten auf eine verminderte Qualität der medizinischen Versorgung in den Geburtskliniken zurückführbar scheint“ (71).

Ob sich eine ähnliche Tendenz nicht nur in Bezug auf die Mortalität und Morbidität, sondern auch in Bezug auf das entwicklungsneurologische *Outcome* von untergewichtigen Frühgeborenen zeigt, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Sollten MDI und PDI bei untergewichtigen Frühgeborenen, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, signifikant niedriger sein, als von denen, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, so müsste in einer weiteren Studie genauer erforscht werden, welche Strukturmerkmale der medizinischen Versorgung untergewichtiger Frühgeborener in der Klinik variieren und ein schlechteres entwicklungsneurologisches *Outcome* von Frühgeborenen bedingen könnten. Dabei ist ausgehend von den o.g. Studien das Augenmerk auf die Qualitätsindikatoren der medizinischen Versorgung zu richten, die nachts anders sind als am Tage. Neben der Personalverfügbarkeit muss bedacht werden, dass das Personal, insbesondere die Ärzt:innen, häufig Schichten > 10 h haben und vor allem in der Nachtarbeit nicht hinreichend ausgeruht sein könnten, so dass gehäuft Fehler geschehen (76-80).

Zudem könnte das Ergebnis in die geburtshilfliche Entscheidungsfindung bezüglich des Geburtszeitpunkts bei Kindern, einbezogen werden, die geplant oder mit Unterstützung auf die Welt kommen, z.B. bei Sectiones, Einleitung der Geburt, Beendigung der Tokolyse. Maßnahmen dieser Art zur Verbesserung der strukturellen Rahmenbedingungen von Frühgeburten hätten das Ziel, präventiv auf ein besseres entwicklungsneurologisches *Outcome* von untergewichtigen Frühgeborenen hinzuwirken.

Dieses Ziel der Prävention ist hoch bedeutsam, weil die Folgen, die trotz des medizinischen Fortschritts viele untergewichtige Frühgeborene ihr Leben lang begleiten, vielfältig und zum Teil stark beeinträchtigend sind. Neben den somatischen Erkrankungen und frühkindlich entstandenen Behinderungen können sich im Laufe der Entwicklung beispielsweise verminderte Intelligenz, sozial-emotionale Verhaltensschwierigkeiten und mentale Einschränkungen zeigen, die für die Kinder und ihre Familien große Herausforderungen darstellen und umfänglichen Therapie- und Förderbedarf nach sich ziehen können (81-84). Diese umfänglichen und langanhaltenden Auswirkungen für die Betroffenen begründen den hohen Stellenwert, den die Verbesserung der Strukturqualität und die Optimierung der perinatalogischen Versorgung Frühgeborener in den Perinatalzentren hat.

2 Methode

2.1. Studiendesign und Datengewinnung

In der vorliegenden Studie wurde eine retrospektive Datenanalyse von Kindern mit einem Geburtsgewicht < 1500 g des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von 2008 bis 2012 durchgeführt. Die Daten wurden im Bereich Neonatologie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie sowie im Sozialpädiatrischen Zentrum erhoben.

Initial wurde ein Fragebogen verwendet, der von den behandelnden Ärzt:innen nach der Geburt ausgefüllt wurde (Anhang 1). Dieser erhebt Informationen zu Geburtstag, Geburtszeit, Schwangerschaftswoche und ggf. Tod sowie zu Besonderheiten und Komplikationen in der Schwangerschaft und bei der Geburt und zur Erkrankung des Kindes.

Über die Daten zum Zeitpunkt der Geburt wurde ermittelt, ob die Kinder innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit zur Welt kamen. Als Kernarbeitszeit wurde der Zeitraum zwischen 08:00 Uhr und 17:00 Uhr an den Wochentagen von Montag bis Freitag definiert - Feiertage in NRW ausgenommen - mit der Annahme, dass sich in diesen Zeiten die Strukturmerkmale der medizinischen Versorgung von denen außerhalb der Kernarbeitszeit unterscheiden.

Als Parameter zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung von Frühgeborenen wurden die *Bayley Scale of Infant Development II* verwendet. Der Entwicklungstest wurde im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen im Sozialpädiatrischen Zentrum durchgeführt. Die Untersuchungen fanden mit Variation von einigen Monaten im Alter von zwei Jahren statt. Die Ergebnisse sind trotz der vorhandenen zeitlichen Abweichungen miteinander vergleichbar, da der Test an das Alter der Kinder angepasst wird. Bei den Testungen am Universitätsklinikum Düsseldorf wurde das korrigierte Alter der Frühgeborenen verwendet, da dies üblich ist, wenn die Entwicklung der Frühgeborenen untersucht wird. Während dem chronologischen Alter der tatsächliche Geburtstermin des Kindes zugrunde liegt, wird zur Bestimmung des korrigierten Alters der in der Schwangerschaft errechnete Entbindungstermin als Startpunkt gewählt.

2.2 Patientenkollektiv

Voraussetzungen für die Verwendung der Daten in der statistischen Auswertung war ein Geburtsgewicht < 1500 g, eine Geburt im Universitätsklinikum Düsseldorf sowie die Erhebung des Entwicklungsverlaufs der Frühgeborenen mit dem *Mental Development Index* und dem *Psychomotor Development Index* nach *Bayley II*. Die Daten von Frühgeborenen, die nicht im Sozialpädiatrischen Zentrum behandelt wurden, fanden keine Berücksichtigung, da für die Klärung der gegebenen Fragestellung die Testergebnisse der *Bayley Scales of Infant Development II* zum Entwicklungsverlauf unverzichtbar waren.

Übersicht über die Voraussetzungen zum Einbezug der Daten in die vorliegende Studie:

- Geburt und Behandlung im Universitätsklinikum Düsseldorf
- Geburtsgewicht < 1500 g
- Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche
- Ergebnisse der Datenerhebung von MDI und PDI mit dem BSID II

Übersicht über die Ausschlusskriterien:

- Geburt außerhalb des Universitätsklinikums Düsseldorf
- nicht behandelte Patient:innen
- keine Ergebnisse der Datenerhebung von MDI und PDI mit dem BSID II im Universitätsklinikum Düsseldorf
- Kinder, die verstorben sind

Als Folge dieser Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden aus dem 313 Fragebögen umfassenden Datensatz 190 Fälle aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen (Abb. 1).

Anzahl der Frühgeburten < 1500 g behandelt im UKD 2008-2012 gesamt und Frühgeburten < 1500 g im UKD eingeschlossen in die Studie

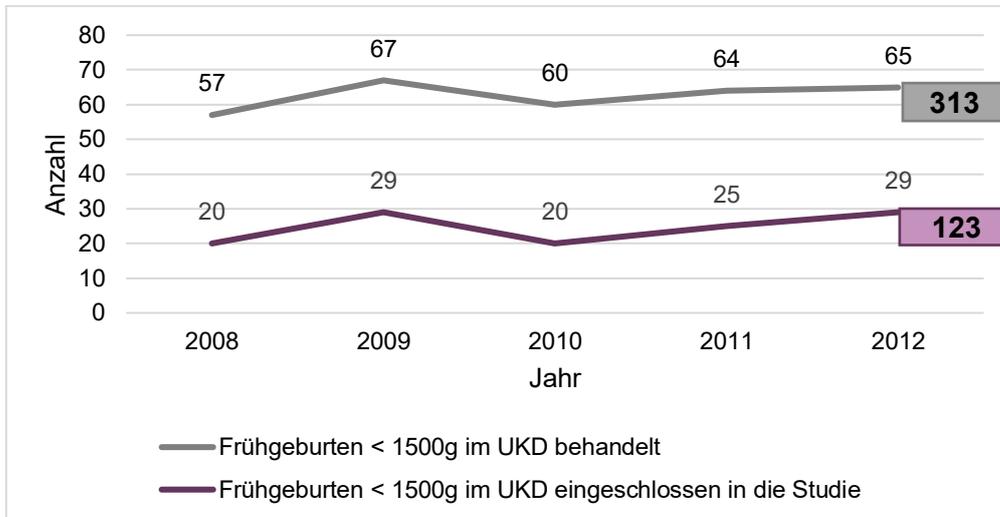


Abb.1: Liniendiagramm: Anzahl der Frühgeburten < 1500 g behandelt im UKD 2008-2012 gesamt und Frühgeburten < 1500 g im UKD eingeschlossen in die Studie

Die häufigste Ursache für den Ausschluss aus der Studie waren fehlende MDI-/PDI-Werte, in 134 Fällen (Abb. 2). Mögliche Gründe dafür könnten z.B. ein Wohnortwechsel oder ein Klinik- bzw. Arztwechsel sein. 48 Kinder verstarben bei oder nach der Geburt. Insgesamt sechs Kinder wurden nicht behandelt: Bei zwei Kindern lag eine Trisomie 18 vor, in drei Fällen waren die Kinder extrem unreif und in einem Fall war kein Grund angegeben. Zwei Kinder wurden außerhalb des Universitätsklinikums Düsseldorf geboren und erst nach der Geburt dort aufgenommen.

Gründe für den Ausschluss aus der Datenanalyse

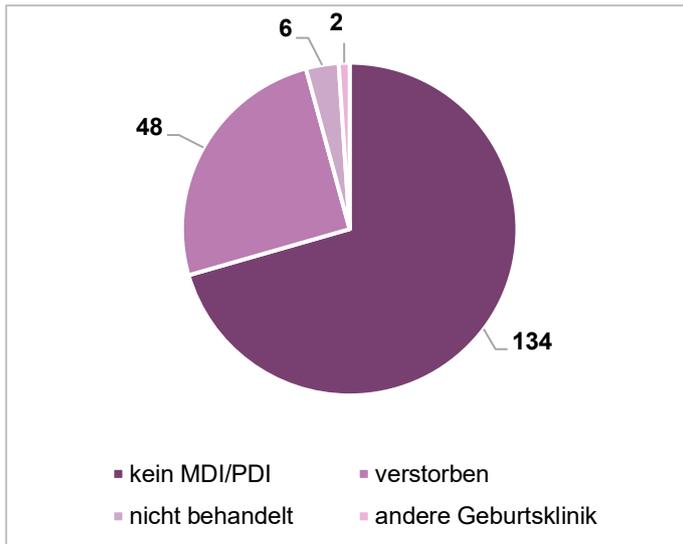


Abb. 2: Kreisdiagramm: **Gründe für den Ausschluss aus der Datenanalyse** (Fallzahlen)

Entsprechend konnten 123 Fälle in die statistische Analyse einbezogen werden. Dabei handelt es sich um 60 Jungen und 63 Mädchen mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1002.4 g (SD = 292.2) (Abb. 3). Die frühgeborenen Kinder der Studie kamen zwischen 23 + 6 SSW und 35 + 4 SSW zur Welt (Abb. 4).

Geschlechterverteilung in der Studienpopulation

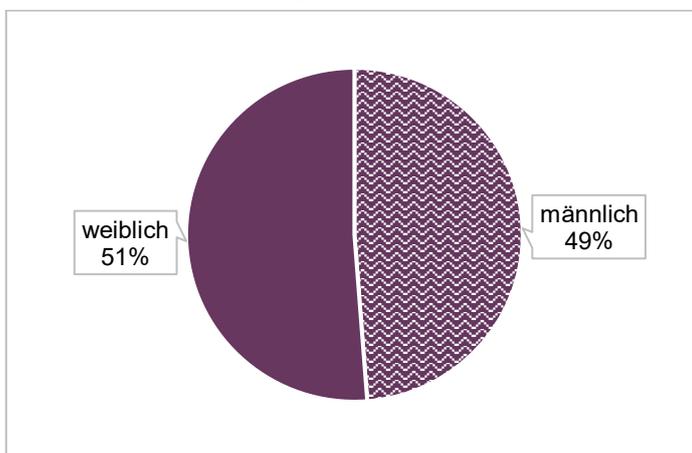


Abb. 3: Kreisdiagramm: **Geschlechterverteilung in der Studienpopulation**

Geburtsgewicht und Schwangerschaftswoche der Studienpopulation

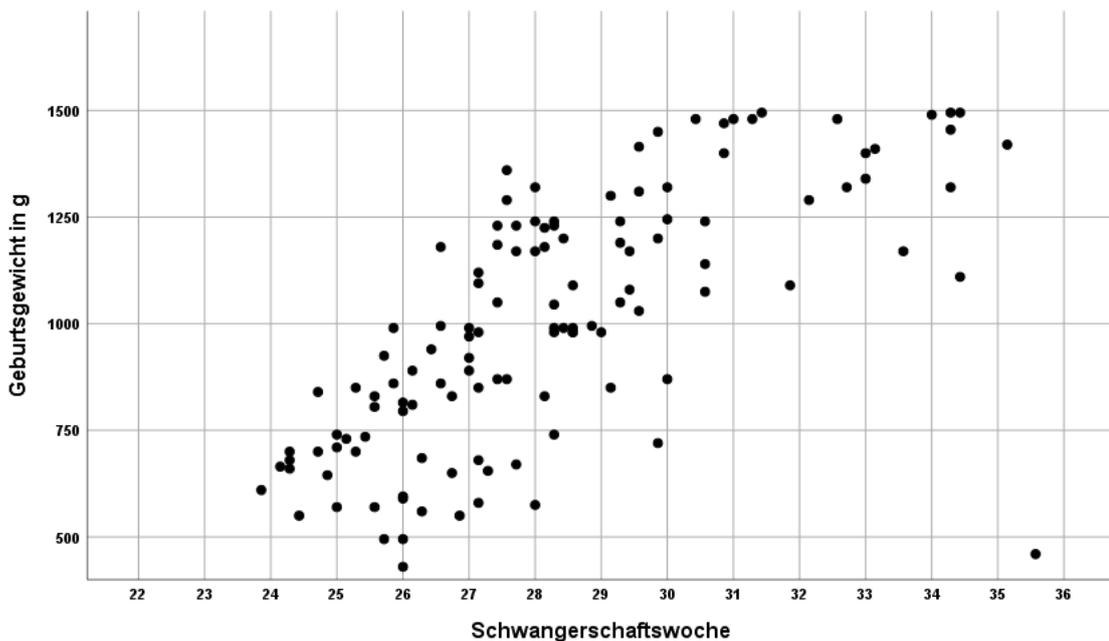


Abb. 4: Punktdiagramm: **Geburtsgewicht und Schwangerschaftswoche der Studienpopulation**

2.3 Untersuchte Parameter und statistisches Vorgehen

Nach Sichtung der Daten mit Erstellung einer Excel-Tabelle wurde die statistische Auswertung mit SPSS durchgeführt. Die Studiengruppe wurde hinsichtlich der Vergleichbarkeit aufgrund Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, Aufnahmetemperatur, Geburtsmodus, Komplikationen in der Schwangerschaft sowie üblicher Erkrankungen von Frühgeborenen untersucht: Sepsis, RDS, Pneumothorax, intrakranielle Komplikationen (PVL, Hirnblutungen), gastrointestinale Erkrankungen (NEC, FIP) und ROP.

Verglichen wurden die mit dem BSID II ermittelten MDI und PDI der Kinder nach Geburt innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit. Anschließend wurden die Werte im Rahmen der Subgruppenanalyse mit den genannten häufigen Erkrankungen von Frühgeborenen untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0.05 gewählt.

Zum weiteren Vergleich wurde anhand des für den MDI und PDI angegebenen allgemeinen Mittelwerts von 100 (SD = 15) Schwellenwerte von 85 und von 115 festgelegt und die Verteilung der Werte < 85 bzw. > 115 zwischen den Kindern nach Geburt innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit verglichen (70). Das gleiche Vorgehen wurde für die Subgruppen gewählt.

Zur Berechnung der Odds Ratio und den zugehörigen Konfidenzintervallen innerhalb der Subgruppenanalysen wurden Werte von 0 in den Kreuztabellen mit 0.5 korrigiert.

Aufgrund der Ausschlusskriterien wurden verstorbene Kinder nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Da die Fragestellung der Studie jedoch auch die Qualität der medizinischen Versorgung betrifft und die Mortalität dafür ein wichtiger Indikator ist, erfolgte ergänzend eine Analyse bezüglich der Mortalität innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit. Die Stichprobe wurde für diesen Exkurs um die verstorbenen Kinder erweitert.

Das Ethikvotum für die retrospektive Auswertung der anonymisierten Patientendaten wurde am 1. April 2015 unter der Studiennummer 5034 erteilt.

Für die Arbeit wurde der Gender-Doppelpunkt im Rahmen der gendergerechten Sprache gewählt, da dieser wenig disruptiv und für den Lesefluss angenehm ist. Eine aktuelle Vorgabe des Universitätsklinikums Düsseldorf oder der Heinrich-Heine-Universität liegt nicht vor, lediglich wird empfohlen, eine Form der gendergerechten Sprache zu wählen.

3 Statistische Analyse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

In die vorliegende Studie konnten insgesamt 123 Frühgeborene einbezogen werden. Von diesen wurden 41 Kinder (33.3 %) innerhalb und 82 Kinder (66.7 %) außerhalb der Kernarbeitszeit geboren. Das nachstehende Säulendiagramm verdeutlicht ihre Verteilung auf die Jahre 2008 – 2012 (Abb. 5).

Anzahl der Frühgeburten < 1500 g innerhalb und außerhalb der KAZ nach Jahren

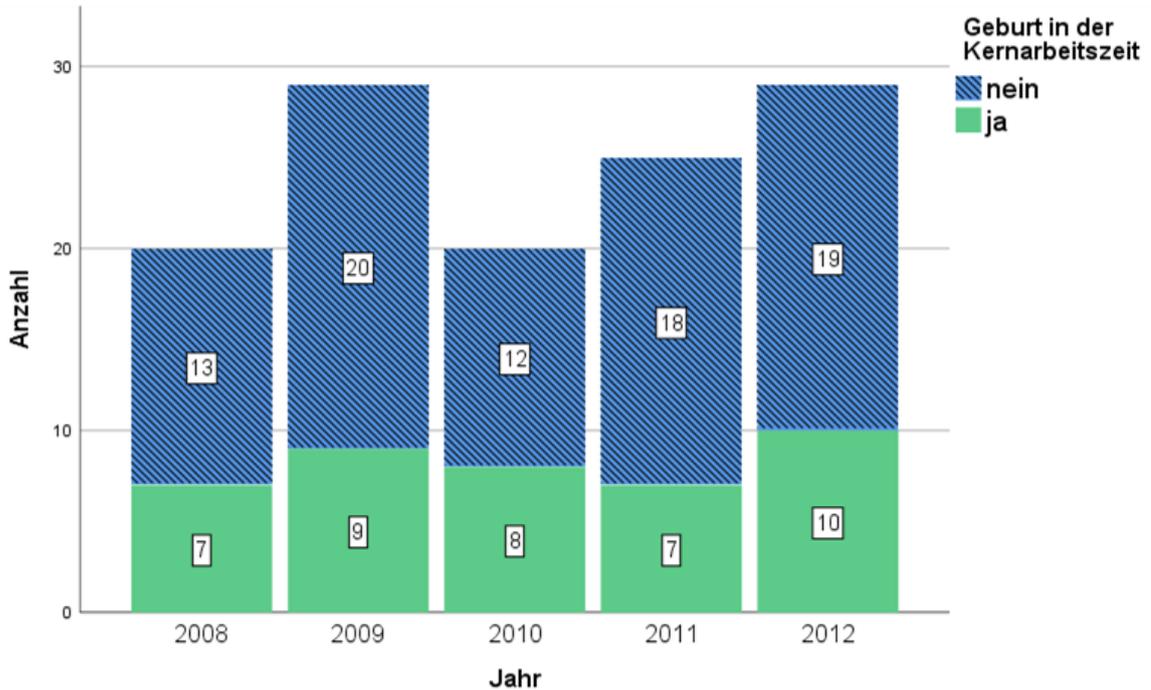


Abb. 5: Säulendiagramm: **Anzahl der Frühgeburten < 1500 g innerhalb und außerhalb der KAZ nach Jahren**

Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich bei den Geburten innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit nicht voneinander ($\chi^2(1) = 1.32$, $p = 0.25$, $\phi = -0.1$, OR 0.64, 95%-KI [0.3 – 1.37]) (Tabelle 1).

Geschlechterverteilung bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	43	39	82
	%	52.4%	47.6%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	17	24	41
	%	41.5%	58.5%	100.0%
Gesamt	Anzahl	60	63	123
	%	48.8%	51.2%	100.0%

Tabelle 1: Kreuztabelle: **Geschlechterverteilung bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Die Verteilung der Schwangerschaftswochen in den beiden Gruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied ($t(121) = 0.98$, $p = 0.33$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-0.5 – 1.5]).

Zwischen dem Geburtsgewicht der Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden ($M = 1022.7$, $SD = 314.4$), und dem der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden ($M = 992.3$, $SD = 281.8$), gibt es ebenfalls

keinen signifikanten Unterschied ($t(121) = 0.54$, $p = 0.59$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-141.3 – 80.6]) (Abb. 6).

Geburtsgewicht innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit

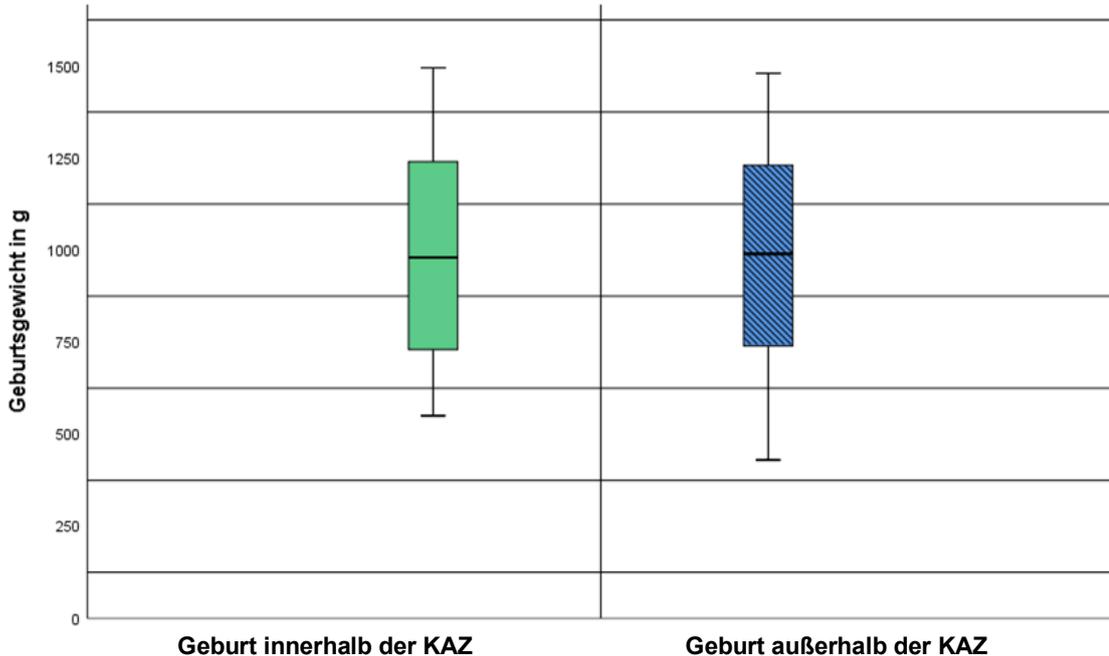


Abb. 6: Boxplot: **Geburtsgewicht innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit**

Bei 94.3 % der untersuchten Fälle wurde eine Sectio caesarea durchgeführt. Nur sieben der Kinder (5.7 %) kamen spontan zur Welt (Tabelle 2). Dabei ist die Verteilung innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit ohne signifikanten Unterschied ($\chi^2(1) = 0.08$, $p = 1$, $\phi = -0.03$, OR = 0.79, 95%-KI [0.15 – 4.26]).

Geburtsmodus bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Geburtsmodus		Gesamt
		spontan	Sectio	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	5	77	82
	%	6.1%	93.9%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	2	39	41
	%	4.9%	95.1%	100.0%
Gesamt	Anzahl	7	116	123
	%	5.7%	94.3%	100.0%

Tabelle 2: Kreuztabelle: **Geburtsmodus bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

3.1.1 Besonderheiten und Komplikationen in der Schwangerschaft oder bei Geburt

In 44 Fällen traten vor der Entbindung Wehen auf (Tabelle 3). Hier zeigt sich ein signifikant höheres Auftreten außerhalb der Kernarbeitszeit ($\chi^2(1) = 11.96$,

$p = 0.001$, $\phi = 0.31$, $OR = 5.04$, 95%-KI [1.91 – 13.27]).

