

Neonatologie, Intensivmedizin, Neuropädiatrie



Universitätsmedizin Essen

Universitätsklinikum

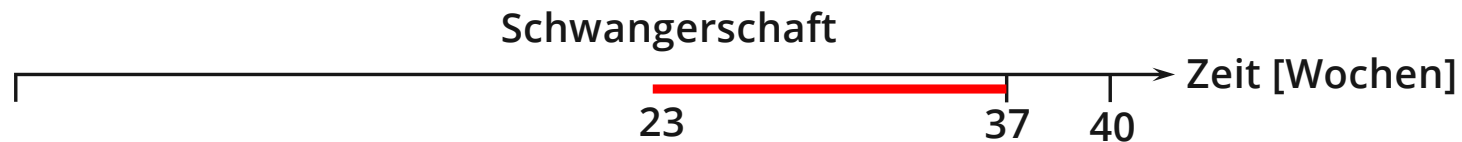
Pulmonale Gesundheit und Langzeitentwicklung bei Frühgeborenen – wie hängt das zusammen



Univ.-Prof. Dr. med. Ursula Felderhoff-Müser
Klinik für Kinderheilkunde I

37. Oster-Seminar-Kongress in Brixen, 24.- 30.April.2024

Welche Neugeborenen sind Risikokinder ?



~10-12% aller Lebendgeborenen, 1-2% < 32 SSW, < 1500g

- **Frühgeborene (< 37 Schwangerschaftswochen - SSW)**

 - extrem unreife Frühgeborene (23 - 28 SSW, ELBW, <1000 g)

 - sehr unreife Frühgeborene (< 32 SSW, VLBW, < 1500 g)

 - Frühgeborene (> 32 SSW, "späte Frühgeborene")

- **krankte Reifgeborene**



Ein Risikokind geht nach Hause.....was ist zu tun ?

Strukturiertes Entlassmanagement:

- Anleitung der Eltern in Pflege, Ernährung, Medikamentengabe
- Impfungen lt. STIKO, RSV, Rota ? U-Heft ?
- Arztbrief für Eltern und Kinderarzt (am besten vorab)
- Anruf beim Kinderarzt
- Liste für Eltern (Pflege, Ernährung, Medikamente, Termine, Therapien etc.)
- Koordination von Terminen (z.B. KCH, Kardio, Augenarzt, SPZ, Pulmo...)
- SGB V sozialmed. Nachsorge (z.B. Bunter Kreis, GBA Beschluss QF-RL !)
- Psychosoziale Unterstützung für Eltern (GBA Beschluss QF-RL !) *Weishaupt et al. Z Geburtshilfe Neonatol 2021*
- Ggf. Vernetzung mit Elternverbänden, Selbsthilfegruppen



Entlassung
von:

Etikett
(klein)

Ich bekomme folgende Medikamente:

- Vitamin-D i.E. (1 x am Tag aufgelöst mit Wasser/Milch über den Sauger geben)
- Vitamin-D + Fluor i.E. (1 x am Tag aufgelöst mit Wasser/Milch über den Sauger geben)
- Ferro sanol Tropfen (1 x am Tag ,1/2 Stunde vor der Mahlzeit mit Wasser geben)

<input type="checkbox"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> <input type="text"/>

Bei Entlassung trinke ich:

x ml

Zusätze:

Wenn meine Eltern fragen haben, dann können Sie jederzeit die Station K4 unter 0201 723 -2259 anrufen.

- Ich werde nach meiner Entlassung vom Bunten Kreis am Universitätsklinikum Essen betreut.

Meine Nachsorge-Schwester ist Tel.

Herausforderungen nach Entlassung für den Kinderarzt

In den ersten Wochen.....

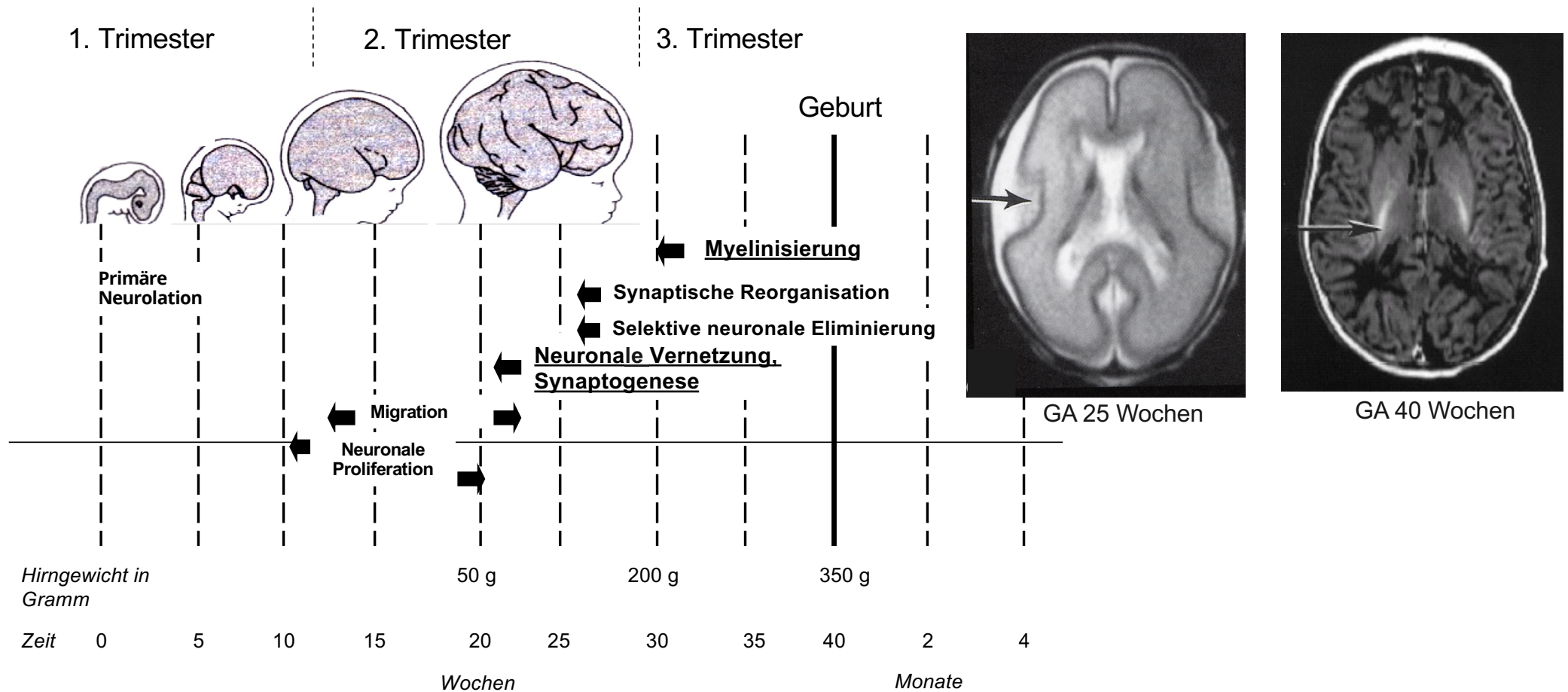
- Pflege des Kindes ? Anleitung ?
- Ernährung/Stillen
- Medikamente (z.B. Eisen, Diuretika,)
- Regulationsstörungen ?
- Fütterstörungen ?
- Termine: Therapien, Herz, Lunge, Augen, SPZ ?
- Wird Unterstützung für die Eltern benötigt ?
- Impfstatus ? Familie ??
- RSV Prophylaxe, Rota (43 Tage bis 12 Lebenswoche)

Herausforderungen nach Entlassung für den Kinderarzt

In den Langzeitbetreuung.....