Häufigkeit des Auftretens von Wehen bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Wehen		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	44	38	82
	%	53.7%	46.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	35	6	41
	%	85.4%	14.6%	100.0%
Gesamt	Anzahl	79	44	123
	%	64.2%	35.8%	100.0%

Tabelle 3: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens von Wehen bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Bei den 16 Fällen mit Komplikationen bezüglich der Plazenta (vorzeitige Plazentalösungen, Placenta praevia, Plazentainsuffizienz, retroplazentares Hämatom) liegt eine signifikante Häufung innerhalb der Kernarbeitszeit vor ($\chi^2 (1) = 4.35$, $p = 0.04$, $\phi = -0.19$, $OR = 0.33$, 95%-KI [0.11– 0.97]) (Tabelle 4).

Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen bzgl. der Plazenta bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Komplikationen bzgl. Plazenta		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	75	7	82
	%	91.5%	8.5%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	32	9	41
	%	78.0%	22.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	107	16	123
	%	87.0%	13.0%	100.0%

Tabelle 4: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen bzgl. der Plazenta bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Bei sieben Schwangerschaften lag ein Oligo- oder Anhydramnion vor (Tabelle 5). Hier fällt eine signifikante Häufung innerhalb der Kernarbeitszeit auf ($\chi^2 (1) = 4.85$, $p = 0.04$, $\phi = -0.2$, $OR = 0.18$, 95%-KI [0.03– 0.97]).

Häufigkeit des Auftretens von Oligo-/Anhydramnion bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Oligo-/Anhydramnion		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	80	2	82
	%	97.6%	2.4%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	36	5	41
	%	87.8%	12.2%	100.0%
Gesamt	Anzahl	116	7	123
	%	94.3%	5.7%	100.0%

Tabelle 5: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens von Oligo-/Anhydramnion bei Geburten innerhalb und außerhalb der KAZ**

In insgesamt zehn Fällen lag vor bzw. bei der Geburt ein Notfall vor. Ein signifikanter Unterschied des Auftretens von Notfällen innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit ist nicht zu verzeichnen ($\chi^2 (1) = 0.87$, $p = 0.49$, $\phi = 0.08$, $OR = 2.11$, 95%-KI [0.43 – 10.41]) (Tabelle 6 / Abb. 7).

Die beiden Gruppen nach Geburt innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit unterscheiden sich auch nicht bezüglich folgender Merkmale:

- Vorzeitiger Blasensprung ($\chi^2 (1) = 0$, $p = 1$, $\phi = 0$, $OR = 1$, 95%-KI [0.45 – 2.21]) (Tabelle 7 / Abb. 7)
- pathologische CTG-/Doppler-Befunde ($\chi^2 (1) = 0.83$, $p = 0.36$, $\phi = -0.08$, $OR = 0.7$, 95%-KI [0.33 – 1.5]) (Tabelle 8 / Abb. 7)
- Amnioninfektionssyndrom ($\chi^2 (1) = 2.15$, $p = 0.14$, $\phi = 0.13$, $OR = 1.95$, 95%-KI [0.79 – 4.81]) (Tabelle 9 / Abb. 7)
- CRP-Erhöhung der Mutter ($\chi^2 (1) = 0.03$, $p = 0.85$, $\phi = -0.02$, $OR = 0.9$, 95%-KI [0.31 – 2.65]) (Tabelle 10 / Abb. 7)
- hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ($\chi^2 (1) = 0.75$, $p = 0.39$, $\phi = 0.08$, $OR = 1.47$, 95%-KI [0.61 – 3.55]) (Tabelle 11 / Abb. 7)
- antenatale Steroidtherapie ($\chi^2 (1) = 0.07$, $p = 1$, $\phi = 0.02$, $OR = 0.8$, 95%-KI [0.28 – 5.34]) (Tabelle 12 / Abb. 7)
- der Angabe *Small for Date* ($\chi^2 (1) = 2.26$, $p = 0.13$, $\phi = -0.14$, $OR = 0.52$, 95%-KI [0.22 – 1.23]) (Tabelle 13 / Abb. 7).

Odds Ratio und 95%-KI bei Komplikationen in der Schwangerschaft bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

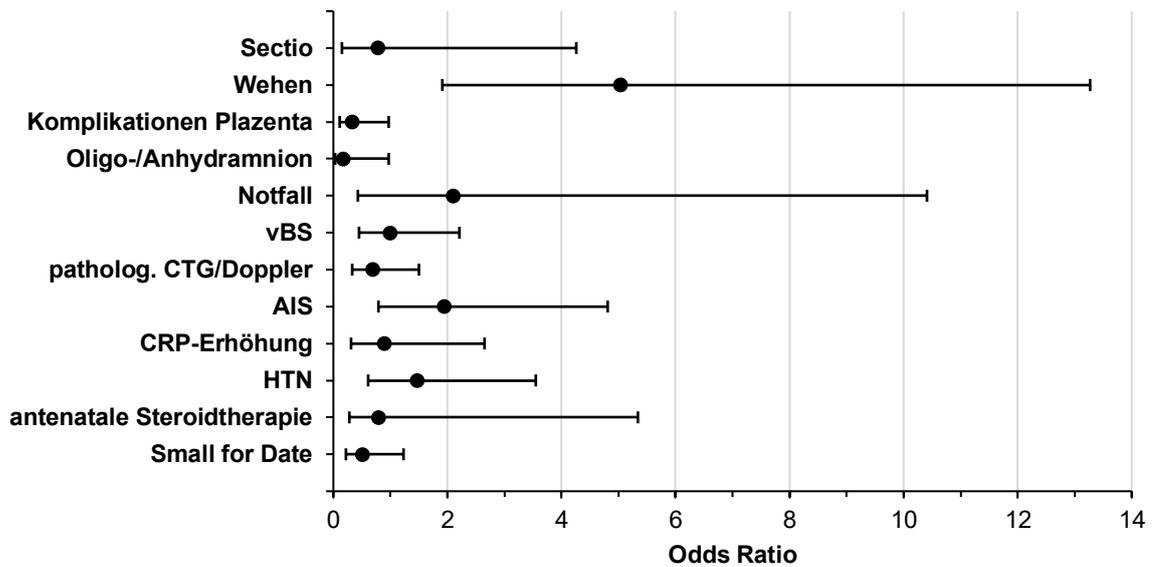


Abb. 7: Forest Plot: Odds Ratio und 95%-KI bei Komplikationen in der Schwangerschaft bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl an Notfällen bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Notfall		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	74	8	82
	%	90.2%	9.8%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	39	2	41
	%	95.1%	4.9%	100.0%
Gesamt	Anzahl	113	10	123
	%	91.9%	8.1%	100.0%

Tabelle 6: Kreuztabelle: Anzahl an Notfällen bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Häufigkeit des Auftretens von vorzeitigem Blasensprung bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		vBS		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	54	28	82
	%	65.9%	34.1%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	27	14	41
	%	65.9%	34.1%	100.0%
Gesamt	Anzahl	81	42	123
	%	65.9%	34.1%	100.0%

Tabelle 7: Kreuztabelle: Häufigkeit des Auftretens von vorzeitigem Blasensprung bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Häufigkeit des Auftretens von pathologischem CTG/Doppler Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		patholog. CTG/Doppler		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	51	31	82
	%	62.2%	37.8%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	22	19	41
	%	53.7%	46.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	73	50	123
	%	59.3%	40.7%	100.0%

Tabelle 8: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens von pathologischem CTG/Doppler bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Häufigkeit des Auftretens des AIS bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		AIS		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	55	26	81
	%	67.9%	32.1%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	33	8	41
	%	80.5%	19.5%	100.0%
Gesamt	Anzahl	88	34	122*
	%	72.1%	27.9%	100.0%

*Verringerung der Stichprobe um einen Fall, da auf einem Fragebogen keine eindeutige Angabe vermerkt war

Tabelle 9: Kreuztabelle: **Häufigkeit des AIS bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Häufigkeit des Auftretens von CRP-Erhöpfung der Mutter bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		CRP Erhöhung		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	71	11	82
	%	86.6%	13.4%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	35	6	41
	%	85.4%	14.6%	100.0%
Gesamt	Anzahl	106	17	123
	%	86.2%	13.8%	100.0%

Tabelle 10: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens von CRP-Erhöpfung der Mutter bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Häufigkeit von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		hypertensive Schwangerschaftserkrankung		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	58	24	82
	%	70.7%	29.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	32	9	41
	%	78.0%	22.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	90	33	123
	%	73.2%	26.8%	100.0%

Tabelle 11: Kreuztabelle: **Häufigkeit von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Häufigkeit der antenatalen Steroidtherapie bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Antenatale Steroidtherapie		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	5	77	82
	%	62,5%	67,0%	66,7%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	3	38	41
	%	37,5%	33,0%	33,3%
Gesamt	Anzahl	8	115	123
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 12: Kreuztabelle: **Häufigkeit der antenatalen Steroidtherapie bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Häufigkeit des Auftretens der Diagnose *Small for Date* bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Small for date		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	66	16	82
	%	80.5%	19.5%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	28	13	41
	%	68.3%	31.7%	100.0%
Gesamt	Anzahl	94	29	123
	%	76.4%	23.6%	100.0%

Tabelle 13: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens der Diagnose *Small for Date* bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

3.1.2 Besonderheiten und Erkrankungen der Frühgeborenen

38 Kinder der vorliegenden Studie kamen im Rahmen einer Zwillings- oder Drillingschwangerschaft zur Welt. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Mehrlingsgeburten innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit liegt nicht vor ($\chi^2(1) = 0.76$, $p = 0.78$, $\phi = 0.03$, OR = 1.12, 95%-KI [0.5 – 2.54]) (Tabelle 14 / Abb.8).

Anzahl der Mehrlingsgeburten innerhalb und außerhalb der KAZ

		Mehrlingsgeburt		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	56	26	82
	%	68.3%	31.7%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	29	12	41
	%	70.7%	29.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	85	38	123
	%	69.1%	30.9%	100.0%

Tabelle 14: Kreuztabelle: **Anzahl der Mehrlingsgeburten innerhalb und außerhalb der KAZ**

Die Temperatur bei Aufnahme auf die neonatologische Station lag im Mittelwert bei 36.7°C (SD = 0.8). Vergleicht man die Temperatur innerhalb (M = 36.7,

SD = 0.8) und außerhalb (M = 36.7, SD = 0.8) der Kernarbeitszeit mittels T-Test, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($t(119) = -0.37$, $p = 0.71$, zweiseitig getestet, 95%-KI [-141.32 – 80.59]).

27 Kinder hatten einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli, von denen acht innerhalb und 19 außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden. Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt es nicht ($\chi^2(1) = 0.21$, $p = 0.64$, $\phi = 0.04$, OR = 1.24, 95% KI [0.49 – 3.14]) (Tabelle 15 / Abb.8). Bei allen Kindern mit PDA wurde zunächst eine medikamentöse Therapie zum Verschluss eingeleitet, bei elf Kindern war im Verlauf bei nicht erfolgreicher medikamentöser Therapie eine Operation indiziert.

Anzahl der Kinder mit PDA nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDA		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	63	19	82
	%	76.8%	23.2%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	33	8	41
	%	80.5%	19.5%	100.0%
Gesamt	Anzahl	96	27	123
	%	78.0%	22.0%	100.0%

Tabelle 15: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit PDA nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Insgesamt erkrankten zehn Kinder an einer Sepsis, acht Kinder geboren außerhalb der Kernarbeitszeit, zwei Kinder geboren innerhalb der Kernarbeitszeit. Der Anteil der an Sepsis erkrankten Kinder zeigt keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Geburt innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit ($\chi^2(1) = 0.87$, $p = 0.49$, $\phi = 0.08$, OR = 2.12, 95%-KI [0.43 – 10.41]) (Tabelle 16 / Abb.8).

Anzahl der Kinder mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Sepsis		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	74	8	82
	%	90.2%	9.8%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	39	2	41
	%	95.1%	4.9%	100.0%
Gesamt	Anzahl	113	10	123
	%	91.9%	8.1%	100.0%

Tabelle 16: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Das *Respiratory Distress Syndrome* wurde bei 78 Kindern diagnostiziert. Dabei ist der Anteil der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an RDS erkrankten, signifikant höher als der bei den Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an RDS erkrankten ($\chi^2 (1) = 7.73$, $p = 0.01$, $\phi = 0.25$, $OR = 2.97$, 95%-KI [1.36– 6.48]) (Tabelle 17 / Abb.8).

Häufigkeit des Auftretens eines RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		RDS		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	23	59	82
	%	28.0%	72.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	22	19	41
	%	53.7%	46.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	45	78	123
	%	36.6%	63.4%	100.0%

Tabelle 17: Kreuztabelle: **Häufigkeit eines RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

In 58 Fällen wurde in Folge eines RDS Surfactant verabreicht. Es liegt eine signifikante Häufung bei Geburten außerhalb der Kernarbeitszeit vor ($\chi^2 (1) = 4.18$, $p = 0.04$ $\phi = 0.18$, $OR = 2.23$, 95%-KI [1.03 – 4.86]) (Tabelle 18 / Abb.8).

Häufigkeit von Surfactantgabe nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Surfactantgabe		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	38	44	82
	%	46.3%	53.7%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	27	14	41
	%	65.9%	34.1%	100.0%
Gesamt	Anzahl	65	58	123
	%	52.8%	47.2%	100.0%

Tabelle 18: Kreuztabelle: **Häufigkeit von Surfactantgabe nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Ein Pneumothorax lag in insgesamt elf Fällen vor. Davon wurden vier Kinder innerhalb der Kernarbeitszeit geboren, die anderen sieben außerhalb. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines Pneumothorax innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit besteht nicht ($\chi^2 (1) = 0.5$, $p = 1$, $\phi = -0.02$, $OR = 0.86$, 95%-KI [0.24 – 3.14]) (Tabelle 19 / Abb.8).

Anzahl der Kinder mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Pneumothorax		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	75	7	82
	%	91.5%	8.5%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	37	4	41
	%	90.2%	9.8%	100.0%
Gesamt	Anzahl	112	11	123
	%	91.1%	8.9%	100.0%

Tabelle 19: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Bei insgesamt 22 Kindern wurden intrakranielle Komplikationen (Blutungen / PVL) festgestellt: neun Kinder litten unter einer intraventrikulären Hämorrhagie, bei zwölf Kindern wurde eine intrakranielle Blutung im Bereich des Plexus festgestellt, Parenchymlutungen traten sechs Mal auf und eine periventrikuläre Leukomalazie wurde bei zwei Kindern diagnostiziert. In vier Fällen entstand nach IVH und zusätzlicher Parenchymlutung ein posthämorrhagischer Hydrozephalus. Der Anteil an Kindern mit intrakraniellen Komplikationen (intrakraniellen Blutungen / PVL) war nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit signifikant höher als nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit ($\chi^2 (1) = 7.09$ $p = 0.01$, $\phi = 0.24$, OR = 6.29, 95%-KI [1.39 – 28.41]) (Tabelle 20 / Abb.8).

Häufigkeit des Auftretens von intrakraniellen Komplikationen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		intrakranielle Komplikationen		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	62	20	82
	%	75.6%	24.4%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	39	2	41
	%	95.1%	4.9%	100.0%
Gesamt	Anzahl	101	22	123
	%	82.1%	17.9%	100.0%

Tabelle 20: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens einer intrakraniellen Blutung / PVL bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Neun Kinder wurden im Rahmen von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts operiert. Drei dieser Kinder wurden innerhalb der Kernarbeitszeit geboren und sechs außerhalb. In acht Fällen lag eine fokale Darmperforation (FIP) vor und in einem Fall wurde eine kongenitale Fehlbildung festgestellt. Beim Auftreten einer FIP lag kein signifikanter Unterschied nach der Geburt innerhalb oder außerhalb

der Kernarbeitszeit vor ($\chi^2 (1) = 0.27$, $p = 0.72$, $\phi = 0.05$, $OR = 1.54$, 95%-KI [0.3 – 7.99]) (Tabelle 21 / Abb.8).

Die Kinder mit einer nekrotisierenden Enterokolitis konnten aufgrund von Tod in vier Fällen und fehlenden MDI-/PDI-Werten in zwei Fällen nicht in die Auswertung der Studie eingeschlossen werden.

Häufigkeit des Auftretens einer FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		FIP		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	76	6	82
	%	92.7%	7.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	39	2	41
	%	95.1%	4.9%	100.0%
Gesamt	Anzahl	115	8	123
	%	93.5%	6.5%	100.0%

Tabelle 21: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens einer FIP bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

In 16 Fällen wurde eine Retinopathia praematurorum diagnostiziert. Drei dieser Kinder wurden innerhalb der Kernarbeitszeit geboren, 13 außerhalb. Insgesamt wurden zehn Kinder mit einer Laser-OP behandelt. Ein signifikanter Unterschied des Auftretens einer ROP in Abhängigkeit von der Geburt innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit ist nicht zu verzeichnen ($\chi^2 (1) = 1.76$ $p = 0.19$ $\phi = 0.12$, $OR = 2.39$, 95%-KI [0.64 – 8.9]) (Tabelle 22 / Abb.8).

Häufigkeit des Auftretens einer ROP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		ROP		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	69	13	82
	%	84.1%	15.9%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	38	3	41
	%	92.7%	7.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	107	16	123
	%	87.0%	13.0%	100.0%

Tabelle 22: Kreuztabelle: **Häufigkeit des Auftretens einer ROP bei Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Odds Ratio und 95%-KI Erkrankungen / Besonderheiten bei Frühgeborenen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

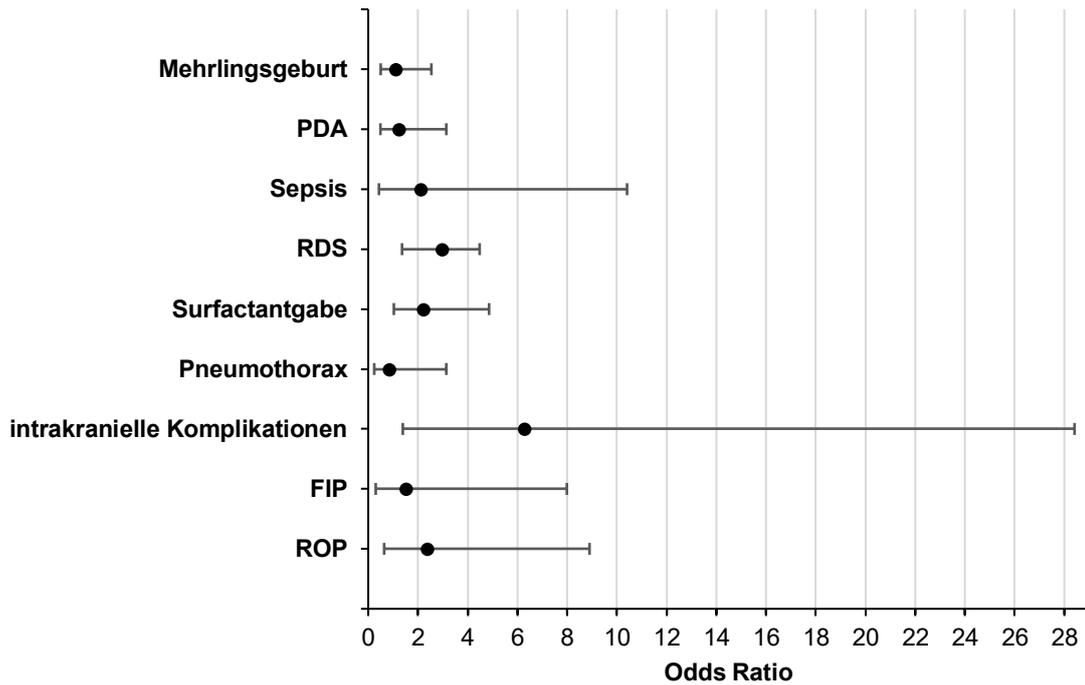


Abb. 8: Forest Plot: Odds Ratio und 95%-KI Erkrankungen / Besonderheiten bei Frühgeborenen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

3.2. Einfluss der Geburtszeit auf das entwicklungsneurologische Outcome

3.2.1 Mental Development Index

Die Werte des *Mental Development Index* nach Bayley II liegen bei den Frühgeborenen der vorliegenden Studie zwischen ≤ 50 und 134 (Abb. 9).

Häufigkeiten der MDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

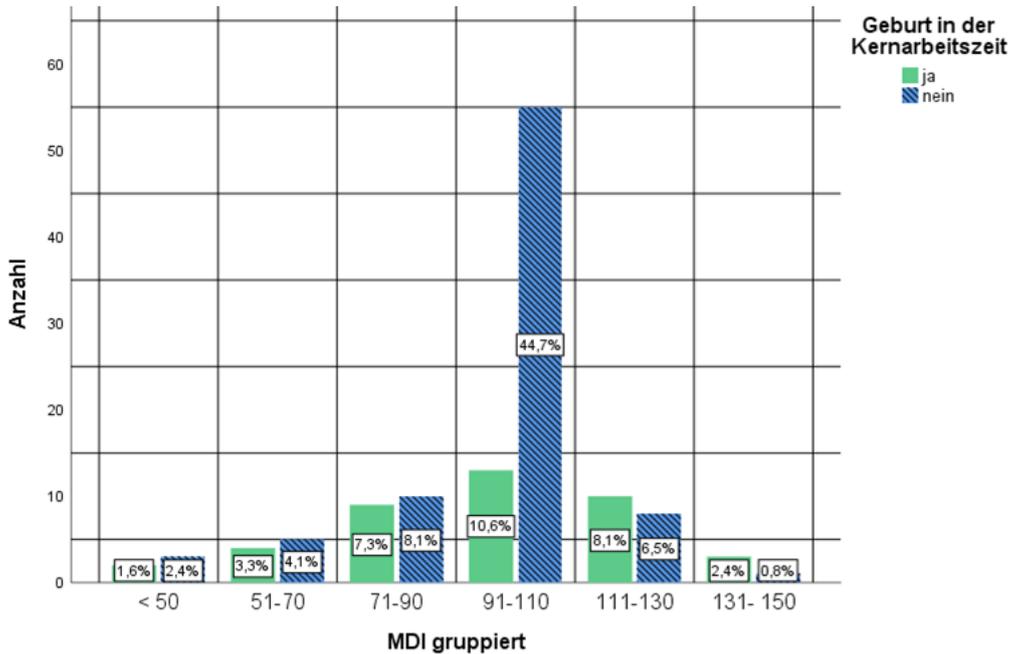


Abb.9: Säulendiagramm: Häufigkeiten der MDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Der Mittelwert liegt bei 96.9 (SD = 19.4). Der MDI-Mittelwert unterscheidet sich bei den Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden (M = 96.9, SD = 23.3), nicht signifikant von dem der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden (M = 97 SD = 17.3); ($t(62.66) = -0.03$, $p = 0.98$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-7.5 – 7.3]). Im Boxplot fällt eine große Streuung bei den Kindern auf, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden (Abb. 10). Zur weiteren Analyse wurden die Daten bezüglich des Auftretens von Werten unter- und oberhalb der Schwellenwerte untersucht. Es fällt ein signifikant höheres Auftreten von MDI-Werten < 85 und > 115 bei den Kindern auf, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, (MDI < 85 : $\chi^2(1) = 4.92$, $p = 0.03$, $\phi = -0.2$, OR = 0.37, 95%-KI [0.15 – 0.91]); (MDI > 115 : $\chi^2(1) = 5.77$, $p = 0.02$, $\phi = -0.22$, OR = 0.29, 95%-KI [0.1 – 0.83]) (Tabelle 23/24).

MDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

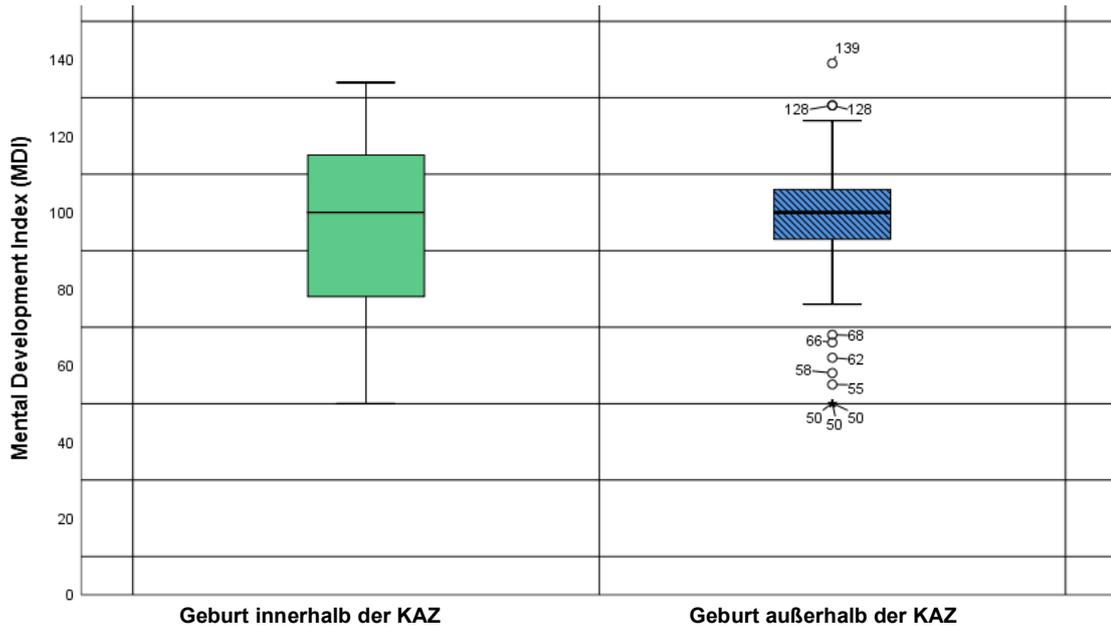


Abb. 10: Boxplot: **MDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	70	12	82
	%	85.4%	14.6%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	28	13	41
	%	68.3%	31.7%	100.0%
Gesamt	Anzahl	98	25	123
	%	79.7%	20.3%	100.0%

Tabelle 23: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	75	7	82
	%	91.5%	8.5%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	31	10	41
	%	75.6%	24.4%	100.0%
Gesamt	Anzahl	106	17	123
	%	86.2%	13.8%	100.0%

Tabelle 24: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

3.2.2 Psychomotor Development Index

Beim *Psychomotor Development Index* nach Bayley II zeigt sich eine Spannbereite ≤ 50 bis 143 (Abb. 11).

Häufigkeiten der PDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

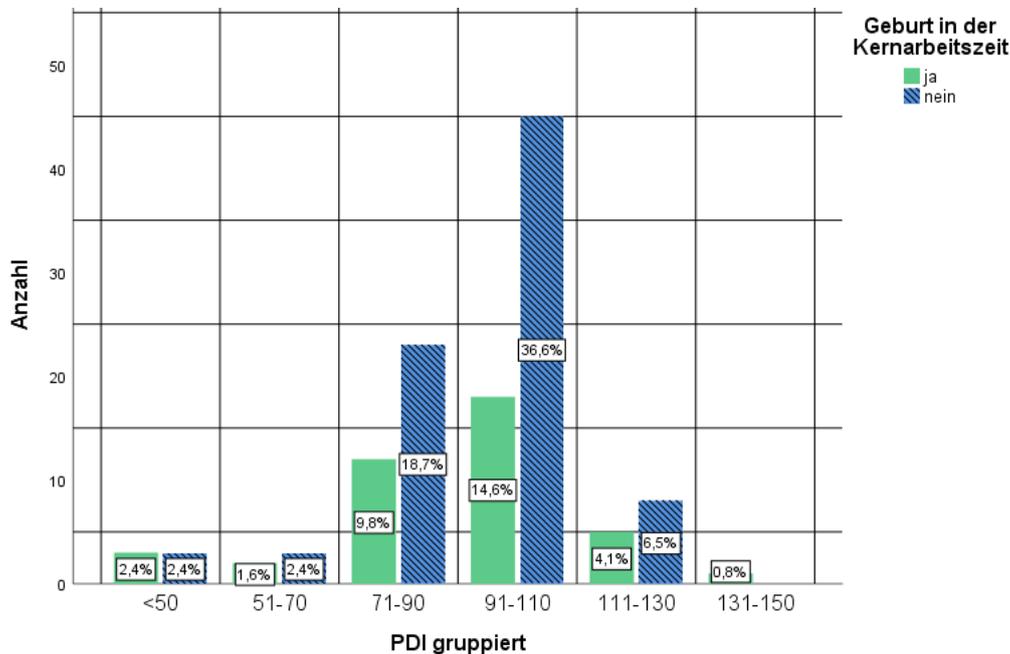


Abb.11: Säulendiagramm: **Häufigkeiten der PDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Der Mittelwert lag bei 94.1 (SD = 18.1). Der PDI-Mittelwert unterscheidet sich bei den 41 Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden (M = 93.5, SD = 20.7), nicht signifikant von dem der 82 Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, was auch der Boxplot widerspiegelt (M = 94.4, SD = 16.8); ($t(121) = -0.26$, $p = 0.8$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-7.8 - 6]) (Abb. 12).

Auch für den PDI wurde die Stichprobe bezüglich des Auftretens von Werten < 85 und > 115 untersucht. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach Geburt innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit (PDI < 85 : $\chi^2(1) = 1.04$, $p = 0.31$, $\phi = -0.09$, OR = 0.65, 95%-KI [0.28 – 1.5]); (PDI > 115 : $\chi^2(1) = 0.05$, $p = 1$, $\phi = -0.02$, OR = 0.86, 95%-KI [0.24 – 3.14]) (Tabelle 25/26 / Abb. 13).

PDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

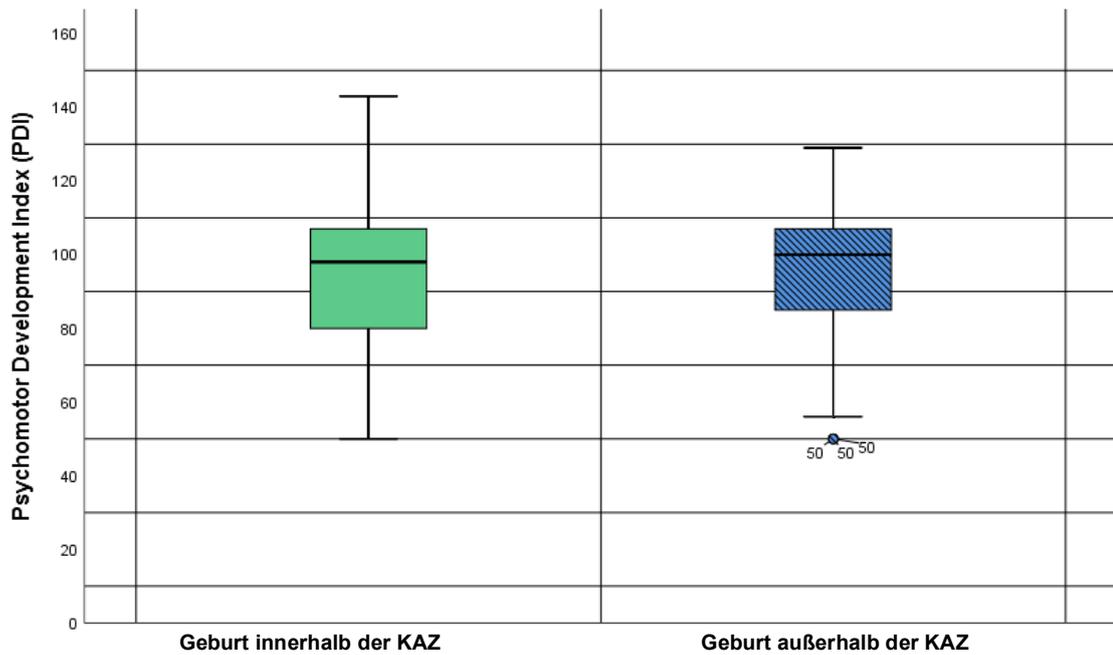


Abb. 12: Boxplot: **PDI-Werte nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	63	19	82
	%	76.8%	23.2%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	28	13	41
	%	68.3%	31.7%	100.0%
Gesamt	Anzahl	91	32	123
	%	74.0%	26.0%	100.0%

Tabelle 25: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit PDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	75	7	82
	%	91.5%	8.5%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	37	4	41
	%	90.2%	9.8%	100.0%
Gesamt	Anzahl	112	11	123
	%	91.1%	8.9%	100.0%

Tabelle 26: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit PDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Odds Ratio von MDI / PDI < 85 / > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

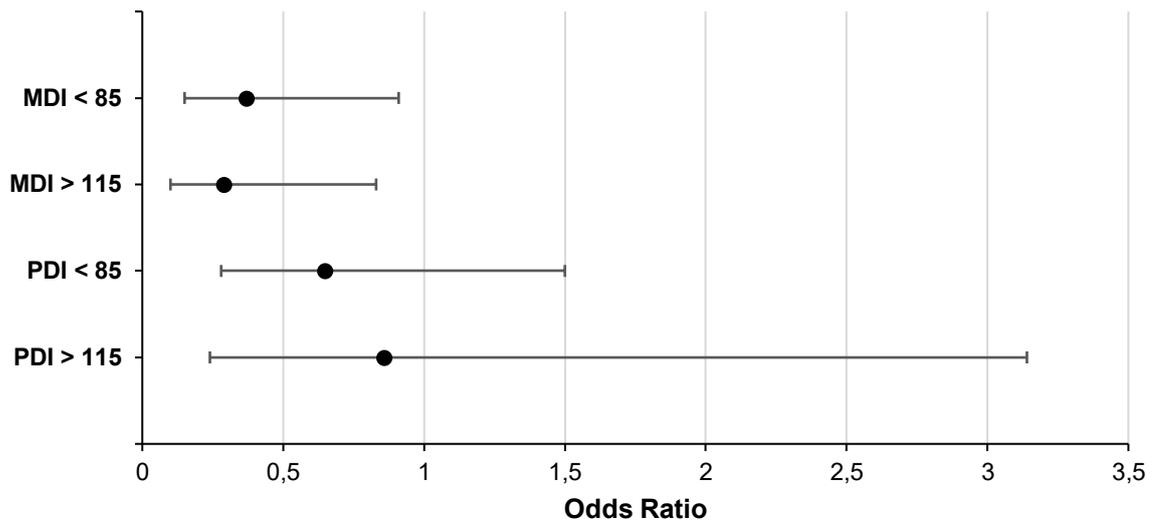


Abb. 13: Forest Plot: Odds Ratio von MDI / PDI < 85 / > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

3.2.3 Einfluss der Erkrankungen von Frühgeborenen

Sepsis

Die Mittelwerte des MDI ($M = 61$, $SD = 15.6$) und des PDI ($M = 50$, $SD = 0,00$) bei den Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an einer Sepsis erkrankten, sind wenig aussagekräftig, da es sich nur um zwei Kinder handelt. Bei den acht Kindern, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an einer Sepsis erkrankten, lag der MDI-Mittelwert bei 87.4 ($SD = 24.9$) und der PDI-Mittelwert bei 82.9 ($SD = 24$). Der Vergleich der Mittelwerte innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit von MDI und PDI der Kinder mit Sepsis durch den T-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit zum Geburtszeitpunkt (MDI $t(8) = -1.39$, $p = 0.2$, zweiseitig getestet, 95 %-KI $[-70 - 17.2]$); (PDI $t(8) = -1.855$, $p = 0.1$, zweiseitig getestet, 95 %-KI $[-73.7 - 8]$) (siehe Abb. 14+15).

Ein signifikanter Unterschied ist auch bei Analyse bezüglich der Werte < 85 und > 115 nicht festzustellen (MDI < 85: $\chi^2(1) = 3.75$, $p = 0.13$, $\phi = -0.61$, OR = 0.08, 95 %-KI $[0 - 2.73]$) (Tabelle 27 / Abb. 16); (MDI > 115: $\chi^2(1) = 0.28$, $p = 1$, $\phi = 0.17$, OR = 0.57, 95 %-KI $[0.01 - 24.08]$) (Tabelle 28 / Abb. 16); (PDI < 85: $\chi^2(1) = 1.67$, $p = 0.47$, $\phi = -0.41$, OR = 0.25, 95 %-KI $[0 - 7.45]$) (Tabelle 29 / Abb. 16). Ein PDI > 115 trat bei den Kindern mit Sepsis weder nach Geburt innerhalb noch außerhalb der Kernarbeitszeit auf.

Die Boxplots zeigen niedrigere Werte von MDI und PDI nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit, jedoch liegt wie beschrieben kein signifikanter Unterschied vor (siehe Abb. 14/15).

MDI von Kindern mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

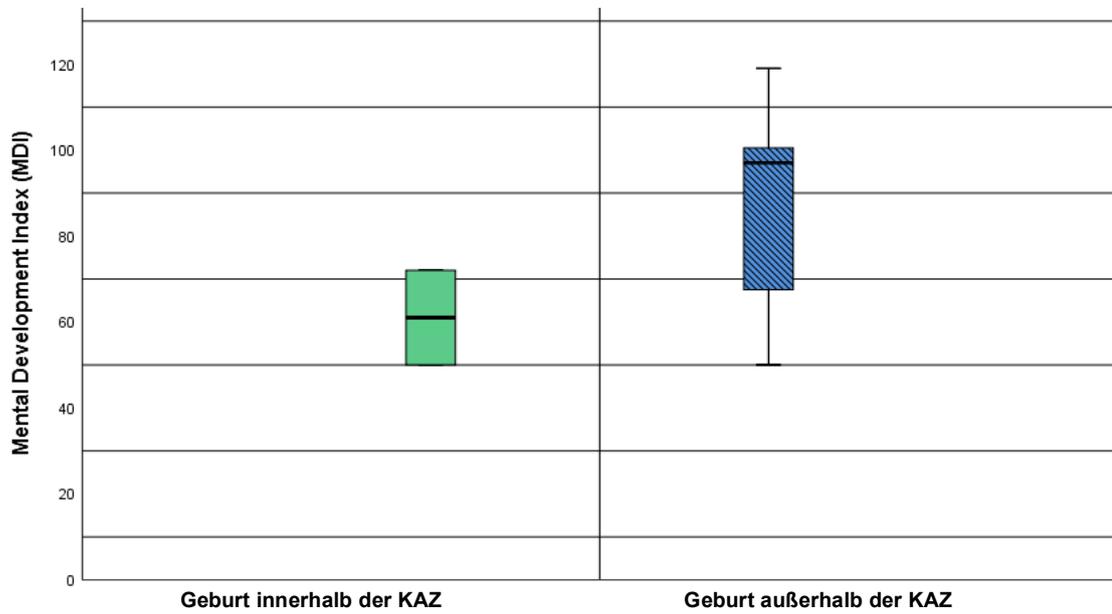


Abb.14: Boxplot: **MDI von Kindern mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

PDI von Kindern mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

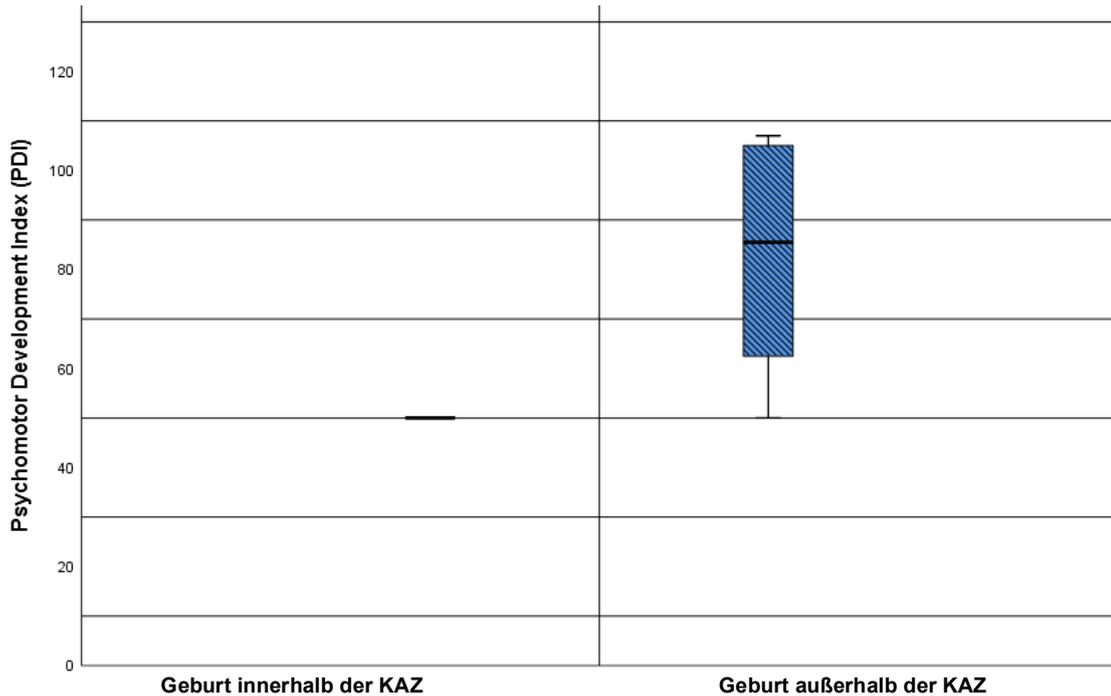


Abb.15: *Boxplot*: PDI von Kindern mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit Sepsis und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	6	2	8
	%	75.0%	25.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	0	2	2
	%	0.0%	100.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	6	4	10
	%	60.0%	40.0%	100.0%

Tabelle 27: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit Sepsis und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit Sepsis und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	7	1	8
	%	87.5%	12.5%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	2	0	2
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	9	1	10
	%	90.0%	10.0%	100.0%

Tabelle 28: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit Sepsis und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit Sepsis und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	4	4	8
	%	50.0%	50.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	0	2	2
	%	0.0%	100.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	4	6	10
	%	40.0%	60.0%	100.0%

Tabelle 29: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Sepsis und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Odds Ratio von Kindern mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

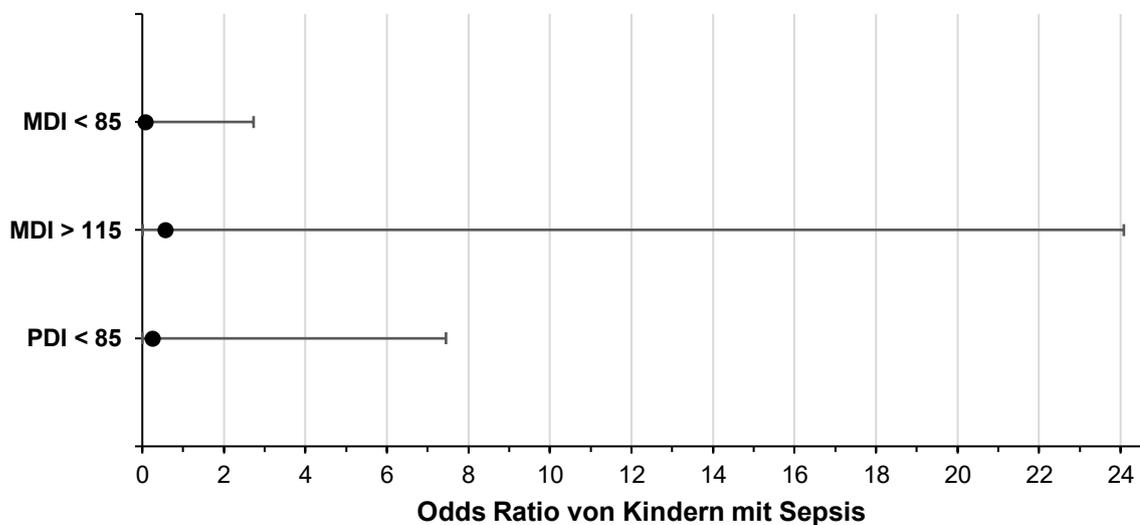


Abb. 16: *Forest Plot*: **Odds Ratio von Kindern mit Sepsis nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Respiratorisches System

Der MDI der 19 Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an einem RDS erkrankten (M = 97.1, SD = 22.1), unterscheidet sich nicht signifikant von dem MDI der 59 Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an einem RDS erkrankten (M = 98, SD = 17.1); ($t(76) = -0.19$, $p = 0.85$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-10.6 – 8.7]) (siehe Abb. 17).

Der PDI von Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an einem RDS erkrankten (M = 93.8, SD = 21.8), unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant von dem PDI der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und an einem RDS erkrankten (M = 95.3, SD = 16.7); ($t(76) = -0.3$, $p = 0.77$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-10.9 – 8.1]) (siehe Abb. 18). Es zeigt sich

eine große Streuung der MDI-Werte der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden (Abb. 17); ein signifikanter Unterschied liegt beim Auftreten von Werten < 85 und > 115 jedoch weder diesbezüglich noch bezogen auf den PDI vor (MDI < 85 : $\chi^2(1) = 1.19$, $p = 0.31$, $\phi = -0.12$, OR = 0.5, 95 %-KI [0.15 – 1.75]) (Tabelle 30/ Abb. 19); (MDI > 115 : $\chi^2(1) = 0.45$, $p = 0.68$, $\phi = -0.08$, OR = 0.6, 95 %-KI [0.14 – 2.69]) (Tabelle 31/ Abb. 19); (PDI < 85 : $\chi^2(1) = 0.01$, $p = 1$, $\phi = -0.01$, OR = 0.96, 95 %-KI [0.29 – 3.1]) (Tabelle 31/ Abb. 19); (PDI > 115 : $\chi^2(1) = 0.03$, $p = 1$, $\phi = 0.02$, OR = 1.14, 95 %-KI [0.22 – 6.04]) (Tabelle 32 / Abb. 19).