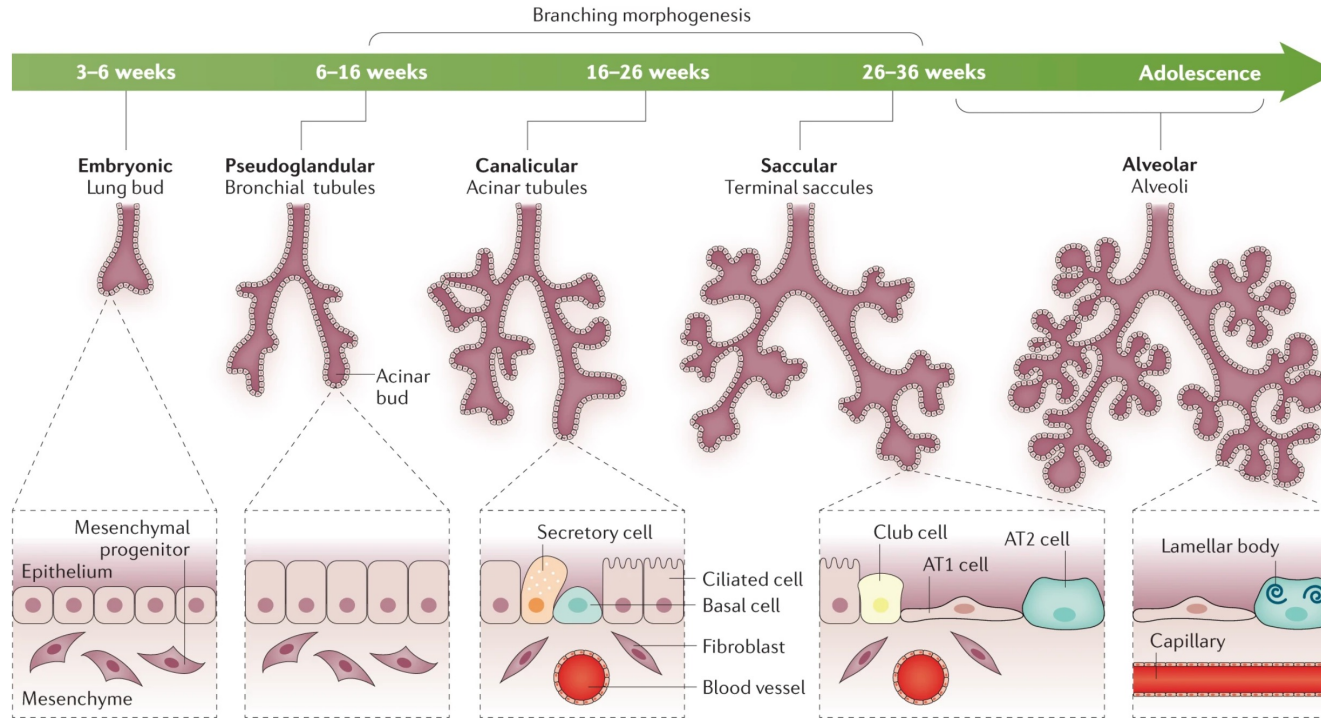
- Identifikation von Kindern mit Entwicklungsrisiko
- Koordination der ambulanten Nachsorge (SPZ, Pulmo, Kardio, Augen, HNO)
- Koordination von Therapien
- Rezidivierende Infekte
- Impfungen
- Ernährungsberatung, Sportempfehlung etc.
- Fettstoffwechsel
-

Zerebrale Entwicklung von kleinen Frühgeborenen



mod. The newborn brain, Lagercrantz (2009), Rutherford et al.

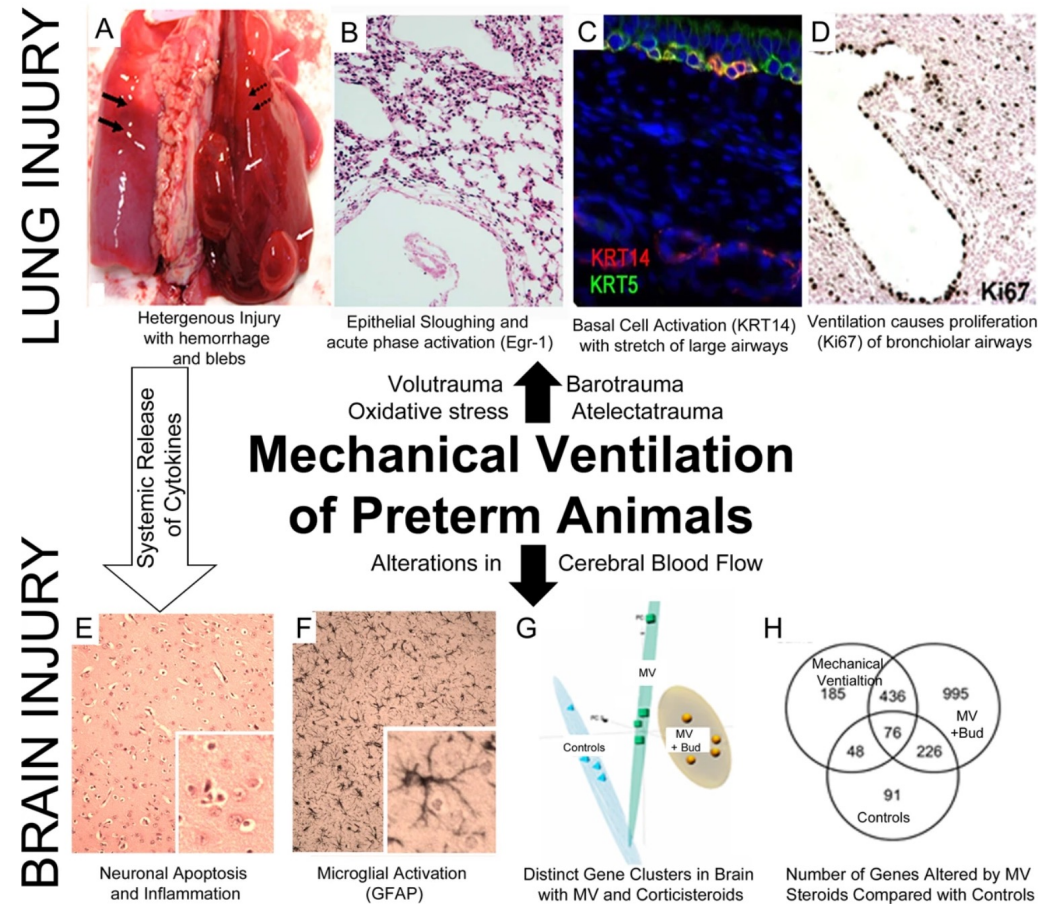
Zerebrale und pulmonale Entwicklung von kleinen Frühgeborenen



Central Nervous System							Myelination															
	Organisation																					
Lung	Canalicular																					
							Saccular															
Week							Alveolar															
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39

Thébaud B et al Nat Rev 2019

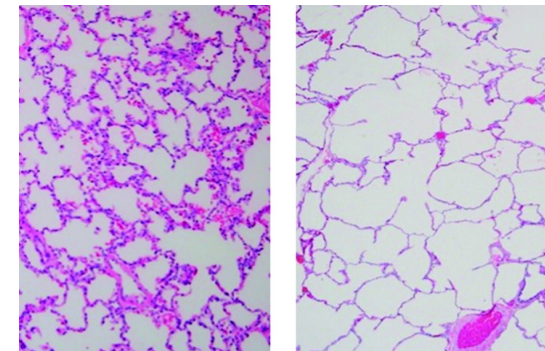
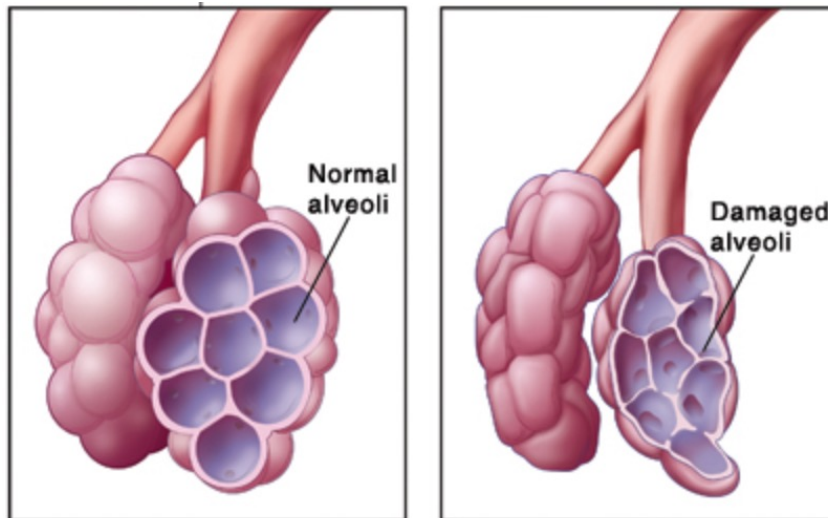
Schädigungen an Lunge und Gehirn – wie hängt das zusammen ?



Hillman NH & Jobe AJ *Perinatol* 2023

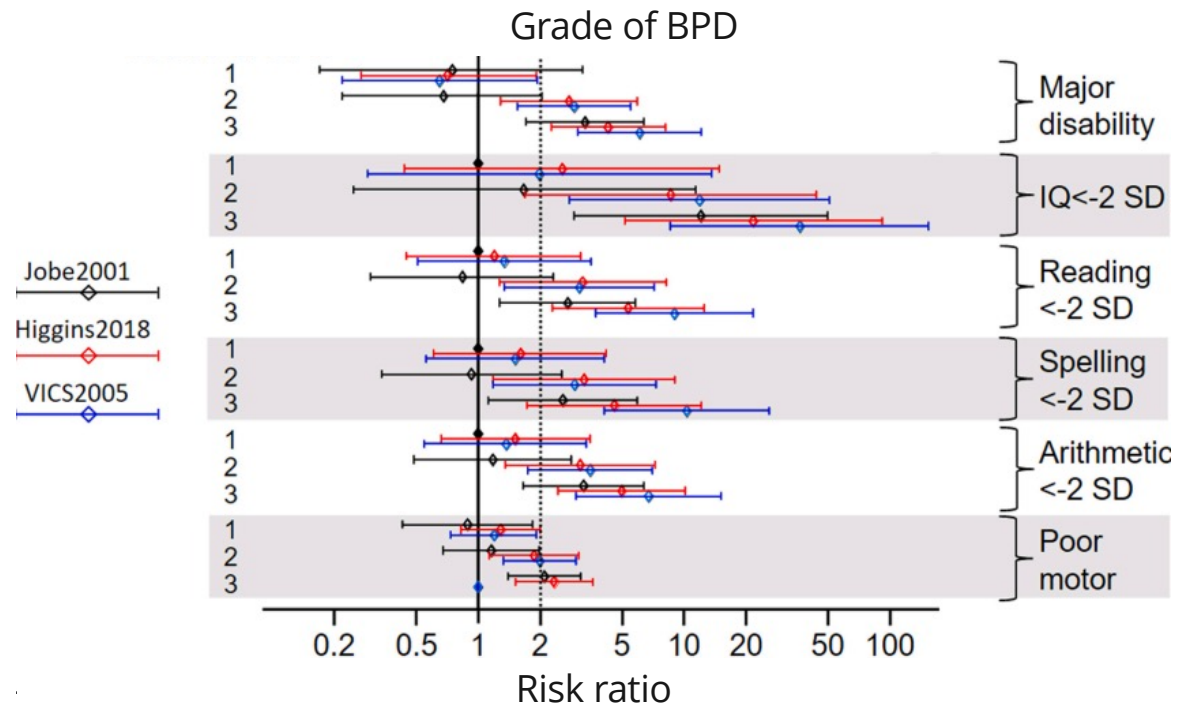
Definition der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) : neu 2019

- BPD Grad I mit 36 Wochen high flow ≤ 2 L/min
- BPD Grad II mit 36 Wochen high flow > 2 L/min oder CPAP
- BPD Grad III invasive Beatmung



Jensen et al. Am J Resp Crit Care Med 2019

Neurologische Entwicklung in Abhängigkeit vom Schweregrad der BPD



Doyle L et al. J Pediatr 2024

Neurologische Entwicklung in Abhängigkeit vom Schweregrad der BPD

2 Year Outcomes by BPD Severity with NNNS summary scores

	Mild BPD	Moderate/Severe BPD
	aOR (95% CI)	aOR (95% CI)
Bayley-III *	N=134	N=144
Cognitive composite <85	1.08 (0.60, 1.94)	1.56 (0.89, 2.73)
Language composite <85	1.15 (0.71, 1.85)	1.74 (1.06, 2.85)
Motor composite <85	1.14 (0.61, 2.15)	2.06 (1.10, 3.85)
Cerebral Palsy Diagnosis *	N=132	N=137
	2.81 (1.32, 5.99)	2.96 (1.34, 6.54)
with NNNS attention added to the model	2.86 (1.31, 6.22)	3.26 (1.42, 7.46)
with NNNS lethargy added to the model	3.15 (1.46, 6.78)	3.20 (1.42, 7.20)

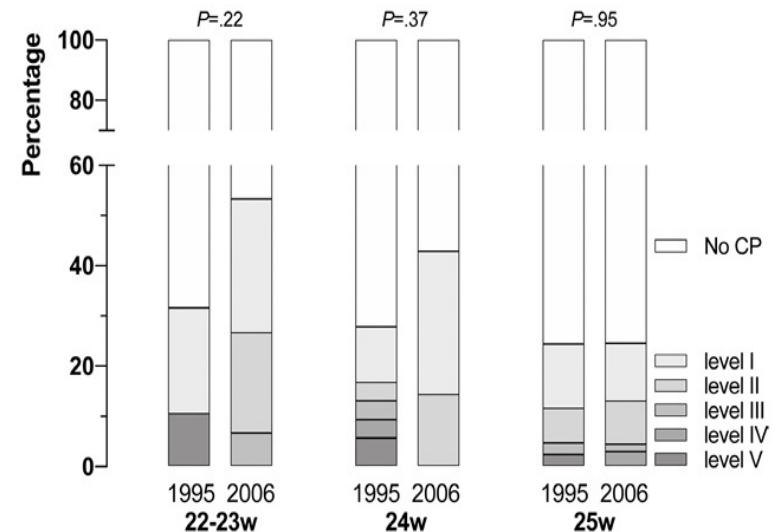
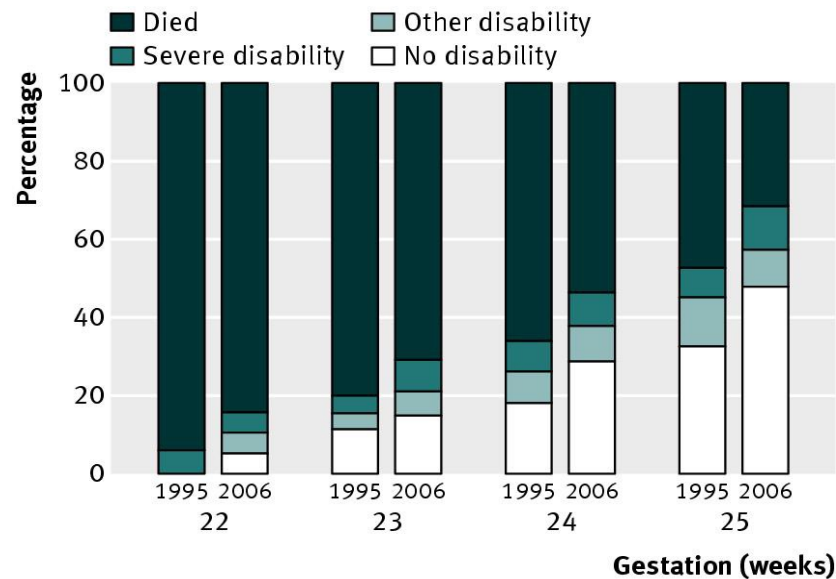
Martin et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2023

Zerebrale Entwicklung und Biomarker



Entwicklung von kleinen Frühgeborenen – Epicure Studien

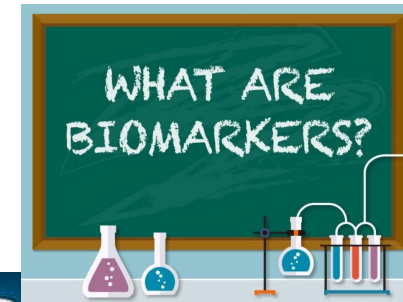
- 60 – 85% Überlebensrate, Tendenz steigend
 - Anzahl der Kinder mit Einschränkungen gleich
 - Anzahl der Kinder mit CP fallend
(Zerebralparese 5% VLBW, 15-20% ELBW)
 - abhängig von sozioökonomischen Faktoren !
- niedrigeres Bildungsniveau
 - weniger soziale Vernetzung
 - verminderte HRQL (Sprache, Motorik)
 - erhöhtes Risiko für chron. Erkrankungen
(Lunge, Herz-Kreislauf, psych. Erkrankungen)



Marlow et al. BMJ 2012, Marlow et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2021

Biomarker für das neurologische Outcome – Kombination ?

- **Frühe Biomarker**
- klinisch-neurologische Untersuchung (e.g. HINE)
- aEEG in den ersten 72 Stunden
- zerebrale Sonographie (z.B. Tag 1, 3, 5, 7, alle 14 Tage)
- MRT am errechneten Termin (TEA)
- Biomarker im Serum, Urin etc. (z.B. Proteomics)
- genetische Prädisposition (GNN)
- general movements assessment (GMA)

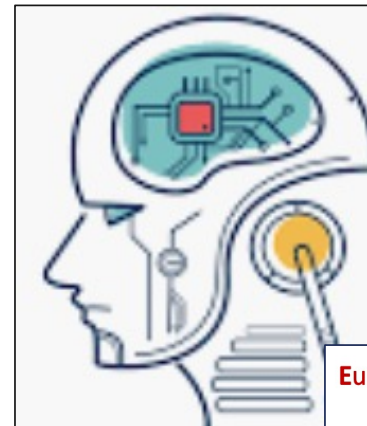
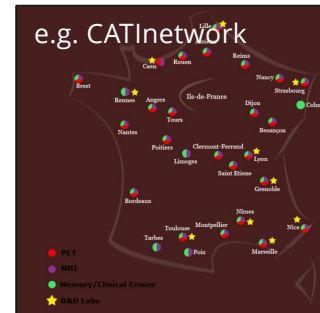


Ausblick - Biomarker zur Validierung von Interventionen

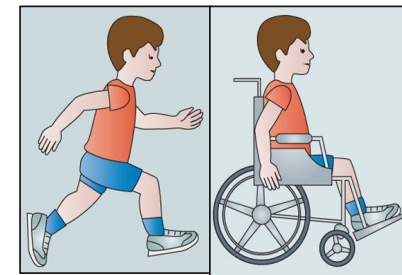
Daten validieren



Machine learning (ML)



Prognose



European Newborn Study: Early Markers for a Better Life.