MDI von Kindern mit RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

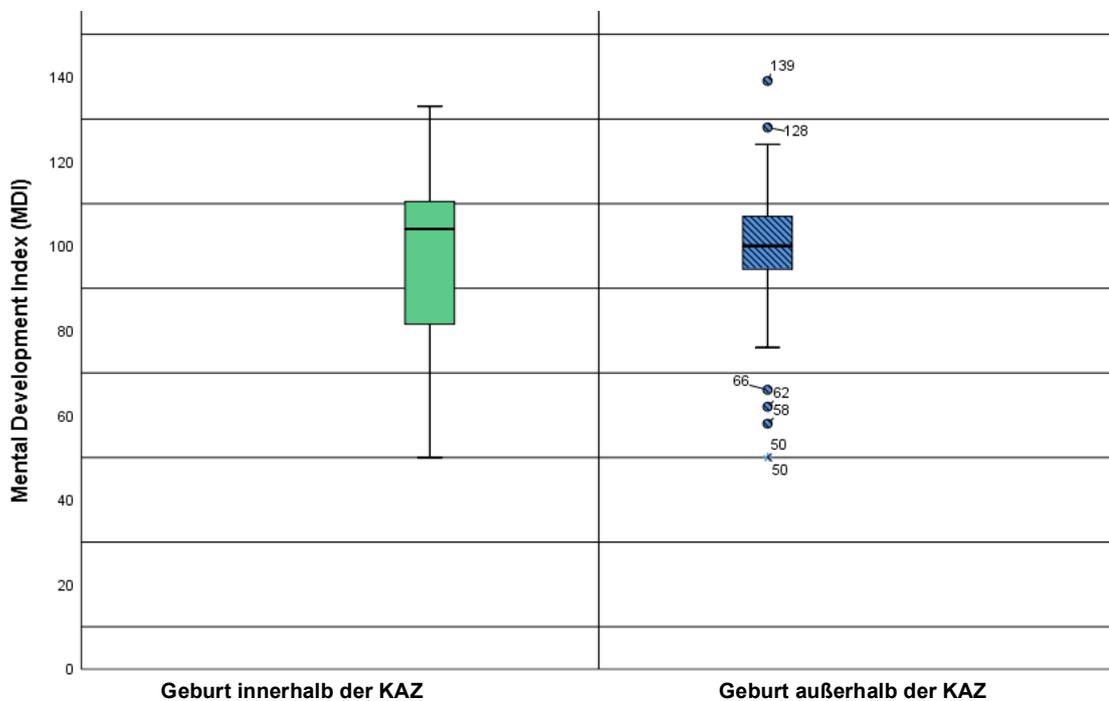


Abb.17: Boxplot: MDI von Kindern mit RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

PDI von Kindern mit RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

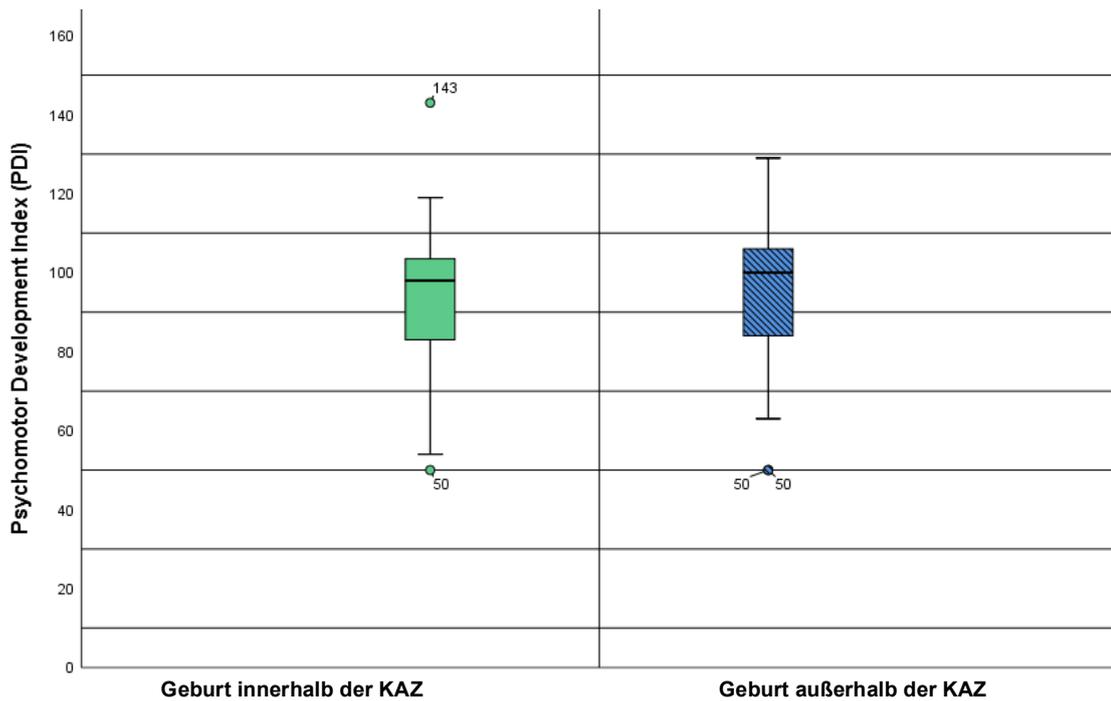


Abb.18: Boxplot: PDI von Kindern mit RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit RDS und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	50	9	59
	%	84.7%	15.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	14	5	19
	%	73.7%	26.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	64	14	78
	%	82.1%	17.9%	100.0%

Tabelle 30: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit RDS und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit RDS und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	53	6	59
	%	89.8%	10.2%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	16	3	19
	%	84.2%	15.8%	100.0%
Gesamt	Anzahl	69	9	78
	%	88.5%	11.5%	100.0%

Tabelle 31: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit RDS und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit RDS und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	44	15	59
	%	74.6%	25.4%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	14	5	19
	%	73.7%	26.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	58	20	78
	%	74.4%	25.6%	100.0%

Tabelle 32: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit RDS und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit RDS und PDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	52	7	59
	%	88.1%	11.9%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	17	2	19
	%	89.5%	10.5%	100.0%
Gesamt	Anzahl	69	9	78
	%	88.5%	11.5%	100.0%

Tabelle 33: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit RDS und PDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Odds Ratio von Kindern mit RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

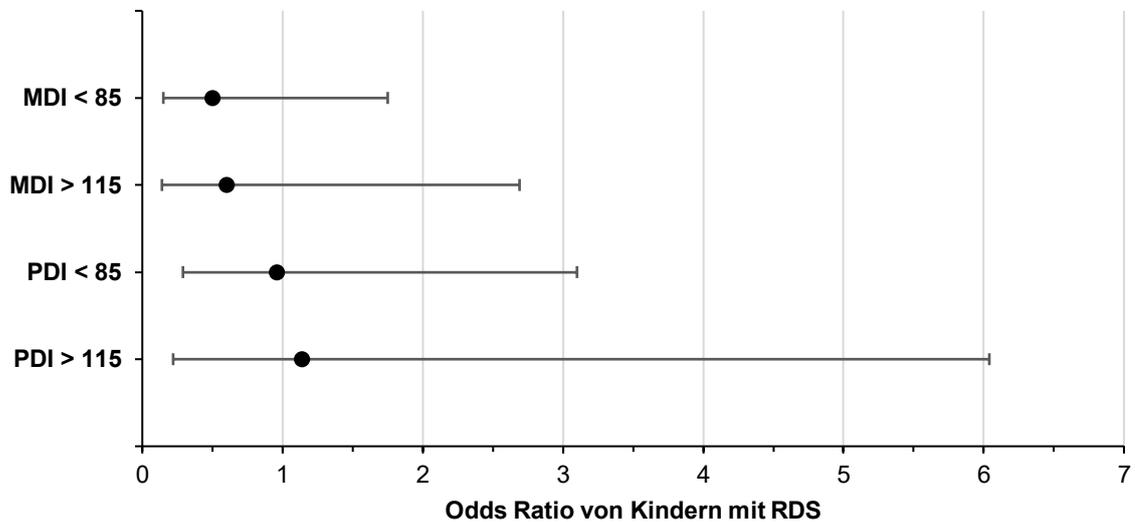


Abb. 19: Forest Plot: **Odds Ratio von Kindern mit RDS nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Der MDI der vier Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und einen Pneumothorax entwickelten (M = 90.3, SD = 13.8), unterscheidet sich nicht signifikant von dem MDI der sieben Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit

geboren wurden und einen Pneumothorax entwickelten (M = 99.1 SD = 27.4); (t (9) = -0.6, p = 0.56, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-42.5 – 24.7]).

Der PDI der Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und einen Pneumothorax entwickelten (M = 92.8, SD = 37), weist keinen signifikanten Unterschied auf zu dem PDI, der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und einen Pneumothorax entwickelten (M = 92.1, SD = 19.4); (t (9) = 0.36, p = 0.97, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-37.1 – 38.3]).

Anhand von Abb. 20 könnte ein vermehrtes Auftreten von MDI-Werten > 115 nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit vermutet werden, jedoch liegt kein signifikanter Unterschied vor (MDI > 115: χ^2 (1) = 0.63, p = 1, ϕ = 0.24, OR = 1.3, 95 %-KI [0.04 – 49.93]) (Tabelle 34 / Abb. 22). Auch in Bezug auf das Vorkommen von MDI-Werten < 85 zeigt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Studiengruppen (MDI < 85: χ^2 (1) = 0.2, p = 1, ϕ = -0.13, OR = 0.5, 95 %-KI [0.02 – 11.09]) (Tabelle 35 / Abb. 22). In Abb. 21 könnte anhand des Boxplots ein vermehrtes Auftreten von PDI-Werten < 85 und > 115 nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit vermutet werden, doch auch hier liegt kein signifikanter Unterschied vor (PDI < 85: χ^2 (1) = 0.2, p = 1, ϕ = -0.13, OR = 0.5, 95 %-KI [0.02 – 11.09]) (Tabelle 36/ Abb. 22); (PDI > 115: χ^2 (1) = 1.93, p = 0.36, ϕ = -0.42, OR = 0.21, 95 %-KI [0 – 8.28]) (Tabelle 37/ Abb. 22).

MDI von Kindern mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

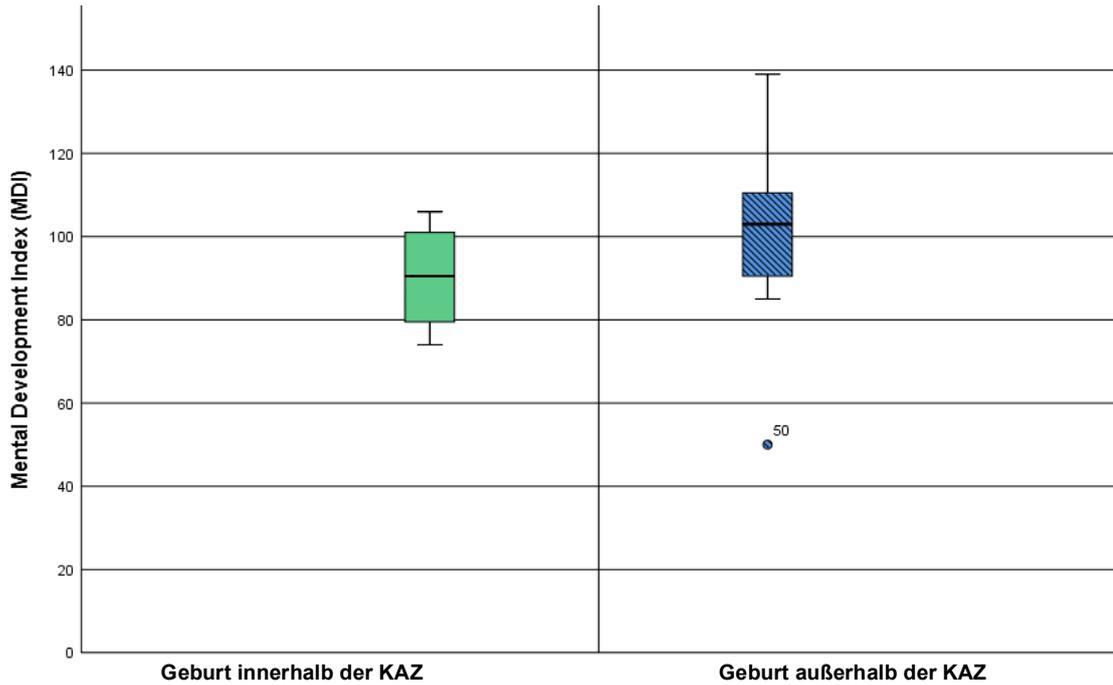


Abb. 20: Boxplot: MDI von Kindern mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

PDI von Kindern mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

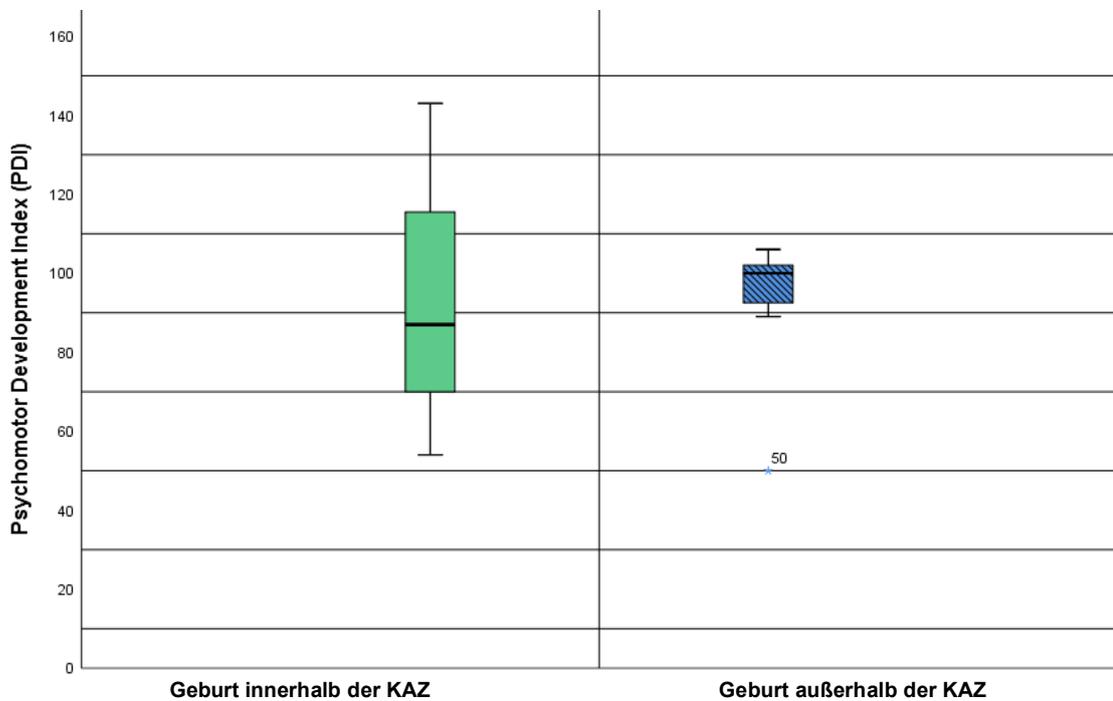


Abb. 21: Boxplot: PDI von Kindern mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	6	1	7
	%	85.7%	14.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	3	1	4
	%	75.0%	25.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	9	2	11
	%	81.8%	18.2%	100.0%

Tabelle 34: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	6	1	7
	%	85.7%	14.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	4	0	4
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	10	1	11
	%	90.9%	9.1%	100.0%

Tabelle 35: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	6	1	7
	%	85.7%	14.3%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	3	1	4
	%	75.0%	25.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	9	2	11
	%	81.8%	18.2%	100.0%

Tabelle 36: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und PDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	7	0	7
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	3	1	4
	%	75.0%	25.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	10	1	11
	%	90.9%	9.1%	100.0%

Tabelle 37: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit Pneumothorax und PDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Odds Ratio von Kindern mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

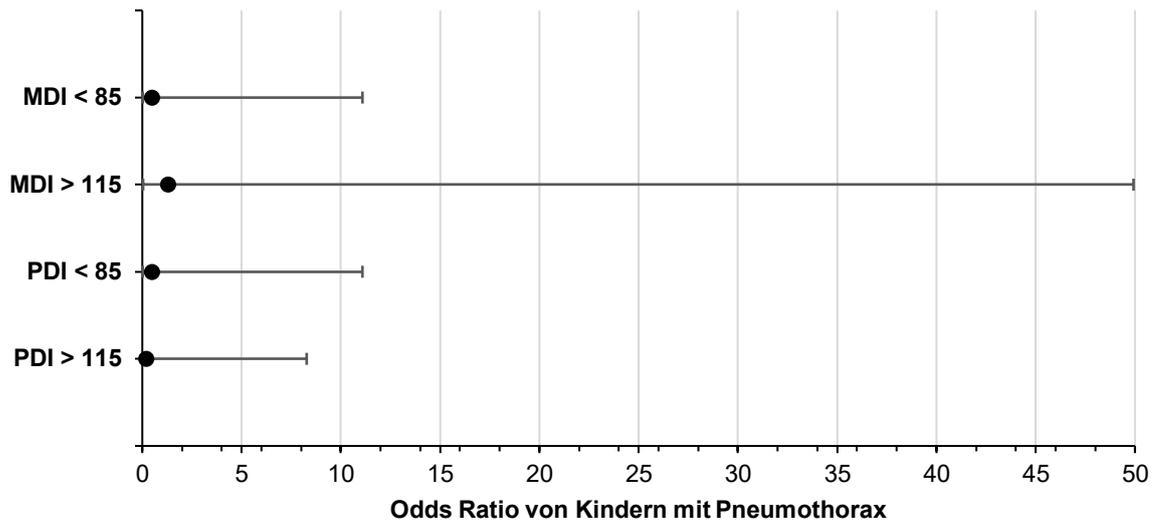


Abb. 22: Forest Plot: Odds Ratio von Kindern mit Pneumothorax nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Intrakranielle Komplikationen

Der MDI von zwei Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und intrakranielle Blutungen oder eine PVL zeigten (M = 99.5, SD = 38.9), unterscheidet sich nicht signifikant von dem MDI der 20 Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und intrakranielle Blutungen oder eine PVL zeigten (M = 94.6, SD = 18.2); ($t(20) = 0.34$, $p = 0.74$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-25.7 – 35.5]) (siehe Abb. 23).

Der PDI von Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und intrakranielle Blutungen oder eine PVL zeigten (M = 80, SD = 42.4), unterscheidet sich nicht signifikant von dem PDI der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeiten geboren wurden und intrakranielle Blutungen oder eine PVL zeigten (M = 88.3, SD = 18.3); ($t(20) = -0.56$, $p = 0.59$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-39.5 – 22.9]) (siehe Abb. 24).

In Bezug auf das Auftreten von Werten < 85 und > 115 fiel kein signifikanter Unterschied auf (MDI < 85: $\chi^2(1) = 0.93$, $p = 0.41$, $\phi = -0.21$, OR = 0.25, 95 %-KI [0.01 – 4.92]) (Tabelle 38/ Abb. 25); (MDI > 115: $\chi^2(1) = 4.46$, $p = 0.18$, $\phi = -0.45$, OR = 0.05, 95 %-KI [0 – 1.62]) (Tabelle 39 / Abb. 25); (PDI < 85: $\chi^2(1) = 0.18$, $p = 1$, $\phi = -0.09$, OR = 0.54, 95 %-KI [0.03 – 9.99]) (Tabelle 40 /

Abb. 25). PDI-Werte > 115 traten bei Kindern mit intrakraniellen Blutungen/PVL weder nach Geburt innerhalb noch außerhalb der Kernarbeitszeit auf.

MDI von Kindern mit intrakraniellen Komplikationen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

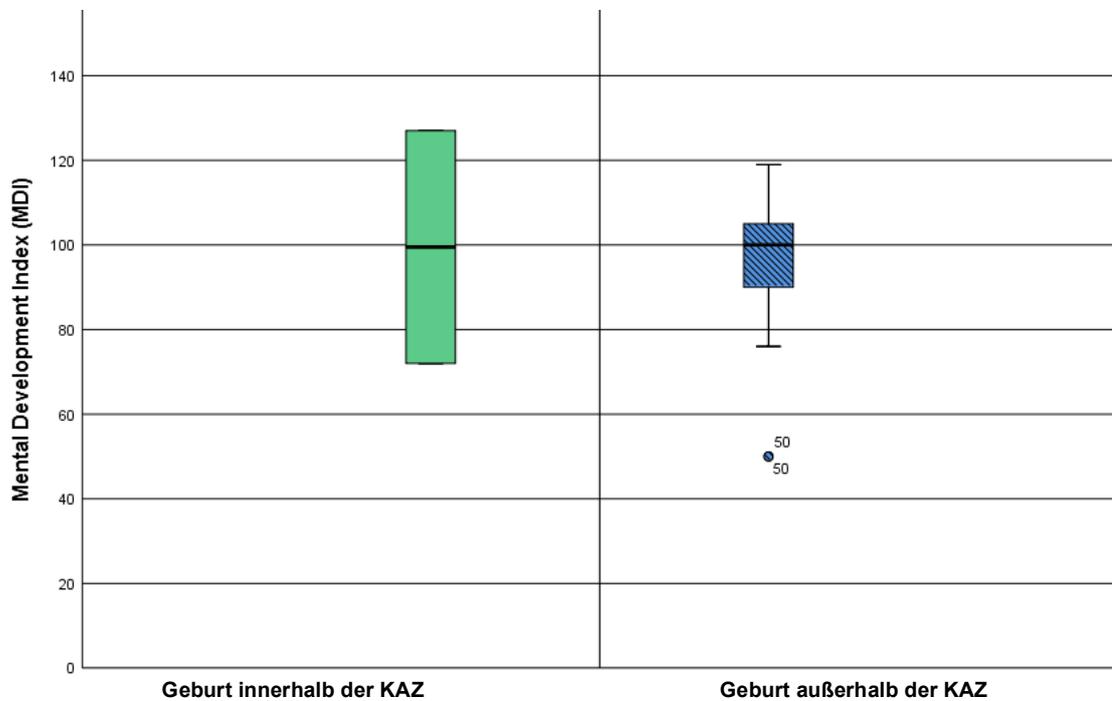


Abb. 23: Boxplot: **MDI von Kindern mit intrakraniellen Blutungen/PVL nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

PDI von Kindern mit intrakraniellen Komplikationen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

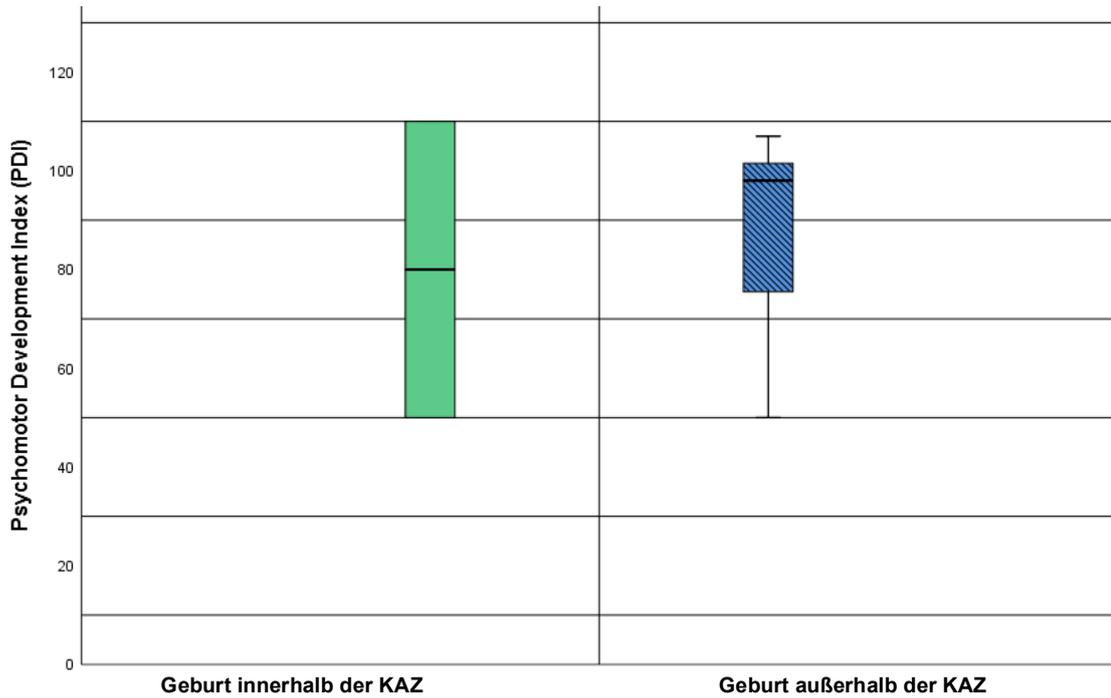


Abb.24: Boxplot: PDI von Kindern mit intrakraniellen Blutungen/PVL nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit intrakraniellen Komplikationen und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	16	4	20
	%	80.0%	20.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	1	1	2
	%	50.0%	50.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	17	5	22
	%	77.3%	22.7%	100.0%

Tabelle 38: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit intrakraniellen Komplikationen und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit intrakraniellen Komplikationen und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	19	1	20
	%	95.0%	5.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	1	1	2
	%	50.0%	50.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	20	2	22
	%	90.9%	9.1%	100.0%

Tabelle 39: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit intrakraniellen Komplikationen und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit intrakraniellen Komplikationen und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	13	7	20
	%	65.0%	35.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	1	1	2
	%	50.0%	50.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	14	8	22
	%	63.6%	36.4%	100.0%

Tabelle 40: Kreuztabelle: **Anzahl der Kinder mit intrakraniellen Komplikationen und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Odds Ratio von Kindern mit intrakraniellen Komplikationen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

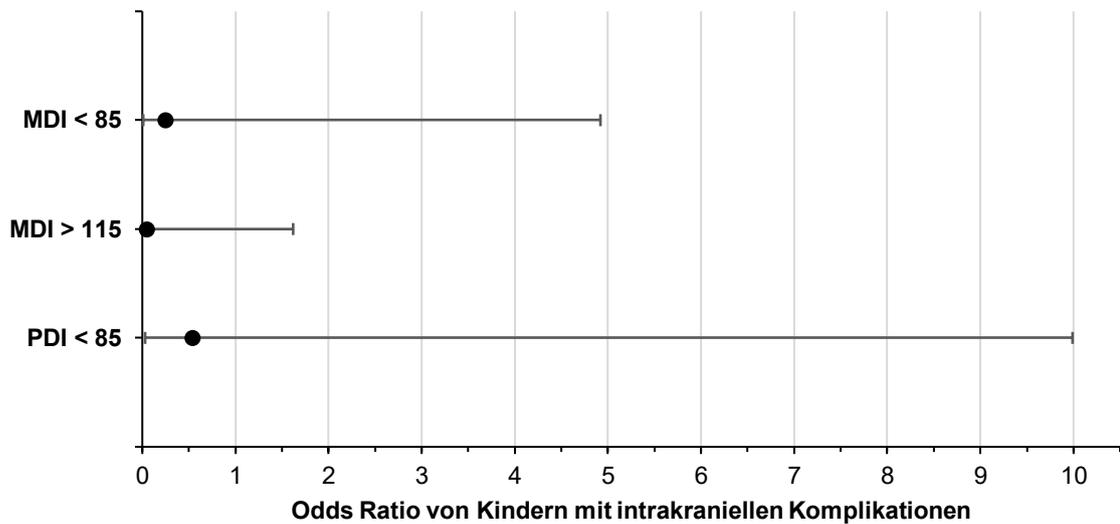


Abb. 25: Forest Plot: **Odds Ratio von Kindern mit intrakraniellen Komplikationen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Der MDI der zwei Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine FIP entwickelten (M = 102, SD = 19.8), unterscheidet sich nicht signifikant von dem MDI, der sechs Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine FIP entwickelten (M = 72.8 SD = 16.5); (t (6) = 2.09, p = 0.08, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-4.9 – 63.3]).