ENSEMBLE II



Neurologische Follow-up Untersuchungen

mit 3, 6, 12 Monaten

- General Movement Analyse, klinische Untersuchung (z.B. HINE)

mit 24 Monaten korrigiert (Bayley Scales III lt. GBA Beschluss, GMFCS)

- Motorik (CP)
- Hören
- Sehen
- erste Sprachentwicklung

im Schulalter:

- Kognition
- Aufmerksamkeit
- Verhalten
- psychiatrische Erkrankungen

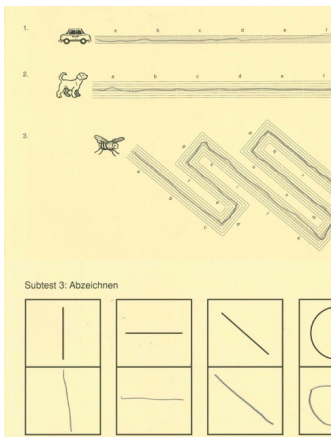


Fahrplan entwicklungsneurologische Nachuntersuchungen für Früh- und Risikogeborene an der Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen

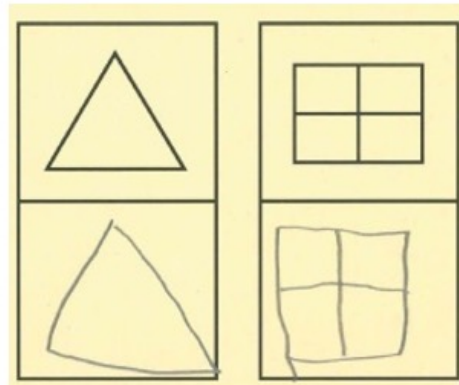
Alter	Entwicklungsdimensionen und empfohlene Standard Untersuchungen*	Ergänzende Untersuchungen / somatische Untersuchungen
Korr. 1 Monat	Motorik: General Movements	Erhebung demografischer Variablen (Alter der Eltern, Familienstand, Geschwisterkinder, Bildungsstand, Beruf, Familiensprache, weitere Sprachen, Migrationshintergrund, Unterstützungsangebote), Familienanamnese, Stammbaum Anamnestic Hinweise für Ernährungs- oder Schlafprobleme und längere Unruhe- oder Schreiphasen, postnatale Depression, Belastungssituation der Mutter (hier ggf ein Breitbandscreening wie ASR geplant)
Korr. 3 Monate	Motorik: General Movements, HINE Regulationsstörungen (Essen/Füttern, Schreien, Schlafen)	Schädelsonographie bei spezieller Indikation ggf. Auswertung des Herz-Atem-Monitor ggf. Vorstellung Pneumologie und ECHO
Korr. 6 Monate	Motorik: HINE Regulationsstörungen (Essen/Füttern, Schreien, Schlafen)	Pädaudiologische Untersuchung, Schädelsonographie bei spezieller Indikation, Augenärztliche Untersuchung Bei moderater/schwerer BPD: Vorstellung Pneumologie und ECHO, Auswertung Herz-Atem-Monitor, ggf. Blutbild bei Anämie und Eisensubstitution
Korr. 12 Monate	Motorik und Kognition: BSID III, HINE Regulationsstörungen (Essen/Füttern, Schreien, Schlafen)	Bei moderater/schwerer BPD: Vorstellung Pneumologie und ECHO, Auswertung Herz-Atem-Monitor
Korr. 24 und 36 Monate	Motorik, Kognition, Sprache und Verhalten: BSID III, HINE, CBCL 1,5-5, PARCA-R (24 Mo, versch. Sprachen verfügbar) Exekutive Funktionen BRIEF-P Sozialverhalten/ASS: SRS-2 Regulationsstörungen (Essen/Füttern, Schreien, Schlafen)	Bei V.a. Zerebralparese oder Bewegungsstörungen GMFCS. Bei V.a. Autismus M-CHAT und ggf. Vorstellung KJP. Bei V.a. Sprachentwicklungsverzögerung: Vorstellung Pädaudiologie, ggf. Logopädische Testung, SETK Bei rez. Atemwegsinfektionen: Vorstellung Pneumologie
Im 4. Lebensjahr	Motorik, Kognition, Sprache, und Verhalten: WPPI-IV, SETK 3-5, CBCL-1,5-5 SON (sprachfreier Teil) Exekutive Funktionen: BRIEF-P Sozialverhalten/ASS: SRS-2	Bei V.a. Sprachentwicklungsverzögerung: Vorstellung Pädaudiologie, ggf. Logopädische Testung, SETK, PPVT (in Muttersprache) Bei Zerebralparese z.B. GMFCS. Bei V.a. Autismus z.B. M-CHAT/ bei Verdacht auf Verhaltensstörung Vorstellung KJP. Bei unzureichendem Aufholwachstum Vorstellung Endokrinologie
Im 5. Lebensjahr	Motorik (Fein- und Grobmotorik, Koordination und Graphomotorik), Kognition, Sprache und Verhalten: WPPSI-IV oder WNV, M-ABC 2, DCD-Q, SARA, CBCL 4-8 Exekutive Funktionen: BRIEF-P Sozialverhalten/ASS SRS-2	Bei Zerebralparese z.B. GMFCS. Bei V.a. Developmental Coordination Disorder (DCD): M-ABC-2, FEW-2, DCD-Q Bei V.a. Autismus z.B. M-CHAT/ bei Verdacht auf Verhaltensstörung Vorstellung KJP. Bei V.a. Refraktionsfehler oder Störung der visuellen Wahrnehmung z.B. FEW-2 und augenärztliche Untersuchung. RR-Messung und ggf. Vorstellung Nephrologische Ambulanz Pneumologische Vorstellung zur Lungenfunktion (FEW-1) RR-Messung und ggf. Vorstellung Nephrologische Ambulanz, 24h-RR-Messung

Graphomotorik als Ursache für schlechte Schulleistungen ?

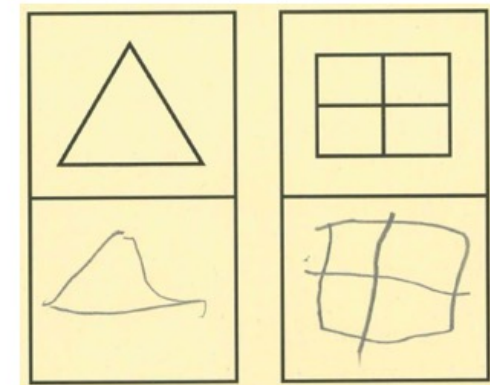
Graphomotorik FEW-2



Altersentsprechend



Nicht altersentsprechend

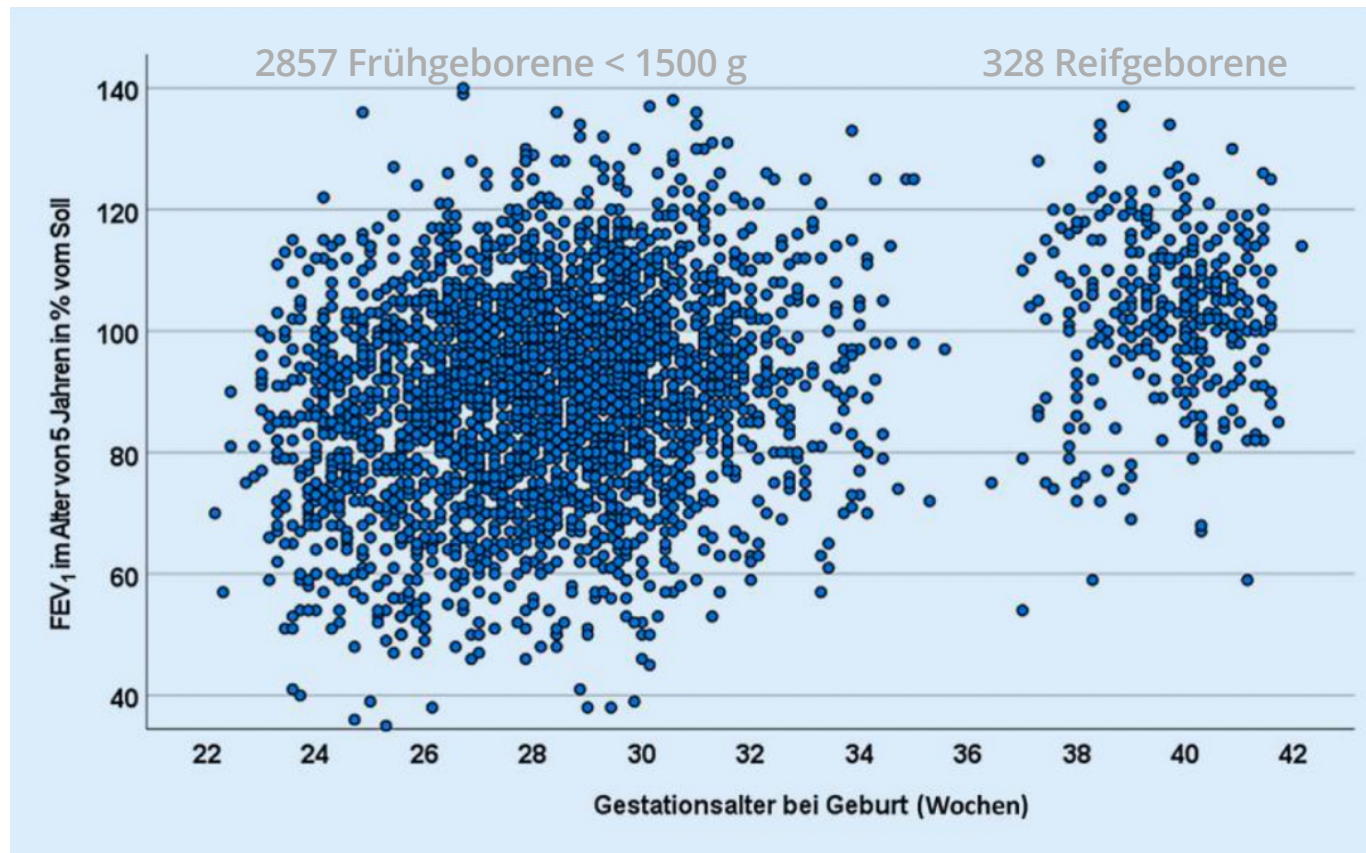


Pulmonale Gesundheit und Biomarker (?)



Respiratorische Spätfolgen nach Frühgeburtlichkeit

FEV₁ im Alter von 5 Jahren



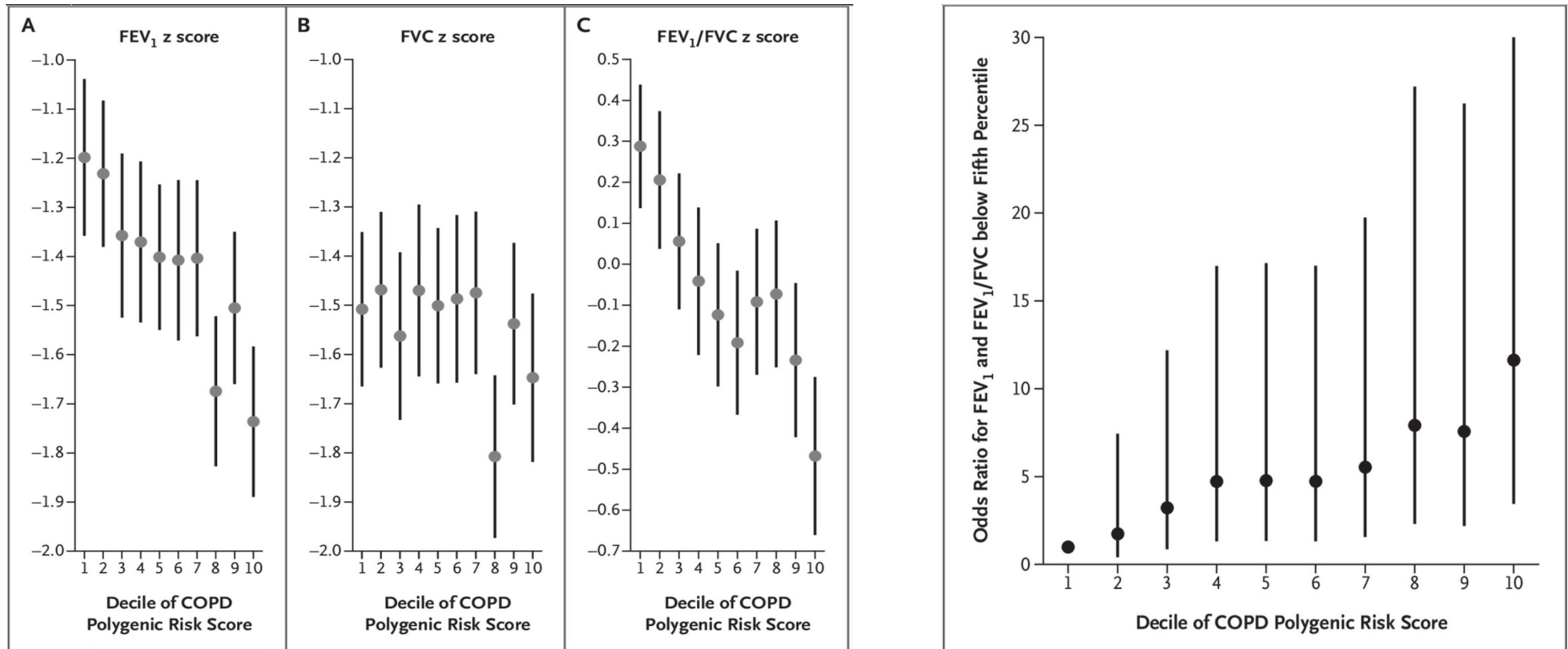
Göpel W et al. German Neonatal Network (GNN) Daten 2022

Biomarker für eine bronchopulmonale Dysplasie - Risikoscore für COPD und FEV im Alter von 5 Jahren

- German Neonatal Network GNN Studie (Frühgeborene < 1500g)
- Chip Genotyping und 5-Jahres Nachuntersuchung (n=1957)
- Risikoscore für chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - U.K. Biobank und SpiroMeta (n=400,102 Erwachsene im Alter von 49 bis 80 Jahren)
- im Verhältnis zu FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC bei Frühgeborenen

Göpel W et al. NEJM Evidence 2024

Respiratorische Probleme nach Frühgeburtlichkeit - Risikoscore für COPD und FEV im Alter von 5 Jahren



Göpel W et al. NEJM Evidence 2024

BPD – was schützt ?

- Nicht-invasive Surfactantgabe via LISA
- Vermeidung invasiver Beatmung wo möglich
- Vermeidung von Hyperoxie in den ersten Wochen
- Coffein
- Flüssigkeitsrestriktion
- Diuretika, ggf. Hydrocortison
- Ductusverschluss ??, Vitamin A ?
- O₂ Supplementierung (>32 SSW: 94% O₂ Sättigung, auch für zu Hause)
- Vitamin D Stoffwechsel !
- RSV Prophylaxe, Prävention von Infekten
- ausreichende Kalorienzufuhr !

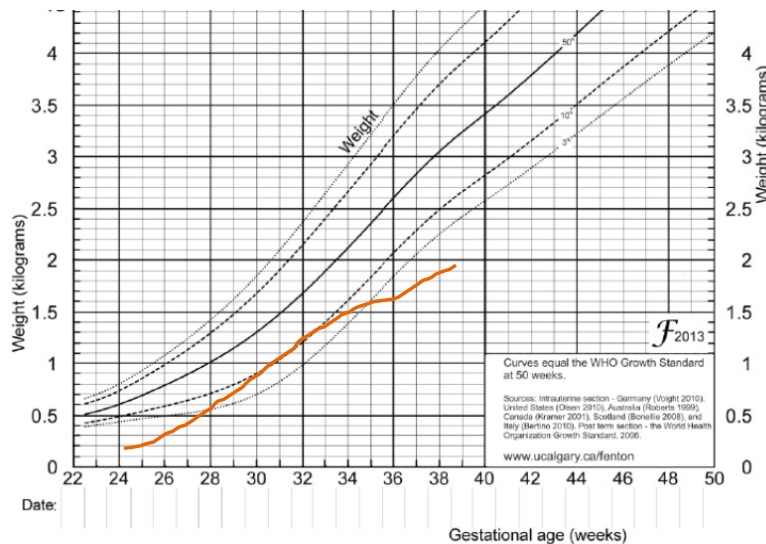


Behnke J et al. DÄB 2019

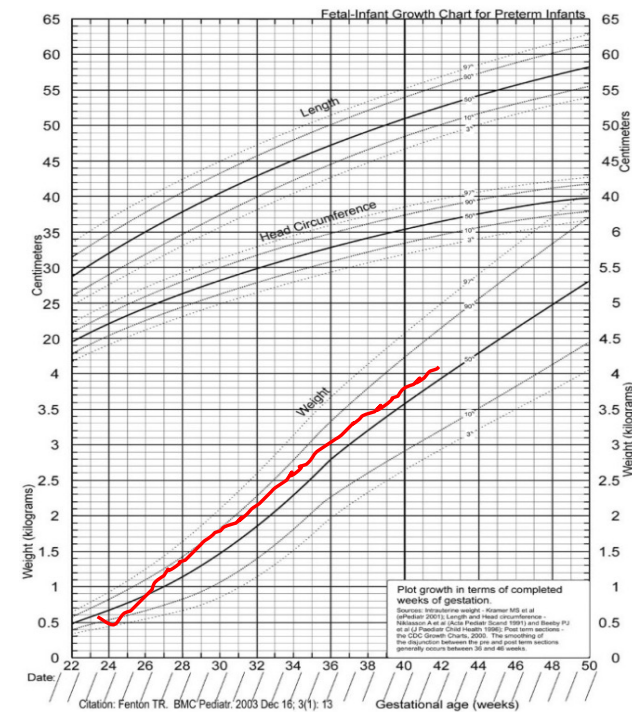
Review

An Update on Lung Function of Extremely and Very Preterm Infants in Later Life: The Role of Early Nutritional Interventions