Der PDI der Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine FIP entwickelten (M = 93.5, SD = 19.1) unterscheidet sich nicht signifikant von dem PDI der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine

FIP entwickelten ($M = 74.7$, $SD = 17.6$); ($t(6) = 1.29$, $p = 0.24$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-16.9 – 54.5]).

Auch in Bezug auf das Auftreten von Werten < 85 und > 115 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (MDI < 85 : $\chi^2(1) = 2.67$, $p = 0.43$, $\phi = 0.58$, OR = 8, 95 %-KI [0.23 – 273.91]) (Tabelle 41 / Abb. 28); (MDI > 115 : $\chi^2(1) = 3.43$, $p = 0.25$, $\phi = -0.66$, OR = 0.17, 95 %-KI [0 – 4.55]) (Tabelle 42 / Abb. 28); (PDI < 85 : $\chi^2(1) = 0.18$, $p = 1$, $\phi = 0.15$, OR = 2, 95 %-KI [0.08 – 51.59]) (Tabelle 43 / Abb. 28). PDI-Werte > 115 traten bei Kindern mit FIP nicht auf.

Zwar zeigen die Boxplots graphisch, dass die MDI- und PDI-Werte der Kinder mit FIP, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, tendenziell höher sind, als die der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, jedoch liegt wie beschrieben keine statistische Signifikanz vor (siehe Abb. 26/27).

MDI von Kindern mit FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

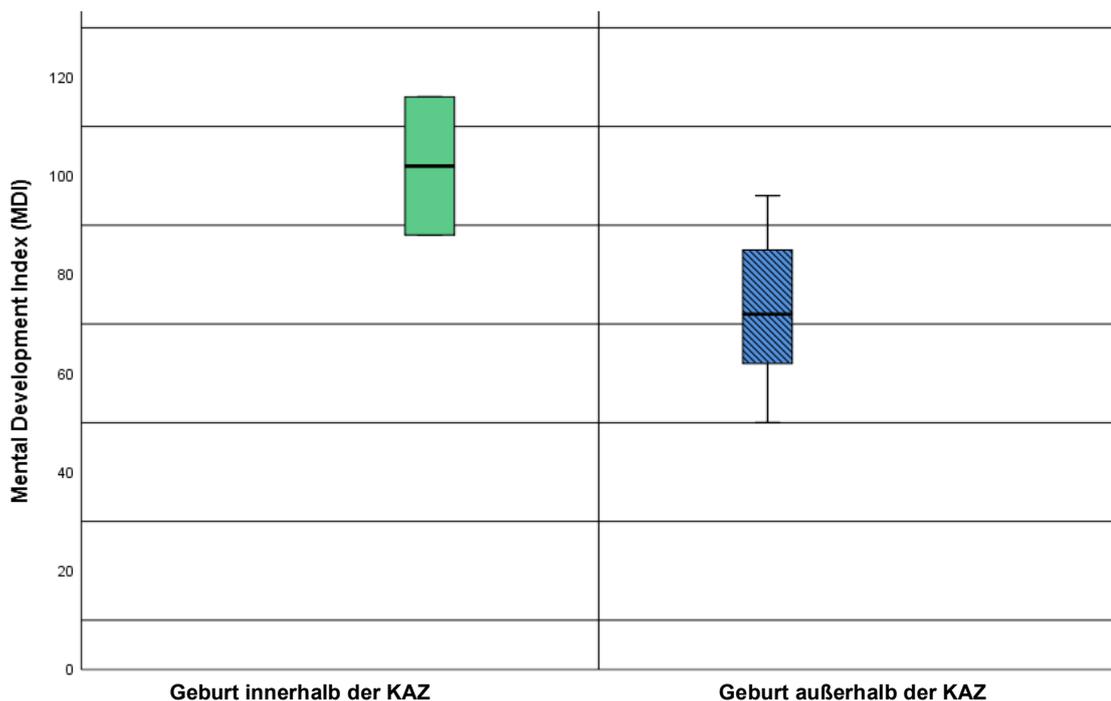


Abb. 26: Boxplot: **MDI von Kindern mit FIP nach Geburten innerhalb und außerhalb der KAZ**

PDI von Kindern mit FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

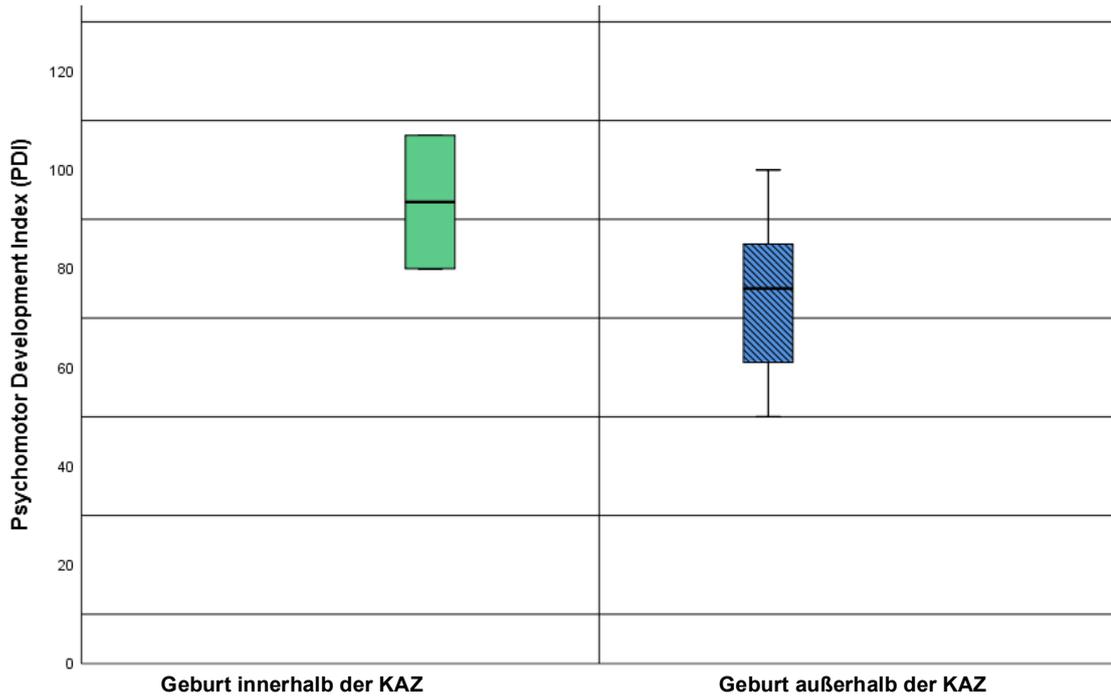


Abb. 27: Boxplot: PDI von Kindern mit FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit FIP und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	2	4	6
	%	33.3%	66.7%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	2	0	2
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	4	4	8
	%	50.0%	50.0%	100.0%

Tabelle 41: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit FIP und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit FIP und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI > 115		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	6	0	6
	%	100.0%	0.0%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	1	1	2
	%	50.0%	50.0%	100.0%
Gesamt	Anzahl	7	1	8
	%	87.5%	12.5%	100.0%

Tabelle 42: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit FIP und MDI > 115 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit FIP und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	2	4	6
	%	33.3%	66.7%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	1	1	2
	%	50.0%	50.0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	3	5	8
	%	37.5%	62.5%	100.0%

Tabelle 43: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit FIP und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Odds Ratio von Kindern mit FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

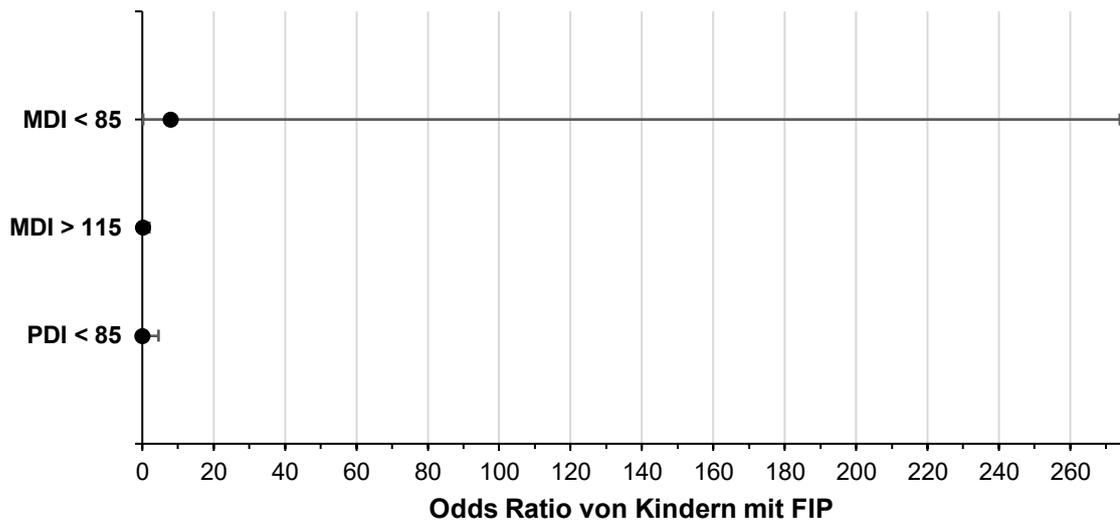


Abb. 28: Forest Plot: Odds Ratio von Kindern mit FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Retinopathia praematurorum

Der MDI der drei Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine ROP entwickelten ($M = 92$, $SD = 27.9$), unterscheidet sich nicht signifikant von dem MDI der 13 Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine ROP entwickelten ($M = 86.4$, $SD = 18.3$); ($t(14) = 0.44$, $p = 0.67$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-21.8 – 33.1]) (siehe Abb. 29).

Der PDI der Kinder, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine ROP entwickelten ($M = 87$, $SD = 11.3$), unterscheidet sich nicht signifikant von dem PDI der Kinder, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden und eine ROP entwickelten ($M = 84$, $SD = 18.1$); ($t(14) = 0.271$, $p = 0.79$, zweiseitig getestet, 95 %-KI [-20.7 – 26.7]) (siehe Abb. 30).

Auch in Bezug auf das Auftreten von Werten < 85 und > 115 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (MDI < 85 : $\chi^2(1) = 0.01$, $p = 1$, $\phi = -0.02$, OR = 0.89, 95 %-KI [0.06 – 12.89]) (Tabelle 44 / Abb. 31); (PDI < 85 : $\chi^2(1) = 0.41$, $p = 1$, $\phi = -0.16$, OR = 0.43, 95 %-KI [0.03 – 5.99]) (Tabelle 45 / Abb. 31). MDI- und PDI-Werte > 115 traten bei Kindern mit ROP nicht auf.

MDI von Kindern mit ROP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

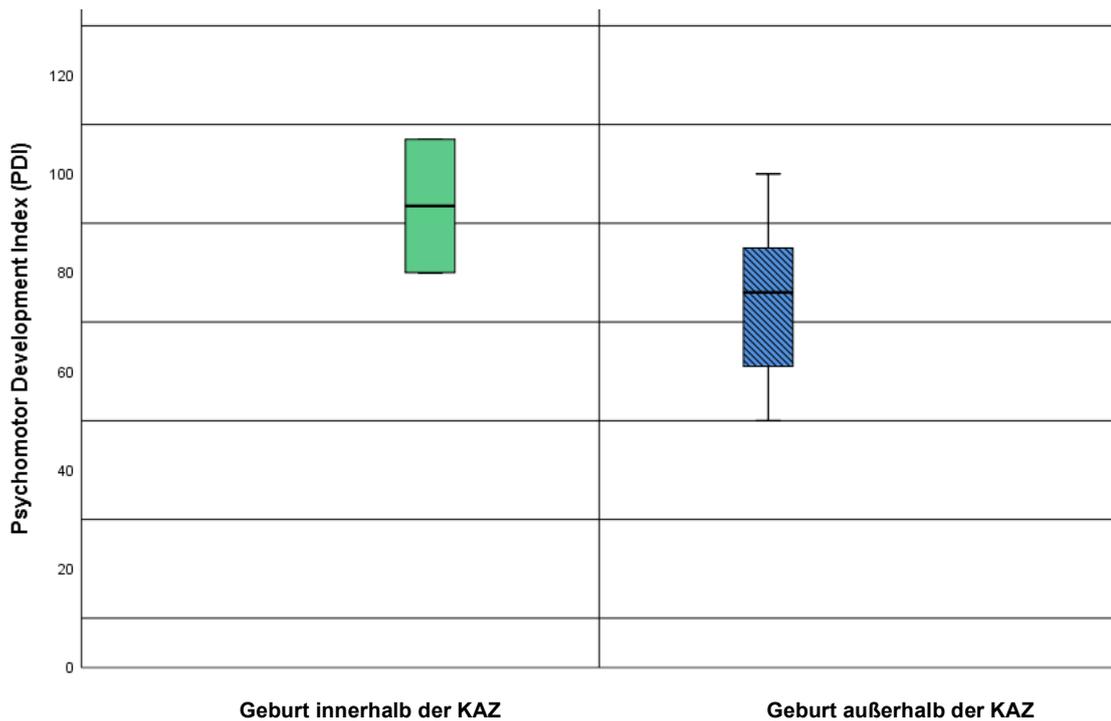


Abb.29: Boxplot: **MDI von Kindern mit ROP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

PDI von Kindern mit ROP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

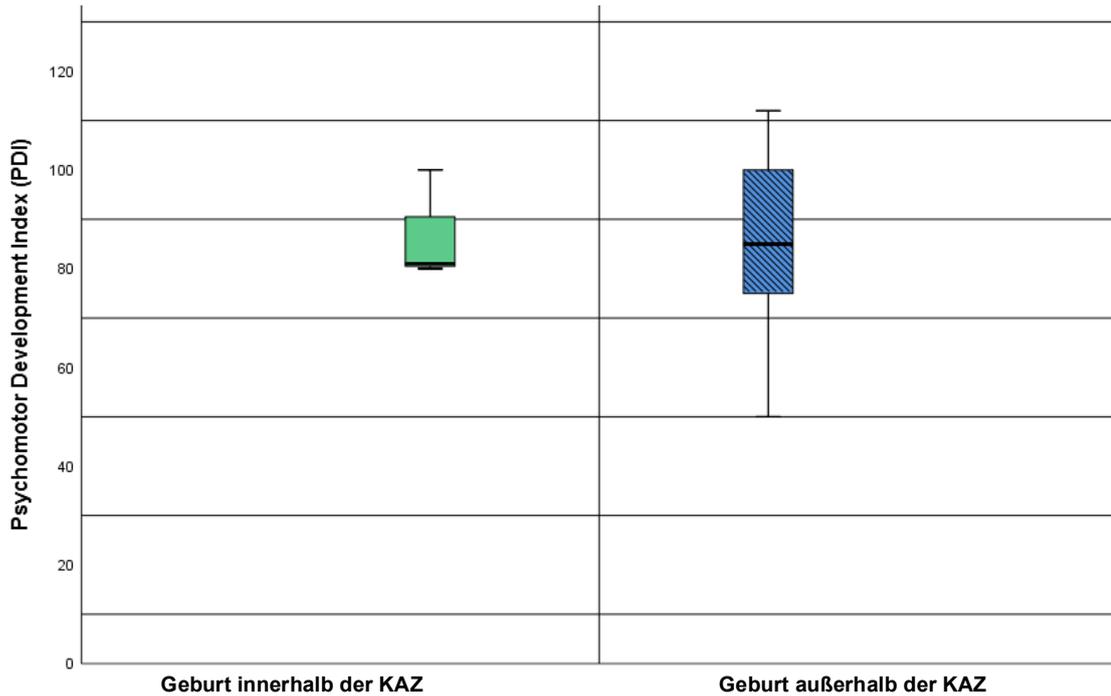


Abb.30: Boxplot: PDI von Kindern mit FIP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit ROP und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		MDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	9	4	13
	%	69.2%	30.8%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	2	1	3
	%	66.7%	33.3%	100.0%
Gesamt	Anzahl	11	5	16
	%	68.8%	31.3%	100.0%

Tabelle 44: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit ROP und MDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Anzahl der Kinder mit ROP und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		PDI < 85		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	7	6	13
	%	53.8%	46.2%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	1	2	3
	%	33.3%	66.7%	100.0%
Gesamt	Anzahl	8	8	16
	%	50.0%	50.0%	100.0%

Tabelle 45: Kreuztabelle: Anzahl der Kinder mit ROP und PDI < 85 nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

Odds Ratio von Kindern mit ROP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

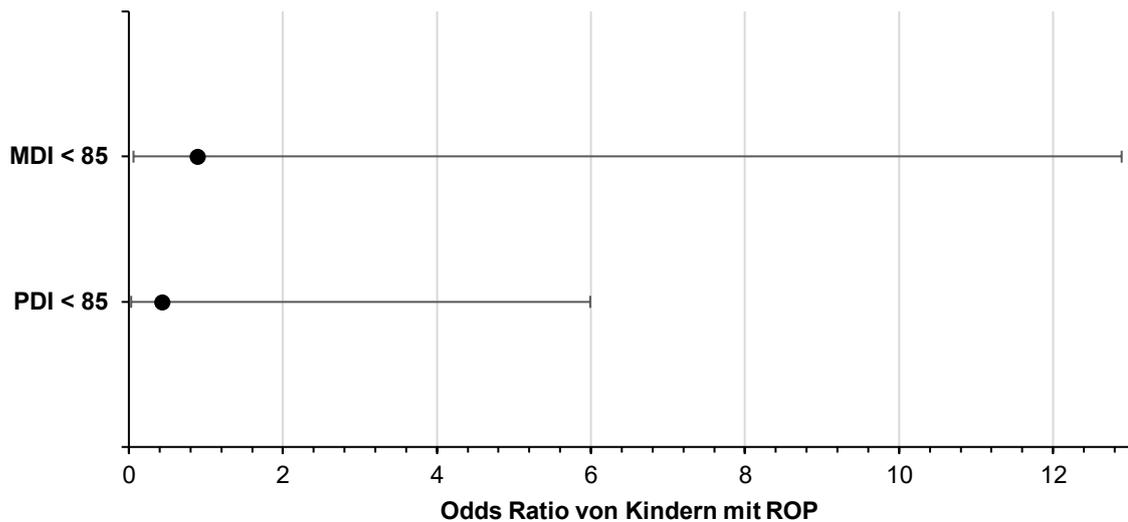


Abb. 31: Forest Plot: Odds Ratio von Kindern mit ROP nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

3.3 Exkurs Mortalität

Zur Feststellung der Mortalitätsrate wurden die verstorbenen Kinder der Stichprobe hinzugefügt, sodass für diesen Untersuchungsaspekt eine Population von 171 Fällen vorlag. Das Verhältnis der innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit geborenen Kinder veränderte sich dadurch nicht (siehe Abb. 32).

Geburten innerhalb und außerhalb der KAZ

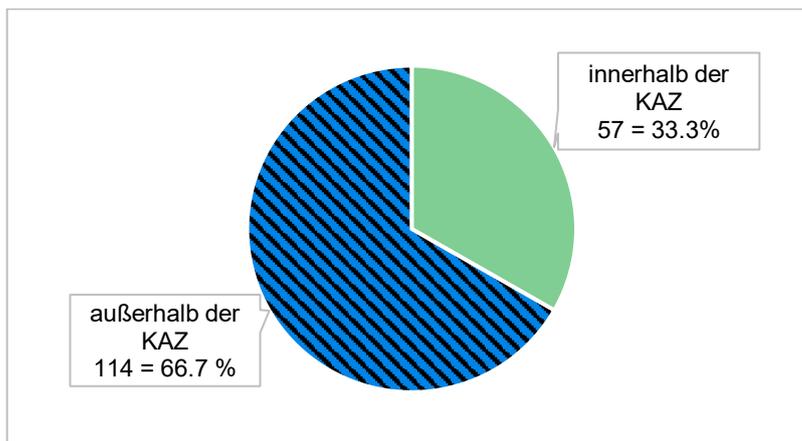


Abb.32: Kreisdiagramm: Häufigkeit von **Geburten innerhalb und außerhalb der KAZ** der in die Studie eingeschlossenen Fälle und der verstorbenen Kinder

Insgesamt verstarben 48 Kinder (28%). Davon verstarben 16 Kinder (33.3 %) nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit und 32 Kinder (66.7%) nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit (siehe Abb. 33).

Todesfälle nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

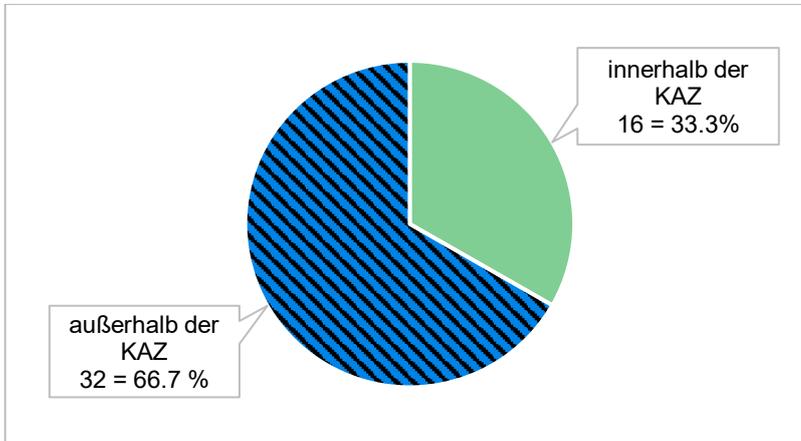


Abb.33: Kreisdiagramm: Häufigkeit von **Todesfällen nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Beim Auftreten von Todesfällen nach Geburt innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit ist somit kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($\chi^2 (1) = 0, p = 1, \phi = 0, OR = 1, 95\% \text{-KI} [0.49 - 2.03]$) (Tabelle 46).

Anzahl der Todesfälle nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ

		Tod		Gesamt
		nein	ja	
Geburt außerhalb der KAZ	Anzahl	82	32	114
	%	71.9%	28.1%	100.0%
Geburt innerhalb der KAZ	Anzahl	41	16	57
	%	71.9%	28.1%	100.0%
Gesamt	Anzahl	123	48	171
	%	71.9%	28.1%	100.0%

Tabelle 46: Kreuztabelle: **Anzahl der Todesfälle nach Geburt innerhalb und außerhalb der KAZ**

Unter den 57 Kindern, die innerhalb der Kernarbeitszeit zur Welt kamen, liegt die Mortalitätsrate bei 28.1%, ebenso wie unter den 114 Kindern, die außerhalb der Kernarbeitszeit zur Welt kamen.

Bei differenzierter Betrachtung der Todesfälle muss der Abstand zwischen Geburt und Tod bedacht werden. Dabei verstarben 20 Kinder innerhalb der ersten 24h; davon sieben nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit und 13 nach

Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit. Entsprechend beträgt die Mortalitätsrate in den ersten 24h nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit 12.2% und nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit 11.4%.

Innerhalb von vier Wochen verstarben 41 Kinder; davon 15 nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit und 26 nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit. Entsprechend ist innerhalb der ersten vier Lebenswochen eine Mortalitätsrate von 26.3% nach Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit und von 22.8% nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit zu verzeichnen.

Weiterhin verstarben sieben Kinder erst im Verlauf nach vier Wochen innerhalb des ersten halben Lebensjahrs.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Vergleichbarkeit der Gruppen

Zur Minimierung von Störfaktoren wurden im ersten Schritt der statistischen Auswertung die Merkmale der beiden Studiengruppen - Geburt innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit - verglichen.

Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht

Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht sind für das Auftreten von Komplikationen und für das *Outcome* untergewichtiger Frühgeborener von großer Relevanz. Diese Merkmale können in einer Studie über Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert werden, dies führt jedoch zu einer Verkleinerung der Population. Somit kann über die Gesamtgröße der Studienpopulation das gleichmäßige und vergleichbare Vorkommen von z.B. besonders geringem Geburtsgewicht gesteuert werden. In der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit gab es zwischen den beiden Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied bezogen auf Geburtsgewicht oder Schwangerschaftswoche beim Zeitpunkt der Geburt. Auch bezüglich der Geschlechterverteilung lag kein Unterschied vor.

Besonderheiten und Komplikationen während der Schwangerschaft und bei Geburt

Zwei Drittel aller Frühgeburten gehen mit vorzeitigen Wehen mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung einher (32). In der vorliegenden Studie war das Auftreten vorzeitiger Wehen außerhalb der Kernarbeitszeit signifikant häufiger zu verzeichnen als innerhalb der Kernarbeitszeit. Studien haben gezeigt, dass Wehen grundsätzlich vermehrt nachts auftreten, sodass der signifikante Unterschied, der sich in der vorliegenden Analyse zeigt, darauf zurückgeführt werden kann (85, 86).

Das gehäufte Vorkommen von Komplikationen der Plazenta (vorzeitige Plazentalösung, Placenta praevia, Plazentainsuffizienz und retroplazentares Hämatom) bei Geburten innerhalb der Kernarbeitszeit zeigt mit einem niedrigen Phi-Koeffizienten einen sehr schwachen Effekt bei einer niedrigen Fallzahl. Hierbei ist anzumerken, dass Komplikationen der Plazenta sowohl zu Maßnahmen mit einem ärztlich kontrollierten Geburtszeitpunkt führen können, als auch zu einem nicht ärztlicherseits beeinflussten Geburtszeitpunkt. Unter Monitoring können Patientinnen mit Plazenta praevia überwacht und der Zeitpunkt der Geburt teilweise durch Ärzt:innen bestimmt werden (Sectio caesarea, Beendigung der Tokolyse, Einleitung) (87). Demgegenüber ist eine vorzeitige Plazentalösung ein akutes Ereignis mit darauffolgender Notwendigkeit der sofortigen Entbindung und nicht ärztlich beeinflussbar. Die festgestellte Häufigkeit von Frühgeburten innerhalb der Kernarbeitszeit aufgrund von Komplikationen der Plazenta könnten darauf hindeuten, dass in der vorliegenden Studie die Komplikationen überwiegen, die Maßnahmen mit einem iatrogen kontrollierten Geburtstermin nach sich ziehen. Um dies genauer untersuchen zu können, wäre eine größere Stichprobe mit Differenzierung der Komplikation sowie mit Erhebung der dann ergriffenen Maßnahmen notwendig (Sectio caesarea, Einleitung, abwartendes Verhalten mit Monitoring usw.).

Die signifikante Häufung von Oligo-/Anhydramnion bei Geburt innerhalb der Kernarbeitszeit könnte dadurch hervorgerufen werden, dass die Fruchtwassermenge ein Faktor ist, der zu einer iatrogen induzierten und somit geplanten Geburt führen kann. Mit einem niedrigen Phi-Koeffizienten zeigt sich jedoch auch hier ein schwacher Effekt; insgesamt ist die Fallzahl mit sieben (fünf

geboren innerhalb der KAZ, zwei geboren außerhalb der KAZ) zu klein, um eine Aussage ableiten zu können.

Bei vorzeitigem Blasensprung werden über die Hälfte aller Patientinnen binnen einer Woche entbunden (32). Mit dem vorzeitigen Blasensprung einhergehend ist ein hohes Risiko für Infektionen, weshalb bei zunächst abwartendem Verhalten bei unauffälligen Doppler- und CTG-Befunden und negativen Entzündungswerten eine antibiotische Prophylaxe indiziert ist (32). Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für einen Nabelschnurvorfal, insbesondere bei Beckenend- oder Querlage (32). Die engmaschige Überwachung von Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung ist notwendig, um die ggf. zügige oder sofortige Entbindung bei Nabelschnurvorfal, vorzeitiger Plazentalösung, auffälligen CTG- oder Doppler-Untersuchungen oder Hinweisen auf eine Infektion einzuleiten (32). Auf wenn diese akuten Ereignisse eine rasche Entbindung notwendig machen, wäre eine Häufung von Entbindungen nach vorzeitigem Blasensprung innerhalb der Kernarbeitszeit erwartbar, da bei stabilen Patientinnen Routine-Laborkontrollen und Doppleruntersuchungen hauptsächlich während der Kernarbeitszeit stattfinden. In den vorliegenden Daten gab es jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Das Auftreten von pathologischen Doppler- / CTG-Befunden beeinflusst maßgeblich die Indikationsstellung zur Entbindung. Akute Befundverschlechterungen können unabhängig von der Tageszeit zu einer sofortigen Entbindung führen. Grenzwertige Befunde lassen je nach zusätzlichen Erkrankungen / Risiken eine geplante Geburt oder auch abwartendes Verhalten mit Monitoring zu. Die CTG-Überwachung findet je nach Indikationsstellung tageszeitunabhängig statt. Doppler-Untersuchungen finden im Stationsalltag hauptsächlich während der Kernarbeitszeit statt, um bei pathologischen Befunden eine Entbindung tagsüber möglich zu machen. Bei engmaschig indizierten Kontrollen finden auch Doppler-Untersuchungen tageszeitunabhängig statt. Die Häufung von pathologischen Doppler- oder CTG-Befunden, die zu einer Entbindung zu einer bestimmten Tageszeit ist aus der Studie nicht ersichtlich. Die Infektion beim Amnioninfektionssyndrom kann ascendierend, transplazentar, hämatogen oder iatrogen (bei invasiver Diagnostik) auftreten. In der vorliegenden Studie ist kein Unterschied beim Auftreten des Amnioninfektionssyndrom bei Geburt innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit zu verzeichnen, was sich

am ehesten mit der multifaktoriellen Genese erklären lässt. Der Begriff des Amnioninfektionssyndroms gilt heute als veraltet und wurde 2019 durch Triple I (Inflammation, Infektion oder beides) ersetzt, um mütterliches Fieber von einer Inflammation abzugrenzen (32). Triple I kann mit vorzeitigen Wehen vergesellschaftet sein, die oft nachts auftreten und eine Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit bedingen können (85, 86). Häufig ist eine Infektion mit einer Wehendysfunktion assoziiert und birgt ein erhöhtes Risiko für eine Sectio caesarea (32). Darüber hinaus spielen bei der Indikationsstellung zur Entbindung weitere Faktoren wie die Schwere der Infektion (Laborwerte, klinischer Zustand der Mutter, Erregernachweis), CTG-Befund (ggf. fetale Tachykardie), vorzeitiger Blasensprung oder Wehen eine Rolle (32). Insgesamt sind bei der Entscheidungsfindung mehrere Aspekte zu berücksichtigen, was sowohl einen Geburtszeitpunkt innerhalb als auch außerhalb der Kernarbeitszeit nach sich ziehen kann.

Die CRP-Erhöhung bei der Mutter als ergänzender Entbindungsgrund trat ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen der vorliegenden Studie auf, gleichwohl eine Häufung innerhalb der Kernarbeitszeit denkbar gewesen wäre, da Routineblutentnahmen in der Regel morgens stattfinden. Dieses Ergebnis liegt darin begründet, dass die CRP-Erhöhung kein alleiniger Entbindungsgrund ist. Sowohl bei Spontangeburt als auch bei Geburten per Sectio caesarea kann es zu einem CRP-Anstieg kommen, der auch unabhängig von Infektionen auftritt (88). So wird das CRP immer in Kombination mit Doppler- und CTG-Befunden sowie mit anderen Befunden, z.B. in Bezug auf mögliche Infektionsrisiken und die Wehentätigkeit, beurteilt oder z.T. erst aufgrund von auffälligen Vorbefunden bestimmt. Die Beurteilung erfolgt tageszeitunabhängig und wird immer wieder reevaluiert, sodass kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CRP-Erhöhung und dem Geburtszeitpunkt anzunehmen und in dieser Studie nicht zu verzeichnen ist.

Die Ausprägung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen ist sehr vielfältig. So kann die unkomplizierte Schwangerschaftshypertonie unter regelmäßigen Kontrollen und medikamentöser Behandlung ambulant therapiert werden und steht nicht direkt mit dem Geburtszeitpunkt in Zusammenhang. Verschlechterungen, die zu einer Organbeteiligung im Rahmen einer Präeklampsie bis hin zu einer fulminanten Eklampsie führen können, machen

eine stationäre Therapie und ggf. eine sofortige Entbindung notwendig (32). Außerdem werden Schwangerschaftswoche und der klinische Zustand von Mutter und Kind sowie deren Risiken bei der Indikationsstellung zur Entbindung berücksichtigt. Da tageszeitunabhängig diese Faktoren immer wieder reevaluiert werden, war kein Unterschied im Auftreten von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen in den beiden Studiengruppen zu erwarten, was sich bestätigt hat.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen antenataler Steroidtherapie und Geburtszeitpunkt ist in einer retrospektiven Studie schwer zu erfassen, da die Therapie erst dann eingesetzt wird, wenn bereits - durch andere Faktoren bedingt - eine Frühgeburt droht. Der Zeitpunkt der Therapie ist für ihren Erfolg relevant, da die Wirkung der Steroide erst nach mindestens 24 h und maximal sieben Tage nach der ersten Applikation erfolgreich ist und die neonatale Morbidität und Mortalität senkt (32, 89, 90). In einer neuen Studie wurde eine mögliche Wirksamkeit auch schon vor 24 h beschrieben (91). Bei Frühgeburten zwischen 34 SSW und 36 + 5 SSW wird die Steroidtherapie aufgrund fehlender Daten zur psycho-motorischen Entwicklung in der AWMF-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ nicht empfohlen (32). Die Auswertung der vorliegenden Studie ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen durchgeführter Steroidtherapie und dem Geburtszeitpunkt. Eine Studie aus den USA hat ebenfalls keinen Unterschied in der Verabreichung von Steroiden bei Geburten tagsüber und nachts festgestellt, jedoch wurden hier nur Geburten mit vorzeitigem Blasensprung untersucht (92).

Kinder, die mit ihrem Körpergewicht und ihrer Körperlänge unterhalb der 10. Perzentile liegen, werden als *Small for Date* oder als *Small of Gestational Age* bezeichnet. Ein Unterschied im Auftreten zwischen den beiden Gruppen lag nicht vor. Ursachen und Risikofaktoren der Unterentwicklung der Kinder sind u.a. hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, weibliches Geschlecht, Kinder in der Vorgeschichte der Mutter, die *Small for Date* waren, Rauchen und Plazentablutungen (93, 94). Da das Wachstum der Kinder ein Prozess über die gesamte Schwangerschaft ist und nicht ein Ereignis, das mit einem konkreten Zeitpunkt verknüpft werden kann, wurde diesbezüglich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen erwartet, was sich in der Analyse bestätigte.

Besonderheiten und Erkrankungen von Frühgeborenen

Signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen liegen im Auftreten von RDS, der Surfactantgabe und intrakraniellen Blutungen / PVL vor. Hier ist der Anteil bei den untergewichtigen Frühgeborenen, die außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, höher.

Das RDS wird durch unterschiedliche Aspekte beeinflusst. Als ein wichtiger Faktor ist die Durchführung der antenatalen Steroidtherapie mit dem Ziel der Lungenreife zu nennen (35, 36). Als weiterer geburtshilflicher Faktor spielt die Länge der Tokolyse eine Rolle, wobei die negativen Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität bei einer Dauer über einer Woche überwiegen (95). Postnatal hat die Surfactanttherapie einen maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung bzw. Ausprägung eines RDS. Neben der fachlich richtigen Applikation spielt auch der Zeitpunkt der Gabe eine Rolle, wobei hier zwischen prophylaktischer und therapeutischer Gabe unterschieden wird (96-98). Außerdem führt z.B. eine hohe Flüssigkeitszufuhr bei Frühgeborenen < 1500 g im ersten Lebensmonat zu einem schlechteren pulmonalen *Outcome* (99). Festzuhalten ist, dass der zum Teil auch ärztlich beeinflusste Entwicklung und Ausprägung eines RDS vielfältige Entstehungsursachen zu Grunde liegen können. Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen kann somit nicht ausschließlich auf den Geburtszeitpunkt zurückgeführt werden. Ob der Geburtszeitpunkt einen Einfluss hat, müsste in einer detaillierteren Studie zu dieser Fragestellung untersucht werden. Bezüglich der Surfactanttherapie gibt es in der AWMF-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ Empfehlungen für die Indikationsstellung, nach denen sich Ärzt:innen richten können (98). Die Häufung der Surfactantgabe bei Kindern nach einer Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit ist durch das in dieser Gruppe ebenfalls vermehrte Auftreten des RDS zu erklären.

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Kalifornien 2002-2009 konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien bei einer Frühgeburt zwischen Mitternacht und 07:00 Uhr besteht (75). Auch in der vorliegenden Studie wurde eine Häufung des Auftretens intrakranieller Komplikationen bei Kindern nach Frühgeburt außerhalb der Kernarbeitszeit festgestellt. Eine konkrete Ursache für das vermehrte

Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien nachts ist jedoch bisher nicht beschrieben.

In der vorliegenden Studie gab es zwischen den beiden Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von PDA, Sepsis, Pneumothorax, FIP und ROP.

Als Ursache für einen PDA, der bei Kinder < 1200 g mit 80% sehr häufig vorkommt, werden im Wesentlichen die unreife Muskulatur sowie hohe Prostaglandinkonzentrationen mit vasodilatatorischem Effekt genannt (36, 100). Risikofaktoren sind neben der Frühgeburtlichkeit Hypoxie, perinatale Asphyxie, Hypokalziämie, erhöhte Flüssigkeitszufuhr und Theophyllin- und Furosemidtherapie, sodass auch das ärztliche Handeln einen Einfluss hat (100). In der vorliegenden Studie wurde kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines PDA und der Geburt innerhalb oder außerhalb der Kernarbeitszeit gefunden, was auf die multiplen Einflussfaktoren zurückzuführen ist.

Der Sepsis liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde. Neben der Frühgeburtlichkeit aufgrund des unreifen Immunsystems selbst sind als Risikofaktoren der vorzeitige Blasensprung, Triple I, eine Keimbesiedelung der Mutter (B-Streptokokken, pathogene E.coli), die Dauer der parenteralen Ernährung und zentrale Katheter sowie endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung zu nennen (36, 101). Auch mangelhafte Hygiene stellt eine mögliche Infektionsquelle dar, wie z. B. die unzureichende Händehygiene des Personals oder die Kontamination von Inkubatoren (36). Die Diagnosestellung erfolgt postnatal anhand von klinischem Untersuchungsbefund, Laborwerten und Erregernachweisen unter Einbezug der geburtshilflichen Risikofaktoren (36, 102). Bei der Zusammenschau der Bedingungsfaktoren erscheint ein direkter Zusammenhang zwischen Geburtszeit und dem Auftreten einer Sepsis unwahrscheinlich, was sich in den Daten dieser Studie ebenso darstellte.

Ein Pneumothorax kann im Rahmen pulmonaler Erkrankungen auftreten, wie z.B. dem RDS, Lungenhypoplasie, transitorische Tachypnoe, Aspirationspneumonie oder auch nach fehlerhafter maschineller Beatmung oder unsachgemäßer Reanimation (36). So wäre mit Blick auf iatrogene Ursachen eine Häufung nach Geburten außerhalb der Kernarbeitszeit denkbar, da Fehler

bei der Beatmung im Rahmen der Erstversorgung bei geringerer Personalbesetzung nachts oder bei nicht ausgeruhtem Personal nachts wahrscheinlicher wären (76-80, 103). Auch könnte das in den vorliegenden Daten vermehrte Auftreten von RDS nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit auf ein gehäuftes Auftreten von Pneumothoraces bei diesen Kindern schließen lassen. Es lässt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Pneumothorax und dem Geburtszeitpunkt nachweisen.

Ursachen für die fokale intestinale Perforation sind, neben der Frühgeburtlichkeit einhergehend mit einer Unreife des Darms, therapieassoziierte Risiken, wie die frühe Therapie mit Steroiden oder Indomethacin sowie Infektionen mit pathogenen Erregern wie *Candida* und *Staphylococcus epidermidis* (104). Es werden Signalwege über den *insulin-like growth factor*, *epidermal growth factor* und die NO-Synthase als gemeinsamer Nenner der Risikofaktoren vermutet (104). Ebenso wie bei der Sepsis sind die genannten Risikofaktoren einer FIP unabhängig vom Geburtszeitpunkt zu sehen, sodass der fehlende Unterschied zwischen den beiden Gruppen folgerichtig ist. Wie bereits erwähnt Die fokale intestinale Perforation ist die wichtigste Differentialdiagnose der nekrotisierenden Enterokolitis, einer Erkrankung, die hauptsächlich bei Frühgeborenen auftritt (36). Die eindeutige Differenzierung kann teilweise erst intraoperativ vorgenommen werden. Die wichtigsten Risikofaktoren einer NEC sind eine verminderte Darmdurchblutung, die Unreife des Darms einhergehend mit einer verminderten intestinalen Barriere, bakterielle Überwucherung des Darms und die orale Ernährung (36). Wie bereits erwähnt wurden keine Kinder mit NEC in die Studie eingeschlossen werden (Vgl. Kapitel 3.1.2).

Die durch Wachstumsfaktoren stimulierte pathologische Gefäßneubildung bei einer Retinopathia praematurorum entsteht durch eine retinale Minderperfusion oder ein erhöhtes retinales Sauerstoffangebot (z.B. durch Hypotension, Apnoen, schwankende Sauerstoffsättigung, PDA, beatmungsbedingte Hyper- /Hypokapnie) (36, 105). Die Entstehung einer ROP ist ein Prozess, kein punktuell Ereignis. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ROP und dem Geburtszeitpunkt war in den Daten der vorliegenden Studie nicht nachweisbar, wie zu erwarten war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beiden Studiengruppen bezüglich der meisten Faktoren miteinander vergleichbar sind und keine gravierenden Unterschiede aufweisen. Signifikante Unterschiede gab es beim Auftreten von Komplikationen der Plazenta und Oligo-/Anhydramnion, jedoch mit sehr geringer Fallzahl und geringer Effektstärke. Das vermehrte Auftreten von Wehen und intrakraniellen Blutungen außerhalb der Kernarbeitszeit ist ein bekanntes Phänomen und lässt sich anhand von publizierten Studien nachvollziehen (75, 85, 86). Warum das RDS und daran geknüpft die Surfactantgabe außerhalb der Kernarbeitszeit vermehrt auftreten, kann auf Basis der aktuellen Studienlage nicht abschließend erklärt werden.

Insgesamt ist Zurückhaltung bei der Beurteilung der Ergebnisse geboten, da die Fallzahlen der erkrankten Kinder bzw. Mütter zu gering sind.

4.1.2 Entwicklungsneurologisches *Outcome*

In der vorliegenden Studie zeigte sich im Mittel kein Unterschied beim entwicklungsneurologischen *Outcome* der untergewichtigen Frühgeborenen nach Geburt innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit. In der Analyse der Streuung der Einzelergebnisse wurde das signifikant vermehrte Auftreten von besonders schlechten (< 85) und besonders guten (> 115) MDI-Werten mit geringer Effektstärke bei den innerhalb der Kernarbeitszeit geborenen Kindern deutlich. Für diesen Unterschied in der kognitiven Entwicklung gibt es auf Basis der vorliegenden Daten keinen inhaltlichen Erklärungsansatz, sodass keine konkreten Handlungsempfehlungen oder Rückschlüsse möglich sind. Möglicherweise liegt hier ein zufälliger signifikanter Unterschied vor.

Die Daten über die motorische Entwicklung weisen auch bei Betrachtung der Einzelergebnisse keinen Unterschied auf zwischen den Kindern, die innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden.

Durch die Subgruppenanalysen sollen die häufigsten Erkrankungen von Frühgeborenen als Störfaktoren ausgeschlossen werden. Weder der Vergleich der Mittelwerte von MDI und PDI noch die Analyse bezüglich des Auftretens von Werten < 85 und > 115 sind signifikant, obwohl die Boxplots zum Teil eine Abweichung der Werte zeigen, z.B. bei Vorliegen einer Sepsis (siehe Abb. 14/15) oder beim Auftreten einer FIP (Abb. 27/26). Die fehlende Signifikanz trotz der Unterschiede in den Boxplots ist auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen.

Beispielsweise haben die zwei Kinder mit Sepsis, die innerhalb der Kernarbeitszeit geboren wurden, einen PDI von 50, sodass kein Abstand zwischen dem oberen und unteren Quartil im Boxplot entsteht (siehe Abb. 15). Zusätzlich sind die Konfidenzintervalle insbesondere in Abb. 16, 22 und 28 sehr groß, was ebenfalls den Rückschluss auf eine zu kleine Stichprobe zulässt.

Sowohl bezogen auf den MDI als auch den PDI lässt sich zusammenfassen, dass die Fallzahl innerhalb der Subgruppen deutlich zu klein ist, um eine signifikante Aussage treffen zu können.

Die Datenbasis der vorliegenden retrospektiven Studie enthält keine Angaben zum sozioökonomischen Status der Eltern und zu Therapiemaßnahmen, die zwischen der Geburt und der Ermittlung des MDI und des PDI mit dem Bayley-II umgesetzt wurden. Da beide Aspekte somit nicht in die Studie einfließen konnten, aber bedeutender Einfluss auf das entwicklungsneurologische *Outcome* untergewichtiger Frühgeborener gegeben ist, sind sie als relevante Störfaktoren der Datenanalyse zu identifizieren (106-113).

Die vorliegenden Ergebnisse geben insgesamt keinen Hinweis darauf, dass die variierenden strukturellen Bedingungen am Universitätsklinikum Düsseldorf innerhalb und außerhalb der Kernarbeitszeit zu einem unterschiedlichen *Outcome* der Frühgeborenen in ihrer neurologischen Entwicklung führen, so dass vermutet werden kann, dass in der Studienpopulation eine unterschiedslose medizinische Versorgung gewährleistet war. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ist aufgrund der fehlenden Signifikanz, der nicht auszuschließenden Störfaktoren, der nur eingeschränkt vorliegenden Gütekriterien (Vgl. Kapitel 4.2.2) und der geringen Stichprobengröße nicht möglich, sodass umfänglichere und differenzierte Untersuchungen zur konkreten Beantwortung der Fragestellung notwendig sind.

In der Literatur gibt es bisher wenige Untersuchungen, die sich dieser oder einer ähnlichen Fragestellung widmen. Eine 2019 veröffentlichte Studie konnte bei Einlingsschwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung keinen Zusammenhang zwischen Geburtszeit und der Langzeitentwicklung von Frühgeborenen feststellen (92). Insgesamt lässt die aktuelle Datenlage keine allgemeine Aussage im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der Geburtszeit und dem entwicklungsneurologischen *Outcome* zu.

4.1.3 Mortalität

Die in der Literatur beschriebene erhöhte nächtliche Mortalität spiegelt sich in der Population der vorliegenden Studie nicht wider (71-74); es zeichnet sich sogar eine tendenziell geringere Mortalität nach Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit ab. Die für diese Studie gewählten Uhrzeiten außerhalb der Kernarbeitszeit stimmen nicht vollständig mit den Zeiten anderer Studien überein, liegen jedoch insgesamt in dem untersuchten Zeitraum. So zeigten Studien in den USA eine erhöhte Mortalität zwischen 19:00 und 6:00 Uhr, in der Schweiz zwischen 16:00 und 02:00 Uhr, in Schweden zwischen 21:00 und 9:00 Uhr sowie über 24 h betrachtet mit je einem Höhepunkt zwischen 17:00 und 1:00 Uhr und gegen 9:00 Uhr (72-74). Möglicherweise hebt sich die gute medizinische Versorgung der Kinder in einem großen Perinatalzentrum, wie es das Universitätsklinikum Düsseldorf ist, von der an den Kliniken anderer Studien positiv ab. Unter Umständen bedingt aber auch die geringe Stichprobengröße, dass sich die übereinstimmenden Ergebnisse anderer Studien hier nicht bestätigt haben.

4.2 Methode und Studiendesign

4.2.1 Retrospektive Studie

Retrospektive Studien können Hinweise auf Zusammenhänge verdeutlichen und somit eine Hypothese bestätigen oder widerlegen. Als orientierende Untersuchung, ob eine größer angelegte, ggf. auch prospektive Studie notwendig ist, bieten retrospektive Studien eine ethisch unbedenkliche und häufig kostensparende Möglichkeit, Daten zu analysieren. Retrospektive Studien können keine kausale Korrelation beweisen, was einer der größten Nachteile dieser Studienvariante ist. Es gibt immer die Möglichkeit, dass der Zusammenhang durch unbekannte Störfaktoren hervorgerufen wird oder dass es sich um einen zufälligen Zusammenhang handelt (114).

In Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit erschien die retrospektive Datenanalyse zur orientierenden Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Geburtszeitpunkt und dem entwicklungsneurologischen *Outcome* vielversprechend und sehr gut geeignet, da die zu Grunde liegenden theoretischen Überlegungen, die zu der Fragestellung geführt haben, auf Basis der rückwirkend analysierten Daten hätten untermauert oder widerlegt werden können. Der Nachteil einer

retrospektiven Analyse, dass fehlende oder unvollständige Daten nicht ergänzt werden können, führte in der vorliegenden Studie dazu, dass die im Verlauf aus verschiedenen Gründen verringerten Fallzahlen der Stichprobe nicht ausgeglichen werden konnten. Dies hatte einen deutlichen Einfluss auf die Größe der Studienpopulation und verringerte die Aussagekraft der gesamten Datenanalyse. Um der Forschungsfrage weiter nachzugehen, könnte eine prospektive Studie in Betracht gezogen werden, bei der die Verfügbarkeit einer umfangreicheren Datenbasis gewährleistet wäre.

4.2.2 Gütekriterien

Interne Validität

Bei Frühgeborenen handelt es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe. Neben Schwangerschaftswoche und Geburtsgewicht beeinflussen verschiedene Erkrankungen oder Krankheitsausprägungen die individuelle Entwicklung der Kinder und müssen in einer Analyse bedacht werden, wie in der vorliegenden Studie als Subgruppenanalyse erfolgt. Zum Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Geburtszeitpunkt und entwicklungsneurologischem *Outcome* muss der durch Störfaktoren verursachte Effekt herausgefiltert werden. Bei der Datenanalyse wurde deutlich, dass die Patientenzahl in den Subgruppen so gering war, dass keine signifikanten Ergebnisse zu erwarten waren und daher bedauerlicherweise auch keine Schlüsse gezogen werden konnten. Dazu wäre eine deutlich größere Stichprobe notwendig gewesen. Damit ist in der vorliegenden Studie keine ausreichende interne Validität gegeben.

Externe Validität

Bei der Studienpopulation handelt es sich ausschließlich um Patient:innen des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dabei gilt es zu bedenken, dass es sich hier um ein großes Perinatalzentrum mit ca. 60 Geburten von Kindern < 1500 g pro Jahr handelt. Da in der Literatur beschrieben wurde, dass große Kliniken mit hohen Fallzahlen eine geringere Mortalität und ein geringeres Auftreten von IVH und PVL haben, könnte möglicherweise auch das entwicklungsneurologische *Outcome* in einem großen Perinatalzentrum besser sein als in kleineren (20). Die bereits beschriebene erhöhte nächtliche Hirnblutungsrate zeichnet sich auch in dieser Studienpopulation mit einer erhöhten Rate intrakranieller Komplikationen außerhalb der Kernarbeitszeit ab (75). Die nachgewiesene

höhere Mortalität bei Frühgeburten in der Nacht, spiegelt sich, wie bereits erwähnt, in der Studienpopulation jedoch nicht wider (Vgl. Kapitel 4.1.3).

Die externe Validität ist in der Zusammenschau aufgrund der fehlenden Repräsentativität der Studienpopulation und der fehlenden internen Validität nicht gegeben.

Perinatologische Daten

Basis der vorliegenden Daten zu Schwangerschaft, Geburt und Erkrankungen der untergewichtigen Frühgeborenen sind Fragebögen, die im Rahmen der neonatologischen Qualitätssicherung Anwendung gefunden haben (Anhang 1). Die Qualität der Daten ist somit maßgeblich von der Sorgfalt abhängig, mit der die Fragebögen in der alltäglich vorgesehenen Routine ausgefüllt worden sind. Als Vorteil dieser Methode ist hervorzuheben, dass die Dokumentation in den Fragebögen ausschließlich mit dem Ziel der neonatologischen Qualitätssicherung erfolgt ist und nicht durch die Fragestellung der vorliegenden Studie beeinflusst war, d.h. die Daten wurden erhoben und aufgezeichnet, ohne dass ihre spätere zusätzliche Nutzung in einer retrospektiven Studie bekannt war. Damit ist ein hohes Maß an Objektivität gegeben.

Da über den Fragebogen (Anhang 1) Fakten erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass eine Test-Retest-Reliabilität vorliegt, ebenso wie die Inter-Observer-Reliabilität.

Datenerhebung zum entwicklungsneurologischen Outcome von untergewichtigen Frühgeborenen

Die *Bayley Scales of Infant Development II* wurden als standardisierter Entwicklungstest häufig zur Nachsorgeuntersuchung von Frühgeborenen verwendet. Seit 12/ 2018 wird die neuste überarbeitete Version in der AWMF-Leitlinie „Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm“ der AWMF empfohlen (64).

Die inhaltliche Validierung wurde über Expertenbefragung bei der Itemauswahl sichergestellt. Außerdem wurden als Grundlage für die Validität Korrelationsstudien mit anderen Tests, wie z.B. dem *BSID*, *General Conceptual Ability*, *McCarthy Scales of Children's Abilities* und weiteren durchgeführt,

ebenso wie Untersuchungen von Kindern mit bestimmten Diagnosen unter anderem Frühgeburtlichkeit, Down-Syndrom und Otitis media (69, 70).

Im Rahmen der Normierungsstichprobe wurde für die verschiedenen Altersgruppen die Reliabilität für die kognitive Skala zwischen 0.78 und 0.93 angegeben (im Durchschnitt 0.88). Für die motorische Skala lagen die Werte zwischen 0.81 und 0.91 (im Durchschnitt 0.84) (69, 70). Als gute Reliabilität werden für Gruppenvergleiche Werte ab 0.8 bezeichnet, Werte ab 0.7 gelten als befriedigend (115).

In einer Stichprobe von 175 Kindern wurde die Testwiederholung untersucht. Die Stabilität des Testwerts wurde für die mentale Skala mit 0.87 und für die motorische Skala mit 0.78 angegeben, es lagen jedoch im Schnitt nur vier Tage Abstand zwischen den Untersuchungen. Die *Inter-Observer-Reliabilität* wurde in einer noch kleineren Stichprobe von 51 Kindern untersucht und zeigte für die mentale Skala einen Wert von 0.96 und für die motorische einen Wert von 0.75 (69, 70).

Die BSID II sind geeignet, um das entwicklungsneurologische *Outcome* von Frühgeborenen zu untersuchen und zu vergleichen. Neben den getesteten Gütekriterien ist auch die Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen aufgrund der angepassten Items für die praktische Umsetzung von Vorteil, da immer geringe Schwankungen zwischen dem Alter der Kinder auftreten, z.B. wegen der Terminfindung, Verschiebung aufgrund von Urlauben / Erkrankungen etc.

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Daten zum entwicklungsneurologischen *Outcome* wurden mit Abweichungen von einigen Monaten im Alter von zwei Jahren erhoben. Viele Entwicklungsverzögerungen /-defizite, insbesondere bei Vorliegen einer erfassbaren organischen Ursache, wie z.B. die Zerebralparese, präsentieren sich bereits in diesem Alter. Andere Einschränkungen werden erst im Verlauf festgestellt, wie z.B. eine verzögerte soziale Entwicklung oder verminderte Leistungsfähigkeit in der Schule (9, 116). Auch hierfür sind z.T. organische Ursachen in spezielleren Untersuchungen nachweisbar. So konnten in MRT-Untersuchungen pathologische Auffälligkeiten in der Hirnentwicklung nachgewiesen werden, die Auswirkungen auf die kurzfristige und langfristige Entwicklung von Kindern haben (117). Mit dem Schuleintritt gewinnt die soziale

Interaktion zunehmend an Bedeutung. Singer beschreibt in seiner Analyse zur Langzeitprognose von untergewichtigen Frühgeborenen die Bedeutung des zu einem Großteil fortbestehenden unterdurchschnittlichen Längenwachstums der Kinder in Bezug auf die soziale Integration (118).

Ein niedriger Intelligenzquotient, ein niedrigerer Bildungsstand und vermehrt neurosensorische Störungen wurden für junge Erwachsene nach Geburt mit einem Geburtsgewicht < 1500 g nachgewiesen (119). Auch organische Folgeerscheinungen treten z.T. erst im Erwachsenenalter auf. So wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Frühgeburt und dem metabolischen Syndrom diskutiert und für ehemalige Frühgeborene wurde ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen (120-122). Außerdem wurde neben der für ehemalige Frühgeborene erhöhten Mortalität bis zum fünften Lebensjahr, eine erhöhte Mortalität im frühen Erwachsenenalter zwischen 18 und 36 Jahren festgestellt (123).

Festzuhalten ist, dass die Folgeerscheinungen einer Frühgeburt komplex und weitreichend sind und über das gesamte Leben fortbestehen können. Die Nachverfolgung der Entwicklung ehemaliger Frühgeborenen wird mit zunehmendem Alter der Patientengruppe schwieriger, da durch Wohnortwechsel, Wechsel behandelnder Ärzt:innen und fehlende Compliance die Möglichkeiten für Folgeuntersuchungen eingeschränkt sind. So sieht man bereits in der vorliegenden Studie, dass ein Großteil der Patient:innen aufgrund fehlender Daten über die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen nicht in die retrospektive Analyse einbezogen und ihre Daten auch nicht nachträglich ergänzt werden konnten. Eine Studie in Ulm zeigt die Schwierigkeit, eine hohe Rate an Teilnehmenden zu erzielen: hier wurden 69.3 % der am Universitätsklinikum Ulm behandelten und lebend entlassenen Frühgeborenen < 1500 g aus den Jahrgängen 2006 / 2007 bezüglich des entwicklungsneurologischen *Outcomes* untersucht (124).

Die sozialpädiatrische Nachsorgeuntersuchung im korrigierten Alter von zwei Jahren ist für Kinder < 1500 g inzwischen in der „Richtlinie zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ des G-BA festgelegt, sodass die Umsetzung der Untersuchungen zugenommen haben (3). Zudem gilt diese Untersuchung als Indikator der „späten Ergebnisqualität“ im Rahmen der Qualitätssicherung (3).

Um weitergehende vergleichbare Erkenntnisse zu gewinnen, könnte die Häufigkeit der Nachuntersuchungen Frühgeborener diskutiert werden. So könnten die Daten des *Bayley Scale of Infant Development II* nicht nur im Alter von zwei Jahren, sondern z.B. auch mit sechs und zwölf Monaten erhoben werden. Durch häufigere Untersuchungen bestünde ein engerer Kontakt zu den Familien, was die Compliance erhöhen könnte.

Auch in Verbindung mit den allgemeinen Früherkennungs- und Vorsorgemaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen sowie mit den medizinischen Schuleingangsuntersuchungen bestehen weitere Möglichkeiten den Entwicklungsstand ehemaliger Frühgeborener in festgelegten Zeitabständen zu erheben. Zur Verwendung dieser Daten müsste ein enger Austausch zwischen niedergelassenen Kinderärzt:innen und den Kliniken stattfinden. Die Gesundheitsuntersuchungen für Kinder und Jugendliche sind als Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung in § 26 SGB V festgelegt und in der „Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern“, des G-BA, werden Inhalte, Zeitpunkte und Struktur des Untersuchungsprogramms konkretisiert (125). Sie könnten durch standardisierte Verfahren speziell für ehemalige Frühgeborene ergänzt werden.

Ein wichtiger Punkt, der bei fehlender Datenlage aufgrund der retrospektiven Analyse nicht berücksichtigt werden konnte, ist die individuelle Förderung der Kinder durch ihre Eltern sowie durch Therapiemaßnahmen und institutionalisierte Frühförderung, die einen Einfluss auf die Entwicklung und somit auch auf das entwicklungsneurologische *Outcome* haben (106-112). Darüber hinaus gibt es einen Zusammenhang zwischen der kognitiven Entwicklung von untergewichtigen Frühgeborenen und dem sozioökonomischen Status der Eltern, welcher somit einen maßgeblichen Einfluss auf das entwicklungsneurologische *Outcome* hat (113). Ein Elternfragebogen zu sozioökonomischen Status, Therapien, Fördermaßnahmen und Betreuung des Kindes könnte zur Datengewinnung und zur Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren bei der Dateninterpretation beitragen, was die Aussagekraft einer Studie erhöhen würde.

4.3 Strukturelle Voraussetzungen der Perinatalzentren

4.3.1 Qualitätssicherung

In der vorliegenden Arbeit wird der mögliche Zusammenhang zwischen dem Geburtszeitpunkt und dem entwicklungsneurologischen *Outcome* untergewichtiger Frühgeborener untersucht. Ausgehend davon, dass sich je nach Geburtszeit tagsüber oder nachts die strukturellen Rahmenbedingungen der medizinischen Versorgung unterscheiden, ist der Blick auf das bereits vorhandene Qualitätsmanagement im Bereich der Versorgung von Frühgeborenen unverzichtbar.

Grundsätzlich werden Maßnahmen zur Qualitätssicherung in Arztpraxen und Krankenhäusern vom G-BA festgelegt, der das höchste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen ist. Im Zentrum stehen Qualitätsanforderungen für bestimmte Behandlungen, die besonders qualifiziertes Personal und eine spezielle Ausstattung erforderlich machen. Dazu gehören u. a. Regelungen, die in der „Richtlinie zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ für die medizinische Versorgung festgelegt wurden (3). Definiert wird ein Stufenkonzept zur Optimierung der perinatalogischen Versorgung mit verbindlichen Mindestanforderungen in dafür zugelassenen Krankenhäusern. Die Zuweisung von Schwangeren in ein Krankenhaus, das in Passung zu ihrem Risikoprofil oder dem des Kindes steht, wird durch die Definition von Krankenhausstandorten und durch ein Standortverzeichnis ermöglicht.

Anlage 2 der „Richtlinie zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ definiert die Mindestanforderungen für die vier perinatalogischen Versorgungsstufen (3). Qualitätsmerkmale werden beschrieben für die Bereiche Geburtshilfe und Neonatologie sowie für das Qualitätssicherungsverfahren (Entlassmanagement, entwicklungsneurologische Nachsorgeuntersuchung im Alter von zwei Jahren). Ferner werden Anforderungen an die Infrastruktur dargestellt (z. B. Sonographie- und Röntgengeräte) sowie die Anforderungen an Art und Umfang von ärztlichen und nicht-ärztlichen Dienstleistungen im Schicht- und Bereitschaftsdienst (z.B. Labore, Radiologie, Kinderchirurgie- und Kinderkardiologie).

Sehr differenziert werden die Mindeststandards in der Geburtshilfe und der Neonatologie bezüglich der spezifischen Qualifizierung des Personals und seine Weiterbildung benannt. Weitere Qualitätsmerkmale beziehen sich auf den Personaleinsatz, was hier mit Blick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit eingehender dargestellt wird (Tabelle 47).

Mindeststandards im Personalbereich der Perinatalzentren Level 1 und 2

	Perinatalzentren Level 1	Perinatalzentren Level 2
Entbindungsbereich/ Kreißaal	24-h-Präsenz einer Ärzt:in	24-h-Präsenz einer Ärzt:in
	24-h-Präsenz einer Hebamme/ eines Entbindungspflegers plus Rufbereitschaftsdienst	24-h-Präsenz einer Hebamme/ eines Entbindungspflegers plus Rufbereitschaftsdienst
Sectio – OP	24-h-Präsenz einer Ärzt:in	24-h-Präsenz einer Ärzt:in
Neonatologischer Intensivbereich für intensivtherapiepflichtige Frühgeborene	24-h-Präsenz einer Ärzt:in plus Rufbereitschaftsdienst	Bereitschaftsdienst einer Ärzt:in plus Rufbereitschaftsdienst
	24-h-Präsenz einer Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger:in für ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht < 1500 g	24-h-Präsenz einer Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger:in für ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht < 1500 g
Neonatologischer Intensivbereich für intensivüberwachungs-pflichtige Frühgeborene	24-h-Präsenz einer Ärzt:in plus Rufbereitschaftsdienst	Bereitschaftsdienst einer Ärzt:in plus Rufbereitschaftsdienst
	24-h-Präsenz einer Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger:in für zwei Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g	24-h-Präsenz einer Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger:in für zwei Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g

Tabelle 47: Übersicht über die **Mindeststandards im Personalbereich der Perinatalzentren Level 1 und 2**

Kommt es zu ungeplanten Neuaufnahmen oder Personalausfällen, so muss die Klinik ein Personalmanagementkonzept mit konkreten Handlungsanweisungen umsetzen, das die Kompensation ermöglicht.

Wesentliche Instrumente der Qualitätssicherung im Bereich der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen sind die Dokumentation und das Nachweisverfahren

zur Erfüllung von Qualitätsanforderungen. Krankenhäuser mit Perinatalzentren Level 1 und 2 sind verpflichtet, die Daten der Ergebnisqualität ihrer Leistungen in der Versorgung von Frühgeborenen < 1500 g standortbezogen im Rahmen der Neonatalerhebung zu veröffentlichen. Die Daten werden von den Perinatalzentren im Rahmen eines gesetzlich verpflichtenden Verfahrens an das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen übermittelt. Das IQTIG ist damit beauftragt, die Daten für die Webseite <https://perinatalzentren.org> aufzubereiten und laienverständlich darzustellen (126). Sehr differenziert muss in den Perinatalzentren dokumentiert und nachgewiesen werden, dass die Einrichtung jederzeit die Anforderungen der jeweiligen Versorgungsstufe an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der „Richtlinie zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ des G-BA erfüllt. Als externe Instanz ist der Medizinische Dienst der Krankenversicherung berechtigt, die Angaben der Einrichtungen vor Ort zu überprüfen. Bei Nichterfüllung einzelner Anforderungen besteht die Verpflichtung, die Wiedererfüllung innerhalb vereinbarter Fristen sicherzustellen; ein klärender Dialog kann im Einzelfall der Ursachenanalyse dienen und in entsprechende Zielvereinbarungen münden.

Die 1/2022 in Kraft getretenen Neuerungen in der „Richtlinie zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ des G-BA in Bezug auf die sog. Mindestmengenregelung ist eine Reaktion auf die Studienergebnisse bezüglich höherer Fallzahl einhergehend mit geringerer Mortalität (Vgl. Kapitel 1.1). Ebenso gilt es zu diskutieren, ob die Verfügbarkeit von Personal außerhalb der Kernarbeitszeit zukünftig angepasst werden muss, um die Mortalität nachts zu verringern, was die Ergebnisse verschiedener Studien nahelegen (Vgl. Kapitel 1.6) (71).

In diesen Zusammenhang sind auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie einzuordnen, wenngleich aufgrund der fehlenden Signifikanz keine konkrete Empfehlung ausgesprochen werden kann. Mögliche Wirkungen limitierter medizinischer Behandlung und Versorgung untergewichtiger Frühgeborener außerhalb der Kernarbeitszeit sollten mit dem Ziel der Qualitätssicherung weiter erforscht werden.

4.3.2 Personelle Besetzung

Anhand der Strukturabfrage durch das IQTIG für das Jahr 2019 ist ersichtlich, dass sowohl im Universitätsklinikum Düsseldorf als auch in anderen Perinatalzentren die Vorgaben der „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ des G-BA nicht vollständig eingehalten werden. Bemerkenswert ist, dass die infrastrukturellen Bedingungen und Voraussetzungen zur Qualitätssicherung bis auf wenige Ausnahmen erfüllt werden, während sich die personelle Besetzung im Bereich der neonatologischen Pflege deutlich negativ abhebt: Die empfohlenen Standards bezüglich der personellen Besetzung und / oder der fachlichen Qualifikation werden häufig nicht eingehalten. Beispielsweise konnte 2019 die Anforderung, dass auf einer neonatologischen Intensivstation jederzeit mindestens ein/e Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger:in je intensivtherapiepflichtigem Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g verfügbar sein muss, von 55 % der an der Erhebung teilnehmenden Kliniken nicht erfüllt werden, darunter auch das Universitätsklinikum Düsseldorf (3, 127, 128). Ebenso wurde die Verfügbarkeit von einem/ einer Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger:in je zwei intensivüberwachungspflichtiger Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht < 1500 g von 45 % der Perinatalzentren im Jahr 2019 nicht eingehalten (127). In einer Simulationsstudie aus dem Jahr 2019 zur Personalanforderung der „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ zeigte sich, dass „die Mehrzahl der betrachteten Perinatalzentren die Personalvorgaben für Pflegefachkräfte der Richtlinie nicht erfüllen wird und dass signifikante Personalmaßnahmen notwendig sind, damit eine Erfüllung der vorgegebenen Kriterien gewährleistet werden kann“ (129). Auch in anderen pflegesensitiven Bereichen wurden durch die neuen Regelungen der Pflegepersonalverordnung für das Jahr 2021 Personalstandards etabliert (130). Für die Neonatologie bedeuten die Neuerungen des Personalschlüssels auf pädiatrischen Intensivstationen durch den insgesamt höheren Bedarf an Fachpersonal für die Einhaltung der Qualitätsstandards der „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ eine zusätzliche Herausforderung, insbesondere in Zusammenhang mit dem insgesamt bestehenden Mangel an Pflegekräften, der

vor allem während der SARS-CoV-2-Pandemie auch in einer breiten Öffentlichkeit Aufmerksamkeit findet.

4.3.3 Arbeitsbelastung und Nachtarbeit

Nachtarbeit ist in Krankenhäusern für die medizinische Behandlung und Pflege der Patient:innen unumgänglich. Schichtdienst und insbesondere Nachtarbeit stehen mit einer verminderten Qualität und einer Häufung von Fehlern in Zusammenhang, was die Sicherheit des Klinikpersonals (Eigengefährdung z.B. durch Nadelstichverletzungen) und die Patientensicherheit (Behandlungsfehler, z.B. bei der Verabreichung von Medikamenten) beeinträchtigt (76-80, 103, 131). Eine orientierende Tätigkeitsanalyse in der Neonatologie an der Charité Berlin, veröffentlicht 2019, zeigte darüber hinaus, dass 50 % der dort untersuchten Ärzt:innen als *Burnout*-gefährdet gelten (132). Bei einer Untersuchung der Arbeitsbelastung und Beanspruchung von Pflegepersonal in Europa erzielte Deutschland insbesondere bezogen auf die quantitativen Arbeitsbedingungen und die Zufriedenheit mit der Arbeitszeit keine guten Ergebnisse (133). Weitere Untersuchungen zeigen eine hohe emotionale und quantitative Belastung von ärztlichem und pflegerischem Personal (133-136). Der mentale Gesundheitszustand hat einen negativen Einfluss bezüglich Behandlungsfehlern und Arbeitsqualität, z.B. wurde ein Zusammenhang zwischen verminderter Qualität der Behandlung und vermehrtem Arbeitsstress / *Burnout* in einer Studie unter deutschen Pädiater:innen aus dem Jahr 2015 beschrieben (78, 131, 137, 138).

Die Daten dieser Studien verdeutlichen die Notwendigkeit, die Arbeitsbedingungen in den Kliniken weiter so zu optimieren, dass einerseits die fachgerechte medizinische Behandlung und Pflege der Patient:innen gewährleistet wird und andererseits die Qualitätsmerkmale betrieblicher Gesundheitsförderung auch unter Berücksichtigung psychosozialer Belastungsfaktoren Umsetzung finden.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage ist es bemerkenswert, dass sich in der vorliegenden Studie keine negativen Auswirkungen einer Geburt außerhalb der Kernarbeitszeit auf das entwicklungsneurologische *Outcome* Frühgeborener gezeigt hat. Nicht bestätigt wurde damit das in anderen Studien festgestellte erhöhte Risiko für eine schlechtere medizinische Versorgung von Patient:innen

im Zusammenhang mit der Tageszeit. Aufgrund dieser Diskrepanz und der geringen Stichprobengröße ist das hier erhobene Ergebnis in einer weiteren Studie zu überprüfen.