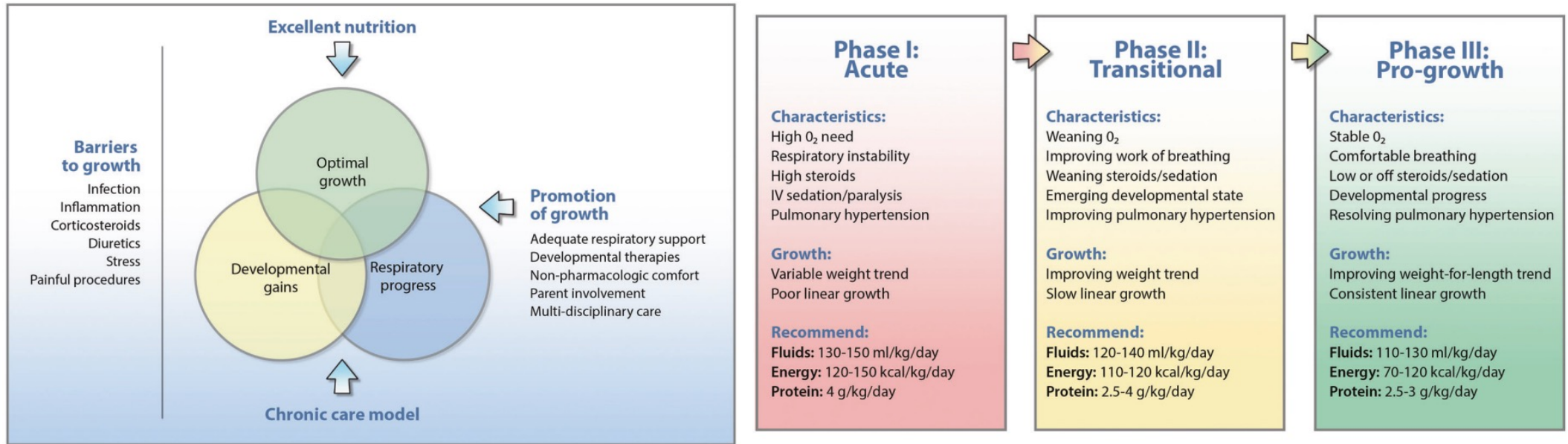
Despina D. Briana * and Ariadne Malamitsi-Puchner



Briana et al. *Nutrients* 2023



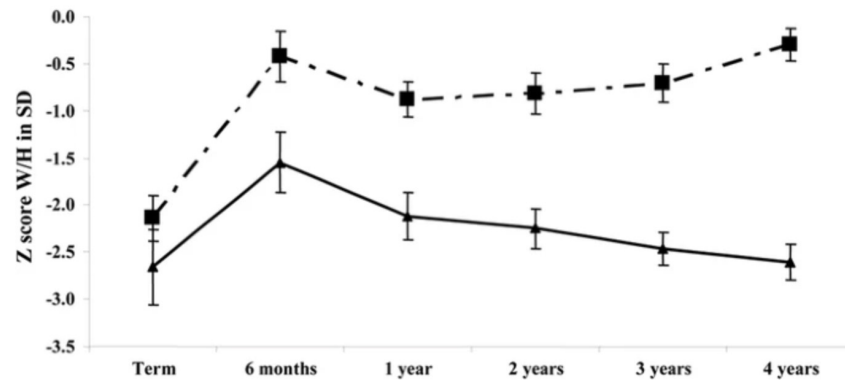
Ernährungsempfehlungen nach Frühgeburtlichkeit



Parameter	Preterm recommendations	Term recommendations
Weight gain	15–20 g/kg/d	0–3 months: 24–34 g/d
		3–6 months: 13–21 g/d
		6–12 months: 8–11 g/d
Linear growth	0.9–1.1 cm/week	0–3 months: 0.8–0.88 cm/week
		3–6 months: 0.46–0.48 cm/week
		6–12 months: 0.29–0.34 cm/week

Miller et al. J Perinatol 2022

Gewichtsentwicklung und BPD – nichts Neues !



Differences in Z scores of weight/height (SD) between undernourished (\blacktriangle) and normally nourished (\blacksquare) children from term to 4 y ($n = 52$). Time effect: $p < 0.0001$; group effect: $p < 0.0001$; interaction: $p < 0.0001$.

Lung function tests (% of theoretic values)

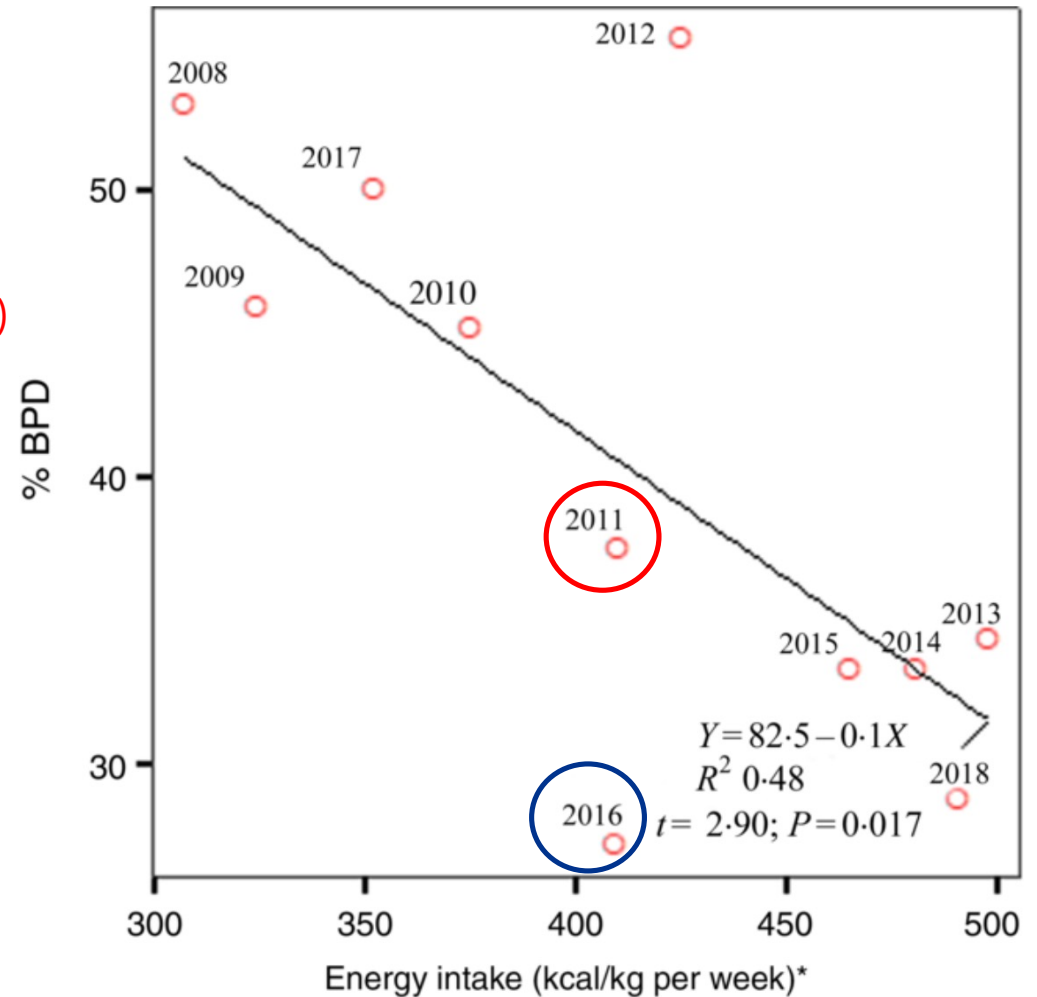
	Normal nutritional status ($n = 34$)	Undernutrition ($n = 18$)	p Value*
FRC	113 ± 26	110 ± 17	0.8
FRC (post β_2)	102 ± 17	100 ± 15	0.8
R	147 ± 37	130 ± 31	0.1
R (post β_2)	124 ± 29	113 ± 33	0.8
Area (1)	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.7	0.1
Area (post β_2) (2)	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.7	0.1
Area 1/2	137 ± 32	132 ± 29	0.7
Peak-flow	84 ± 21	86 ± 24	0.8
Peak-flow (post β_2)	96 ± 20	101 ± 19	0.6

R, resistance; Area, area under the spirometric curve (L^2/s); β_2 , inhaled salbutamol.

* Difference between undernourished and normally nourished groups.

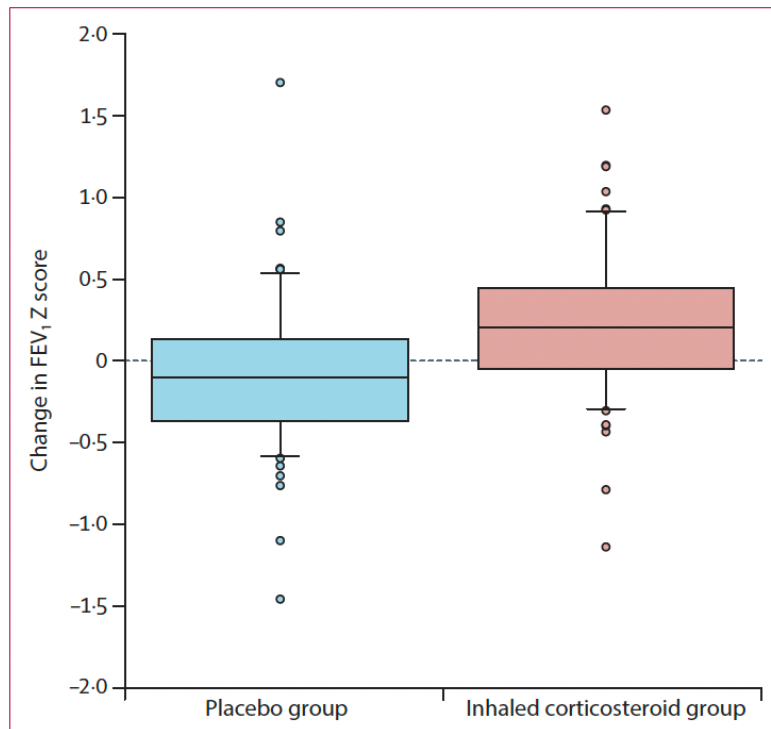
Ernährung und BPD – wie hängt das zusammen ?

- 4/2011 Start am 1. Lebenstag mit Aminosäurelösung (2 g/kg) & Glukose (5 mg/kg/min)
- 7/2016 Intralipid (Fresenius Kabi) wurde durch SMOFlipid (Fresenius Kabi) ersetzt



Uberos et al. Br J Nutr 2020

Therapie mit inhalativen Kortikoiden – PICSU Studie



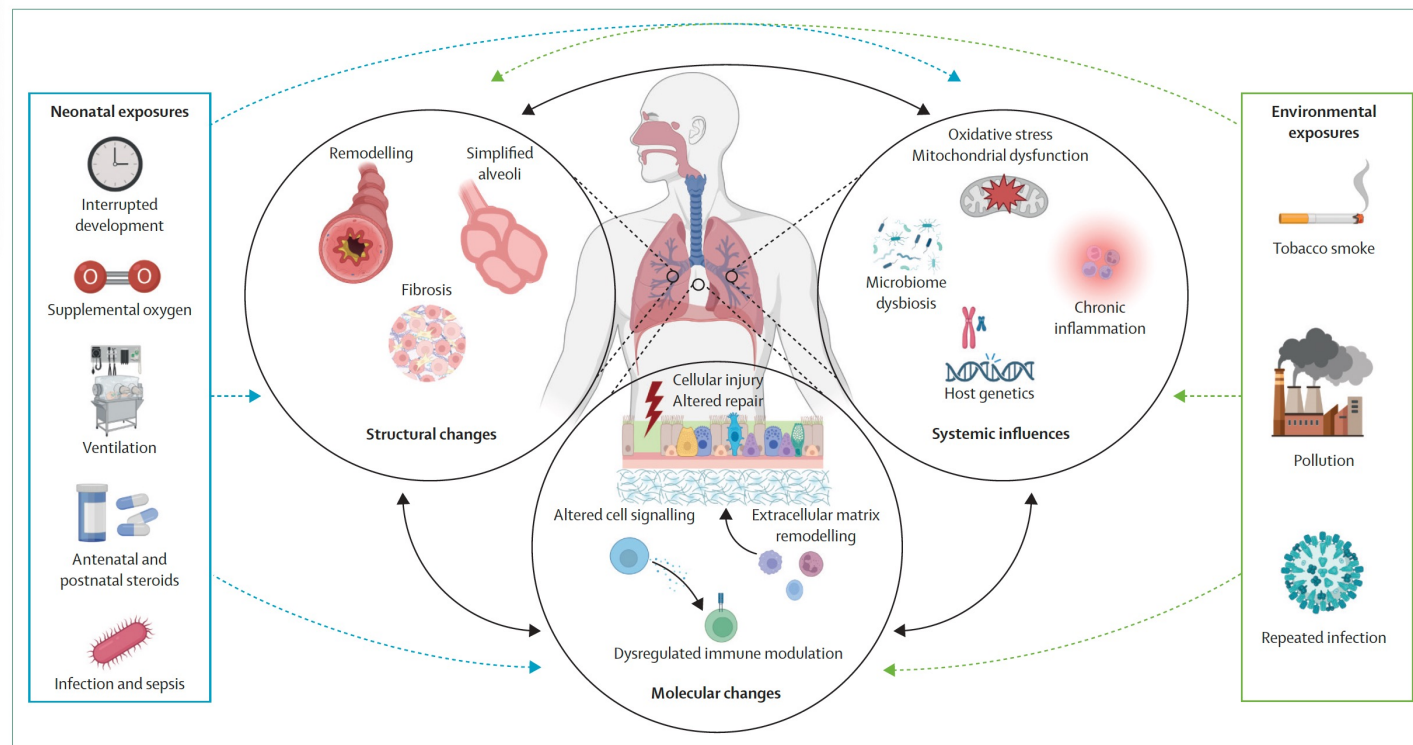
	Coefficient (95% CI)	p value
Area under the reactance curve, Z score	-0.31 (-0.45 to -0.16)	<0.0001
Positive bronchodilator response by FEV ₁	-1.11 (-2.03 to -0.15)	0.023
Supplemental oxygen in NICU (days)	-0.006 (-0.01 to -0.001)	0.020
Bronchodilator use in past 3 months	-0.92 (-1.44 to -0.39)	0.001

The significance threshold for p values was p<0.05. NICU=neonatal intensive care unit.

Table 3: Multivariable analysis of potential predictors of FEV₁ Z-score change from the baseline visit to the second visit

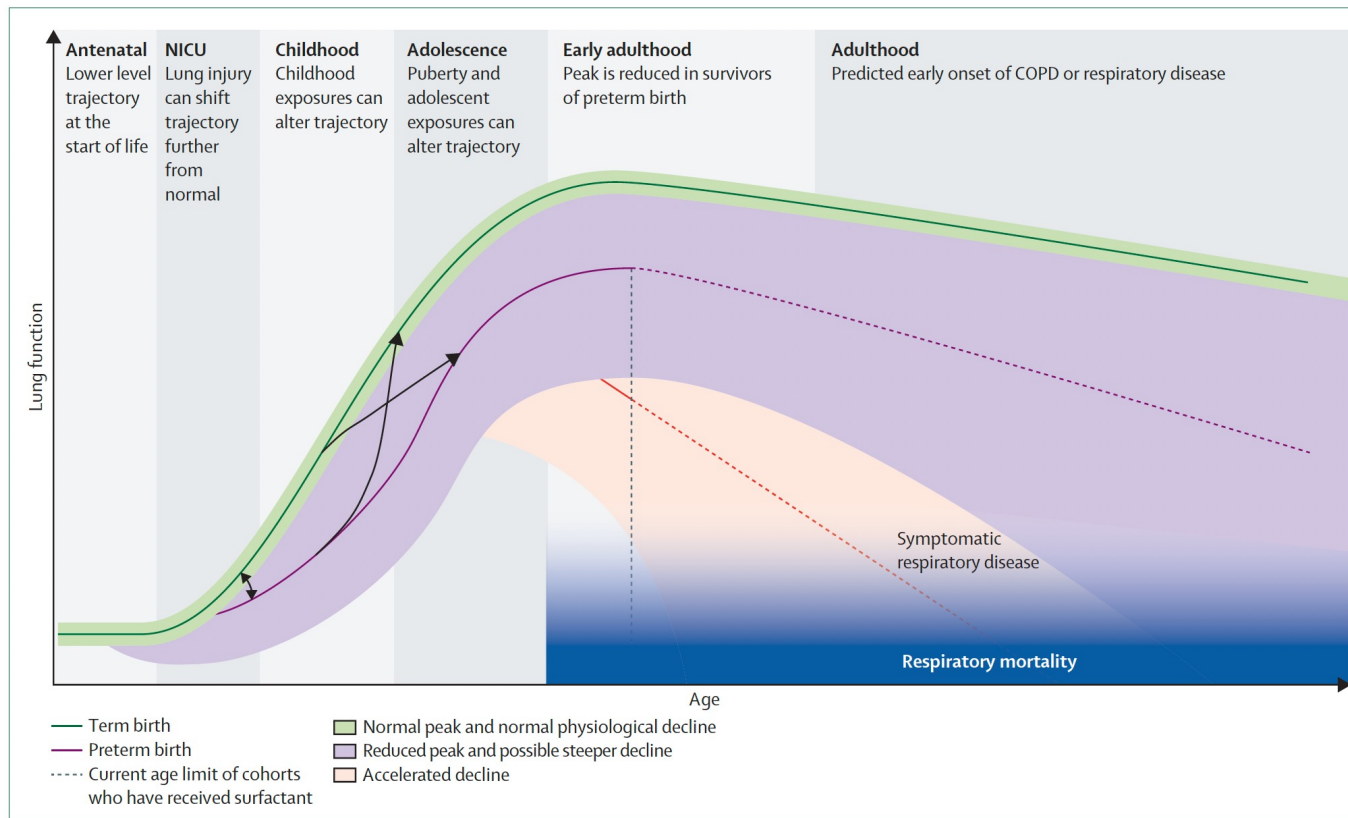
Urs RC et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2023

Einflüsse auf die Lungengesundheit Frühgeborener



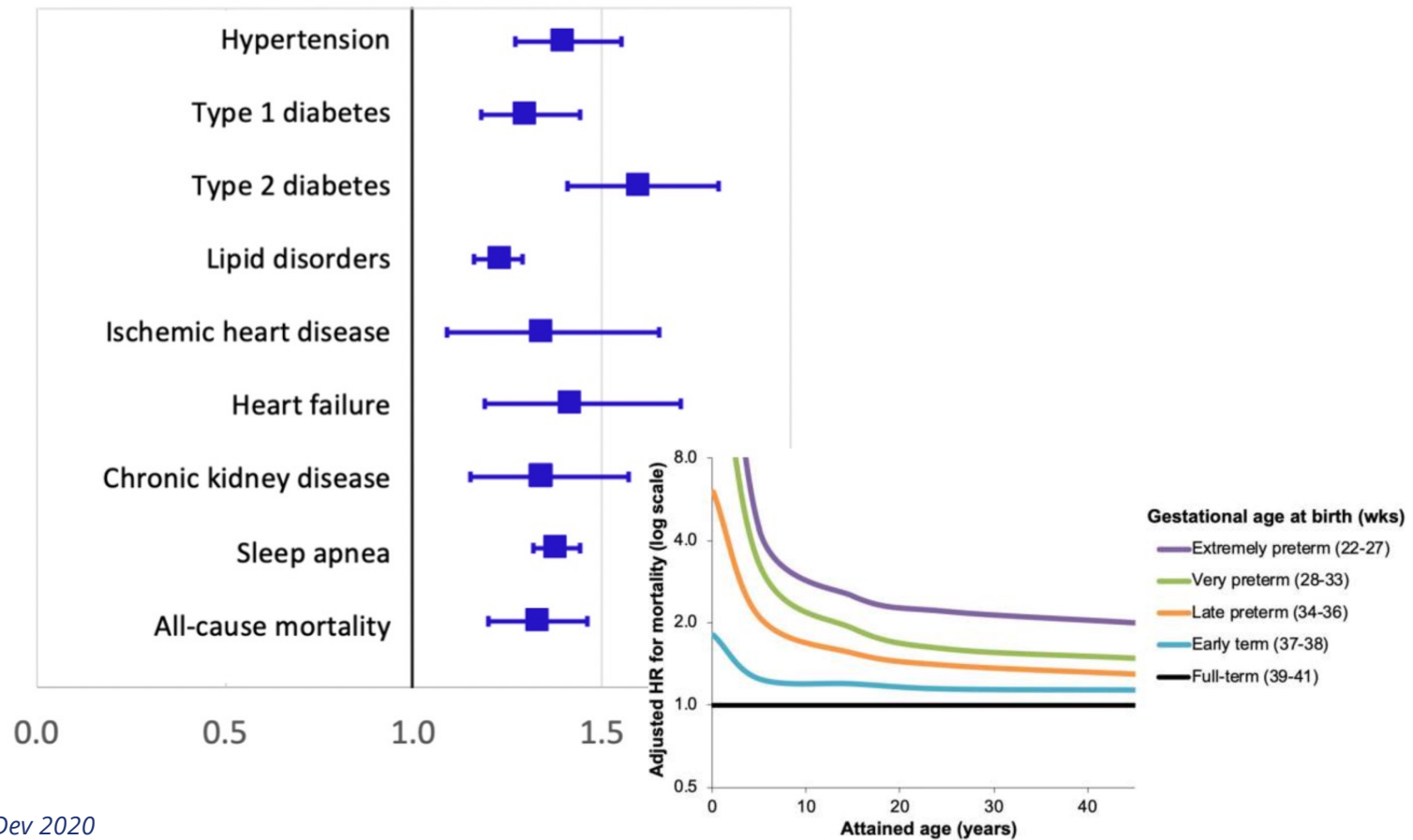
Bogdan RD et al. J Clin Med 2022

Pulmonale Gesundheit von Frühgeborenen über die Lebensspanne



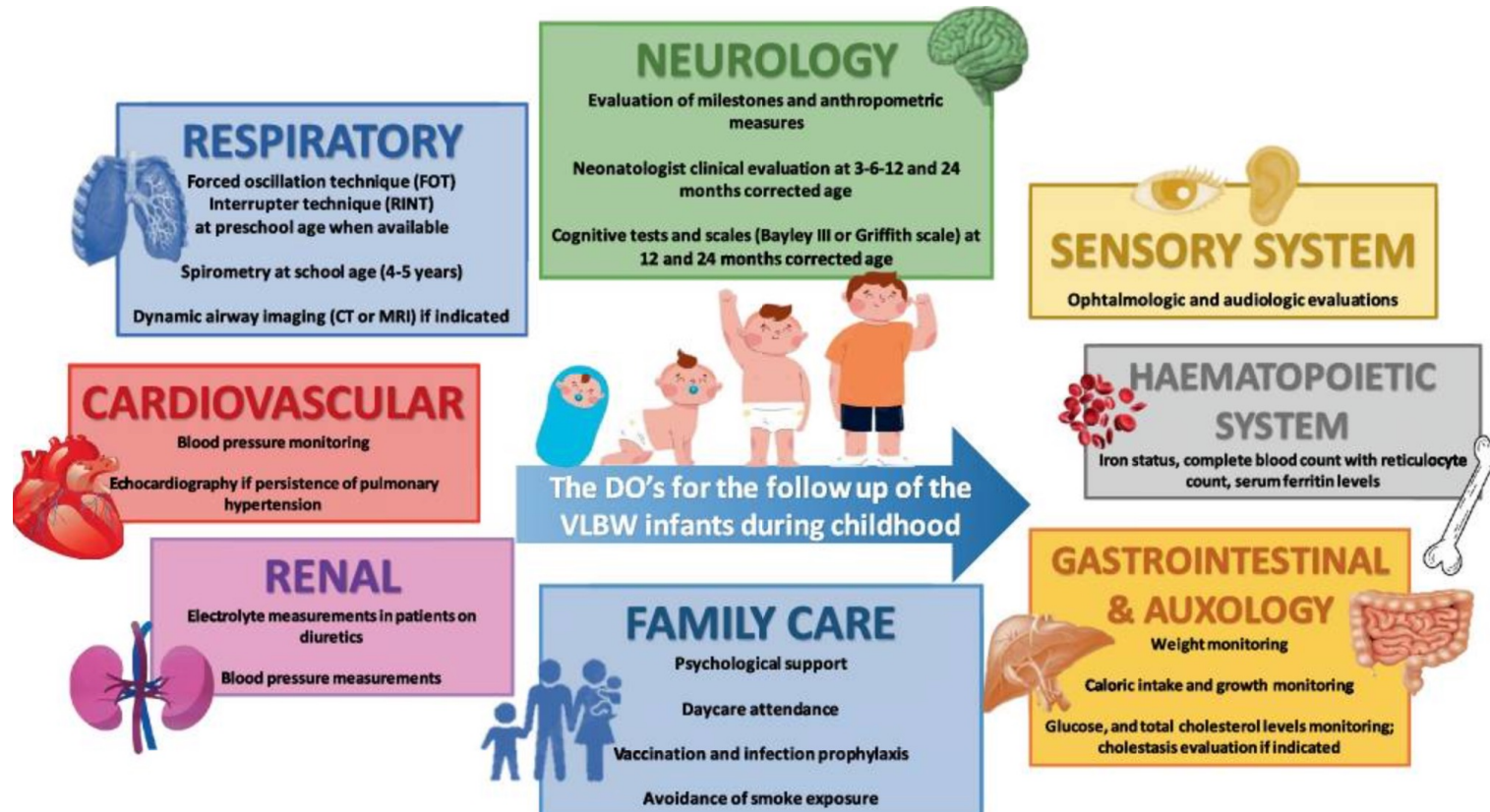
Simpson S et al. Lancet Respir Med 2023

Kardiovaskuläre Spätfolgen nach Frühgeburtlichkeit



Crump et al. Early Hum Dev 2020

Follow-up aller Organsysteme nach Frühgeburtlichkeit



Bonidies et al. Eur J Pediatr 2023

Kombinierte Follow-up Untersuchungen für Frühgeborene

- mit 3, 6, 12 Monaten (neurolog. Untersuchung z.B. HINE, Infekte ?, Ernährung !!)
- mit 24 Monaten korrigiert (Bayley Scales III & resp. Assessment, Infekte ?, Ernährung !!)
- im Vorschulalter, im Schulalter (z.B. Schuleingangsuntersuchung, FEV1, Infekte ?, Ernährung !!)

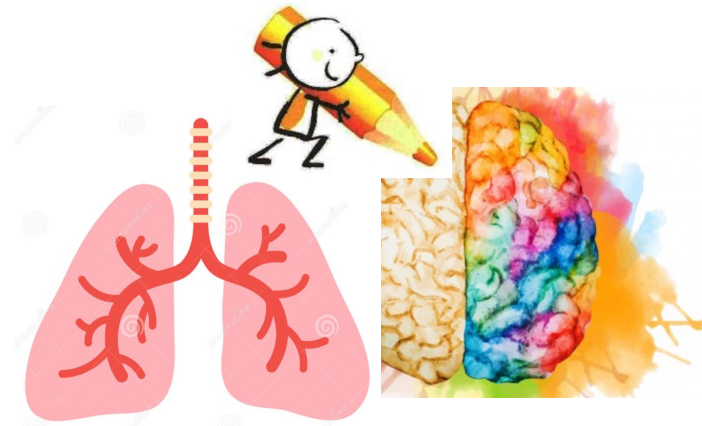


Hüning & Felderhoff-Müser MoKi 2022,

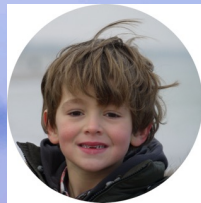
<https://www.paediatrische-pneumologie.eu/arbeitsgruppen>

Fazit und to do's

- Kombination von frühen Biomarkern zur individuellen Prognosestellung und als read-out für Therapien
- Strukturierte ambulante Nachsorge aller kleinen Frühgeborenen bis ins Schulalter
- Unterstützung und damit Steigerung der Adhärenz der Familien
- Finanzierung der aufwendigen Untersuchungen
- Steigerung der Awareness für die Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit



Vielen Dank – Fragen?



Zollverein