4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Auch wenn die Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland durch präventive Maßnahmen in der Geburtshilfe insgesamt zurück geht, so steigen durch die fortschreitende Entwicklung und Forschung im Bereich der Peri- und Neonatalmedizin die Überlebensraten insbesondere von extrem Frühgeborenen an (4-7). Somit besteht ein großes Interesse an der Verbesserung der Behandlung von Frühgeborenen sowie an der Erforschung von Einflussfaktoren auf Mortalität, Morbidität und Entwicklung. In einigen Ländern wie Frankreich, Großbritannien, Irland, Australien und Deutschland wurden longitudinale Kohortenstudien durchgeführt, um die Entwicklung von untergewichtigen Frühgeborenen zu untersuchen (8, 9, 139-141). Insbesondere die Identifikation von Risikofaktoren für ein schlechteres entwicklungsneurologisches *Outcome* sind für die Qualitätssicherung und Verbesserung der Therapie ausschlaggebend. Neben den individuellen Konsequenzen der Frühgeburt für die Patient:innen und ihr Umfeld besteht auch ein gesellschaftliches Interesse an der Verbesserung des *Outcomes* und der größtmöglichen Reduktion von Behinderungen und Entwicklungseinschränkungen.

Die Hypothese, dass neben der nächtlich erhöhten Morbidität und Mortalität (71-75) auch ein Zusammenhang zwischen Geburtszeitpunkt und entwicklungsneurologischem *Outcome* bestehen könnte, hat weiterhin Bestand, da sie aufgrund der geringen Aussagekraft der vorliegenden Studie weder bestätigt noch widerlegt werden konnte. Eine mögliche qualitativ schlechtere Versorgung von Frühgeborenen mit Auswirkungen auf die Entwicklung aufgrund von Fehlern durch hohe Arbeitsbelastung und Nachtarbeit oder durch Personalmangel bzw. nicht ausreichend qualifiziertes Personal erscheint aufgrund der hier skizzierten Studienlage weiterhin nicht unwahrscheinlich. Jedoch sind für eine abschließende Beantwortung der Fragestellung weitere Studien mit verbessertem Studiendesign notwendig.

Neben einer insgesamt größeren Studienpopulation, die es erlaubt, in Subgruppenanalysen mögliche Störfaktoren auszuschließen, gilt es, die Vollständigkeit der Daten zum entwicklungsneurologischen *Outcome* weitestgehend zu gewährleisten und somit den Ausschluss aus der Studie aufgrund fehlender Daten zu vermeiden. Eine Anbindung der Familien an ein Sozialpädiatrisches Zentrum und die Vernetzung von Kliniken untereinander könnten die Datengewinnung unterstützen. In diesem Zusammenhang wären auch die digitale Patientenakte oder ein einheitliches Computerprogramm der Kliniken und Sozialpädiatrischen Zentren hilfreich. Um die Planbarkeit der Kontaktgestaltung zu den Teilnehmenden der Studie zu erhöhen, wäre die Durchführung einer prospektiven Studie erfolgversprechend.

Außerdem bietet es sich an, die Daten aus nicht nur einem Perinatalzentrum zu gewinnen, sondern mehrere Kliniken in die Studie einzubeziehen, um die Verallgemeinerung der Ergebnisse unter Ausschluss spezifischer Besonderheiten der einzelnen Kliniken zu ermöglichen und die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

Die *Bayley Scales of Infant Development II* bzw. die inzwischen aktuellere Version *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* sind ein für die Fragestellung geeignetes Diagnostikinstrument. Da im Rahmen der „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ die Nachsorgeuntersuchung von Frühgeborenen < 1500 g im korrigierten Alter von zwei Jahren Standard ist, erscheint es zielführend, die Daten zu diesem Zeitpunkt zu erheben (3). Ob zusätzliche Daten z.B. im Alter von sechs oder zwölf Monaten erhoben werden sollten, um die Anzahl der vergleichbaren Parameter zu erhöhen, könnte diskutiert werden. Die Entwicklung eines auf die Fragestellung abgestimmten Fragebogens zur Erhebung von ergänzenden Daten, wie z.B. zum sozioökonomischen Status der Familien und zu Förder- und Therapiemaßnahmen, erscheint vielversprechend und aufschlussreich.

Die abschließende Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit mit einer aussagekräftigen Studie könnte einen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten. Insbesondere bei bereits vorliegenden Daten, die eine Anpassung der personellen Verfügbarkeit nahelegen (Vgl. Kapitel 1.6 / 4.3.1), besteht eine Dringlichkeit die Ergebnisse in weiteren Studien zu bestätigen oder zu widerlegen. Grundsätzlich findet durch die „Richtlinie zur Qualitätssicherung der

Versorgung von Früh- und Reifgeborenen“ erfreulicherweise bereits ein hohes Maß an Sicherung einer qualitativ hochwertigen medizinischen und pflegerischen Versorgung von untergewichtigen Frühgeborenen statt.

5 Literaturverzeichnis

1. Howson CP, Kinney MV, Law JE. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth Geneva March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children, WHO.; 2012.
2. Bobzin DH, Neumann A, Tremmel R. Qualitätsreport 2020. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; Gemeinsamer Bundesausschuss; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL. 2020.
4. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
5. de Kleine MJ, den Ouden AL, Kollee LA, Ilsen A, van Wassenaer AG, Brand R, et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2007;21(1):15-25.
6. Jeschke E, Biermann A, Gunster C, Bohler T, Heller G, Hummler HD, et al. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Frontiers in Pediatrics*. 2016;4:23.
7. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *Journal of the American Medical Association*. 2009;301(21):2225-33.
8. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G. The Development of Extremely Premature Infants. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016;113(51-52):871-8.
9. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, Group EPS. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005;352(1):9-19.
10. Trotter A. Quality of Care for Very Low Birth Weight Infants in Germany - Evaluation of Publicly Available Data from 2014 to 2018. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2021;225(1):74-9.
11. Trotter A, Pohlandt F. Current outcome quality in the care of preterm infants with birth weight less than 1 500 g as a basis for regionalisation of risk pregnancies. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2010;214(2):55-61.
12. Kutschmann M, Bungard S, Kotting J, Trummer A, Fusch C, Veit C. The care of preterm infants with birth weight below 1250 g: risk-adjusted quality benchmarking as part of validating a caseload-based management system. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012;109(31-32):519-26.
13. Rocha G, Flor de Lima F, Riquito B, Guimarães H. Very preterm infant outcomes according to timing of birth. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2020;13(1):97-104.
14. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(6):2206-14.
15. Phibbs CS, Bronstein JM, Buxton E, Phibbs RH. The effects of patient volume and level of care at the hospital of birth on neonatal mortality. *Journal of the American Medical Association*. 1996;276(13):1054-9.
16. Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, Phibbs RH, Schmitt SK, Carlo WA. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics*. 2002;109(5):745-51.
17. Gortmaker S, Sobol A, Clark C, Walker DK, Geronimus A. The survival of very low-birth weight infants by level of hospital of birth: A population study of perinatal systems in four states. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1985;152(5):517-24.

18. Obladen M. Minimum patient volume in care for very low birthweight infants: a review of the literature. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2007;211(3):110-7.
19. Heller G, Gunster C, Misselwitz B, Feller A, Schmidt S. Annual patient volume and survival of very low birth weight infants (VLBW) in Germany - a nationwide analysis based on administrative data. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2007;211(3):123-31.
20. Hummler HD, Poets C, Vochem M, Hentschel R, Linderkamp O. Mortality and morbidity of very premature infants in Baden-Wuerttemberg depending on hospital size. Is the current degree of regionalization adequate? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2006;210(1):6-11.
21. Heller G, Schnell R, Rossi R, Thomas T, Maier RF. What is the Optimal Minimum Provider Volume in the Provision of Care for Preterm Infants with a Birth Weight below 1250 g in Germany? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2020;224(5):289-96.
22. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2007;356(21):2165-75.
23. Gerber A, Lauterbach K, Lungen M. Perinatalzentren: Manchmal ist weniger mehr *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105(26):A1439-41.
24. Eurostat. Geburtenraten in den Mitgliedsstaaten im Jahr 2019 (Lebendgeburten je 1000 Einwohner). Europäische Union. 2020.
25. Reichert J, Schemken M, Manthei R, Steinbronn R, Bucher U, Albrecht M, et al. Health insurance expenses for children in the first five years of life - a cohort-based analysis. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(7):451-60.
26. von Rahden O, Seidenberg J. Eltern frühgeborener Kinder. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2017;166(8):714-20.
27. Reichert J, Eulerich-Gyamerah S, Poets C, Kribs A, Roth B, Kühn T, et al. Psychologisch-sozialmedizinische Versorgung in der Neonatologie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2014;162(11):1010-7.
28. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2002;8(1):3-13.
29. Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. Trends in spontaneous and indicated preterm delivery among singleton gestations in the United States, 2005-2012. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(6):1069-74.
30. Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019;116(50):858-64.
31. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7):CD004947.
32. Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2020.
33. McNamara HC, Wood R, Chalmers J, Marlow N, Norrie J, MacLennan G, et al. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122341.
34. Vedel C, Larsen H, Holmskov A, Andreasen KR, Uldbjerg N, Ramb J, et al. Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(3):382-9.
35. Crowley P. Antenatal corticosteroids--current thinking. *BJOG*. 2003;110 Suppl 20:77-8.
36. Speer CP. *Kinder- und Jugendmedizin* 2013. 49-104 p.

37. August D, Kandasamy Y. Significance of antenatal glucocorticoid exposure for pressure injury prevalence in neonates. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016;9(1):23-9.
38. Foix-L'heliès L, Baud O, Lenclen R, Kaminski M, Lacaze-Masmonteil T. Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F46-8.
39. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172(3):795-800.
40. Moïse AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics*. 1995;95(6):845-50.
41. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12).
42. Stavropoulou D, Hentschel R. Antenatal Steroid Therapy in Threatened Premature Birth - State of the Art. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2017;221(6):265-71.
43. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(1):CD004661.
44. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLOS Med*. 2017;14(10):e1002398.
45. Humberg A, Hartel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;212:144-9.
46. Holzer I, Lehner R, Ristl R, Husslein PW, Berger A, Farr A. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: an observational study. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2017;129(17-18):612-7.
47. Lee HC, Gould JB. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1836-44.
48. Racusin DA, Antony KM, Haase J, Bondy M, Aagaard KM. Mode of Delivery in Premature Neonates: Does It Matter? *AJP Reports*. 2016;6(3):e251-9.
49. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, Karck U, Linderkamp O. Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. *American Journal of Perinatology*. 2003;20(4):181-8.
50. Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, et al. Admission Hypothermia in Very Preterm Infants and Neonatal Mortality and Morbidity. *Journal of Pediatrics*. 2016;175:61-7 e4.
51. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(2):367-89.
52. GNPI, DGPI, DGKJ, DGGG. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen AWMF-Leitlinie; 2019.
53. Gortner L. Treatment of respiratory distress syndrome in premature infants with pulmonary surfactant. *Klinische Pädiatrie*. 1989;201(6):417-24.
54. Reinhard L. "Pädiatrische Intensivmedizin." *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege Heidelberg*: Springer-Verlag Berlin 2016.
55. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Deutsches Ärzteblatt*. 2013;110(29-30):489-96.

56. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Mohammed Rahim O, Passera S, Cavallaro G, Degraeuwe P, et al. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*. 2018;9(1253).
57. Zakaraia I, Vogtmann C, Knüpfer M, Stepan H, Thome U. Zur Bedeutung geburtsassoziiierter Faktoren für die Entstehung intraventriculärer Blutungen bei Frühgeborenen. *Klinische Pädiatrie*. 2010;222(S 01).
58. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Child's Nervous System*. 2016;32(8):1399-404.
59. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with ≤ 28 Weeks Gestational Age. *Klinische Pädiatrie*. 2016;228(5):245-50.
60. Lu H, Wang Q, Lu J, Zhang Q, Kumar P. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(4):807-12.
61. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1996;38(12):1061-7.
62. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *European Journal of Pediatrics*. 2000;159(9):663-70.
63. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(1):110-5.
64. DGSPJ. Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm. AWMF-Leitlinie online 2018.
65. Lohaus A, Vierhaus M, Maass A. Diagnose des Entwicklungsstandes. *Entwicklungspsychologie des Kindes- und Jugendalters für Bachelor*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 59-67.
66. Jenni OG, Largo RH. Grundlagen der Entwicklungspädiatrie. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-45.
67. Pohl P. Entwicklungsdiagnostik in der Klinischen Kinderpsychologie - der ET 6-6. *Kindheit und Entwicklung*. 2003;12(4):249-57.
68. Macha T. *Der ET 6-6-R*. Nürnberg 2014.
69. Unzner L. Neuere Testverfahren Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie 2010;59:73-9.
70. Nellis L, Gridley BE, Brown DT. Review of the Bayley Scales of Infant Development - Second Edition *Journal of School Psychology* 1994;32:201-9.
71. Heller G, Schnell R, Misselwitz B, Schmidt S. Why are babies born at night at increased risk of early neonatal mortality? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2003;207(4):137-42.
72. Gould JB, Qin C, Chavez G. Time of birth and the risk of neonatal death. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(2):352-8.
73. Luo ZC, Karlberg J. Timing of birth and infant and early neonatal mortality in Sweden 1973-95: longitudinal birth register study. *BMJ* 2001;323(7325):1327-30.
74. Paccaud F, Martin-Béran B, Gutzwiller F. Hour of birth as a prognostic factor for perinatal death. *Lancet*. 1988;1(8581):340-3.
75. Jensen EA, Lorch SA. Association between Off-Peak Hour Birth and Neonatal Morbidity and Mortality among Very Low Birth Weight Infants. *Journal of pediatrics*. 2017;186:41-8.e4.

76. Yi YH, Choi SJ. Association of Sleep Characteristics with Medication Errors for Shift Work Nurses in Intensive Care Units. *Journal of Korean Academy of Fundamentals of Nursing*. 2014;21(4):403-12.
77. de Cordova PB, Bradford MA, Stone PW. Increased errors and decreased performance at night: A systematic review of the evidence concerning shift work and quality. *WORK*. 2016;53:825-34.
78. Suzuki K, Ohida T, Kaneita Y, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, et al. Mental health status, shift work, and occupational accidents among hospital nurses in Japan. *Journal of Occupational Health*. 2004;46(6):448-54.
79. Alali H, Braeckman L, Van Hecke T, Abdel Wahab M. Shift Work and Occupational Accident Absence in Belgium: Findings from the Sixth European Working Condition Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(9).
80. Vedaa Ø, Harris A, Erevik EK, Waage S, Bjorvatn B, Sivertsen B, et al. Short rest between shifts (quick returns) and night work is associated with work-related accidents. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2019;92(6):829-35.
81. Behrman RE, Butler AS. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention Outcomes*. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington DC: National Academies Press (US); 2007.
82. Potijk MR, de Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(2):112-7.
83. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008;359(3):262-73.
84. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018;18(8):48.
85. Çobanoğlu A, Şendir M. Does natural birth have a circadian rhythm? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;40(2):182-7.
86. Lindow SW, Jha RR, Thompson JW. 24 hour rhythm to the onset of preterm labour. *BJOG*. 2000;107(9):1145-8.
87. Shen HL, Zhao W, Zhu WL, Zhong SP, Zhu WY. The study of making decision in the timing of delivery for patients of placenta previa through dynamic monitoring the length of cervical canal by perineal ultrasound. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99(11):834-7.
88. Flemming K, Engler H, Sobotha S, Signer M, Drack G, Lorenz U, et al. Normalwerte des CRP bei Geburtsbeginn und im Wochenbett. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2004;207(S 2).
89. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
90. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):Cd003935.
91. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176090.
92. Moussa H, Hosseini Nasab S, Fournie D, Ontiveros A, Alkawas R, Chauhan S, et al. The impact of time of delivery on gestations complicated by preterm premature rupture of membranes: daytime versus nighttime. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(20):3319-24.
93. von Dadelszen P, Magee LA, Taylor EL, Muir JC, Stewart SD, Sherman P, et al. Maternal hypertension and neonatal outcome among small for gestational age infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(2):335-9.

94. Teixeira MP, Queiroga TP, Mesquita MD. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):317-23.
95. Wolfensberger A, Zimmermann R, von Mandach U. Neonatale Mortalität und Morbidität nach aggressiver Langzeittokolyse bei PPRM. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2005;209(S 2).
96. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Human Development*. 2013;89:S22-S4.
97. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(3).
98. Gortner L, Herting E. Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). *Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*; 2017.
99. Kirsch A, Möller J. Ist das pulmonale Outcome von Frühgeborenen < 1500g mit RDS abhängig von der Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche? *Klinische Pädiatrie*. 2010;222(S 01).
100. Haas NA, al. e. PDA bei Frühgeborenen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. 122-3 p.
101. el Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*. 2019;116(1):42-51.
102. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(4):501-8.
103. Chaiard J, Deeluea J, Suksatit B, Songkham W, Inta N. Short Sleep Duration Among Thai Nurses: Influences on Fatigue, Daytime Sleepiness, and Occupational Errors. *Journal of Occupational Health*. 2018;advpub.
104. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatric Research*. 2009;65(2):138-44.
105. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Human Development*. 2009;85:S79-S82.
106. Buehler DM, Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Liederman J. Effectiveness of Individualized Developmental Care for Low-Risk Preterm Infants: Behavioral and Electrophysiologic Evidence. *Pediatrics*. 1995;96(5):923-32.
107. Kiechl-Kohlendorfer U, Merkle U, Deufert D, Neubauer V, Peglow UP, Griesmaier E. Effect of developmental care for very premature infants on neurodevelopmental outcome at 2 years of age. *Infant Behav Dev*. 2015;39:166-72.
108. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(11).
109. Kanagasabai PS, Mohan D, Lewis LE, Kamath A, Rao BK. Effect of multisensory stimulation on neuromotor development in preterm infants. *Indian J Pediatr*. 2013;80(6):460-4.
110. Kara OK, Sahin S, Yardimci BN, Mutlu A. The role of the family in early intervention of preterm infants with abnormal general movements. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019;24(2):101-9.
111. Nordhov SM, Rønning JA, Dahl LB, Ulvund SE, Tunby J, Kaaresen PI. Early Intervention Improves Cognitive Outcomes for Preterm Infants: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1088-e94.
112. Benzie KM, Magill-Evans JE, Hayden KA, Ballantyne M. Key components of early intervention programs for preterm infants and their parents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13(1):S10.

113. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less than 801-gram preterm infants compared with full-term siblings. *Pediatrics*. 2004;113(4):742-7.
114. Bestehorn K. Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, editors. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 83-5.
115. Rammstedt B. Zur Bestimmung der Güte von Multi-Item-Skalen: eine Einführung. *GESIS*. 2004.
116. Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med*. 1994;331(12):753-9.
117. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*. 2005;115(2):286-94.
118. Singer D. Die Langzeitprognose von Frühgeborenen: Was sich hinter den Statistiken verbirgt. *Zeitschrift für Geburtshilfe Und Neonatologie* 2006;210:50-9.
119. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346(3):149-57.
120. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36(1):62-7.
121. Darlow BA, Martin J, Horwood LJ. Metabolic Syndrome in Very Low Birth Weight Young Adults and Controls: The New Zealand 1986 VLBW Study. *The Journal of Pediatrics*. 2019;206:128-33.e5.
122. Prickett TCR, Darlow BA, Troughton RW, Cameron VA, Elliott JM, Martin J, et al. New Insights into Cardiac and Vascular Natriuretic Peptides: Findings from Young Adults Born with Very Low Birth Weight. *Clinical Chemistry*. 2018;64(2):363-73.
123. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *Journal of the American Medical Association*. 2011;306(11):1233-40.
124. Struck A, Almaazmi M, Bode H, Sander S, Hay B, Schmid M, et al. Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants born at the Perinatal Centre in Ulm, Germany. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2013;217(2):65-71.
125. Gesundheitsuntersuchungen für Kinder und Jugendliche: Bundesministerium für Gesundheit (BMG); 2021 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kindergesundheit/frueherkennungsuntersuchung-bei-kindern.html>]; Access Date: 01.02.2022.
126. Perinatalzentren.org Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; [Available from: <https://perinatalzentren.org/informationen/datengrundlage/>]; Access Date: 28.05.2021.
127. Richter D, Thomas T, Heller G. Strukturabfrage gem. QFR-RL. Ergebnisse zum Erfassungsjahr 2019. Berlin: IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2020.
128. Strukturabfrage gem. QFR-RL, Ergebnisse zum Erfassungsjahr 2019, Universitätsklinikum Düsseldorf. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2020 [Available from: https://perinatalzentren.org/fileadmin/strukturabfrage/2019/QFR_Strukturabfrage_2019_260510018_0_V01_2020-10-06.pdf]; Access Date: 18.02.2022.
129. Augurzky B, Fischer M, Kolodziej I. Simulationsstudie zur Personalanforderung der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen Essen: RWI-Leibniz-Institut für Wirtschaftsforschung 2019.

130. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Festlegung von Pflegepersonaluntergrenzen in pflegesensitiven Bereichen in Krankenhäusern für das Jahr 2021 (Pflegepersonaluntergrenzen-Verordnung - PpUGV). 2020.
131. Arimura M, Imai M, Okawa M, Fujimura T, Yamada N. Sleep, Mental Health Status, and Medical Errors among Hospital Nurses in Japan. *Industrial Health*. 2010;48(6):811-7.
132. Börner N. Tätigkeitsanalyse zur beruflichen Situation von Ärztinnen und Ärzten in der Pädiatrie, Schwerpunkt neonatologische Intensivstation 2019.
133. Hasselhorn HM, Müller BH. Arbeitsbelastung und -beanspruchung bei Pflegepersonal in Europa - Ergebnisse der Next-Studie. In: Badura B, Schellschmidt H, Vetter C, editors. *Fehlzeiten-Report 2004: Gesundheitsmanagement in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen Zahlen, Daten, Analysen aus allen Branchen der Wirtschaft*. Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 21-47.
134. Buddeberg-Fischer B, Stamm M, Buddeberg C, Bauer G, Hämmig O, Klaghofer R. Work stress, health and satisfaction of life in young doctors. Results of a longitudinal study in Switzerland. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;133(47):2441-7.
135. Firth-Cozens J, Greenhalgh J. Doctors' perceptions of the links between stress and lowered clinical care. *Social Science & Medicine*. 1997;44(7):1017-22.
136. West CP, Shanafelt TD, Kolars JC. Quality of life, burnout, educational debt, and medical knowledge among internal medicine residents. *Journal of the American Medical Association*. 2011;306(9):952-60.
137. Melnyk BM, Orsolini L, Tan A, Arslanian-Engoren C, Melkus GD, Dunbar-Jacob J, et al. A National Study Links Nurses' Physical and Mental Health to Medical Errors and Perceived Worksite Wellness. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2018;60(2):126-31.
138. Weigl M, Schneider A, Hoffmann F, Angerer P. Work stress, burnout, and perceived quality of care: a cross-sectional study among hospital pediatricians. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(9):1237-46.
139. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008;371(9615):813-20.
140. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Children. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1053-e61.
141. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *European Journal of Pediatrics*. 2008;167(1):87-95.

6 Anhang

Anhang 1: Fragebogen Neonatologie

Lfd. Nr.	Geburtsklinik:
	Entbindung:
Name, Geschlecht	SSW:
geb.: , Uhr; Wochentag:	Geburtsgewicht: g
gest.: , Uhr	
Schwangerschaft:	Entbindungsgrund:
Lungenreifung: komplett 2ED: inkomplett 1ED: keine: (Grund:)	
path. CTG/Doppler:	Gestose/HELLP:
vorzeit. Blasensprung:	Amnioninfektionssyndrom:
Kindl. Diagnosen:	Obduktion:
Small for date:	
<u>Radiologie</u> RDS-Grad:	
	Luftleck:
	CLD (36. Wo.):
	Sonstiges:
<u>Beatmung (endotrach.)</u>	
	Dauer:
	HFO:
	iNO:
<u>Surfactant</u> gegeben (ja/nein):	
	Non-Responder:
<u>Temperatur</u> vor Transport: bei Aufnahme K6:	
<u>Akutkomplikationen</u> Pneu:	Drainage:
	Parenchym
	ICH: Plexus IVH
<u>Spätfolgen</u> Posthäm. Hydrozephalus/Ventil:	
	PVL:
	ROP (Grad 2 mit Plus-Disease/Grad 3): Laser-Op:
	PDA (> 1.Lb.wo.): med. Verschuß: Op.:
	Darm (NEC/FIP/andere): Op.:
	Klin. Sepsis (bis 3.Tg.) + Erreger:
	Klin. Sepsis (> 3.Tg.) + Erreger: