



Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

Evaluation des familienzentrierten Versorgungsmodells NeoPAss - entwicklungsneurologisches Outcome und Liededauern von very low birth weight Frühgeborenen zwischen 2008 - 2017

Johannes Paul Paulick

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Keller
2. Prof. Dr. Uta Behrends

Die Dissertation wurde am 20.11.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 11.04.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Frühgeburtlichkeit und VLBW	1
1.1.1	Definition und Terminologie	1
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.3	Folgen der Frühgeburtlichkeit	2
1.1.4	Bayley Scales of Infant Development und Grad der Entwicklungsverzögerung.....	4
1.2	Family Centered Care und Family Integrated Care	5
1.2.1	Definitionen	5
1.2.2	Kangaroo Mother Care	8
1.2.3	FICare	8
1.2.4	Positive Effekte von KMC, Roming-In und FCC/FIC.....	9
2	Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen	12
2.1	Zielsetzung und Fragestellung	12
2.2	Hypothesen	12
3	Material und Methoden	14
3.1	Studiendesign.....	14
3.2	Beschreibung der Kohorten.....	14
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
3.3	NeoPAss.....	15
3.3.1	Identifikation (Familieneinschluss).....	17
3.3.2	Pränatalgespräch, Assessment und Reassessment	17
3.3.3	Hilfeplanung, Durchführung und Evaluation	20

3.3.4	Vergleich zur Kontrollgruppe 2008 - 2012	23
3.4	Ethikvotum.....	26
3.5	Beschreibung der Datenquellen	26
3.5.1	Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ)	26
3.5.2	Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen (NEO-KISS)	27
3.5.3	Bayley-II-Testungen.....	27
3.6	Datenerhebung.....	27
3.7	Statistische Datenanalyse	28
3.7.1	Deskriptive Statistik.....	28
3.7.2	Explorative Datenanalyse	28
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Kohortenbeschreibung	32
4.2	Perinatale Parameter.....	34
4.3	Intraventrikuläre Hämorrhagie und Periventrikuläre Leukomalazie....	38
4.4	Bayley-II-Scores	40
4.4.1	Kohorte B wies im korrigierten Alter von zwei Jahren einen höheren mittleren MDI auf als Kohorte A.....	40
4.4.2	Grad der Entwicklungsverzögerung.....	41
4.4.3	Das Gestationsalter bei Geburt, Kohorte und deren Interaktion hatten einen Einfluss auf den MDI im korrigierten Alter von zwei Jahren.....	43
4.5	Liegedauern.....	49
5	Diskussion	56
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	56
5.2	Diskussion der Methoden	57

5.2.1	Studiendesign	57
5.2.2	Liegedauern	59
5.3	Diskussion der Ergebnisse	60
5.3.1	Bayley Scales of Infant Development	60
5.3.2	Liegedauern	70
6	Zusammenfassung und Ausblick	77
7	Literatur-, Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	78
7.1	Literaturverzeichnis	78
7.2	Tabellenverzeichnis	94
7.3	Abbildungen	95
8	Anhang	97
8.1	Grafische Aufarbeitung der Kohortenbeschreibung	97
8.2	Grafische Prüfung der statistischen Testvoraussetzungen	99
8.2.1	Normal-Quantil-Plots der Residuen	99
8.2.2	Standardisierte Residuen vs. erwartete Werte	100
9	Danksagung	102

Abkürzungen:

BSID = Bayley Scales of Infant Development

BSID II = Bayley Scales of Infant Development, Zweite Edition

BSID III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Dritte Edition

EBZ = Eltern-, Baby-, und Familienzentrum

FCC = Family Centered Care

FIC = Family Integrated Care

Kinderklinik Passau = Kliniken Dritter Orden gGmbH, Standort Kinderklinik Dritter
Orden Passau

GA = Gestationsalter

GG = Geburtsgewicht

NICU = Neonatal Intensive Care Unit

SD = Standard deviation (Standardabweichung)

SOPs = Standard Operating Procedures

SSW = Schwangerschaftswoche

VLBW = very low birth weight

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtslichkeit und VLBW

1.1.1 Definition und Terminologie

Die WHO definiert eine Geburt mit weniger als 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) oder 259 Tagen nach dem ersten Tag der letzten Menstruationsperiode einer Frau als eine Frühgeburt [World Health 1]. Frühgeburtslichkeit lässt sich weiter einteilen in extrem unreife Frühgeburt (< 28+0 SSW), sehr unreife Frühgeburt ($\geq 28+0$, < 32+0 SSW) und moderate bis späte Frühgeburt ($\geq 32+0$, < 37+0 SSW) [2].

Ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht < 2.500g wird als low birth weight infant (LBW), < 1.500g als very low birth weight Infant (VLBW) und < 1.000g als extremely low birth weight infant (ELBW) bezeichnet [World Health 3].

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Weltweit sind im Jahr 2012 ca. 14,9 Mio. Frühgeborene entbunden worden. Dies entspricht einer Frühgeborenenrate von 11,1 % mit ca. 5-9% in europäischen Ländern und bis zu 18% in manchen afrikanischen Ländern, wobei mehr als 60% der globalen Frühgeburten in Sub-Sahara Afrika und Südasien aufgetreten sind [4, 5].

In Deutschland werden die Geburtsstatistiken unter anderem durch das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erfasst. Im Jahr 2019 gab es etwa 750.000 Geburten in Deutschland. Davon waren ca. 65.000 (8,4%) Frühgeborene und etwa 11.000 (1,4%) VLBW [6].

Prognosen gehen davon aus, dass mit einem weiteren weltweiten Anstieg der Frühgeburtenrate zu rechnen ist [5, 7, 8]. Als mitbeeinflussende Faktoren für diesen Trend werden eine bessere Versorgung von extrem unreifen Frühgeborenen, eine Reduktion der Todgeburtenrate und eine Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften diskutiert, welche mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtslichkeit einhergehen [4, 9-11].

70% aller Frühgeburten treten spontan auf. Die verbleibenden 30% sind auf eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch Einleitung der Wehen oder Kaiserschnitt aufgrund fetaler oder mütterlicher Indikationen zurückzuführen wie z.B. Präeklampsie, Eklampsie, Intrauterine Wachstumsverzögerung [7].

1.1.3 Folgen der Frühgeburtlichkeit

1.1.3.1 Mortalität

Je früher und demnach unreifer ein Frühgeborenes zur Welt kommt, desto höher ist das Risiko an den Folgen der Frühgeburtlichkeit zu versterben oder schwerwiegende Komplikationen und bleibende Behinderungen zu entwickeln [12-17].

Bis zum Jahr 2010 waren die Folgen von Frühgeburtlichkeit, noch die zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren [18]. Mit weltweit etwas über 1 Mio. Todesfällen von Kindern unter 5 Jahren wurde sie im Jahr 2013 zur häufigsten Todesursache. Prognosen für das Jahr 2035 sagen eine weitere Zunahme von 15% auf 18% voraus [19-21]. Hier gibt es jedoch deutliche geografische Unterschiede, da in Deutschland im Jahr 2015 die Folgen der Frühgeburtlichkeit mit ca. 28%, nach kongenitalen Fehlbildungen (31%), die zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter 5 Jahren waren [19].

Durch eine Verbesserung in der perinatalen Versorgung der westlichen Welt kommt es weltweit zu großen Unterschieden in den Überlebensraten der Frühgeborenen [22, 23]. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Gestationsalter. So überlebten in einer französischen Kohortenstudie nur etwa 52% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <27 SSW bis zur Entlassung, und 99% derer mit einem Gestationsalter von 32-34 SSW [22]. Britische Daten der EPICure 2 Studie zeigten ähnliche Überlebensraten extrem unreifer Frühgeborener bei Entlassung [24].

In einer großen kanadischen Studie lag die neonatale Mortalitätsrate von Frühgeborenen, welche als Versterben innerhalb der Neonatalperiode definiert ist, insgesamt bei etwa 1%, mit einer Spanne von 14% für die Gruppe der extremely preterm und 0,3% für die Late Preterm [25]. In einer schwedischen

Kohortenstudie von extrem unreifen Frühgeborenen überlebten 70% der Lebendgeburten das erste Lebensjahr [26]. Ähnliche Ergebnisse liefern Untersuchungen einer norwegischen Population [17].

1.1.3.2 Morbidität

1.1.3.2.1 Kurzzeitmorbidität

Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für Kurz- und Langzeitkomplikationen. Zu den Kurzzeitkomplikationen zählen pulmologische Erkrankungen wie Respiratory Distress Syndrome (RDS) [13, 27] und Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [28, 29]. Zudem lassen sich höhere Raten an Intraventrikulärer Hämorrhagie (IVH) [13, 27], Periventrikulärer Leukomalazie (PVL) [30, 31], Nekrotisierender Enterocolitis (NEC) [13, 29], Sepsis [27] und Retinopathie des Frühgeborenen (ROP) [29] feststellen.

1.1.3.2.2 Langzeitmorbidität

Frühgeborene haben nach der Geburt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für chronische Folgeerkrankungen, im Verlauf ihres Lebens entwicklungsneurologische Defizite aufzuweisen oder von bleibenden neurologischen Schäden betroffen zu sein [32]. Ca. 25% der ehemaligen Frühgeborenen entwickeln neurologische Langzeitfolgen [12].

Zu den Langzeitkomplikationen gehören motorische, kognitive und koordinative Entwicklungsverzögerungen und Behinderungen [13, 15, 29, 32-40], Lernschwäche [13, 29, 32-35, 39] und Verhaltensauffälligkeiten [13, 32-35, 39, 41, 42], Epilepsien [29], Seh- und Hörbehinderungen [32, 33, 40], Cerebralparese (CP) [13, 29, 31-33, 39, 43] und Asthma [44].

Frühgeborene sind durch ihre schweren und teilweise chronischen Erkrankungen aus gesundheitsökonomischer Sicht große Kostenfaktoren: sie weisen höhere Rehospitalisierungsraten und längere Liegedauern auf und stellen mitunter eine finanzielle und psychische Mehrbelastung für ihre Angehörigen dar [45-61].

Ein etabliertes Testverfahren, um die kognitive und motorische Entwicklung von Kindern bis zu einem Alter von 28 bzw. 42 Monaten einzuschätzen, sind die Bayley Scales of Infant Development [62].

1.1.4 Bayley Scales of Infant Development und Grad der Entwicklungsverzögerung

Die Bayley Scales of Infant Development (BSID) wurden erstmalig 1969 von Nancy Bayley veröffentlicht. Das Testverfahren ist eine standardisierte Methode, um die Entwicklung von Kindern im Alter von 3-28 Monaten zu beurteilen. 1993 erschienen die in dieser Arbeit verwendete zweite Edition der Bayley Scales of Infant Development (BSID-II), welche die Einschätzung der Entwicklung von Kindern im Alter von 1-42 Monaten erlaubt und aus den zwei Subskalen des Mental Development Index (MDI) und Physical Development Index (PDI) besteht. Die BSID-II erfassen dies, indem während eines entwicklungsdiagnostischen Termins qualifizierte Fachkräfte Sinneswahrnehmung, Wissen, Gedächtnis, Problembewältigung und Sprachentwicklung der Kinder testen. Der Physical Development Index (PDI) beurteilt hingegen die motorische Entwicklung der Kinder [63-65]. Die Durchführung der BSID-II dauert in etwa 45-60 min.

Seit 2006 ist die dritte Edition der Bayley Scales of Infant and Toddler Development verfügbar, welche eine Entwicklungseinschätzung der gleichen Altersgruppe wie die BSID-II erlaubt, jedoch aus 5 Subskalen besteht [64, 65]. Im September 2019 wurde eine vierte Version der Bayley Scales veröffentlicht.

Die BSID-II wurden an großen Populationen normiert und erlauben es über den Vergleich zur Referenzpopulation eine Entwicklungsverzögerung festzustellen. Die Verteilung der Ergebnisse ist auf einen Mittelwert von 100 normiert. Per Definition liegt eine Entwicklungsverzögerung vor, wenn der MDI mindestens eine Standardabweichung (15 Punkte) von diesem Mittelwert entfernt ist. Entwicklungsverzögerungen lassen sich in mild (-1 SD), moderat (-2 SD) und schwer (-3 SD) einteilen. Alle Testergebnisse, die den Mittelwert um mindestens eine Standardabweichung übertreffen, werden als beschleunigt eingestuft (vgl. Tabelle 1) [63].

Tabelle 1: Grad der Entwicklungsverzögerung

<i>Grad der Entwicklungsverzögerung</i>	<i>MDI Grenzen</i>	<i>SD</i>
<i>beschleunigt</i>	≥115	+1
<i>normal</i>	<114, ≥85	0
<i>mild</i>	<85, ≥70	-1
<i>moderat</i>	<70, ≥55	-2
<i>schwer</i>	<55	-3

In einer weltweiten Untersuchung von Pascal et al. (2018) wurden im Alter von 2 Jahren bei ca. 20% von VLBW-Neugeborenen kognitive oder motorische Entwicklungsverzögerungen festgestellt. Auch hier gibt es deutliche geografische Unterschiede, da die Raten für kognitive Entwicklungsverzögerungen in Europa bei ca. 7% liegen [62].

Zu den bekannten Risikofaktoren für Entwicklungsverzögerungen zählen männliches Geschlecht, Sepsis in der Neonatalperiode, Intrauterine Wachstumsretardierung und sozioökonomischer Status der Familie [42, 66-69].

Falls die untersuchten Kinder Entwicklungsverzögerungen aufweisen, sollten sie in Frühförderungsprogramme eingebunden und in der Ausbildung ihrer kognitiven und motorischen Fähigkeiten unterstützt werden [70].

1.2 Family Centered Care und Family Integrated Care

1.2.1 Definitionen

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es leider keine einheitlichen Definitionen der Begriffe Family-Centered Care (FCC) und Family Integrated Care (FIC), sondern vielmehr nebeneinander existierende, teilweise überlappende Konzepte und Modellvorstellungen von der Teilhabe der Eltern an der Krankenhausbehandlung ihrer Kinder und den unterstützenden Strukturen der NICU [71, 72].

Bei FCC handelt es sich bei machen Autoren eher um den philosophischen Unterbau für den Umgang mit Patienten und deren Familien, der Begriff wird jedoch ebenfalls für Modellprojekte mit konkreten Maßnahmen verwendet, die die Familie in die Behandlung der Patienten miteinbeziehen. Franck und O'Brien (2019) beschreiben FCC als ein abstraktes Konstrukt, welches in Kombination mit einer Auswahl an Prinzipien handlungsanleitend für die Patientenversorgung sein sollte. FCC fördert die Einbeziehung der Familie in die Versorgung des Patienten und hat das Ziel, diese zu informierten Entscheidungen über Behandlung und Unterstützungsangebote zu befähigen. Weitere Ziele sind eine Verbesserung der Versorgungsqualität, klinischen Behandlungsergebnisse und des psychischen Wohlbefindens und Krankenhauserlebnisses von Patienten und deren Familien [72].

Ein weiterer zentraler Aspekt ist der würdevolle Umgang mit der Familie, welcher die Erfahrungen, Vorstellungen, Glaubensgrundsätze und den kulturellen Hintergrund des Patienten wertschätzt und diese in der Planung und Umsetzung der Versorgung berücksichtigt. Informierte Teilhabe an Entscheidungsprozessen, Unterstützung der aktiven Mitgestaltung der Versorgung und Einbindung in die Evaluation, Weiterentwicklung und Beforschung von FCC-Modellen sind weitere Säulen der Familienzentrierten Pflege [73].

Gooding et al. (2011) postulieren 9 Prinzipien der FCC. Patienten und deren Familien sollen respektvoll behandelt (Respect), und ihre ethnosozio-kulturelle Vielfalt sowie ihre Erfahrungen und Vorstellungen von Gesundheitsversorgung geachtet werden (Diversity). Die Versorgung sollte darauf ausgelegt sein, die individuellen Stärken der Patienten und ihrer Familien zu erkennen und darauf aufbauen (Strength). Durch das Teilen von Informationen (Sharing Information) soll ihnen die Möglichkeit eingeräumt werden, sich für und gegen Behandlungen und Unterstützungsangebote zu entscheiden (Choice). Durch die Förderung dieser Stärken erfahren Patienten und deren Familien die Möglichkeit eigenständige Entscheidungen über ihr Leben und ihre Gesundheit zu treffen (Empowerment). Des Weiteren sollte die Versorgungsstruktur auf die Bedürfnisse, Glaubensvorstellungen und kulturellen Werte der Patienten und ihrer Familien zugeschnitten (Flexibility) und die Familien von der Schwangerschaft bis in das junge Erwachsenenalter des Patienten begleiten

(Support). Sie sollen auf allen Ebenen der Patientenversorgung und Personalausbildung sowie in politische Entscheidungsprozesse und die Entwicklung neuer Programme miteinbezogen werden (Collaboration). FCC sollte sich auch im NICU-Design wiederfinden, z.B. durch das Anlegen von Aufenthaltsbereichen oder Unterbringungen für Familien, und durch Richtlinien in die Krankenhausroutine integriert werden. Psychologische Unterstützungsangebote und Elternschule, sowie eine strukturierte Ausbildung des Klinikpersonals in FCC sollten ebenfalls fester Bestandteil des Programms sein [74].

Roué et al. (2017) leiteten hingegen aus einer Synthese der aktuellen Evidenz 8 Prinzipien der familienzentrierten Versorgung ab, welche sich teilweise mit denen von Gooding et al. (2011) überschneiden, jedoch konkreter und leichter operationalisierbar sind. Dazu zählen ein 24-stündiger Zugang der Eltern zum Neugeborenen, psychologische Unterstützung für die Eltern und eine adäquate Schmerztherapie. Des Weiteren empfehlen Roué et al. (2017) unnötige audiovisuellen Reize zu vermeiden und eine geschützte Umgebung für die Familie zu schaffen. Entwicklungsfördernde Lagerung, Hautkontakt von Eltern und Neugeborenen, Stillen und Stillberatung sowie die Gewährleistung einer reizarmen Schlafumgebung sind weitere Maßnahmen, die Roué et al. (2017) zu einer familienzentrierten Versorgung zählen [75].

Franck & O'Brien weisen in ihrer Arbeit von 2019 auf die deutliche Heterogenität von Definitionen und Konzepten hin und führen eine vereinheitlichende Systematik ein, welche sich in drei Ebenen gliedert und die Programme nach Zielgruppen einteilt. Ebene 1 beinhaltet Maßnahmen, die Eltern bei der Bewältigung des NICU-Erlebnisses unterstützen sollen, wie Psychoedukation, Kommunikation und positive Umgebungseinflüsse. Die zweite Ebene umfasst eine Gruppe von Tätigkeiten, die Eltern aktiv während des Krankenhausaufenthaltes an ihren Kindern durchführen. Dazu zählen z.B. einfache pflegerische Tätigkeiten, Stillen, Hautkontakt und Massagen. Die dritte Ebene beinhaltet Modell-Programme, die Eltern als vollwertige Mitglieder des Teams in die Versorgung des Neugeborenen integrieren, Elemente aus Ebene eins und zwei beinhalten und die gesamte Versorgungsstruktur durchdringen. Beispiele für solche Programme sind ihnen zu Folge FCC, FICare und KMC [72].

Die Unterbringung der Eltern in der NICU oder innerhalb des Krankenhauskomplexes wird als Rooming-In bezeichnet und ist eines der strukturellen Elemente, welche in manchen FCC/FIC-Programmen Anwendung finden. Dadurch wird es ermöglicht für Eltern und Neugeborene einen geschützten Raum zu schaffen, in dem sich erste Bindungen innerhalb der Kernfamilie entwickeln können.

1.2.2 Kangaroo Mother Care

Kangaroo Mother Care ist ein Programm, welches erstmals von Whitelaw & Sleath 1985 in Kolumbien beschrieben wurde. Aufgrund limitierter Inkubator-Kapazitäten und hoher Infektionszahlen wurden die Neonaten >18h/Tag auf der Brust der Mutter versorgt. Ziel war es, die Versorgung der Früh- oder Low Birthweight-Geborenen schrittweise in die Hände der Mutter zu geben, Muttermilchernährung zu fördern und die Familien nach Hause zu entlassen, sobald das Frühgeborene gut trinkt, eine stabile Körpertemperatur hält und an Gewicht zunimmt. Ein Nachsorgeprogramm, welches die Mütter im häuslichen Umfeld unterstützt und die Frühgeborenen überwacht, schloss sich an den Krankenhausaufenthalt an [72, 76, 77].

1.2.3 FICare

Das FICare-Modell wurde von O'Brien et al. in Kanada entwickelt und anschließend in internationalen, multizentrischen, cluster-randomisierten Studien in Kanada, Australien, Neuseeland und China untersucht. Ziel dieses Modells ist es, die Eltern in der Versorgung ihrer Frühgeborenen anzuleiten und sie schrittweise zu deren Hauptversorgern auszubilden und basiert auf den Grundsätzen der „Humane Neonatal Care“, welche erstmals 1994 von Levin et al. beschrieben wurde.

In der Literatur werden vier Säulen des FICare-Modells beschrieben. Dazu zählt eine ansprechende, supportive NICU-Versorgungsstruktur mit KMC-Sesseln, Unterbringungsmöglichkeiten für die Eltern mit 24h-Zugang zur NICU und einen FICare-Vorstand, welcher sich sowohl aus den multidisziplinären Mitgliedern des

Versorgungsnetzwerkes als auch Elternvertretungen zusammensetzt und die Entwicklungen und Standards des FICare-Modelles überwacht. Die zweite Säule besteht aus Schulungen für alle Ebenen des Versorgungsteams in der NICU, insbesondere das Erlernen der Elternanleitung für die Pflegeberufe und die Unterrichtung in den Prinzipien von FICare. Die strukturierte Schulung und psychologische Unterstützung der Eltern stellt das dritte Kernelement von FICare dar. Dies beinhaltet regelmäßig abgehaltene Elternschulungen, individuelles bedside-teaching der Eltern in der Versorgung ihres Neugeborenen und Eltern-Mentorenprogramme, welche den Kontakt zwischen aktuell stationär untergebrachten und bereits entlassenen, erfahrenen Eltern von Frühgeborenen bahnt. Die letzte Säule stellt die namensgebende Integration der Familie in die Versorgung des Neugeborenen dar. Die Eltern übernehmen im Verlauf des NICU-Aufenthaltes schrittweise mehr Verantwortung in der Pflege und sollen somit zum integralen Bestandteil des Versorgungssystems ihres Frühgeborenen werden. Zu diesen Aufgaben zählt beispielsweise das selbstständige Vorbereiten der Nahrung und diese zu verfüttern, das Baden des Neugeborenen, zur medizinischen Dokumentation beizutragen und das Einbringen ihrer elterlichen Einschätzung des Gesundheitszustandes ihres Kindes im Rahmen der Visiten. Außerdem sollten die verschiedenen Meilensteine, welche Eltern und Neugeborene während eines NICU-Aufenthaltes durchlaufen, festgehalten und gewertschätzt werden, um den Fortschritt ihres Kindes sicht- und erlebbar zu machen. Die Aufgabe der Pflegekräfte liegt in der praktischen Ausbildung der Eltern und im Durchführen anspruchsvollerer pflegerischer Tätigkeiten. Weitere Kernaspekte von FICare sind das aktive Fördern des Stillens und häufigen Hautkontaktes und der Miteinbezug der Eltern in die Entscheidungsprozesse in der Versorgung des Neugeborenen [72, 78-84].

1.2.4 Positive Effekte von KMC, Roving-In und FCC/FIC

KMC ist bei Frühgeborenen mit einer höheren Stillrate und Elternzufriedenheit sowie weniger elterlichem Stress assoziiert [85-89]. In einem Cochrane-Review von Conde-Agudelo und Diaz-Rossello (2016) konnte gezeigt werden, dass KMC-Programme niedrigere Mortalitäts-, Infektions-/ Sepsis- und Hypothermieraten, sowie geringere Liegedauern aufweisen. Auch höhere

Messwerte für Körpergewicht, Länge und Kopfumfang sind beschrieben. Ein verbessertes entwicklungsneurologisches Outcome konnte in dieser Arbeit jedoch nicht nachgewiesen werden [90].

In einigen Studien war das Roming-In, welches Teil mancher FCC/FIC-Programme ist, mit verbesserter Gewichtszunahme, höheren Stillquoten, geringer Zahl an Infektionen und früherer Entlassung, sowie verbessertem pulmonalem und entwicklungsneurologischem Outcome assoziiert [85, 91-94]. In einer Meta-Analyse von van Veenendaal et al. konnten positive Effekte des Roming-Ins auf Septitiden und Stillquoten bei Entlassung bestätigt werden. Keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten sich in dieser Untersuchung hingegen für das entwicklungsneurologische Outcome, Liegedauer, Kurzzeitmorbiditäten des Frühgeborenen und Mortalität [95].

Familienzentrierte/ -integrierte Versorgung ist mit einer Vielzahl an verbesserten Outcomes von Frühgeborenen und positiven gesundheitsökonomischen Effekten assoziiert. Dazu zählen eine verringerte Liegedauer, niedrigere Rehospitalisierungsraten und geringere Kosten für das Gesundheitssystem [79, 96-103]. Des Weiteren ließen sich im Vergleich zur Standardversorgung positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung des Frühgeborenen (Gewichtszunahmegeschwindigkeit, frühere vollenterale Ernährung, Entlassgewicht) und Stillraten sowie eine Reduktion nosokomialer Infektionen und des Antibiotikaverbrauchs nachweisen [78, 79, 81, 96, 97, 99, 103-107]. Auch nach Entlassung von der NICU halten die FIC-Frühgeborenen ihr signifikant höheres Gewicht und weisen weiterhin höhere Stillraten auf [79]. Niedrigere Raten an BPD, ROP und NEC sind für FIC beschrieben [104], die Evidenz zu positiven Effekten auf Kurzzeitmorbiditäten wie nosokomialen Infektionen, BPD, NEC, IVH, PVL, ist jedoch nicht eindeutig [102]. In Bezug auf das entwicklungsneurologische Outcome und die Selbstregulationsfähigkeit der ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 18-21 Monaten ließen sich Vorteile von familienzentrierter/ -integrierter Versorgung abbilden [106, 108, 109].

Eltern können während eines NICU-Aufenthaltes der natürlichen Rolle der Primärversorgenden ihrer Kinder nicht nachkommen, da diese Tätigkeiten von den Pflegeberufen übernommen werden. Es ist demnach gut verständlich, dass der Zugang zu dieser Teilhabe an der Versorgung, welcher durch FCC/FIC

ermöglicht wird, positive Effekte auf das elterliche Wohlbefinden zeigten [78, 81, 99, 101, 103, 110].

Eine Verschlechterung neonataler oder elterlicher Outcomes ist in der Literatur nicht beschrieben und macht FIC-Modelle zu vielversprechenden Ansätzen in der Zukunft der Neonatologie [84, 111, 112].

Parallel zu diesen Konzepten wurde der strukturierte Behandlungspfad NeoPAss in der Kinderklinik Dritter Orden Passau entwickelt, welcher die Prinzipien der familienzentrierten Versorgung beinhaltet und familienintegrierte Versorgung ermöglicht. Eine ausführliche Beschreibung befindet sich im Kapitel „Material und Methoden“.

2 Zielsetzung, Fragestellung und Hypothesen

2.1 Zielsetzung und Fragestellung

Weltweit wird familienzentrierten Modellen, und den damit verbundenen Vorteilen für Eltern und Kinder, zunehmend mehr Aufmerksamkeit geschenkt und deren Evaluation nimmt eine wichtige Rolle in der neonatologischen Versorgungsforschung ein. Das Ziel dieser Arbeit ist es, das familienzentrierte Versorgungsmodell NeoPAss der Neonatologie der Kinderklinik Passau zu untersuchen. Es sollen Outcomes von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g vor und nach der Einführung von NeoPAss beschrieben, Zusammenhänge zwischen den Parametern postuliert und Hypothesen zu Vorteilen von NeoPAss durch den Nachweis signifikanter Kohortenunterschiede geprüft werden.

Es wird untersucht, inwiefern NeoPAss mit einem besseren entwicklungsneurologischen Outcome assoziiert ist und wie das Gestationsalter diesen Effekt moderiert. Des Weiteren werden Gruppenunterschiede in den Liegedauern auf Signifikanz geprüft.

2.2 Hypothesen

1. Die NeoPAss-Kohorte (B) weißt im Alter von korrigiert zwei Jahren einen höheren mittleren Mental Development Index (MDI) auf als die Kontrollgruppe (A).

H_0 : Mittelwert MDI Kohorte B < Mittelwert Kohorte A

H_1 : Mittelwert MDI Kohorte B > Mittelwert Kohorte A

2. Das Gestationsalter bei Geburt, Kohorte und deren Interaktion haben einen Einfluss auf den Mental Development Index (MDI) zum korrigierten Alter von zwei Jahren.

H_{0A} : Mittelwert MDI Kohorte A = Mittelwert MDI Kohorte B

H_{1A} : Mittelwert MDI Kohorte A \neq Mittelwert MDI Kohorte B

H_{0B} : Die MDI-Mittelwerte unterscheiden sich nicht für die Gestationsalter-Cluster

H_{1B} : Die MDI-Mittelwerte unterscheiden sich für die Gestationsalter-Cluster

$H_{0A \times B}$: Die Interaktion von Kohorte und Gestationsalter bei Geburt hatte keinen Einfluss auf die MDI-Mittelwerte

$H_{1A \times B}$: Die Interaktion von Kohorte und Gestationsalter bei Geburt hatte einen Einfluss auf die MDI-Mittelwerte

3. Die NeoPass-Kohorte (B) wurde im Vergleich von beobachteter zu erwarteter Liegedauer früher entlassen als die Kontrollgruppe (A).

H_{0A} : (Beobachtete LD_B - Erwartete LD_B) > (Beobachtete LD_A - Erwartete LD_A)

H_{1A} : (Beobachtete LD_B - Erwartete LD_B) < (Beobachtete LD_A - Erwartete LD_A)

H_{0B} : (Beobachtete LD_B / Erwartete LD_B) > (Beobachtete LD_A / Erwartete LD_A)

H_{1B} : (Beobachtete LD_B / Erwartete LD_B) < (Beobachtete LD_A / Erwartete LD_A)

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden zwei Patientengruppen retrospektiv untersucht, die von 2008 bis 2017 in der Kinderklinik Passau behandelt wurden und die Aufnahmekriterien erfüllten. Kohorte A setzt sich aus 119 Patienten der Jahrgänge 2008 bis 2012 zusammen, die die damalige Routineversorgung der Kinderklinik Passau erhalten haben. Kohorte B wurde nach dem NeoPAss-Konzept für familienintegrierte Versorgung behandelt und besteht aus 170 Patienten der Jahrgänge 2014 bis 2017.

3.2 Beschreibung der Kohorten

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten der NICU in Passau vom 01.01.2008 - 31.12.2012 und 01.01.2014 - 31.12.2017 mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g eingeschlossen. Alle zwischen dem 01.01.2013 und 31.12.2013 in der Kinderklinik Passau geborenen Patienten wurden nicht eingeschlossen, da das Jahr 2013 für die Einführung des NeoPAss-Modells genutzt wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind, schwere Fehlbildungen aufwiesen, sowie Patienten mit maternalem Substanzabusus, einem Geburtsgewicht von unter 500g oder einem Gestationsalter von unter 24 SSW bei Geburt. Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn sie zu- oder wegverlegt wurden, auswärtig oder im Rettungswagen geboren wurden. Die Zusammensetzung der Kohorten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Kohorten A und B nach Ein- und Ausschluss

	Kohorte A	Kohorte B
<i>Neugeborene nach Einschluss</i>	150	201
<i>Verstorben</i>	10	13
<i>Schwere Fehlbildungen</i>	1	0
<i>Maternaler Substanzabusus</i>	1	0
<i>Geburtsgewicht < 500g</i>	1	2
<i>Gestationsalter bei Geburt < 24 SSW</i>	1	4
<i>Zu-/ Wegverlegt</i>	15	12
<i>Geburt im Rettungswagen</i>	2	0
<i>Ausgeschlossen insgesamt</i>	31	31
<i>Population nach Ausschluss</i>	119	170

3.3 NeoPAss

NeoPAss ist ein strukturierter Behandlungspfad, der die Prinzipien der familienzentrierten Versorgung beinhaltet und familienintegrierte Versorgung ermöglicht. Abbildung 1 ist eine abstrahierte Veranschaulichung des Patientenpfades und der parallel ablaufenden Elemente von NeoPAss.

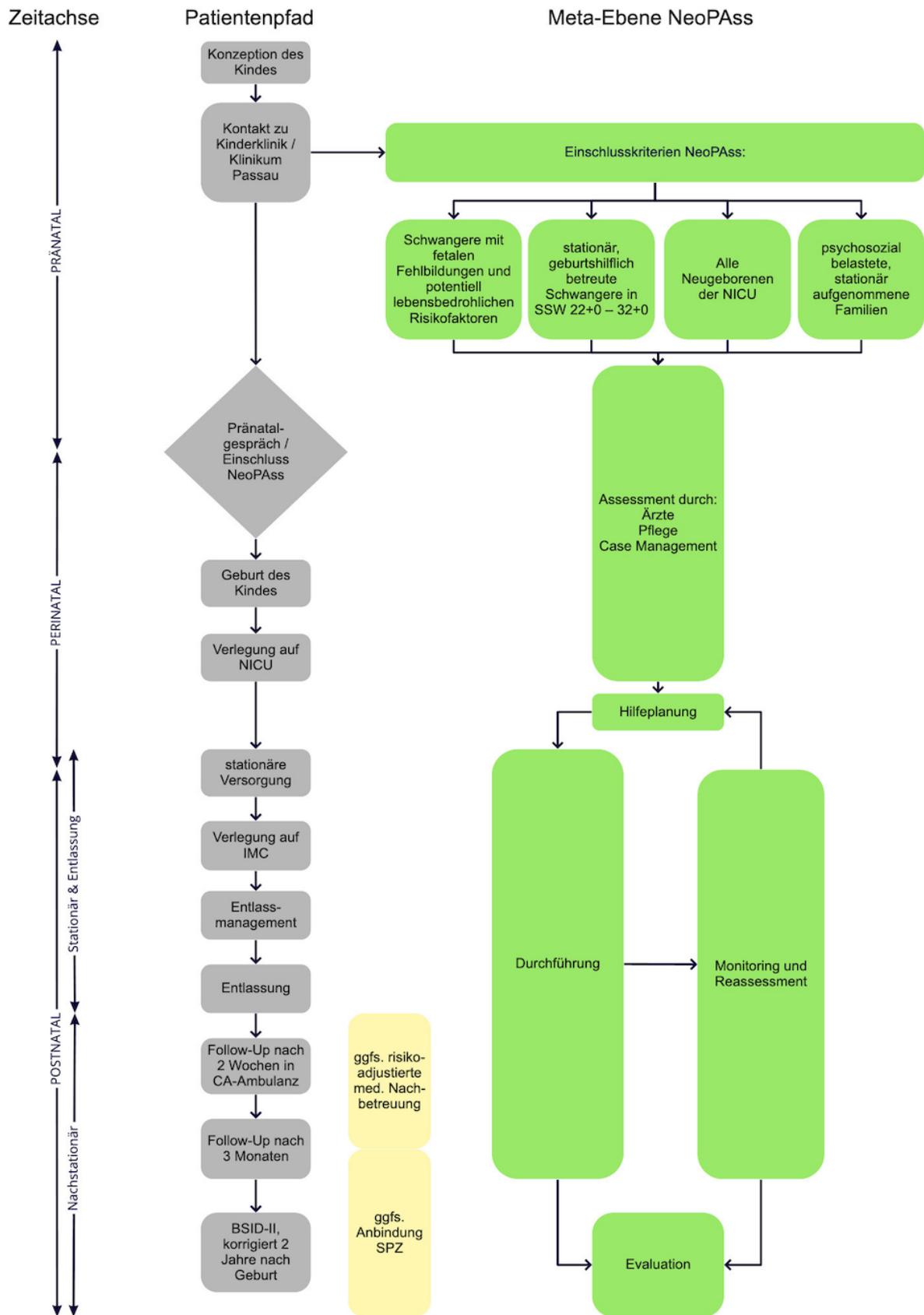


Abbildung 1: Übersicht NeoPASS

3.3.1 Identifikation (Familieneinschluss)

Die Aufnahme in das NeoPAss-Programm erfolgt anhand vordefinierter Einschlusskriterien. Die Schwangeren der geburtshilflichen Stationen des Perinatalzentrums Passau, die Patienten der NICU und die stationär aufgenommenen Familien der Kinderklinik Passau mit besonderer psychosozialer Belastung werden auf Eignung zur Teilnahme an NeoPAss überprüft. Dazu zählen:

- Schwangere, die Feten mit Fehlbildungen erwarten und potentiell lebensbedrohliche Risikofaktoren aufweisen
- stationäre, geburtshilflich betreute Schwangere in der 22+0 - 32+0 SSW
- Alle Neugeborenen, die auf der NICU aufgenommen werden
- psychosozial belastete, stationär aufgenommene Familien mit Wochenbettdepression, mütterlichem Drogenabusus etc.

In einem Beratungsgespräch wird die besondere Unterstützung des Programms erklärt und anschließend erfolgt der Einschluss.

3.3.2 Pränatalgespräch, Assessment und Reassessment

Im Rahmen der pränatalen Erstgespräche werden alle Informationen gesammelt, die für eine bedarfs- und ressourcenorientierte Hilfeplanung notwendig sind. Grundlage für das Assessment sind Pränatalgespräche, die von drei verschiedenen Berufsgruppen (Arzt, Pflege, Case Management) mit den Eltern geführt werden.

Zuerst werden in einem ärztlichen Gespräch die NICU und das NeoPAss-Konzept vorgestellt. Anhand eines Protokolls werden außerdem anamnestische Daten zur Vorgeschichte und bisherigen Schwangerschaftsverlauf gesammelt, Befunde erklärt und daraufhin Therapieoptionen und das weitere Vorgehen besprochen. In einem pflegerischen Erstgespräch wird die Versorgung des Kindes im Perinatalzentrum thematisiert und unterstützende Ressourcen identifiziert. Ziel ist es, die Eltern auf das Thema Frühgeburtlichkeit und den Stationsaufenthalt vorzubereiten, ihnen unbegründete Ängste zu nehmen und eine Vertrauensbasis zu schaffen. Im Erstgespräch des Case Managements

haben die werdenden Eltern die Möglichkeit verbleibende offene Fragen zu stellen. Aufgabe des Case Managements ist es, den Aufenthalt der Familie zu begleiten und zu organisieren. Insbesondere wird die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Geburtshilfe, NICU und Intermediate Care koordiniert, sowie Aufnahme und Entlassung vorbereitet.

Die gesammelten Informationen der Pränatalgespräche werden von den verschiedenen Berufsgruppen in einer Konferenz zusammengetragen und mit Hilfe des Assessment-Tools Therapieziele erarbeitet und dokumentiert. Das Assessment-Tool ist eine Microsoft Excel Matrix, die sich an der ICF-CY (International Classification on Functioning, Disability, and Health for Children and Youth) der WHO orientiert, alle Kategorien der dort aufgeführten Funktionseinschränkungen beinhaltet und daraus Grobziele und konkrete Ziele für die Familie ableitet. Anhand dieses vordefinierten Kataloges aus Grobzielen (z.B. „Die Eltern ernähren das Kind sicher mit einer adäquaten Menge und Frequenz, so dass das Kind perzentilengetreu wächst.“) und konkreten Zielen (z.B. „Die Eltern kennen die Hungerzeichen.“) des Assessment-Tools schätzt das Team ab, welche aktuellen kindlichen Bedürfnisse vorliegen und wie kompetent und sicher die Eltern in der Erfüllung dieser Bedürfnisse sind. Anhand der eingepflegten Daten wird vom Assessment-Tool automatisch ein Risikoscore durch Multiplikation der folgenden Items berechnet (Abbildung 2):

- Einschätzung des jeweiligen Bedürfnisses (3 = hoch, 2 = mittel, 1 = gering)
- Einschätzung Ressourcen/ Kompetenz der Eltern (3 = gering, 2 = mittel, 1 = hoch)
- Einschätzung aktueller Bedarf (ja = 1, nein = 0)

Kindliche Bedürfnisse	hoch (3)	mittel (2)	gering (1)
	Elterliche Kompetenz/Ressourcen		
gering (3)	9	6	3
mittel (2)	6	4	2
gut (1)	3	2	1

Abbildung 2: Risiko-Score NeoPAss

Anhand des Risikoscores werden die Familien in drei Gruppen eingeteilt, aus denen sich der Umfang und die Dringlichkeit des Hilfebedarfs der Familie ableitet (Abbildung 3).

Gruppe A Hoher familiärer Hilfebedarf	Risikoscore 9 – 6	Direkter Beginn der Hilfemaßnahme in hohem Umfang
Gruppe B Mittlerer familiärer Hilfebedarf	Risikoscore 4 – 3	Beginn der Hilfemaßnahme in geringerem Umfang nach Gruppe A
Gruppe C Geringer familiärer Hilfebedarf	Risikoscore 2 – 1	Aktuell keine Hilfemaßnahmen

Abbildung 3: Gruppierung der Familien nach Hilfebedarf

Das Assessment-Tool generiert daraufhin automatisch einen konkreten Hilfeplan mit den zuständigen Leistungserbringern und priorisiert diese entsprechend des ermittelten Risikoscores.

Im Reassessment wird geprüft, ob die aktuellen Einschätzungen den Bedürfnissen der Familie weiterhin entsprechen, oder ob diese an die neue Situation angepasst werden müssen. Dies geschieht kontinuierlich, je nach Zeitpunkt des Einschlusses in NeoPAss jedoch mindestens:

- pränatal: 14-tägig
- postnatal: nach dem 1., 4., 14. und 28. Lebenstag, sowie 4 und 2 Wochen vor geplanter Entlassung.

3.3.3 Hilfeplanung, Durchführung und Evaluation

Aus dem Assessment-Tool leitet sich der individuelle Hilfeplan für die Familie ab. Dieser enthält die Einzelziele des Patienten und ist nach Berufsgruppen und Priorität geordnet. Ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Pflege, Stillberatern, Sozialdienst, Seelsorge/Ethik, Palliativdienst, Psychologen, Physiotherapeuten, Hebammen und Case Managern begleitet die Familie durch ihren stationären Aufenthalt. Um die Ziele zu erreichen, werden die zuständigen Berufsgruppen identifiziert und mit der Erarbeitung und Umsetzung der konkreten Maßnahmen beauftragt. Dies geschieht im Rahmen der wöchentlichen NeoPAss Visiten, Pflegeplanung oder Nachsorgebesprechungen. Es ist Aufgabe des Case Managements diesen Prozess zu begleiten, sowie Effektivität und Erfolg der Maßnahmen einzuschätzen.

NeoPAss besteht aus räumlich-organisatorischen Elementen und konkreten Maßnahmen für Eltern und Neugeborene, die sich aus den verschiedenen Sphären der familienintegrierten Versorgung zusammensetzen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Elemente von NeoPAss

Räumlich-Organisatorische Elemente	Maßnahmen für Eltern und Neugeborene
Standard Operating Procedures	Pränatalgespräche (ärztlich, pflegerisch, Case Management)
Case Management	Rooming-In + 24h Besuchsmöglichkeit
Humanmilchbank Wien/Passau	Einbindung der Eltern in die Pflege des Neugeborenen
NeoPAss Visiten	Kangaroo Mother Care
Babywatch	Stillberatung
	Psychologische Betreuung
	Elternkompetenztraining, Elternschule, Handlingkurse
	ggf. risikoadaptierte med. Nachbetreuung & ggf. Anbindung SPZ

Das beteiligte Personal handelt nach den „Leitsätzen zur entwicklungsfördernden Betreuung in der Neonatologie“ des Bundesverbandes „Das frühgeborene Kind“ e.V. [113] und dem Leitbild der Kinderklinik Passau. In vordefinierten Standard Operating Procedures sind die Patientenabläufe für alle an der Patientenversorgung beteiligten Mitarbeiter festgelegt und zugänglich.

Grundsatz ist die Betrachtung von Eltern und Kind als Einheit. Eltern sind die primären Bezugspersonen der Neonaten und jederzeit eingeladen und aufgefordert Teil der Versorgung zu sein. Die Eltern werden in der Versorgung und Pflege ihres Kindes angeleitet und in Behandlungsentscheidungen miteinbezogen. Anhand eines strukturierten Kataloges erlernen die Eltern von einer qualifizierten Fachkraft pflegerische Maßnahmen an ihrem Kind durchzuführen. Im Rahmen des Entlassmanagements werden die pflegerischen Fähigkeiten der Eltern auf korrekte Durchführung und der Katalog an Pflegemaßnahmen auf Vollständigkeit überprüft.

Die strukturellen Gegebenheiten der NICU sind darauf ausgelegt eine stressreduzierende und einladende Atmosphäre zu schaffen. Die Lärm- und Lichtbelastung werden so niedrig wie möglich gehalten und es bestehen Rückzugsmöglichkeiten für die neu entstandene Familie. Im Rahmen des Rooming-In kann eines der Eltern mit stationär aufgenommen werden. Das andere Elternteil und die Familie hat die Möglichkeit, Mutter und Neugeborenes 24h/Tag auf der NICU/IMC zu besuchen. Durch Videoübertragung aus der Kinderklinik kann die Entwicklung des Neugeborenen auch von zu Hause aus

per mitverfolgt werden (Babywatch). Einer der Grundsätze von NeoPAss ist es Stress und Schmerzen durch invasive Prozeduren auf das Notwendigste zu reduzieren, frühe Förderung durch sensorische Stimulation des Neugeborenen einzuleiten und die individuellen Bedürfnisse des Kindes als Handlungsmaxime zu verstehen. Muttermilch wird als beste Ernährungsform für das Neugeborene angesehen und die Laktation durch ausgebildete Stillberater im stationären Setting unterstützt. Die Zeit bis ausreichend Muttermilch zur Verfügung steht, kann durch Spendermilch aus der Humanmilchbank in Wien später in Passau überbrückt werden. Im Rahmen des Bondings wird durch frühzeitige Förderung des Eltern-Kind-Kontaktes die Entwicklung einer sicheren Bindung unterstützt. Diese wird auch durch häufiges Känguruhen gefördert. Zur Prävention von Schäden durch das Erleben von Frühgeburtlichkeit und die damit potentiell assoziierte Traumatisierung der jungen Familie wird während des stationären Aufenthaltes eine präventive, professionelle, psychosoziale Begleitung angeboten, die auch die Geschwisterkinder miteinschließt. Die Elternschule findet in regelmäßigen Abständen statt und bietet in Kleingruppen die Möglichkeit zur Wissensvermittlung von Fachpersonal an interessierte Eltern. Themen wie Ernährungsberatung, Stillen, Infant Handling, Babymassage und Tragetucheinweisung werden in diesem Rahmen besprochen.

Die Case Manager begleiten die Familie vom Pränatalgespräch über den gesamten stationären Aufenthalt, koordinieren das Entlassmanagement, organisieren nach Entlassung die nachstationäre Betreuung durch das Nachsorgeteam der Kinderklinik und beantragen ggf. einen Pflegedienst. Sie koordinieren die Anbindung an die niedergelassenen Kinderärzte und bei Bedarf an das Sozialpädiatrische Zentrum der Kinderklinik. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter der 32+0. SSW besteht auf Wunsch der Familie die Möglichkeit eine pflegerische Nachsorge zu beantragen. Das Nachsorgeteam besucht die Patienten nach Entlassung im häuslichen Umfeld, überwacht die Pflegemaßnahmen, gibt Hilfestellung, schätzt den Unterstützungsbedarf der Familie ein und koordiniert davon abhängig weitere Maßnahmen.

2 Wochen und 3 Monate nach Entlassung wurden die Patienten für Follow-Up-Termine einbestellt und 2 Jahre nach Geburt die Bayley-II-Testung durchgeführt.

NeoPAss liegt der klassische PDCA-Zyklus aus „Plan-Do-Check-Act“ zugrunde. In „Plan“ werden Familien mit erhöhtem Morbiditätsrisiko ausgewählt (Familieneinschluss), deren Hilfebedarf bestimmt (Assessment) und anschließend konkrete Unterstützungsmaßnahmen erarbeitet (Hilfeplanung). Das „Do“ entspricht der Implementierung der geplanten Maßnahmen durch das interdisziplinäre Team. „Check“ erfolgt im Rahmen der kontinuierlichen Kontrolle der Unterstützung durch das Case Management (Monitoring) und der Überprüfung des Hilfsbedarfes zu festgelegten Zeitpunkten während des stationären Aufenthaltes (Reassessment) und die entsprechende Anpassung und Weiterentwicklung von NeoPAss wie etwa im Folgeprojekt „Paula“ im Rahmen der Evaluation („Act“).

3.3.4 Vergleich zur Kontrollgruppe 2008 - 2012

NeoPAss wurde 2012 konzipiert und nach einer Übergangsphase ab 2014 konsequent implementiert. Die Unterschiede in der Behandlung zwischen den beiden Gruppen sind vereinfacht in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Vergleich Kontrollgruppe 2008 – 2012 und NeoPAss 2014 -2017

	Kontrollgruppe 2008 - 2012	NeoPAss 2014 - 2017
Rooming-In und 24h Besuchsmöglichkeit	gelb	grün
Babywatch	rot	grün
Standard Operating Procedures	gelb	grün
Case Management	rot	grün
NeoPAss Visiten	rot	grün
Pränatalgespräche	gelb	grün
Einbindung der Eltern in die Pflege	gelb	grün
Kangaroo Mother Care	gelb	grün
Stillberatung	gelb	grün
Psychologische Betreuung	gelb	grün
Elternkompetenztraining, Elternschule, Handlingkurse	rot	grün
Sozialmedizinische Nachsorge	grün	grün
Nahrungssteigerungsprotokoll	gelb	grün
Humanmilchbank	rot	gelb

Legende: rot = nicht erfüllt, gelb = teilweise erfüllt, grün = erfüllt

Die Kinderklinik Passau ist seit 1993 Perinatalzentrum Level 1 [114]. Von 2012 - 2017 wurde das Eltern-, Baby- und Familienzentrum (EBZ) als familienintegrierendes Zentrum in der Kinderklinik Passau gebaut, welches sich in einen NICU- und einen Intermediate Care-Flügel teilt. Das Ronald-McDonald-Haus wurde 2015 fertig gestellt und ermöglicht seitdem die Unterbringung der Eltern der NICU-Patienten direkt in der Kinderklinik, seit an seit zum EBZ. Im stationären Verlauf werden die NICU-Patienten in den IMC-Flügel des EBZ verlegt. Die Familie ist ab diesem Zeitpunkt im Rahmen des Rooming-In in einem gemeinsamen Zimmer untergebracht und die Vitalparameter des Patienten werden telemedizinisch am Schwesternstützpunkt überwacht. Dadurch gewinnt die Familie an Privatsphäre und profitiert gleichzeitig von der räumlichen und versorgungsstrukturellen Nähe der NICU. Vor der Einführung von NeoPAss gab es stark limitierte Kapazitäten zur Aufnahme von Patientenelementen, sodass die

Aufnahme in der Regel nur für die letzten 48h des stationären Aufenthaltes möglich war. Die Besuchszeiten waren vor NeoPass eingeschränkt. Babywatch wurde mit der Einführung von NeoPass ermöglicht. Standard Operating Procedures (SOPs) gab es bereits von 2008 – 2012 für die Routineversorgung, jedoch nicht für Abläufe mit Elternbezug. Mit der Einführung des NeoPass-Modells wurde ein umfangreiches Kompendium an SOPs geschaffen, die den Patientenpfad und die Einbindung der Eltern von Familieneinschluss bis Nachsorge nach Entlassung definieren und strukturieren. Das Case-Management und die NeoPass-Visiten wurde mit NeoPass neu eingeführt. Ärztliche Pränatalgespräche gab es von 2008 – 2012 bereits, jedoch nur direkt präpartal und ohne Struktur. In Eigeninitiative einiger Pflegekräfte gab es bereits vor NeoPass vereinzelt Elternanleitung in der pflegerischen Versorgung der Patienten. Diese war jedoch unstrukturiert, nicht flächendeckend und lief ohne Qualitätskontrolle ab. Kangaroo Mother Care war vor NeoPass bereits möglich, jedoch ebenfalls unstrukturiert in einem Gemeinschaftsraum mit anderen Familien und ohne Intimsphäre. Seit der Einführung von NeoPass wird KMC ca. 2x/ täglich in den individuellen Tagesablauf der Familien integriert und findet in einem geschützten Umfeld statt. Eine Stillberatung war von 2008 – 2012 möglich, die Stillberaterinnen wurden jedoch nur konsiliarisch bei konkreten Stillproblemen hinzugezogen. Seit der Einführung von NeoPass haben die Stillberaterinnen feste Beratungstage, sind Teil des Behandlungsteams und haben einen höheren Durchdringungsgrad. Bei klinischer Symptomatik von psychischen Erkrankungen oder Belastungsreaktionen der Eltern stand der Psychologische Dienst von 2008 bis 2012 konsiliarisch zur Verfügung. Mit NeoPass wurde ein präventiver Ansatz eingeführt, in dem die Eltern bereits frühzeitig von Psychologen kontaktiert und ggf. behandelt werden. Elternkompetenztraining, Elternschule und Handlingkurse finden seit der Einführung von NeoPass regelmäßig und strukturiert statt. Zuvor gab es nur ein fakultatives Handlingkurs-Angebot der Physiotherapeuten. Beide Kohorten konnten von der Sozialmedizinischen Nachsorge profitieren, jedoch fehlte die Koordination durch das Casemanagement vor der Einführung von NeoPass. Ein Nahrungsaufbauprotokoll wurde zwar bereits vor 2014 verwendet, aber erst mit der Einführung von NeoPass konsequent umgesetzt. Seit 2012 konnte Spendermilch aus der Humanmilchbank Wien bestellt werden.

3.4 Ethikvotum

Der Behandlungspfad NeoPass wurde als Teil der Routineversorgung implementiert. Alle Daten entstanden aus der regulären Patientenversorgung im klinischen Alltag. Aus diesen Gründen wurde auf eine Aufklärung und Einwilligung der Eltern verzichtet. Ein positives Ethikvotum liegt von der zuständigen Ethikkommission der Technischen Universität München vor und wurde am 30.10.2019 verabschiedet.

3.5 Beschreibung der Datenquellen

3.5.1 Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ)

Perinatalzentren Level 1 und 2 sind gemäß den „Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh – und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V“ dazu verpflichtet, Daten zur Ergebnisqualität der stationären Krankenhausversorgung von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g standortbezogen zu veröffentlichen. Die Kinderklinik Passau, als Perinatalzentrum Level 1, übermittelte aus diesem Grund jährlich im Rahmen der externen Qualitätssicherung Daten zur Ergebnisqualität an die BAQ. Die Rohdaten der Patienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g der Jahre 2008 – 2017 wurden standardisiert erhoben und in den IT-Systemen der Kinderklinik gespeichert.

Parameter: Mehrlingsgeburt mit Anzahl Mehrlinge, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Kopfumfang bei Geburt, Körpertemperatur bei Geburt, größtes Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden, Max. FiO₂ und Min. FiO₂ in den ersten 12 Lebensstunden, Intraventrikuläre oder Periventrikuläre Hämorrhagie (IVL), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

3.5.2 Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen (NEO-KISS)

NEO-KISS ist ein Surveillance-Tool für nosokomiale Infektionen, welches im Rahmen der externen Qualitätssicherung eine standardisierte Überwachung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g ermöglicht. Durch Rückmeldung der Referenzwerte der beteiligten Kliniken ist eine Einordnung der eigenen Infektionszahlen möglich. Diese können einen Ausgangspunkt für Optimierungsprozesse darstellen, die zur Reduktion der klinikinternen Infektionszahlen beitragen können. Die Frühgeborenen wurden bis zum Erreichen eines Gewichtes von 1800g, der Verlegung/Entlassung oder bis zum Versterben überwacht. Die Daten wurden systematisch und standardisiert erhoben, digitalisiert und an das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen übermittelt. Die Rohdaten der Patienten unter 1500g Geburtsgewicht der Jahre 2008 – 2017 wurden ebenfalls standardisiert erhoben und in den IT-Systemen der Kinderklinik gespeichert.

Parameter: Entbindungsart, CRIB-Score

3.5.3 Bayley-II-Testungen

Im korrigierten Alter von zwei Jahren wurden die ehemaligen Frühgeborenen der NICU zur entwicklungsneurologischen Verlaufsbeurteilung in das Sozialpädiatrische Zentrum (SPZ) der Kinderklinik Passau einbestellt. Die Bayley-II-Testungen wurden von qualifizierten Fachkräften standardisiert und altersadaptiert durchgeführt und die Ergebnisse im Krankenhaus-Management-System der Kinderklinik und in den SPZ-Arztbriefen dokumentiert.

Parameter: MDI

3.6 Datenerhebung

Die BAQ- und NEO-KISS-Datensätze lagen entsprechend der standardisierten Erhebungsmatrix als Rohdaten vor. Da sich die Erfassungsbögen der BAQ von 2008 - 2017 mehrmals verändert haben, war eine Anpassung der Datenstruktur

notwendig. Durch Aktenstudium und Abgleich der Teildatensätze der externen Qualitätssicherung mit den internen Qualitätssicherungsdaten der Controlling-Abteilung der Kinderklinik Passau entstand in einem mehrstufigen Prozess ein kondensierter und konsistenter Datensatz.

3.7 Statistische Datenanalyse

Die statistischen Analysen wurden mit RStudio, Version 1.3.1093 für macOS (10.13.6) durchgeführt.

3.7.1 Deskriptive Statistik

Für kategoriale Variablen erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten. Für metrischen Variablen wurden Mittelwerte, Mediane und Standardabweichung berechnet.

Bei den Korrelationsanalysen wurde zuvor die Linearität des Zusammenhangs graphisch überprüft. Hierbei gab r das Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen den Ausprägungen zweier Variablen an. r konnte dabei Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Ein positiver Zusammenhang lag vor, wenn $r > 0$ war, ein negativer Zusammenhang, wenn $r < 0$ war. [115] Ein $r \pm 0,1$ galt dabei als kleiner, $r \pm 0,3$ als mittlerer und $r \pm 0,5$ als großer Effekt [116].

3.7.2 Explorative Datenanalyse

3.7.2.1 Vergleich von zwei Mittelwerten

Für Mittelwertvergleiche zwischen zwei Kohorten wurde der Student t-Test als Testverfahren ausgewählt. Für die Durchführung des t-Testes mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Unabhängigkeit der Beobachtungsdaten, metrische Skalierung, annähernde Normalverteilung und Gleichheit der Varianzen [115]. Für die Effektstärke wurde beim t-Test als Effektmaß das Cohen's d verwendet. Dabei entsprach $d=0,2$ einem geringen/kleinen Effekt; $d=0,5$ einem mittleren Effekt und $d= 0,8$ einem starken Effekt [117].

Nach graphischer Aufbereitung der Verteilung der Variable mittels Density-Plot oder Histogramm erfolgte bei Hinweisen auf eine Normalverteilung der Variable eine entsprechende Prüfung mittels Shapiro-Wilk Test. Als Nullhypothese wurde dabei angenommen, dass der Parameter normalverteilt war und als Alternativhypothese, dass keine Normalverteilung vorlag. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese (keine Normalverteilung) angenommen [118]. Bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung der Daten, wurde der Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangdifferenzen-Test, U-Test) als nichtparametrisches Verfahren zur weiteren Hypothesentestung verwendet. Der U-Test setzte lediglich eine Unabhängigkeit der Zufallsstichproben und die gleiche Verteilungsform voraus [115]. Als Maß für die Effektstärke des U-Tests wurde r gewählt. Hier galt $r=0,1$ als geringer/keiner Effekt; $r=0,3$ als mittlerer Effekt und $r=0,5$ als starker Effekt [117].

3.7.2.2 Zweifaktorielle Varianzanalyse

Für Fragestellungen zu Abhängigkeiten zwischen einer metrischen Variable und zwei mehrstufigen, nominal bzw. ordinalskalierten Faktoren wurde die zweifaktorielle Varianzanalyse (Analysis of Variance, kurz: ANOVA) als Untersuchungsmethode gewählt. Als Voraussetzung für die Durchführung einer ANOVA galt die Homogenität der Varianzen, welche mittels Levene-Test untersucht wurde. Als Nullhypothese wurde im Levene-Test angenommen, dass Gleichheit unter den Varianzen bestand und als Alternativhypothese, dass sich mindestens zwei Varianzen unterschieden. Wenn der Levene-Test bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ einen p-Wert $> 0,05$ produzierte, wurde das Ergebnis als nicht signifikant interpretiert und die Nullhypothese angenommen. Die Gleichheit der Varianzen war folglich bestätigt und die Voraussetzung für die Durchführung der ANOVA nicht verletzt. Auch für die Hauptwirkung der Faktoren und der Wechselwirkung zwischen den Faktoren der ANOVA wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass die Faktoren keinen Einfluss auf die metrische Zielgröße hatten und keine Wechselwirkung zwischen den Faktoren vorlag. Als Alternativhypothese wurde angenommen, dass die Faktoren einen Einfluss auf die Zielgröße hatten bzw.

eine Wechselwirkung zwischen den Faktoren bestand [115, 118]. Die Voraussetzung der Normalverteilung der Residuen wurde mittels Normal-Quantil-Plot überprüft [119]. Die F-Ratio gab das Verhältnis von systematischer zu unsystematischer Varianz an und ließ Rückschlüsse auf den Effekt des Faktors auf die metrische Variable zu. Dabei sprachen F-Ratio-Werte über 1 für das Vorliegen eines Effektes [116]. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurden die Gruppenunterschiede als signifikant gewertet. Als Maß für die Effektstärke der zweifaktoriellen ANOVA wurde f gewählt und aus η^2 berechnet [119]. Hier galt $f=0,02$ als geringer/kleiner Effekt; $f=0,15$ als mittlerer Effekt und $f=0,35$ als starker Effekt [117]. Für die paarweisen Mittelwertvergleiche und Bestimmung der Konfidenzintervalle der Kohortenunterschiede im Rahmen der Post-hoc-Testung wurde Tukey's honestly significant differences (TukeyHSD) als Analyseverfahren gewählt [119].

3.7.2.3 Multiple lineare Regression

Mittels multipler linearer Regression wurde ein Modell berechnet, um potentielle Störfaktoren zu kontrollieren, welche die Liegedauer beeinflussen könnten. Die entsprechenden Variablen wurden anschließend mit den Beta-Gewichten der Regression adjustiert. Der Gesamtdatensatz wurde dafür in einen Trainings- und Antitrainingsdatensatz aufgeteilt. Die Zuteilung erfolgte alternierend anhand der Geburtsjahrgänge, sodass sich der Trainingsdatensatz aus den Jahrgängen 2011, 2013, 2015, 2017 und der Antitrainingsdatensatz aus 2010, 2012, 2014 und 2016 zusammensetzte. Das lineare Modell wurde anhand der Daten des Trainingsdatensatzes berechnet, da der Jahrgang 2013 als Übergang zwischen Standardversorgung und NeoPAss nicht Teil der späteren Auswertung nach Kohorten war. Die Auswahl der Prädiktoren für die multiple lineare Regression erfolgte evidenzbasiert auf der Grundlage des aktuellen Forschungsstandes.

Ergaben sich in der Analyse des ersten Modells redundante Prädiktoren, die auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ nicht zu einer höheren Varianzaufklärung des Modelles beitrugen, wurden diese ausgeschlossen und das finale Modell ohne diese erneut berechnet [vgl. 116]. R^2 gab das adjustierte Bestimmtheitsmaß, b die Beta-Gewichte mit ihrem Standardfehler $SE b$ und β die standardisierten Beta-Koeffizienten an.

Das finale Modell wurde im Anschluss zur Berechnung der adjustierten, erwarteten mittleren Liegedauern von Kohorte A und B benutzt und die Differenzen aus erwarteter und beobachteter Liegedauer mittels U-Test und die Abweichung von der erwarteten Liegedauer auf Signifikanz getestet.

Mit dem Durbin-Watson-Test wurde die Voraussetzung der Unabhängigkeit der Fehler getestet, Multikolarität durch die Bestimmung des variance inflation factor (VIF) ausgeschlossen und Homoskedastizität der Residuen, annähernde Normalverteilung der Fehler sowie die Linearität des Zusammenhangs grafisch überprüft [116].

4 Ergebnisse

4.1 Kohortenbeschreibung

Tabelle 5 zeigte, dass sich die Kohorten nur marginal im Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht und Kopfumfang bei Geburt unterscheiden. Kohorte B wurde hingegen im Durchschnitt mit einem ca. 2 Wochen niedrigeren Gestationsalter entlassen als Kohorte A. Eine grafische Aufbereitung dieser Parameter befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Tabelle 5: Basisparameter Kohorten

Kohorte	n		Mittelwert (\pm SD)		Median	
	A	B	A	B	A	B
Gestationsalter bei Geburt in SSW	119	170	29,53 (\pm 2,83)	29,57 (\pm 2,67)	29+4	29+6
Geburtsgewicht in g	119	170	1104,16 (\pm 283,16)	1126,88 (\pm 268,92)	1165	1190
Kopfumfang bei Geburt in cm	119	170	26,54 (\pm 2,43)	26,60 (\pm 2,16)	27	27
Gestationsalter bei Entlassung in SSW	119	170	39,29 (\pm 2,23)	37,33 (\pm 1,63)	39+0	37+1

Tabelle 6 gab die Geschlechterverteilung, die Fehlbildungsraten, Entbindungsmodus und die Rate an Mehrlingsschwangerschaften wieder. Die Kohorten unterschieden sich in diesen Parametern ausschließlich bei den Mehrlingsschwangerschaften leicht voneinander, wobei Kohorte B die höhere Rate aufwies. Abbildung 4 zeigte diesen Unterschied grafisch.

Tabelle 6: Geschlechterverteilung, CRIB-Fehlbildung, Mehrlingsgeburten, Anzahl Mehrlinge und Entbindungsart

Kohorte		A			B		
Geschlecht		M	W		M	W	
	n	52	67		78	92	
	%	44	56		46	54	
CRIB-Fehlbildung		0	1		0	1	
	n	116	3		162	8	
	%	97	3		95	5	
Mehrlingsgeburten		Einling	Mehrling		Einling	Mehrling	
	n	89	30		125	45	
	%	75	25		74	26	
Mehrlinge		0	2	3	0	2	3
	n	86	30	3	112	51	7
	%	72	25	3	66	30	4
Entbindungsart		1	2	3	1	2	3
	n	102	11	4	144	18	8
	%	87	9	3	85	11	5

CRIB-Fehlbildung: 0 = keine Fehlbildungen, 1= leichte Fehlbildungen, 3 = schwere Fehlbildungen, 4 letale Fehlbildungen; Mehrlinge: 0 = Einling, 2 = Zwillinge, 3= Drillinge; Entbindungsart: 1 = Sectio caesarea, 2 = vaginale Entbindung, 3 = Notsectio



Abbildung 4: Anzahl Mehrlinge

4.2 Perinatale Parameter

In Tabelle 7 wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der perinatalen Parameter angegeben. Die Kohorten zeigten ähnliche Werte und Verteilungen für Körpertemperatur bei Geburt und min. FiO₂. Kohorte B zeigte im Mittel niedrigere Werte bei CRIB-Score, max. BE, und max. FiO₂.

Tabelle 7: Perinatale Parameter

Kohorte	n		Mittelwert (\pm SD)		Median	
	A	B	A	B	A	B
CRIB-Score	119	170	2,68 (\pm 2,84)	2,03 (\pm 2,36)	1	1
Größtes Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden	119	170	5,69 (\pm 3,21)	3,42 (\pm 2,71)	5	3
Körpertemperatur bei Geburt in °C	119	170	37,02 (\pm 0,61)	36,90 (\pm 0,52)	37	36,95
maximale FiO2 in den ersten 12 Lebensstunden	119	170	0,33 (\pm 0,18)	0,31 (\pm 0,15)	0,25	0,25
minimale FiO2 in den ersten 12 Lebensstunden	119	170	0,22 (\pm 0,08)	0,21 (\pm 0,02)	0,21	0,21

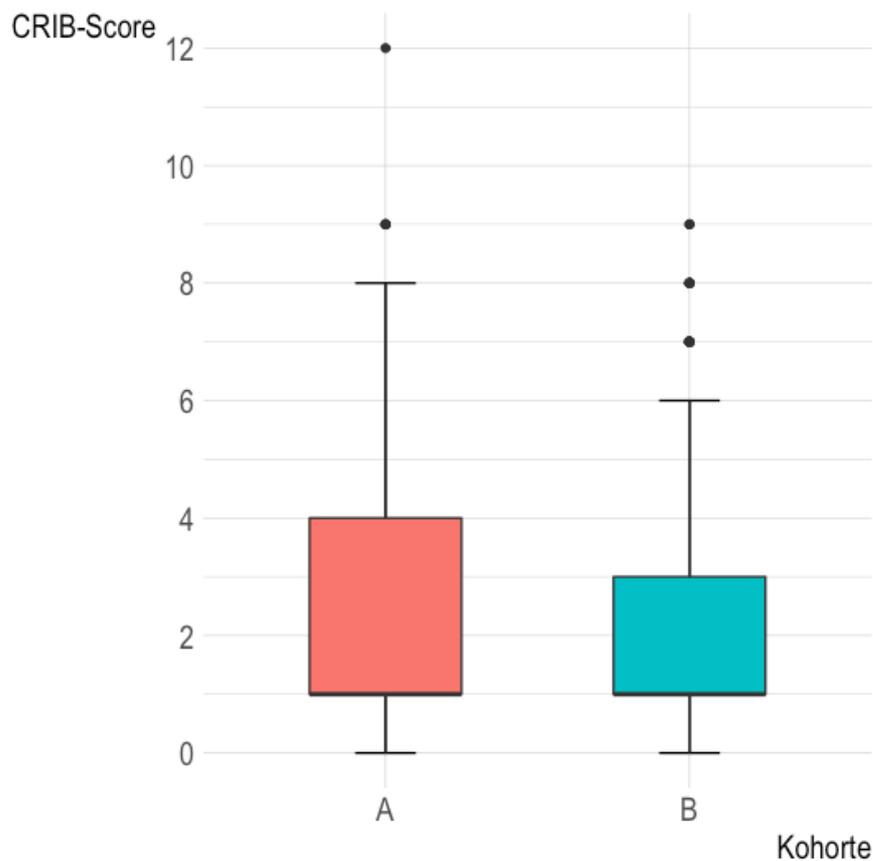


Abbildung 5: CRIB-Score

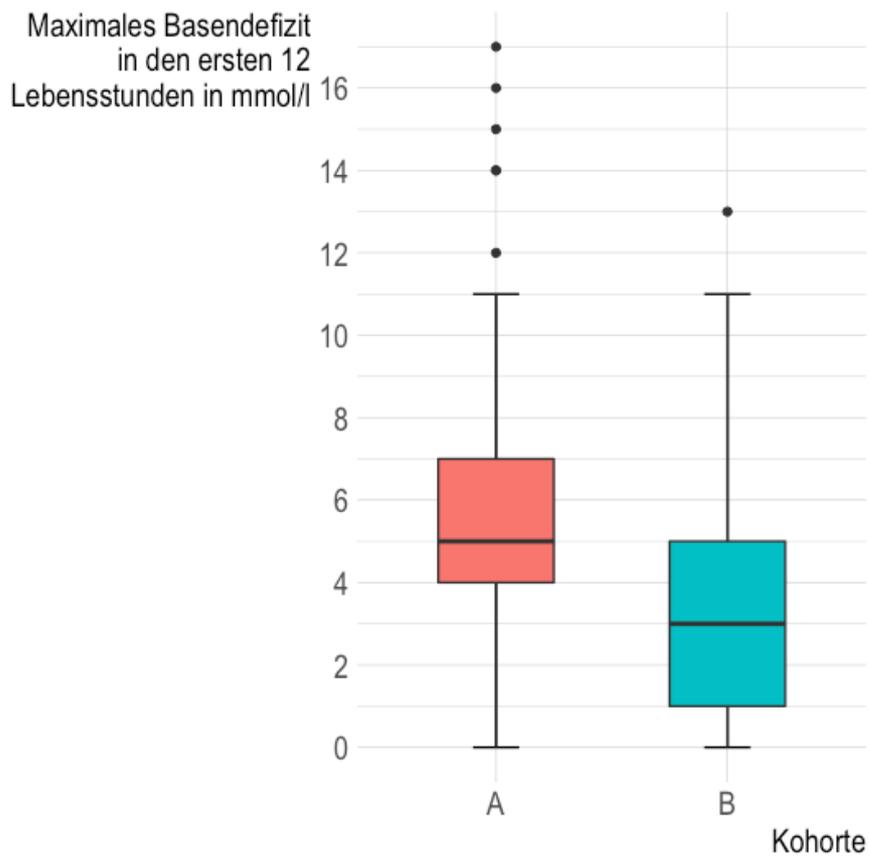


Abbildung 6: Maximales Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden

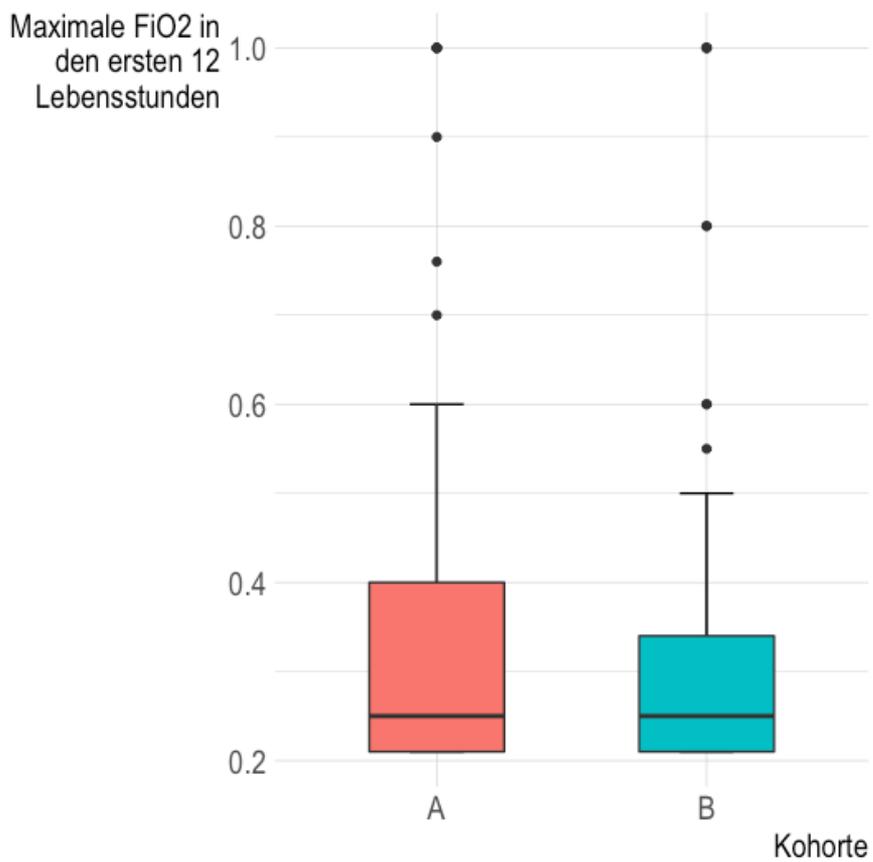


Abbildung 7: Maximale FiO2 in den ersten 12 Lebensstunden

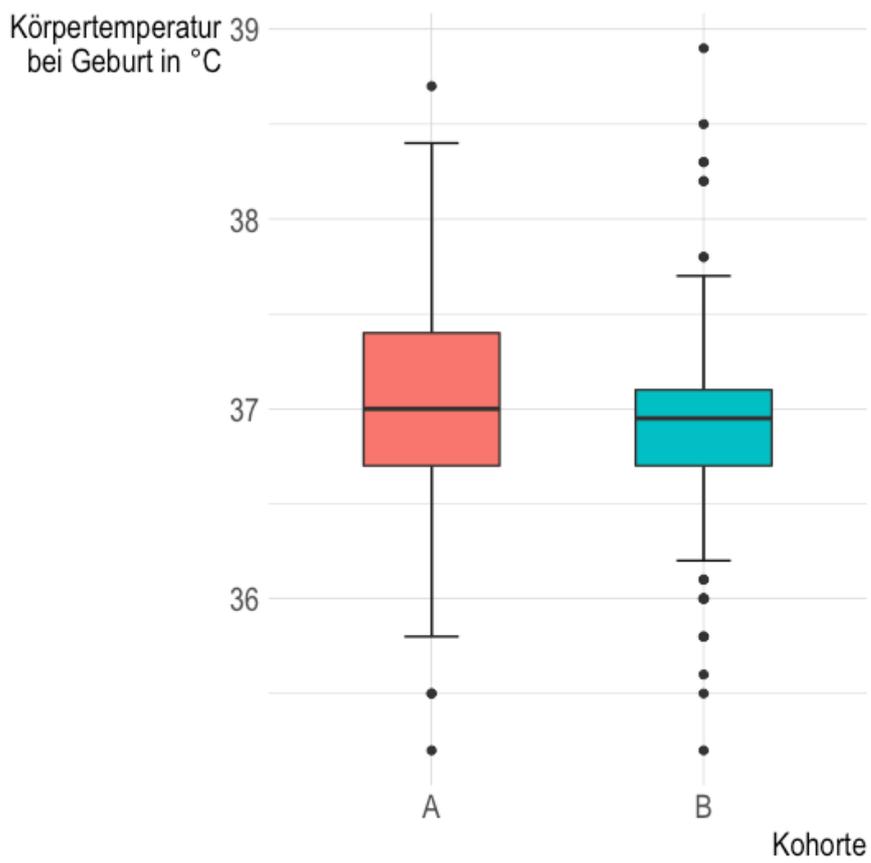


Abbildung 8: Körpertemperatur bei Geburt

4.3 Intraventrikuläre Hämorrhagie und Periventrikuläre Leukomalazie

Tabelle 8 und Abbildung 9 zeigte die Verteilung der IVH in den beiden Kohorten. Kohorte A hatte eine IVH-Rate (Grad I-IV) von 20,2% der untersuchten Frühgeborenen. Kohorte B wies hingegen nur bei 7,1% der Frühgeborenen eine IVH auf und alle Grade der IVH traten seltener auf als in Kohorte A.

Tabelle 8: Grad der Intraventrikulären Hämorrhagie

IVH	Kohorte A		Kohorte B	
	n	%	n	%
Keine IVH	95	79,8	158	92,9
Grad I	8	6,7	6	3,5
Grad II	9	7,6	4	2,4
Grad III	2	1,7	1	0,6
Grad IV	5	4,2	1	0,6

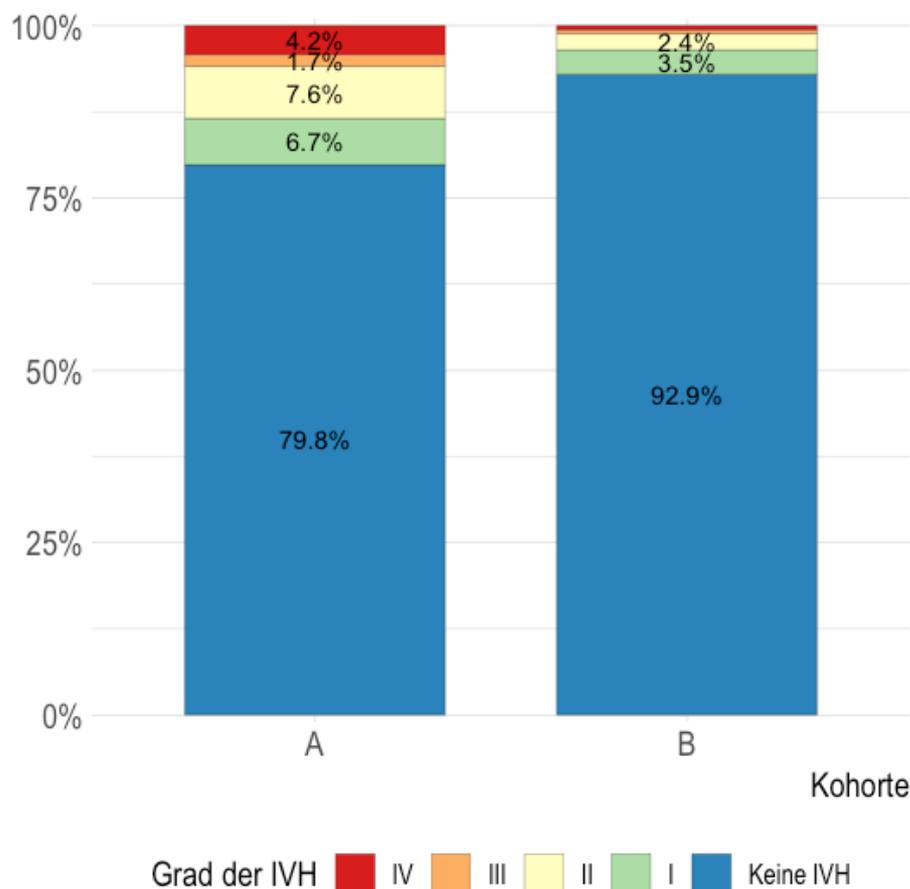


Abbildung 9: Grad der IVH Verteilung prozentual

Tabelle 9 gab die absoluten und prozentualen Häufigkeiten einer PVL in den Kohorten an. In Kohorte B wurde keine PVL festgestellt.

Tabelle 9: Grad der Periventriculären Leukomalazie

<i>PVL</i>	<i>Kohorte A</i>		<i>Kohorte B</i>	
	n	%	n	%
<i>Keine PVL</i>	116	97,5	170	100
<i>Grad I</i>	3	2,5	0	0

4.4 Bayley-II-Scores

4.4.1 Kohorte B wies im korrigierten Alter von zwei Jahren einen höheren mittleren MDI auf als Kohorte A

Zwei Jahre nach Entlassung nahmen die ehemaligen Frühgeborenen der Intensivstation an einer entwicklungsneurologischen Untersuchung mittels Bayley-II-Tests teil. Zunächst erfolgte die Berechnung der deskriptiven Statistik und eine grafische Aufbereitung des MDI der Bayley-II-Testungen im korrigierten Altern von 2 Jahren (Tabelle 10 und Abbildung 10).

Die NeoPass-Kohorte hatte einen im Mittel 7 Punkte höheren MDI als die Kontrollgruppe der Standardversorgung.

Tabelle 10: Mittelwerte, Median & Standardabweichung MDI

Kohorte	n		Mittelwert (\pm SD)		Median	
	A	B	A	B	A	B
MDI	83	109	97,90 (\pm 14,38)	105,01 (\pm 13,38)	100	108

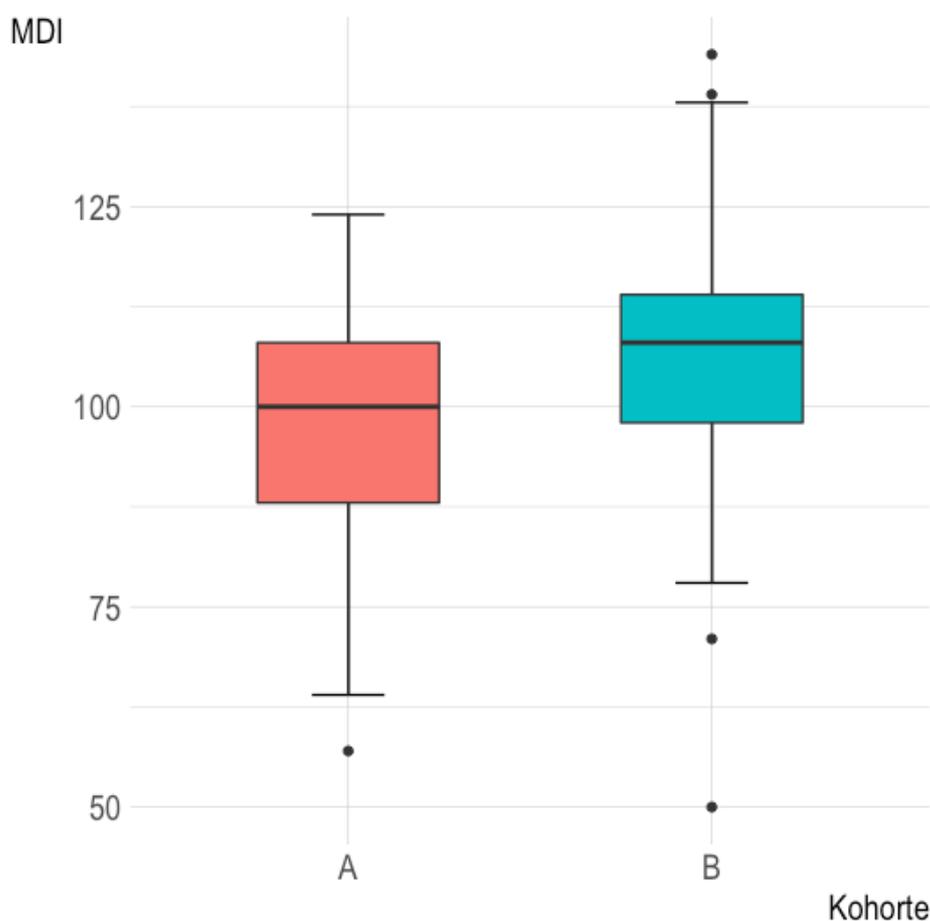


Abbildung 10: MDI nach Kohorten

Der Shapiro-Wilk-Test ergab ein signifikantes Abweichen von der Normalverteilung. Daraufhin wurde der Mann-Whitney-U-Tests (U-Test) als nicht-parametrisches Testverfahren gewählt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test MDI

	<i>n</i>		<i>U-Test</i>		
	Kohorte A	Kohorte B	α	p	r
<i>MDI</i>	83	109	0,05	<0,001	0,260

Der U-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten A und B bezüglich der MDI-Mittelwerte mit einem kleinen bis mittleren Effekt.

Die Hypothese, dass Kohorte B im korrigierten Alter von zwei Jahre einen kleineren MDI als Kohorte A habe, konnte damit abgelehnt und H_1 angenommen werden.

NeoPass war demnach mit einem einen höheren MDI im korrigierten Alter von 2 Jahren assoziiert.

4.4.2 Grad der Entwicklungsverzögerung

Tabelle 12 und Abbildung 11 zeigten, dass die Rate an normal- bzw. überdurchschnittlich-entwickelten ehemaligen Frühgeborenen im korrigierten Altern von 2 Jahren seit der Einführung von NeoPass zugenommen hat. Der Anteil der normal oder überdurchschnittlich entwickelten Kleinkinder war in Kohorte B zusammen 11% höher als in Kohorte A. Die Rate an Entwicklungsverzögerungen „mild“ war in Kohorte B hingegen 8,4% niedriger. In Kohorte B gab es keinen Fall von „moderat“, dafür jedoch einen Fall von „schwer“.

Tabelle 12: Grad der Entwicklungsverzögerung

Grad der Entwicklungsverzögerung	MDI Grenzen	SD	n	
			Kohorte A	Kohorte B
<i>beschleunigt</i>	≥115	+1	10	17
<i>normal</i>	<114, ≥85	0	57	83
<i>mild</i>	<85, ≥70	-1	13	8
<i>moderat</i>	<70, ≥55	-2	3	0
<i>schwer</i>	<55	-3	0	1

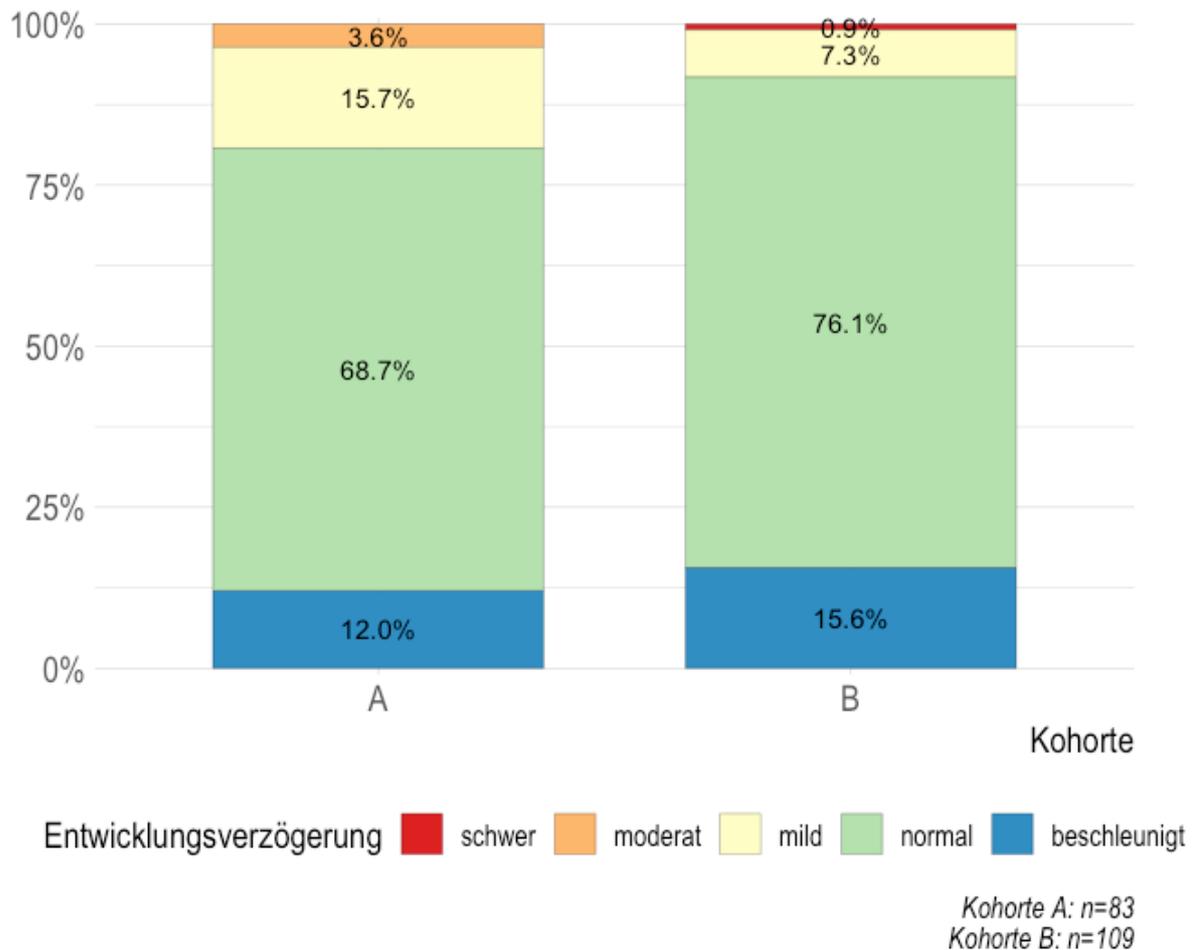


Abbildung 11: Grad der Entwicklungsverzögerung prozentual

4.4.3 Das Gestationsalter bei Geburt, Kohorte und deren Interaktion hatten einen Einfluss auf den MDI im korrigierten Alter von zwei Jahren

Anschließend wurde eine Subgruppenanalyse mit Unterteilung der Kohorten entsprechend der WHO Definition für Frühgeburtlichkeit durchgeführt. Es wurden drei Gruppen für das Gestationsalter bei Geburt gebildet: „extremely preterm“ (< 28. SSW), „very preterm“ (≥ 28. bis < 32. SSW) und „moderate to late preterm“ (≥ 32 bis < 37. SSW) [120]. Tabelle 13 zeigte die deskriptive Statistik und Abbildung 12 die Boxplots der Subgruppen.

Tabelle 13: MDI Subgruppen - Mittelwerte, Median & Standardabweichung

Kohorte	n			Mittelwert (±SD)		Median	
	A	B	%	A	B	A	B
<i>extremely preterm</i>	25	35	31	93,76 (±15,76)	107,83 (±13,52)	96	110
<i>very preterm</i>	48	53	53	99,25 (±14,08)	103,68 (±10,38)	102	104
<i>moderate to late preterm</i>	10	21	16	101,80 (±10,64)	103,67 (±18,84)	105	108

Kohorte B wies im Vergleich zur Kontrollgruppe über alle Gestationsalter-Cluster (GA-Cluster) im Mittel und im Median bessere MDIs auf. Der Kohortenunterschied im MDI nahm jedoch mit steigendem Reifegrad bei Geburt ab und die Kohorten näherten sich aneinander an. Dieser Zusammenhang wird bei der Betrachtung der Boxplots (Abbildung 12) und des Interaktionsdiagramm (Abbildung 13) besonders deutlich.

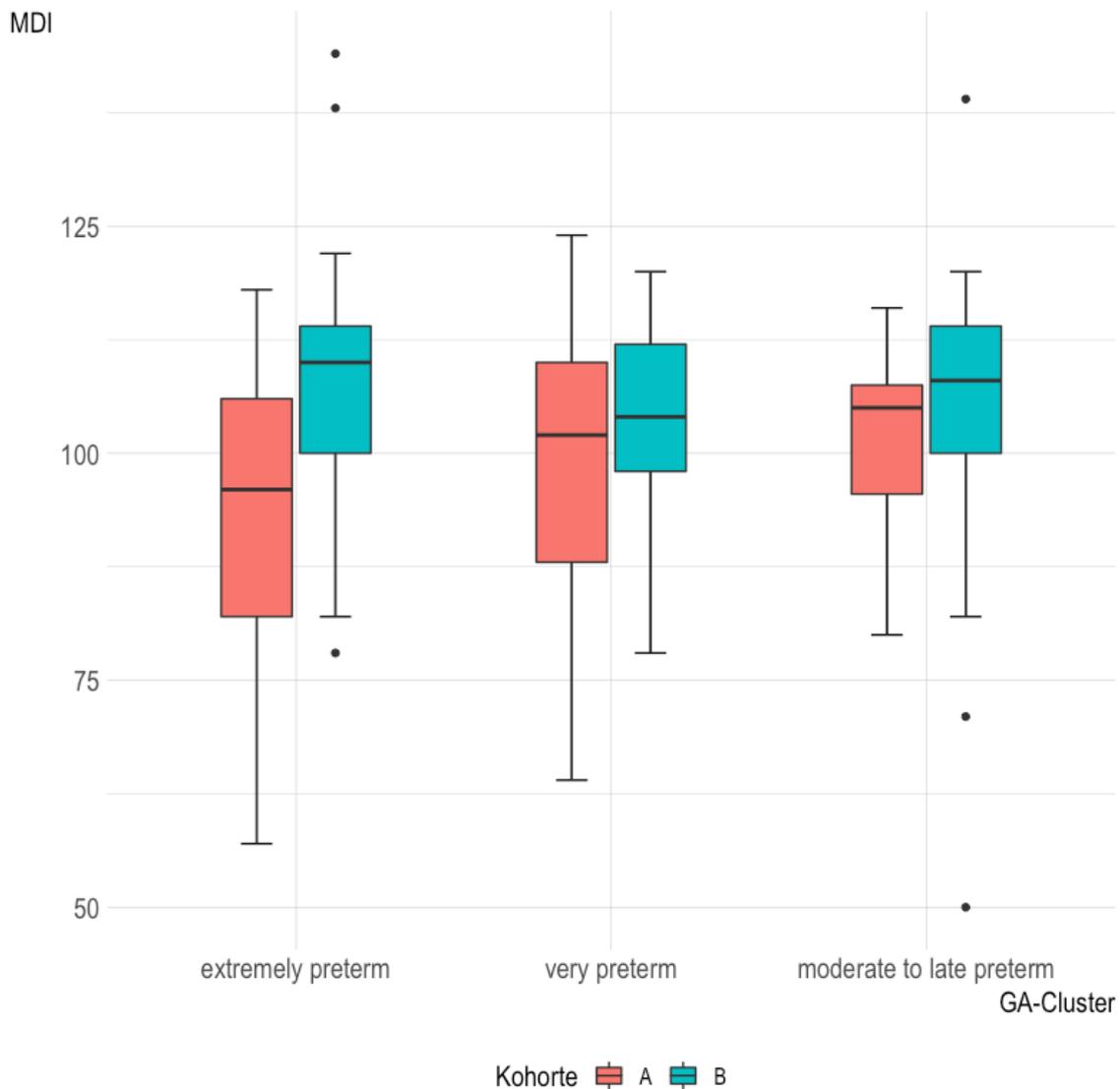


Abbildung 12: MDI nach GA-Clustern und Kohorten

Um zu prüfen, ob der Kohortenunterschied in den MDIs ebenfalls in den GA-Clustern über den Messfehler hinaus bestand, wurde im ersten Schritt die zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) als „Omnibus-Test“ gewählt. Dabei wurde die Abhängigkeit der metrischen Variable MDI von den Faktoren Kohorte und GA-Cluster untersucht. Anschließend wurden im Rahmen der Post-hoc-Testung paarweise Mittelwertvergleiche mit Tukey’s honestly significant differences (TukeyHSD) durchgeführt, um festzustellen, welche der Subgruppen des GA-Clusters sich hinsichtlich der MDI-Mittelwerte über den Messfehler hinaus unterschieden.

Es erfolgte zunächst die Prüfung auf Varianzhomogenität der Faktoren mittels Levene-Test, welcher nicht signifikant war.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der zweifaktoriellen ANOVA.

Tabelle 14: Ergebnisse ANOVA MDI 2 Jahre nach Entlassung

	Freiheitsgrade	F - Ratio	p	η^2	f
Kohorte	1	12,57	<0,001	0,062	0,26
GA-Cluster	2	0,01	0,988	<0,001	0,01
Interaktion	2	2,84	0,061	0,029	0,18
Residuen	186				

Die Unterschiede im MDI waren signifikant für den Faktor Kohorte, jedoch nicht für den GA-Cluster. Die Effektstärke f für den Faktor Kohorte gilt dabei als mittel bis groß. Die F-Ratio ergab, dass zwar ein Interaktionseffekt von Kohorte und GA-Cluster vorlag, dieser jedoch nicht signifikant war.

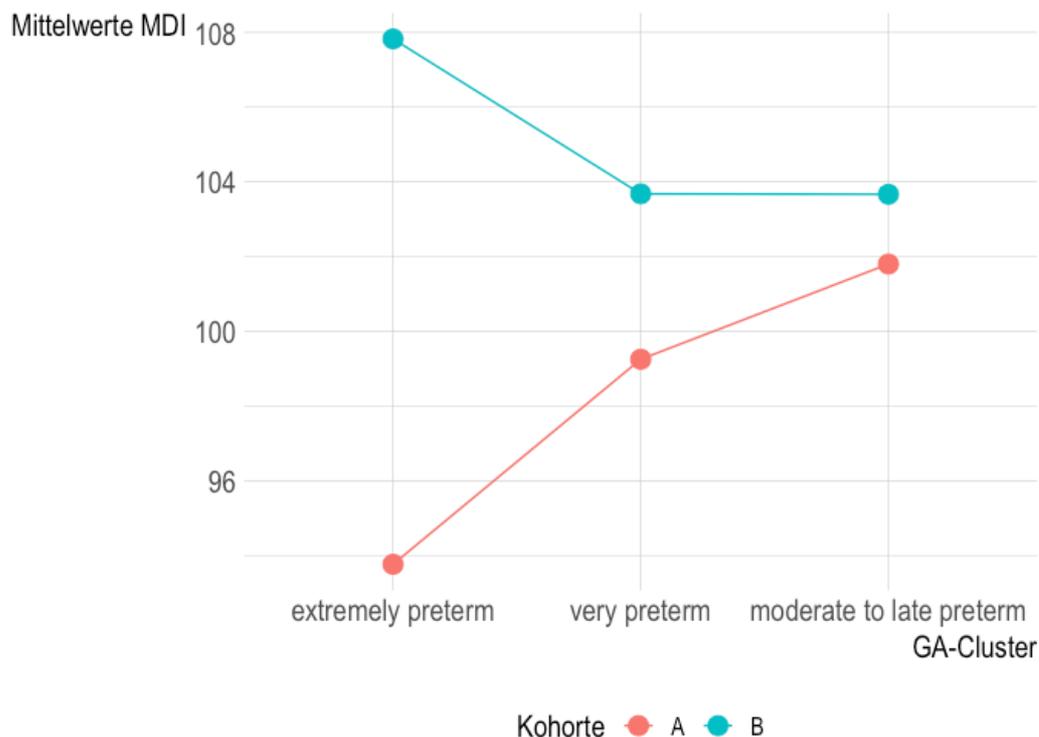


Abbildung 13: Interaktionsdiagramm MDI-Mittelwerte

Abbildung 13 zeigte die MDI-Mittelwerte der Kohorten der einzelnen GA-Cluster. Die grafische Aufbereitung der Mittelwertunterschiede zwischen den Kohorten präsentierte eine paradoxe, knapp nicht-signifikante Interaktion. In der NeoPass Kohorte wiesen die „extremely preterm“ einen höheren MDI-Mittelwert auf als die „moderate to late preterm“. In der Standardversorgung stellte sich ein dazu inverser Trend heraus, in dem die „extremely preterm“ einen niedrigeren MDI als die „moderate to late preterm“ aufwiesen. Der größte MDI-Mittelwertunterschied

zwischen den Kohorten bestand im GA-Cluster „extremely preterm“. Für die Mittelwertunterschiede zwischen den Kohorten im gleichen GA-Cluster galt, dass je reifer die Frühgeborenen geboren wurden, desto geringer war der Mittelwertunterschied.

Im Rahmen der Post-Hoc Analyse wurden Tukey's honestly significant differences (kurz: TukeyHSD) für die paarweisen Vergleich der Mittelwerte eingesetzt. Tabelle 15 zeigt, dass nur der GA-Cluster „extremely preterm“ einen signifikanten MDI-Mittelwerteunterschied bot und alle anderen MDI-Mittelwerte unter gleichen GA-Clustern sich nicht über den Messfehler hinaus unterschieden.

Tabelle 15: Differenz der Mittelwerte in gleichen GA-Clustern mit 95% CI

Vergleichscluster	Differenz der Mittelwerte, 95% Konfidenzintervall	adjustiertes p
<i>extremely preterm</i>	14,07, 95% CI [3,69-24,44]	< 0,002
<i>very preterm</i>	4,43, 95% CI [-3,46-12,32]	0,589
<i>moderate to late preterm</i>	1,87, 95% CI [-13,36-17,09]	1

Abbildung 14 verdeutlichte diesen Zusammenhang grafisch.

Auf der x-Achse wurden die 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwertunterschiede aufgetragen. Die zugehörigen Stufenvergleiche der Faktoren „GA-Cluster“ und „Kohorte“ wurden auf der y-Achse visualisiert.

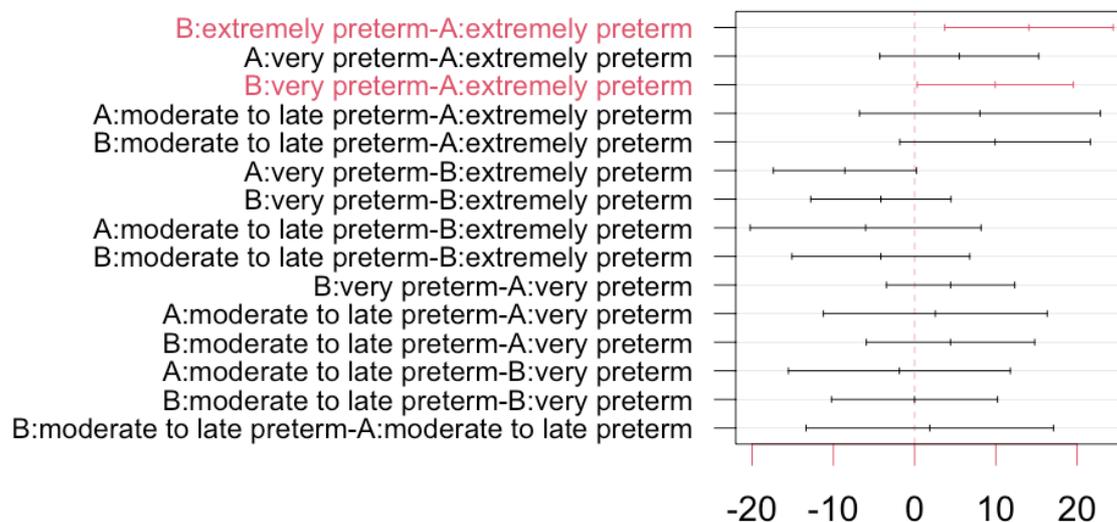


Abbildung 14: Tukey's HSD, signifikante Ergebnisse in rot

Die einzigen Konfidenzintervalle der Mittelwertunterschiede, die nicht die 0 miteinschlossen und somit zur Ablehnung der Nullhypothese führten, waren die in Zeile 1 und 3 rot geschriebenen Kombinationen. Der MDI-Mittelwert der „very preterm“ der Kohorte B fiel ebenfalls signifikant besser aus als der der „extremely preterm“ der Kohorte A.

Die oben beschriebene MDI-Mittelwert-Dynamik der GA-Cluster innerhalb der Kohorten (je unreifer geboren, desto größer der MDI-Mittelwert für Kohorte B und entgegengesetzt für Kohorte A) besteht nicht über den Messfehler hinaus, da sich zwischen den GA-Cluster-Paaren der gleichen Kohorte kein signifikantes Ergebnis zeigte (Abbildung 14, Zeile 2, 4, 7, 9, 11, 14).

Die ANOVA als Omnibus-Test zeigte, dass zwischen den Kohorten ein signifikanter MDI-Mittelwertunterschied bestand. Der TukeyHSD bestätigte dieses Ergebnis und ergab, dass dieser Unterschied jedoch nur für den GA-Cluster „extremely preterm“ signifikant ist. Die Hypothese H_{0A} : „Die MDI-Mittelwerte unterscheiden sich nicht für die Kohorten“ konnte somit abgelehnt und dafür H_{1A} : „Die MDI-Mittelwerte unterscheiden sich für die Kohorten“ angenommen werden.

NeoPass war demnach mit einem signifikant besseren entwicklungsneurologischen Outcome der „extremely preterm“ im korrigierten Alter von zwei Jahren assoziiert.

Sowohl H_{0B} : „Die MDI-Mittelwerte unterscheiden sich nicht für die Gestationsalter-Cluster“, als auch H_{0AxB} : „Die Interaktion von Kohorte und Gestationsalter bei Geburt hatte keinen Einfluss auf die MDI-Mittelwerte“ konnten durch die Ergebnisse der ANOVA und des TukeyHSD nicht abgelehnt werden.

Abbildung 15 verdeutlichte dieses Ergebnis. Beim Vergleich der GA-Cluster untereinander, ohne nach Kohortenzugehörigkeit zu trennen, war zu erkennen, dass die GA-Cluster eine relativ homogene und ähnliche Verteilung aufwiesen und bei ausschließlicher Betrachtung der GA-Cluster keine signifikanten MDI-Unterschiede zwischen den Clustern festzustellen waren. Dies war kongruent mit den Ergebnissen der ANOVA, die für die GA-Cluster eine sehr kleine F-Ratio und ein sehr hohes p ergab.

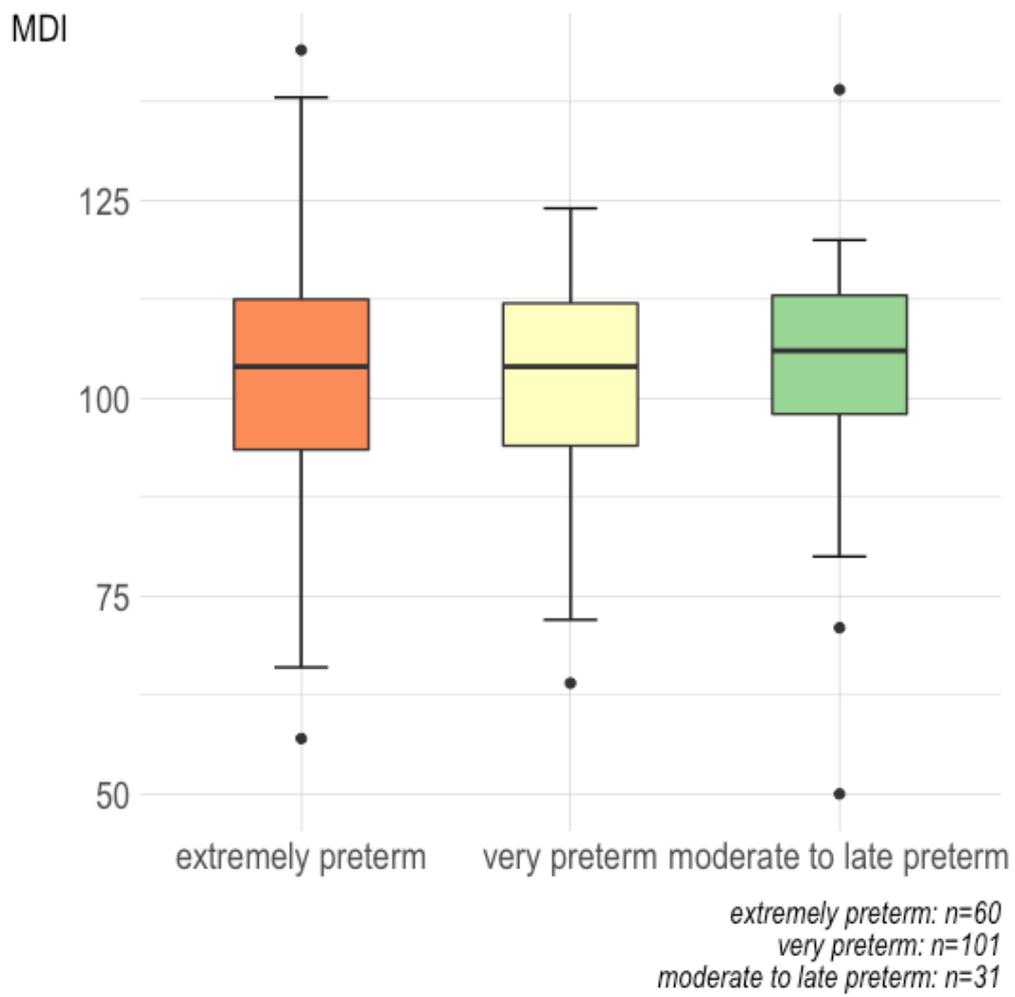


Abbildung 15: MDI nach GA-Clustern ohne Kohorten

4.5 Liegedauern

Die Liegedauern berechneten sich aus der Differenz zwischen Entlass- und Geburtsdatum. Tabelle 16 zeigte eine Mittelwertdifferenz von durchschnittlich ca. 14 Tagen zwischen den Kohorten. Abbildung 16 verdeutlicht, dass Kohorte A und B eine ähnliche Verteilung, Kohorte B jedoch kürzere Liegedauern aufweist.

Tabelle 16: Liegedauer - Mittelwert, Standardabweichung und Median

Kohorte	<i>n</i>		Mittelwert (\pm SD)		Median	
	A	B	A	B	A	B
Liegedauer in d	118	170	68,28 (\pm 24,69)	54,36 (\pm 23,24)	68,5	51

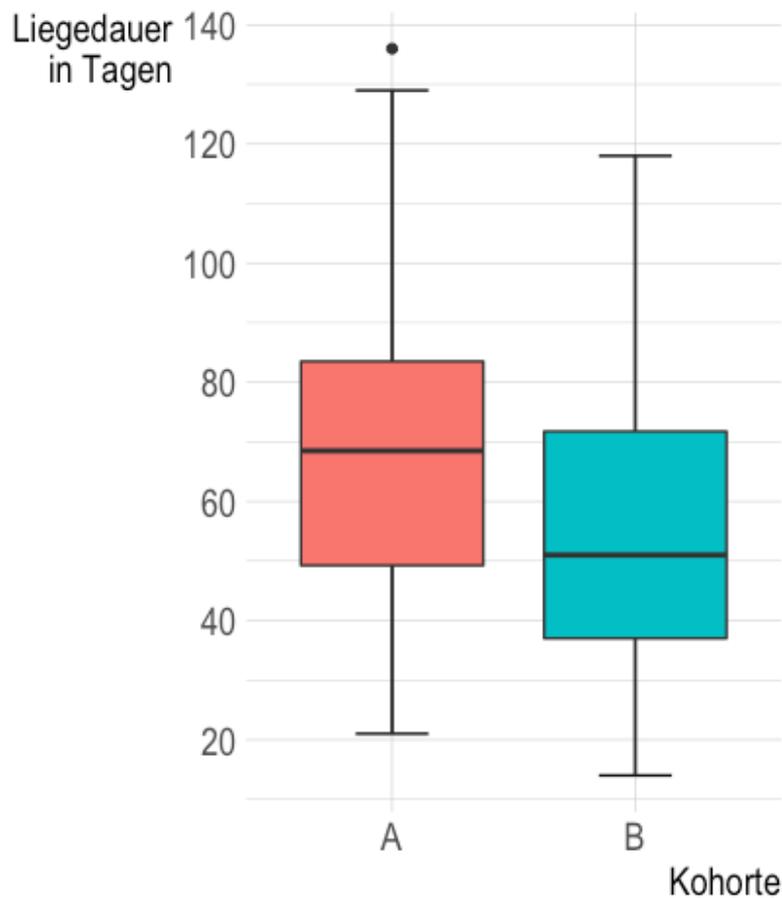


Abbildung 16: Liegedauern Kohorte A und B

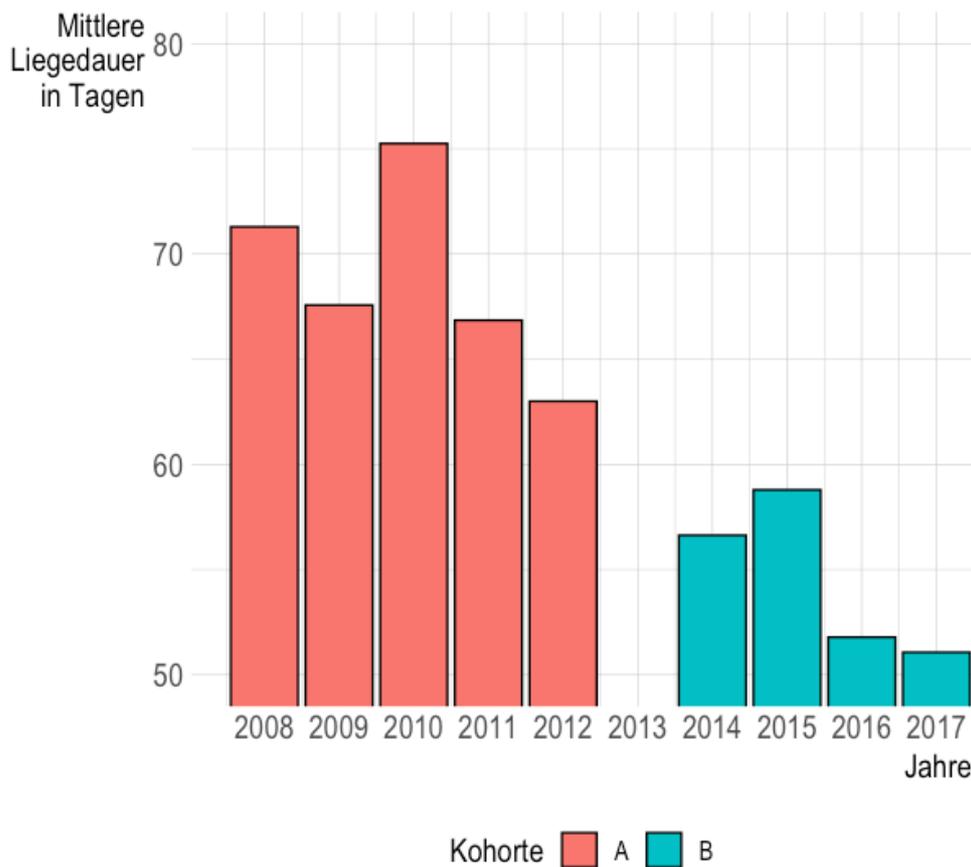


Abbildung 17: Mittlere Liegedauern Jahresverlauf

Abbildung 17 stellt den Jahrestrend der Liegedauern von 2008 - 2017 dar. Es zeigt sich, dass die Liegedauern über die Jahre rückläufig waren.

In Abbildung 18 sind in der mittleren Diagonalen die einzelnen Variablen mit ihrer zugehörigen Verteilung in Form eines Histogramms aufgetragen. Die Felder im Bereich oberhalb der Diagonale gaben die Korrelationskoeffizienten nach Pearson an, die Felder im Bereich darunter das bivariate Streudiagramm. Für die Korrelationen der Liegedauer mit den Parametern Geburtsgewicht, Gestationsalter und Kopfumfang ergaben sich große und für FiO_2 max. und maximales Basendefizit mittlere Effekte. Es wurde aufgrund der hohen Korrelationskoeffizienten angenommen, dass diese Variablen als potentielle Störfaktoren die Liegedauer beeinflussen könnten. Um deren Effekt zu kontrollieren wurde mittels multipler linearer Regression ein Modell berechnet und die entsprechenden Variablen anschließend mit den Beta-Gewichten adjustiert.

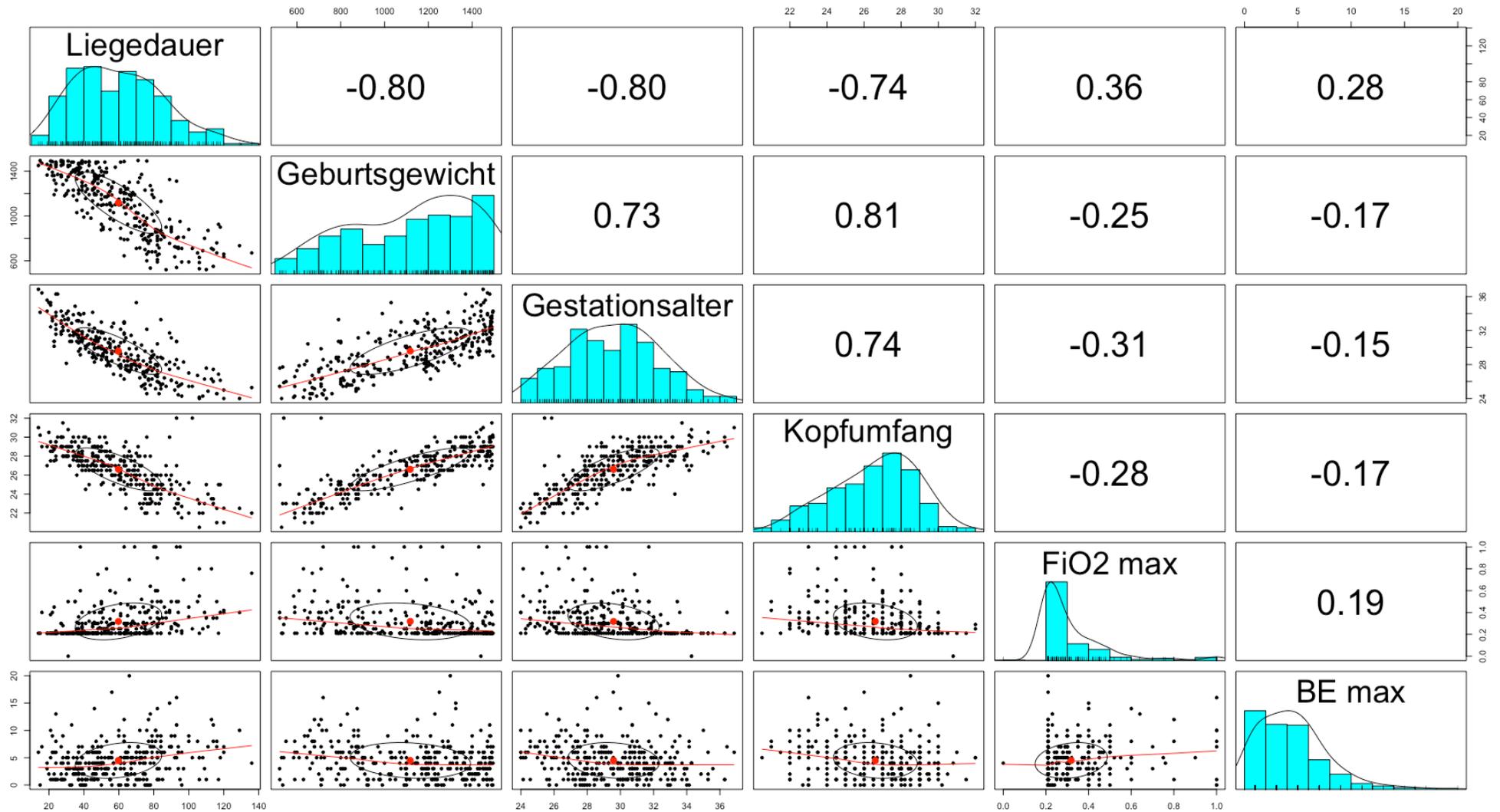


Abbildung 18: Korrelationen Liegedauer

Die in Abbildung 18 aufgeführten Parameter gingen in die initiale multiple Regression ein. Das lineare Modell wurde anhand des Trainingsdatensatzes berechnet, welcher sich aus dem Jahrgängen 2009, 2011, 2013, 2015 und 2017 zusammensetzte. Aus der Berechnung des ersten Modells wurde deutlich, dass der Kopfumfang bei Geburt und FiO_2 max. keinen signifikanten Beitrag zum Modell leisteten und wurden daraufhin im 2. Modell nicht mehr berücksichtigt. Tabelle 17 zeigt die deskriptive Statistik des in die Berechnung des Regressionsmodells eingeflossenen Jahrgangs 2013 und Tabelle 18 und Tabelle 19 die Ergebnisse der multiplen linearen Regression.

Tabelle 17: Mittelwert, Standardabweichung und Median der Liegedauer Jahrgang 2013

2013	<i>n</i>	Mittelwert ($\pm SD$)	Median
Liegedauer in d	26	56,15 ($\pm 25,00$)	49,5

Tabelle 18: Multiple Lineare Regression der Liegedauer, Modell 1

	R^2	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>p</i>
Modell 1	0,76				<0,001
Konstante		191,01	16,44		<0,001
Gestationsalter bei Geburt		-3,19	0,50	-0,37	<0,001
Geburtsgewicht		-0,04	0,01	-0,48	<0,001
Kopfumfang		0,00	0,67	0,00	1
FiO_2 max.		10,58	5,56	0,08	0,06
Basendefizit max.		1,12	0,27	0,16	<0,001

Legende: *B* = Beta-Koeffizienten, *SE B* = Standardfehler der Beta-Koeffizienten, β = standardisierte Beta-Koeffizienten

Tabelle 19: Multiple Lineare Regression der Liegedauer, Modell 2

	R^2	B	$SE B$	β	p
Modell 2	0,75				<0,001
Konstante		200,91	11,27		<0,001
Gestationsalter bei Geburt		-3,41	0,47	-0,40	<0,001
Geburtsgewicht		-0,04	0,00	-0,48	<0,001
Basendefizit max.		1,16	0,27	0,17	<0,001

Legende: B = Beta-Koeffizienten, $SE B$ = Standardfehler der Beta-Koeffizienten, β = standardisierte Beta-Koeffizienten

Die Parameter Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht und maximales Basendefizit innerhalb der ersten 12 Lebensstunden konnten demnach 75% der strukturierten Varianz der Liegedauer erklären. Durch die Berechnung der standardisierten Beta-Gewichte konnte gezeigt werden, dass das Geburtsgewicht den größten Beitrag zum linearen Modell der Liegedauer leistete, gefolgt von Gestationsalter bei Geburt und maximalem Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden nach Geburt.

Die Voraussetzungen zur Durchführung der multiplen linearen Regression wurden geprüft und es ergaben sich weder Einwände gegen die Korrektheit noch die Generalisierbarkeit des Modells. Die entsprechenden Grafen befinden sich im Anhang dieser Arbeit.

Das lineare Modell wurde daraufhin zur Berechnung der erwarteten Liegedauern verwendet und die Differenz sowie das Verhältnis der beobachteten und erwarteten Liegedauer bestimmt. Die Beziehung der erwarteten und beobachteten Liegedauer wurde im Scatter-Plot (Abbildung 19) dargestellt. Die grafische Aufbereitung zeigte, dass Kohorte B bei einer höheren erwarteten Liegedauer eine geringere beobachtete Liegedauer aufwies.

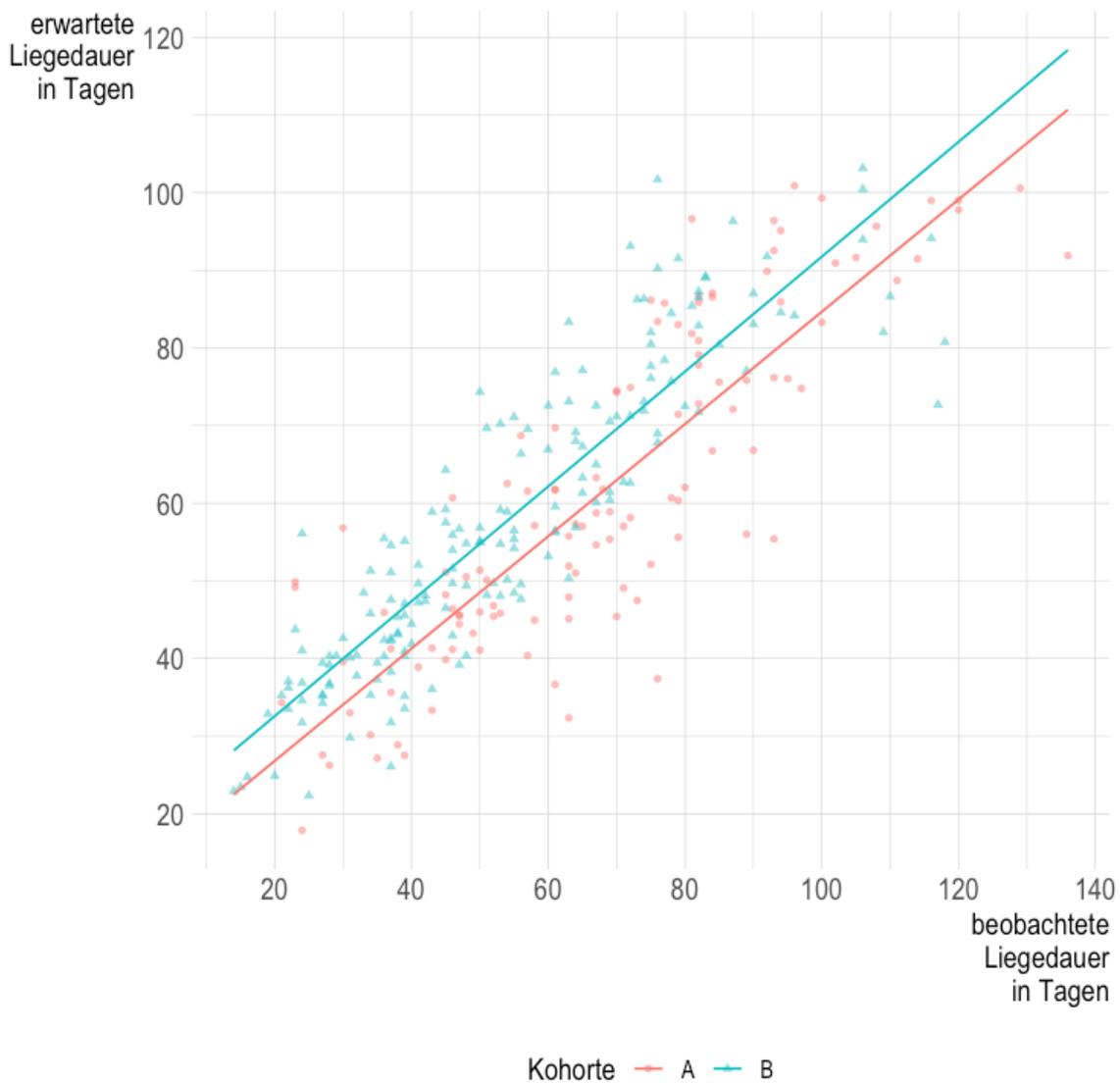


Abbildung 19: Beobachtete und erwartete Liegedauer

Der Shapiro-Test zeigte eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, weshalb der U-Test für die Prüfung der Mittelwertunterschiede in den Liegedauerdifferenzen und -verhältnissen angewandt wurde. Die Differenzen der NeoPass-Kohorte waren negativ, was einer Reduktion der beobachteten zur erwarteten Liegedauer entsprach. Kohorte A wies hingegen längere Liegedauern auf, als mittels Modell errechnet wurden. Der Unterschied zwischen den Liegedauerdifferenzen war signifikant mit einer Effektstärke, die als mittel bis stark bewertet wurde (Tabelle 20 und Abbildung 20). Im Verhältnis von beobachteter zu erwarteter Liegedauer zeigte Kohorte B ebenfalls signifikant niedrigere Ergebnisse bei mittlerer bis starker Effektstärke. Ein Verhältnis von beobachteter zu erwarteter Liegedauer über 1 gab an, dass die Neugeborenen früher entlassen wurden als nach Adjustierung erwartet wurde und ein Verhältnis unter 1, dass die Neugeborenen erst später als erwartet entlassen wurden.

Tabelle 20: Differenz und Verhältnis erwartete und beobachtete Liegedauer

Kohorte	n		Mittelwert (\pm SD)		Median		U-Test			
	A	B	A	B	A	B	α	p	r	95% CI
Differenz in Tagen	118	170	6,55 (\pm 12,93)	-3,63 (\pm 10,55)	5,94	-5,15	0,05	<0,001	0,43	>8,05
Verhältnis beob./erw. Liegedauer	118	170	1,12 (\pm 0,25)	0,92 (\pm 0,19)	1,12	0,92	0,05	<0,001	0,45	>0,16

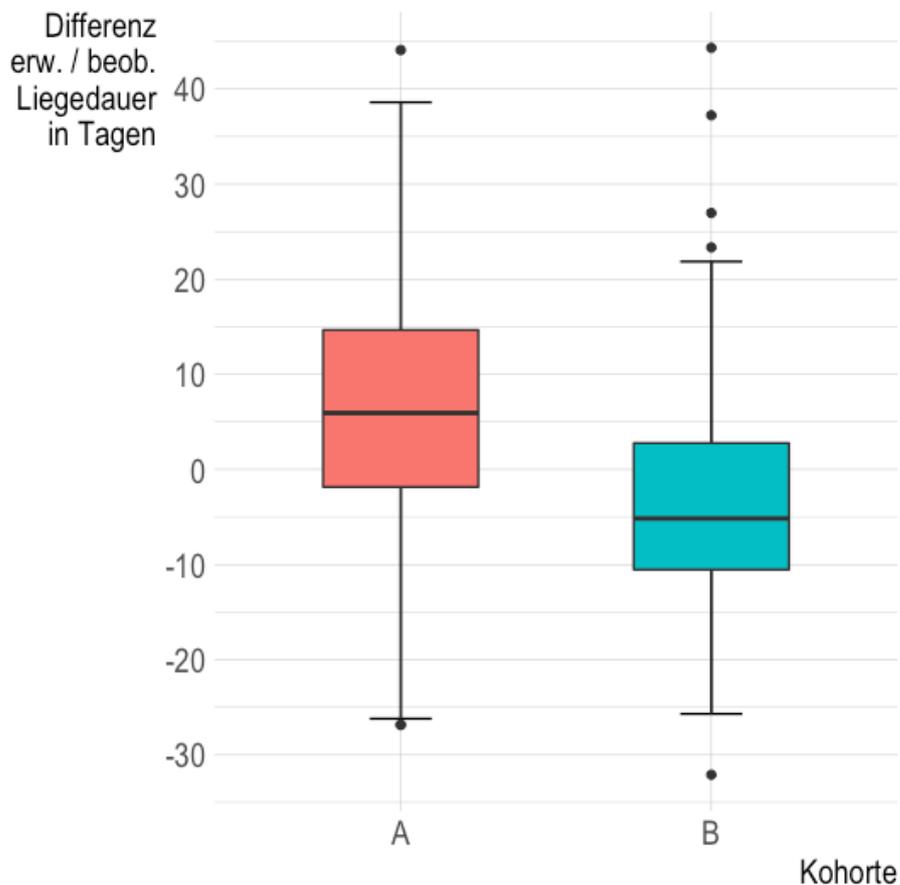


Abbildung 20: Differenz beobachtete und erwartete Liegedauer

Die NeoPAss-Kohorte wurde demnach im Vergleich zu ihrer adjustierten, erwarteten Liegedauer signifikant früher entlassen als Kohorte A. H_0 wurde somit abgelehnt und H_1 angenommen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Promotion wurde das neurologische Langzeitoutcome anhand der BSID-II im korrigierten Alter von 2 Jahren und die Liegedauern von VLBW-Frühgeborenen vor und nach der Einführung des familienintegrierenden Versorgungsmodelles NeoPass untersucht.

Die Globaltestung der MDI-Unterschiede im korrigierten Alter von 2 Jahren ergab, dass die NeoPass-Kohorte einen signifikant besseren MDI als die Vergleichskohorte der Standardversorgung aufwies, $p < 0,001$, $r = 0,260$. Aus der statistischen Analyse der MDI-Daten nach Kohortenzugehörigkeit und Gestationsalter-Clustern (GA-Clustern) im Rahmen der zweifaktoriellen ANOVA mit anschließender Post-hoc-Testung ließ sich im ersten Schritt nachweisen, dass sich die Kohorten signifikant im MDI unterschieden, $F(1, 186) = 12,57$, $p < 0,001$, $f = 0,26$. Im zweiten Schritt ergaben die paarweisen Mittelwertvergleiche nach TukeyHSD, dass NeoPass mit einem signifikant höheren MDI im korrigierten Alter von 2 Jahre in dem Cluster der „extremely preterm“ assoziiert war. Der Unterschied im MDI betrug in diesem Cluster im Mittel 14,07 Punkte, 95% CI [3,69; 24,44], $p < 0,002$. In der zweifaktoriellen ANOVA wiesen der Faktor GA-Cluster, die Interaktion aus Kohorte und GA-Cluster sowie die Post-hoc-Testungen keine weiteren signifikanten Ergebnisse auf.

Im Rahmen der multiplen linearen Regression wurde ein Modell entwickelt, welches 75% der strukturierten Varianz der Liegedauer erklären konnte. Hierbei zeigten die standardisierten Beta-Gewichte, dass das Geburtsgewicht ($p < 0,001$; $\beta = -0,48$) den größten Beitrag zum linearen Modell der Liegedauer leistete, gefolgt von Gestationsalter bei Geburt ($p < 0,001$; $\beta = -0,4$) und maximalem Basendefizit ($p < 0,001$; $\beta = 0,17$) in den ersten 12 Lebensstunden nach Geburt. Aus den Vergleichen der adjustierten, erwarteten mit den beobachteten Liegedauern ergab sich ein Kohortenunterschied von im Mittel 10,18 Tagen, 95% CI [$>8,18$], $p < 0,001$, $r = 0,43$.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Studiendesign

Das Ziel dieser Studie war es, Outcomes von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g vor und nach der Einführung von NeoPAss zu beschreiben, Zusammenhänge zwischen den Parametern zu postulieren und Hypothesen zu Kohortenunterschieden zu prüfen.

5.2.1.1 Stichprobenziehung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Stichproben nicht nach dem Zufallsprinzip aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit gezogen, sondern rekrutieren sich aus den Jahrgängen vor und nach Einführung des NeoPAss-Modells.

Nicht-zufällig ausgewählte Stichproben tendieren zu einer größeren Ähnlichkeit bezüglich der Stichprobenelemente untereinander und zu geringerer Ähnlichkeit der Stichprobenmittelwerte. Dadurch kommt es bei nicht-zufälligen Stichproben zu kleineren Standardabweichungen und größeren Mittelwertunterschieden. Diese beiden Effekte tragen zu einem potentiell falsch signifikanten Mittelwertunterschied bei. Aus diesem Grund müssen knapp signifikante Mittelwertvergleiche vorsichtig gedeutet werden [115]. Unter der Voraussetzung, dass es sich bei den beiden Kohorten nicht um untypische Kollektive für Neugeborene unter 1500g Geburtsgewicht handelt, und in Anbetracht der Tatsache, dass die p-Werte nicht knapp- sondern in großen Teilen dieser Arbeit hochsignifikant sind, können die Ergebnisse der Hypothesentests als valide angesehen werden. Um kausale Zusammenhänge zwischen familienzentrierter Versorgung und den Outcomes der ehemaligen Frühgeborenen zu prüfen, würde sich für Folgeuntersuchungen ein prospektives Studiendesign unter deutlich größerem Aufwand finanzieller Mittel eignen.

5.2.1.2 Das NeoPAss-Modell

NeoPAss setzt sich aus vielen Teilelementen der familienzentrierten Pflege zusammen. In dieser Studie wurden diese als ganzheitlicher Behandlungspfad untersucht, sodass keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der einzelnen Bestandteile der Vielzahl an Interventionen möglich sind. Es finden sich jedoch in der internationalen Literatur nur wenige vergleichbar komplexe Versorgungsmodelle, die ähnlich viele Elemente familienzentrierter Versorgung beinhalten und untersuchen. In Folgearbeiten wäre es interessant herauszufinden, welche Aspekte von NeoPAss den größten Beitrag zu den Kohortenunterschieden bezüglich höherer MDI-Mittelwerte und Liegedauerreduktion leisten und welche Anteile eventuell geringere Effekte aufweisen.

Eine Limitation dieser Untersuchung ist, dass ein punktueller Einfließen von Elementen familienzentrierter Pflege in die Behandlung der Kontrollgruppe nicht auszuschließen ist. Die pflegerischen und ärztlichen Mitarbeiter der NICU waren bereits vor der Einführung von NeoPAss an familienzentrierter Versorgung interessiert (vgl. Tabelle 4) und integrierten Teile der Philosophie und Maßnahmen in ihren beruflichen Alltag. Es bestanden, wenn auch lückenhaft und in deutlich eingeschränktem Maße, Möglichkeiten für KMC und einige Pflegekräfte leiteten die Eltern bereits vor 2013 in der Frühgeborenenversorgung an. Dies geschah jedoch ohne den strukturierten Rahmen von NeoPAss oder entsprechende Schulungen.

In der Etablierung des Programms wurden die einzelnen Elemente von NeoPAss in der Patientenversorgung umgesetzt, sobald die Voraussetzungen dafür geschaffen waren. Der Großteil der Elemente wurde im Jahr 2013 eingeführt, ein konsequentes Rooming-In der Eltern war jedoch erst nach Fertigstellung des Ronald-McDonald-Hauses 2015 und des Eltern-Baby und Familienzentrums (EBZ) 2017 möglich. Dieses verzögerte Einführen einzelner Bestandteile von NeoPAss ist eine methodologische Limitation, welche jedoch durch äußere Umstände des regulären Klinikbetriebs zu erklären ist. Durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit ließen sich diese Effekte nicht vermeiden und könnten in einem prospektiven Design mit zwei getrennten Teams und einem

Programmbeginn nach Ende der Umbaumaßnahmen trennschärfer untersucht werden.

5.2.2 Liegedauern

Die Auswahl der Prädiktoren erfolgte auf der Basis bereits bestehender Forschungsergebnisse und einer Korrelationsanalyse der Parameter. In anderen Untersuchungen wurden Gestationsalter bei Geburt und Geburtsgewicht bereits als geeignete Prädiktoren für die Liegedauer identifiziert [121-124].

Die Parameter Kopfumfang, sowie maximaler Basenüberschuss und inspiratorische Sauerstofffraktion wurden aufgrund der Korrelationen von -0,74, 0,36 und 0,28 (vgl. Abbildung 18) in die Berechnung des Modells mitaufgenommen. Es zeigte sich, dass der Kopfumfang bei Geburt zwar stark mit der Liegedauer korreliert, jedoch neben den anderen Parametern keinen signifikanten Beitrag zur Erklärung der strukturierten Varianz der Liegedauern beiträgt (vgl. Tabelle 18).

Wir wiederholten anschließend die multiple lineare Regression mit einem schrittweisen, computer-assistierten Verfahren, welches unter Berücksichtigung der AIC und R^2 die gleichen signifikanten Parameter zur Berechnung des Modells ermittelte und damit die Ergebnisse der Forced-Entry-Methode bestätigte.

Die Datengrundlage für die Berechnung des Modells wurde nicht zufällig aus dem Gesamtdatensatz ausgewählt, sondern setzte sich aus den Jahrgängen 2009, 2011, 2013, 2015 und 2017 zusammen. Die Daten des 2013er Jahrgangs, welche als Übergangsphase der Etablierung von NeoPAss nicht Teil der Auswertung waren, wurden explizit für den Modellierungsprozess genutzt, um die Kreuzvalidität des Modells zu steigern. Eine weitere Validierung des Modells ist das Ziel einer Folgearbeit unserer Arbeitsgruppe und wird anhand größerer Datensätze der BAQ erfolgen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Bayley Scales of Infant Development

Grundlegend handelt es sich bei der zweiten Edition der Bayley Scales of Infant Development (BSID II) um einen an einer amerikanischen Population normierten Test, welcher eine Einschätzung der frühkindlichen Entwicklung im Vergleich zu dieser Normierungspopulation zulässt. Die NeoPAss-Kohorte erzielte mit einem mittleren MDI von 105 (± 13), bei einem Testnormmittel von 100, bereits überdurchschnittliche Ergebnisse im Vergleich zu gesunden amerikanischen Probanden. Zieht man in Betracht, dass diese Kinder im Mittel 10 Wochen vor dem errechneten Termin entbunden wurden und für eine gewisse Zeit intensivmedizinische Betreuung benötigten, sind dies erstaunliche Ergebnisse.

Pascal et al. (2018) zeigten in ihrer globalen Meta-Analyse zum entwicklungsneurologischen Outcome, dass es teilweise große regionale Unterschiede in der Häufigkeit von Entwicklungsverzögerungen gibt, was die Notwendigkeit eines Kontinent-spezifischen Benchmarkings hervorhebt [62].

Die großen europäischen Geburtskohortenstudien wie EPICure [68] und EPICure II [15, 125], sowie EXPRESS [126] und EIPAGE [127] untersuchen unter anderem Mortalität, Morbidität, Kurzzeitkomplikationen des Frühgeborenen, sowie das entwicklungsneurologische Outcome von extremely preterms und/oder very preterms. Die BSID fanden leider nur in den EPICure-Studien und EXPRESS in ihrer zweiten oder dritten Version Anwendung, weshalb kein direkter Vergleich mit der EIPAGE-Population möglich ist.

In diversen Studien zeigte sich ein deutlicher inverser Zusammenhang zwischen Gestationsalter und entwicklungsneurologischem Outcome [12, 15, 62, 127-130], weshalb diese Parameter bei Kohortenvergleichen Beachtung finden sollten. Da die EXPRESS- und EPICure I & EPICure II-Studien nur extremely preterms eingeschlossen haben, eignen sich diese Untersuchungen nur für die Subpopulation der extremely preterm der NeoPAss-Kohorte als europäischer Benchmark.

Im Rahmen der EPICure II-Studie haben Moore et al. (2012) folgende Formel entwickelt, um eine Umrechnung der BSID-III cognitive und language scores in MDI-Scores der BSID-II zu ermöglichen [125]:

Formel 1: Umrechnung BSID-III cognitive und language scores zu predicted BSID-II MDI

$$pred. MDI = 88,8 - \left(61,6 \times \left(\frac{1}{\frac{language\ score}{100}} \right) \right) + (0,67 \times cognitive\ score)$$

Tabelle 21 bietet eine Übersicht zu den Ergebnissen dieser Studien.

Tabelle 21: Europäische Benchmarks extremely preterms

	Geburtsjahrgänge	VLBW, Gestationsalter in SSW	Zeitpunkt d. Evaluation in Monaten	n	MDI	pred. MDI
NeoPAss	2014-17	VLBW; ≥24., <28.	24	109	108±14	-
EPICure Wood et al. (2000)	1995	20 - 25	30	283	84±12	-
EPICure II Moore et al. (2012)	2006	≤ 26	29 - 41	185	93±18	93
EXPRESS Serenius et al. (2013) [126]	2004-07	< 27	30,5	399	-	89

Mit einem mittleren MDI von 108±14 lagen die Ergebnisse der extremely preterms von NeoPAss mindestens eine SD über denen von EPICure [68], EPICure II [125] und dem predicted MDI von EXPRESS [126]. Dies entspricht im Mittel einem ganzen Grad an Entwicklungsverzögerung.

Es gilt zu bedenken, dass in EPICure, EPICure II und EXPRESS auch Frühgeborene geringerer Gestationsalter eingeschlossen wurden. Dennoch können diese Studien als grobe Referenzwerte für MDI's in dieser Altersgruppe herangezogen werden.

Tabelle 22: Weitere europäische Benchmarks für das entwicklungsneurologische Outcome

	Geburtsjahrgänge	Gestationsalter in SSW	Zeitpunkt d. Evaluation in Monaten	n	MDI	pred. MDI
NeoPAss	2014-17	VLBW; ≥ 24 , < 37	24	109	105 \pm 13	-
Pascal et al. (2020) [130]	2014-16	VLBW oder < 31	24	1089	-	82
EXPRESS Serenius et al. (2013) [126]	2004-07	37 - 41	30,5	366	-	102

In einer belgischen Untersuchung von Pascal et al. (2020) wurde zu großen Teilen die gleichen Jahrgänge, wie in NeoPAss untersucht. Um in diese Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patient entweder ein Gestationsalter unter der 31. SSW aufweisen oder VLBW sein. Mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 28,6 SSW von Pascal et al.'s untersuchter Population und 29,6 SSW für die NeoPAss-Kohorte, sowie mittleren Geburtsgewichten von 1155g und 1127g, können die Kohorten diesbezüglich als gut vergleichbar angesehen werden.

Auch hier liegt die NeoPAss-Kohorte, mit 23 Punkten Unterschied zu den predicted MDIs von Pascal et al. (2020), über eine SD über den Werten einer vergleichbaren Kohorte.

Der MDI-Mittelwert der NeoPAss Kohorte liegt sogar leicht über dem predicted MDI der reif geborenen Kontrollgruppe der schwedischen EXPRESS-Studie [126].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MDI-Werte der NeoPAss-Kohorte sowohl in Bezug auf die Passauer Kontrollgruppe, als auch die zur Testnormierung herangezogene, gesunde, amerikanische Population der BSID-II, überdurchschnittlich gute Ergebnisse erzielt haben. Des Weiteren sind sie im MDI in der Altersgruppe von 24-37 SSW und in der Subpopulation der extremely preterm den europäischen Vergleichskohorten überlegen.

Ein zentraler Parameter für die Beurteilung von Follow-Up Studien ist die Rate an Folgeuntersuchungen, da es durch inkomplette Datensätze zu zufälligen und systematischen Fehlern und Verzerrungen in den Ergebnissen kommen kann (Bias). Durch die unwillkürliche, potenziell selektive Untersuchung von weniger oder schwerer erkrankten Anteilen der Ausgangspopulation beim Follow-Up Termin kann es in der Folge zu einer Über- oder Unterschätzung der Ergebnisse kommen.

In der Vergleichskohorte liegen von 70% der Patienten Bayley-II-Daten vor versus 64% bei NeoPAss. Diese Follow-Up Raten sind vergleichbar mit anderen großen Studien, die das entwicklungsneurologische Outcome mittels Bayley-Scores bestimmen [15, 130, 131], in anderen Studien konnten jedoch sogar Raten über 80% erreicht werden [132, 133].

In der Fachliteratur wird postuliert, dass diese Unterschiede durch das Erhebungssetting mitbestimmt werden könnten - mit höheren Raten in Studien mit primärem Forschungskontext und niedrigeren Raten bei Datenerhebungen im Rahmen der Routineversorgung [130, 134]. Da es sich hier um Daten aus dem regulären Klinikbetrieb handelt, sind unsere Follow-Up Raten als international vergleichbar einzustufen.

Moore et al. (2012) haben im Rahmen der EPICure Studies beschrieben, dass niedrigere Follow-Up Raten mit einer Unterrepräsentation stärker erkrankter Populationsanteile assoziiert sind und somit zu einer Unterschätzung der Krankheitslast beitragen. Analog könnte dies bei der niedrigeren Follow-Up Rate der NeoPAss- im Vergleich zur Kontrollkohorte zu einer Überschätzung der Kohortenunterschiede in den MDIs beitragen, da möglicherweise weniger schwer erkrankte in die Erhebung eingegangen sind.

Zudem sind Überschätzungen des entwicklungsneurologischen Outcomes durch niedrigere Raten an Follow-Up Daten von sozioökonomisch benachteiligten Bevölkerungsanteilen beschrieben, was auch in dieser Untersuchung zu einem Bias geführt haben könnte [15].

Die Kinderklinik Passau hat im Vergleich zu anderen bayerischen Perinatalzentren ein sehr großes Einzugsgebiet, was die Organisation und Praktikabilität von Verlaufsuntersuchungen durch lange Wege und

eingeschränkte Mobilität, insbesondere für schwerer betroffene Familien, erschweren und somit zu einer Unterrepräsentation kränkerer Kinder beitragen kann. Hingegen lässt sich argumentieren, dass dem SPZ der Kinderklinik Passau, als Alleinversorger von Kindern mit schwerwiegenden Einschränkungen, eine Sonderrolle zufällt und viele kränkere Kinder gesehen werden, da es sich um die einzige derartige Versorgungsstruktur in der Region handelt. Dies bestätigt die Erfahrung aus der klinischen Praxis. Demnach könnte es auch zu einer Überrepräsentation der schwerer Erkrankten kommen.

5.3.1.1 MDI – Vergleiche zu anderen FCC/FIC-Modellen und Einflussfaktoren des entwicklungsneurologischen Outcomes

In dieser Untersuchung wies die NeoPAss-Kohorte im Mittel einen um 7 Punkte besseren MDI auf als die Passauer Kontrollgruppe der Standardversorgung, $p < 0,001$, $r = 0,260$.

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht anderer Studien zum entwicklungsneurologischen Outcome von FCC/FIC-Interventionen.

Tabelle 23: Entwicklungsneurologisches Outcome anderer FCC/FIC-Modelle

StuTabelle 23die Intervention Land	Geburts- jahrgänge	Gestations- alter in SSW	Zeitpunkt d. Evaluation in Monaten	n	ENO	Signifikanz
NeoPAss / Deutschland	2014-17	VLBW; ≥24, <37	24	109	BSID-II MDI: 105±13	p<0,001
Li et al. (2016) / FICare / China [108]	2015/16	28-35	18	67	BSID MDI: 95±9	p<0,001
Pineda et al. (2014) / Roming-In / USA [135]	2007-10	< 30	24	86	BSID-III pred. MDI: 73	language: p=0,005 (Roming-In schlechter) cognitive: p=0,49
Synnes et al. (2021) / FICare / Kanada [136]	k.A.	< 29	18	238	BSID-III cognitive language scores &	p>0,05

Die Patienten in Li et al.'s Studie im Jahr 2016 zum entwicklungsneurologischen Outcome waren mit einem mittleren Gestationsalter von 32,4 SSW und mittleren Geburtsgewicht von 1690g etwas reifer und schwerer geboren als die NeoPAss-Kohorte. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind dennoch sehr gut sind mit denen von Li et al. vereinbar. In dessen Studie war FICare ebenfalls mit einem besseren entwicklungsneurologischen Outcome assoziiert. Hingegen war in Pineda et al.'s Studie von 2014 das Roming-In in den BSID-III mit schlechteren Language-Scores assoziiert. Da es sich beim Roming-In nur um einen kleinen Teilaspekt der FCC/FIC-Modelle handelt, ist die Relevanz dieser Ergebnisse als niedrig einzustufen. Synnes et al.'s (2021) fand in ihrem kanadischen RCT keine Unterschiede in den Language- oder Cognitive-Scores der BSID-III zwischen FICare-Frühgeborenen und Kontrollen. Eine bessere motorische Entwicklung der FICare-Gruppe konnte jedoch gezeigt werden.

Das Fördern des Bindungsverhaltens und die Unterstützung der Eltern durch FCC/FIC hat Auswirkungen auf die hormonelle, epigenetische und neuronale Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen und könnte einer der Erklärungsansätze für die deutlich besseren Ergebnisse der NeoPAss-Kohorte [137]. Des Weiteren konnte in einigen Studien ein negativer Zusammenhang zwischen Stressexposition in der NICU und anatomischer sowie funktioneller

Gehirnentwicklung der Frühgeborenen gezeigt werden, welche einen negativen Einfluss auf das entwicklungsneurologische Outcome der Frühgeborenen haben könnte [138-140]. Zu den bekannten Stressoren zählen häufiges Handling, sowie Lärm und Lichtexposition [141]. Soleimani et al. (2020) konnten in ihrer Meta-Analyse zeigen, dass die Reduktion dieser negativen Stimuli zu einer Verbesserung des entwicklungsneurologischen Outcomes beitragen kann [142]. Es ist denkbar, dass in NeoPAss KMC, die Ausführung pflegerischer Tätigkeiten durch die Eltern und deren Anwesenheit durch Rooming-In, sowie eine licht- und lärmreduzierte Umgebung für eine stressfreie Umgebung förderlich waren und für ein besseres entwicklungsneurologisches Langzeitoutcome zuträglich waren.

Die verminderten Raten an IVH und PVL, klassifiziert nach Papile et al. (1978) [143] und de Vries et al. (1992) [144], im Vergleich zur Kontrollgruppe, sind als weiterer Einflussfaktor für die besseren MDIs zu bedenken, da in diversen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen IVH/PVL und schlechterem entwicklungsneurologischen Outcome nachgewiesen werden konnte [127, 145, 146]. Auch im internationalen Vergleich sind die Raten an IVH und PVL in der NeoPAss-Gruppe deutlich niedriger als beispielsweise in der großen französischen Geburtskohorten-Studie EPIPAGE-II [147] oder der Untersuchung einer belgischen Population von über 1000 Neugeborenen von Pascal et al. (2020) [130].

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den großen RCTs von Hei et al (2021) und O'Brien et al. (2018). Diese beobachteten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von IVH/PVL in FiCare-Modellen [78, 79] wohingegen Synnes et al. (2021) sogar von einem häufigeren Auftreten von IVH/PVL in der FiCare-Gruppe berichten [136].

Ein Grund für die verminderten Raten an IVH und PVL in der NeoPAss-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe könnten das durchschnittliche niedrigere Basendefizit sein. Dies lag im Mittel bei 3,4mmol/l für NeoPAss und bei 5,7mmol/l in der Kontrollgruppe und ist Ausdruck einer besseren perinatalen Versorgung nach der Einführung des Behandlungspfades NeoPAss, welcher eine enge Abstimmung mit der Geburtshilfe vorgesehen hat. Es gibt Hinweise, dass Episoden perinataler Hypoxie das Risiko für das Ausbilden einer IVH oder PVL erhöhen [147-150]. Die niedrigeren Werte des Basenüberschusses könnten

damit auch indirekt zu den besseren MDIs der NeoPAss-Kohorte beigetragen haben. Es finden sich außerdem Hinweise, dass die perinatale Azidose unabhängig von IVH/PVL das entwicklungsneurologische Outcome negativ beeinflusst [151]. Baalbaki et al. (2021) konnten nachweisen, dass eine perinatale Azidose einen Einfluss auf den IQ im Alter von 6 Jahren hat, insbesondere bei extremen Werten von einem Basendefizit über 12 mmol/l [152]. Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, ist die Rate der BE >12mmol/l in der NeoPAss-Population niedriger als in der Kontrollgruppe und könnte somit ebenfalls zu den besseren MDIs beigetragen haben.

Die Sepsis-Rate war in der NeoPAss Kohorte ebenfalls signifikant niedriger als in der Vergleichskohorte. Da perinatale Infektionen bekannte Risikofaktoren für ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome sind [67, 153], könnten die besseren MDIs der NeoPAss-Kohorte durch die niedrigere Rate an Septitiden positiv mitbeeinflusst worden sein. Ein weiterer Einflussfaktor für das verbesserte entwicklungsneurologische Outcome könnte die höhere Stillrate und die damit verbundene Menge an Humanmilchernährung in der NeoPAss-Kohorte sein, welche zusammen mit den Sepsis-Raten in einer anderen Promotionsschrift aus dieser Arbeitsgruppe beschrieben sind [154]. Hierbei haben bei Entlassung 76% der NeoPAss-Kohorte und 62% der Kontrollgruppe Muttermilch erhalten, 3 Wochen nach Entlassung 55% vs. 30% und 3 Monate nach Entlassung 27% vs. 20%. In diversen Studien konnte genau dieser Zusammenhang zwischen Muttermilchernährung und verbessertem entwicklungsneurologischem Outcome nach 24 Monaten gezeigt werden [127, 146].

5.3.1.2 Dynamik des Gestationsalters – Ergebnisse der ANOVA

Das Interaktionsdiagramm der ANOVA in Abbildung 13 zeigt den Einfluss des Gestationsalters auf die MDI-Mittelwerte. Während sich die Kontrollgruppe entsprechend den Ergebnissen verschiedener Studien [12, 15, 62, 127-129] verhält, in denen unreife Neugeborene niedrigere MDIs aufweisen, scheinen in der NeoPAss-Gruppe die Kinder mit niedrigeren Gestationsaltern am meisten von der Intervention profitiert zu haben. Im Rahmen der Post-hoc Testung mit Tukey's Honestly Significant Differences ergab sich jedoch, dass dieser Trend zwar grafisch zu erkennen ist, der Zusammenhang jedoch nicht über den

Messfehler hinaus besteht. Lediglich in der Subgruppe der extremely preterms war ein signifikanter Unterschied in den MDIs zwischen NeoPAss und Kontrollen nachweisbar ($p < 0,002$). Die Gruppe der extremely preterms wies vor der Einführung von NeoPAss die schlechtesten MDIs auf. Nun zeigt sich ein gegenteiliges Phänomen, in dem diese Gruppe die besten Ergebnisse produziert und sogar ihre reifer geborenen NeoPAss-Peers übertrifft. Es lässt sich postulieren, dass die Gruppe der extrem Frühgeborenen, welche die höchsten Morbiditätsraten aufweisen und deren Eltern der größten Belastung ausgesetzt sind auch am meisten von NeoPAss profitieren. Man könnte ebenfalls vermuten, dass durch die lange stationäre Behandlungsdauer in dieser Gruppe und die damit verbundene lange Exposition gegenüber NeoPAss ein großer Interventionseffekt zu erklären ist.

Ein weiteres Argument, welches die Sicherheit von NeoPAss unterstreicht, besteht darin, dass die NeoPAss-Kohorte im Mittel mit einem ca. 2 Wochen niedrigerem Gestationsalter entlassen wurde als die Kontrollgruppe und trotzdem einen besseren MDI aufweist. Daraus lässt sich ableiten, dass die früheren Entlassungen sicher sind und keinen negativen Einfluss auf das entwicklungsneurologische Outcome haben.

5.3.1.3 Entwicklungsverzögerungen

In der bereits erwähnten Meta-Analyse von Pascal et al. (2018) wiesen 14,3% bzw. 8,2% der VLBW global eine milde bzw. moderat bis schwere Entwicklungsverzögerung auf. In einer Kontinent-spezifischen Subgruppenanalyse dieser Studie lagen die Häufigkeiten für kognitive und motorische Entwicklungsverzögerungen für VLBW und sehr unreife Frühgeborene in Europa bei 6,9% bzw. 3,0%. [62] In der NeoPAss Kohorte wurden bei 8,2% eine kognitive Entwicklungsverzögerung festgestellt, davon waren 7,3% mild und 0,9% schwer (vgl. Abbildung 11). Damit können die Ergebnisse als vergleichbar eingestuft werden.

Möglicherweise wird jedoch die Rate an Entwicklungsverzögerungen in der NeoPAss-Kohorte im Vergleich zu der Meta-Analyse von Pascal et al. (2018) überschätzt. In einem Großteil der Studien, die in diese Meta-Analyse

eingeflossen sind, haben die Bayley-III-Scales Anwendung gefunden. In der Auswertung zeigte sich, dass die Bayley-III-Scales, unter Verwendung der gleichen Grenzwerte, Kinder seltener als entwicklungsverzögert eingestuft haben, als die Bayley-II-Scales. Da in NeoPAss die Bayley-II-Scales verwendet wurden, kann angenommen werden, dass der Anteil der kognitiven Entwicklungsverzögerungen in der NeoPAss-Kohorte, relativ zur Vergleichskohorte von Pascal et al. (2018), überschätzt sind.

Auch in anderen Untersuchungen wurden Kinder mit den Die Bayley-III-Scales im Vergleich zu den BSID-II seltener als entwicklungsverzögert eingestuft [125, 155]. In der Studie von Sharp et al. (2017) bemaß sich diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der BSID-III und BSID-II im Mittel sogar auf eine Standardabweichung zugunsten der BSID-III, was einem ganzen Grad an Entwicklungsverzögerung entspricht [131].

Die entwicklungsneurologische Untersuchung mit den BSID-II im Alter von zwei Jahren ist eine erste Einschätzung der Entwicklung. Inwieweit dieser Test einen prognostischen Wert für das weitere Leben der ehemaligen Frühgeborenen aufweist, ist in der Literatur umstritten. Einige Untersuchungen fanden einen hohen prädiktiven Wert für die Prognose kognitiver Funktionen im Schul- und Vorschulalter [156, 157], wohingegen andere Studien dies nicht belegen konnten [129, 158-161]. In der Arbeit von Flynn et al. (2020) wies der BSID-II im Vergleich zum BSID-III sogar eine höhere Vorhersagekraft für das kognitive Outcome im Schulalter auf, was für die Bevorzugung dieses Messinstrumentes zur Einschätzung des entwicklungsneurologischen Outcomes im Alter von 2 Jahren sprechen würde [162].

Mit dem BSID-IV wurde 2019 ein weiterer entwicklungsdiagnostischer Test eingeführt und zukünftige Vergleichserhebungen werden notwendig sein, um die Vor- und Nachteile der verschiedenen Editionen der Bayley Scales zu untersuchen.

5.3.2 Liegedauern

In dieser Arbeit zeigte sich ein mittlerer Kohortenunterschied in der Liegedauer von ca. 14 Tagen. Durch die Adjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht und maximalem Basendefizit innerhalb der ersten 12 Lebensstunden wurden diese signifikanten Prädiktoren der Liegedauer kontrolliert und daraus die erwartete Liegedauer berechnet. Aus der Differenz von erwarteter, adjustierter und kruder, beobachteter Liegedauer konnte nun der Effekt von NeoPAss auf die Liegedauer untersucht werden, indem die anderen Einflussvariablen konstant gehalten wurden. Daraus ergab sich, dass die NeoPAss-Kohorte im Mittel 3,63 Tage früher entlassen wurde als erwartet und ein Kohortenunterschied zwischen erwarteter und beobachteter Liegedauer von insgesamt etwa 10 Tagen bestand, 95% CI [$>8,18$], $p < 0,001$, $r = 0,43$.

In einer Meta-Analyse von Yu et al. (2019) von zwei Studien war FIC ebenfalls mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtliegedauer, MD: -4,77, 95% CI [-8,77, -0,76] und NICU-Liegedauer, MD: -4,62 [-7,40, -1,83] assoziiert. Eine weitere Meta-Analyse von sieben RCTs von Ding et al. (2019) zeigte hingegen keine signifikante Reduktion der Liegedauer in den FIC-Gruppen, MD: -3,73, 95% CI [-9,25, 1,79]. Die unterschiedlichen Ergebnisse in diesen beiden Meta-Analysen ist höchstwahrscheinlich auf die Auswahl der Studien zurückzuführen. Yu et al. (2019) haben nur zwei Studien von 2006 und 2010 in ihre Meta-Analyse der Gesamtliegedauer eingeschlossen, hingegen betrachten Ding et al. (2019) sowohl diese zwei, als auch fünf weitere Studien in ihrer Meta-Analyse. Insbesondere die Hinzunahme der großen multizentrischen Studie von O'Brien et al. (2018), welche mit einem Gewicht von 16,1% in die Meta-Analyse eingeht, und keine signifikanten Liegedauerdifferenzen zwischen FICare und der Regelversorgung gefunden hat, trägt zu dem Ergebnis der nicht signifikanten Gesamtliegedauern von Ding et al.'s Meta-Analyse bei [78, 102, 103].

Die Ergebnisse einer eigenen Literaturrecherche zum Thema Liegedauerreduktion bei FIC sind in Tabelle 24 zusammengetragen. Bei der Auswahl der Studien wurde darauf geachtet, dass die Eltern in ausreichendem Maß in die Versorgung der Frühgeborenen miteingebunden wurden.

Tabelle 24: Übersicht Verweildauern in anderen FIC-Modellen

Studie / Land	Studiendesign	Stichprobe	Intervention	Statistische Methode Differenzprüfung VWD	VWD-Differenz ¹	Signifikanz ²
Banarjee et al., 2020, Großbritannien [96]	Retrospektive Pre-Post-Interventionsstudie	GA <34 SSW VWD ≥ 14 Tage n=94 (IG 37 / KG 57)	Integrated family delivered Care (IFDC)	Medianbetrachtung und Mann-Whitney-Test inklusive Subgruppenanalyse für Neugeborene GA < 30	-14 Tage <i>Subgruppe Differenz von -15 Tagen; signifikant</i>	p=0.022
Bastani et al., 2015, Iran [100]	monozentrischer RCT	GA 30-37 SSW & GG < 2.000 g n=91 (IG 47 / KG 44)	FCC mit Familieneinbezug in die Pflegeprozesse	VWD (in Tagen) während der Wiederaufnahmen innerhalb eines Monats nach Entlassung, t-Test (Mittelwert)	-6 Tage	p<0.001
Benzies et al., 2020, Kanada [98]	multizentrischer Cluster-RCT mit 10 NICUs	GA 32-34 SSW n=718 (IG 353 / KG 365)	Alberta FICare™, Schwerpunkte: Beziehungskommunikation, Elternschule, Elternunterstützung	Adjustierung der mittleren VWD nach geographischen Parametern und kindlichen Risikofaktoren	-3 Tage	p=0.02
Byers et al., 2006, USA [163]	Quasiexperimentelles Design mit Messwiederholung	GA < 33 SSW n=114 (IG / KG k. A.)	Kombination von FCC und NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program)	Mittelwertvergleich in Tagen, t-Test	+3 Tage	p=0.621

¹ VWD-Differenz in Tagen berechnet als $VWD_{\text{Kontrolle}} - VWD_{\text{Intervention}}$

² p-Wert der dargestellten Differenz, hervorgehoben bei vorliegender Signifikanz $p < .05$

Studie / Land	Studiendesign	Stichprobe	Intervention	Statistische Methode Differenzprüfung VWD	VWD-Differenz ¹	Signifikanz ²
Hei et al., 2021, China [79]	multizentrischer Cluster-RCT mit 11 NICUs	GA 28-34 SSW n=601 (IG 298 / KG 303)	FICare mit Anwesenheit der Mütter für min. 6 h/Tag inklusive Übernahme nicht- medizinischer Pflegeaufgaben	Adjustierung der VWD nach GA, Geburtsort, Geburtsstatus und Blasensprung > 18h, Entbindungsart, Apgar- Score	-7 Tage	p<0.01
Lv et al., 2019, China [104]	Quasiexperi- mentelles Design	Gewicht < 1.500g n=319 (IG 156 / KG 163)	FCC mit Schulung der Eltern in Pflegekenntnissen und - fertigkeiten mit anschließender aktiver Teilnahme an der Pflege	Mittelwertvergleich in Tagen, t-Test	-2 Tage	p=0.474
Melnyk et al., 2006, USA [101]	bizentrischer RCT	GA 26-34 SSW & Gewicht < 2.500g n=247 (IG 138 / KG 109)	Creating Opportunities for Parent Empowerment program (COPE)	Mittelwertvergleich in Tagen, t-Test, Subgruppenanalyse für VLBW (<1.500g)	-4 Tage <i>Subgruppe Differenz von -8 Tagen; signifikant</i>	p=0.05
O'Brien et al., 2018, Kanada / Australien / Neuseeland [78]	internationaler, multizentrischer Cluster-RCT mit 26 NICUs	GA <34 SSW n=1.786 (IG 895 / KG 891)	FICare	Adjustierung der VWD nach GA, Alter bei Aufnahme, SGA-Status, Mehrlingsgeburt, Surfactant Gabe und Sectio caesaria	+2 Tage	p=0.51

¹ VWD-Differenz in Tagen berechnet als $VWD_{\text{Kontrolle}} - VWD_{\text{Intervention}}$

² p-Wert der dargestellten Differenz, hervorgehoben bei vorliegender Signifikanz $p < 0.05$

Studie / Land	Studiendesign	Stichprobe	Intervention	Statistische Methode Differenzprüfung VWD	VWD-Differenz ¹	Signifikanz ²
Raiskila et al., 2014, Finnland [107]	Retrospektive Kohortenanalyse mit vier Zeiträumen	GA 29-32 SSW oder Gewicht < 1.500 g 2001-2002 (n=72) 2006-2007 (n=69) 2009-2010 (n=76) 2011-2012 (n=78)	FCC Ausrichtung, Thermoregulationsmanagement, enterale und orale Nahrungsprotokolle und Haut-zu-Haut Kontakt	Adjustierung der Varianzen nach Geschlecht und GG, aufgrund des Vergleichs mehrerer Kohorten ANOVA zur Hypothesentestung, Subgruppenanalyse (GA ≥32; GA 28-31; GA <28)	<i>Nicht abbildbar (Mehrgruppendesign)</i>	p=0.205
Tandberg et al., 2019, Norwegen [164]	bizentrisches quasi-experimentelles Design	GA 28-32 SSW n=77 (IG 35 / KG 42)	Einfamilienzimmer mit Haut-zu-Haut Kontakt und Familieneinbezug in die Pflegeprozesse	Mittelwertvergleich in Tagen, t-Test, (jedoch nicht als Outcome definiert, sondern als Stichprobeneigenschaft)	-8 Tage	p=0.16
van Veenendaal, 2020, Niederlande [97]	restrospektive pre-post Analyse	GA <37 SSW VWD ≥ 3 Tage n=1046 (IG 468 / KG 578)	FICare und SFR	Medianvergleich nach Adjustierung der Störvariablen (Interpretation des adjustierten β-Gewichts nach Logarithmierung)	-2 Tage	p=0.016

¹ VWD-Differenz in Tagen berechnet als $VWD_{\text{Kontrolle}} - VWD_{\text{Intervention}}$

² p-Wert der dargestellten Differenz, hervorgehoben bei vorliegender Signifikanz $p < .05$

Studie / Land	Studiendesign	Stichprobe	Intervention	Statistische Methode Differenzprüfung VWD	VWD-Differenz ¹	Signifikanz ²
Welch et al., 2013, USA [165]	monozentrischer RCT	GA 26-34 SSW n=150 (IG 72 / KG 78)	Family Nurture Intervention (FNI), Übernahme nicht- medizinischer Pflegeaufgaben	Mittelwert-/ Medianvergleich einer durch Kaplan-Meier Analyse geschätzten mittleren VWD in Tagen, mit Mantel-Coxlog-rank Test zur Hypothesenprüfung	-3 Tage	p=0.687
Yu et al., 2017, Taiwan [106]	trizentrischer RCT	GA <37 SSW GG <1500 g n=251 (IG 122 / KG 129)	Family-Centered Intervention Program (FCIP) und sozialmedizinische Nachsorge mit Hausbesuchen	Interpretation der β - Gewichte einer linearen Regression mit dem Resultat, dass Intevrentionskinder bei Entlassung signifikant jünger sind (Geburtsalter identisch)	-6 Tage	p=0.03
Zhang et al., 2018, China	Pilotstudie mit RCT	GA 30-36 SSW n=61 (IG 31 / KG 30)	FCC mit Einbeziehung der Eltern in die Pflege der Frühgeborenen (min. 4h/d)	Mittelwertvergleich in Tagen, t-Test	-3 Tage	p=0.937

¹ VWD-Differenz in Tagen berechnet als $VWD_{\text{Kontrolle}} - VWD_{\text{Intervention}}$

² p-Wert der dargestellten Differenz, hervorgehoben bei vorliegender Signifikanz $p < .05$

Von 14 geeigneten Studien zeigte sich bei 11 eine Reduktion der Liegedauer in der FIC-Gruppe, jedoch war der Liegedauerunterschied nur bei 7 von diesen 11 Studien signifikant und reichte von -2 bis -14 Tagen. Die Liegedauerunterschiede zwischen NeoPAss und Routineversorgung befinden sich in diesem Bereich und wären gut mit diesen Ergebnissen vereinbar.

Die beiden großen multizentrischen Studien von O'Brien et al. (2018) und Hei et al. (2021), welche das kanadische FICare-Modell und dessen Einfluss auf die Liegedauer untersucht haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Hei et al. (2021) fand eine mittlere Liegedauerreduktion in der FIC-Gruppe von 6,78 Tagen, $p < 0,01$, hingegen verblieben die Frühgeborenen bei O'Brien et al. (2018) 2 Tage länger im Krankenhaus, $p = 0,19$ [78, 79].

In der Studie von Ortenstrand et al. (2010) zeigte eine Subgruppenanalyse eine signifikante Liegedauerreduktion bei Geburtsgestationsaltern unter der 30. SSW. Daraus ließe sich die Hypothese ableiten, dass sich bei Frühgeborenen mit geringeren Geburtsgestationsaltern, möglicherweise aufgrund der insgesamt höheren Liegedauern, stärkere Effekte von FIC auf die Liegedauer nachweisen lassen könnten. Die in dieser Arbeit untersuchte Population von VLBW mit einem mittleren Geburtsgestationsalter von ca. 29,5 SSW und die Studie von Melnyk et al. (2006) würde diese Hypothese stützen. Hingegen konnten in den chinesischen Studien von Lv et al. (2019) und Yu et al. (2017) zu FIC bei VLBW, mit einem mittleren Gestationsalter von 29-30 SSW, keine signifikanten Liegedauerunterschiede nachgewiesen werden [92, 101, 104, 106, 166].

Eine Verkürzung der Liegedauer in der NeoPAss-Kohorte könnte ebenfalls durch die Einführung des Case Managements, welches die Familie durch den stationären Aufenthalt begleitet und auf die Entlassung vorbereitet, sowie niedrigeren Raten an PVL und IVH, Sepsis und NEC mit beeinflusst werden.

Kulturelle Unterschiede, sowie patientenunabhängige Faktoren, wie verschieden organisierte Gesundheitssysteme oder Abweichungen in Krankenhausabläufen, sind weitere denkbare Faktoren, die zu den international unterschiedlichen Ergebnissen beitragen könnten [167].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Evidenz zum Einfluss von FIC auf die Liegedauer aktuell als uneinheitlich bewertet werden muss und zusätzliche Forschung notwendig ist, um diesen Zusammenhang besser zu verstehen und moderierende Faktoren zu identifizieren, die die heterogenen Ergebnisse besser erklären könnten.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Weltweit wird familienzentrierten Modellen, und den damit verbundenen Vorteilen für Eltern und Kinder, zunehmend mehr Aufmerksamkeit geschenkt und deren Evaluation nimmt eine wichtige Rolle in der neonatologischen Versorgungsforschung ein. Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste Untersuchung des entwicklungsneurologischen Outcomes und der Liegedauern eines familienzentrierten Versorgungsmodells in Europa. Ziel war es zu untersuchen, inwiefern NeoPAss mit einem besseren entwicklungsneurologischen Outcome im Alter von korrigiert 2 Jahren assoziiert ist und wie das Gestationsalter diesen Effekt beeinflusst. Außerdem sollte überprüft werden, inwieweit NeoPAss mit einer Reduktion der Liegedauer assoziiert war. Dafür wurden zwei Gruppen aus den Jahrgängen vor und nach der Einführung von NeoPAss in der Kinderklinik Passau gebildet. Es wurden zunächst Gruppenvergleiche anhand der Bayley Scales of Infant Development durchgeführt und die daraus resultierenden Ergebnisse in einer Subgruppenanalyse weiter differenziert. Die Liegedauern wurden mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells adjustiert und anschließend auf signifikante Gruppenunterschiede geprüft. In Bezug auf das entwicklungsneurologische Outcome wies die NeoPAss-Kohorte im Alter von korrigiert 2 Jahren einen signifikant besseren MDI als die Vergleichskohorte der Standardversorgung auf, $p < 0,001$, $r = 0,260$. Dies zeigte sich insbesondere in der Gruppe der extremely preterm, deren MDI durchschnittlich 14 Punkte über dem der Standardversorgung lag, 95% CI [3,69; 24,44], $p < 0,002$. Aus den Vergleichen der adjustierten und beobachteten Liegedauern ergab sich im Mittel ein Kohortenunterschied von 10,18 Tagen, 95% CI [$>8,18$], $p < 0,001$, $r = 0,43$.

Es konnte gezeigt werden, dass die Implementierung familienzentrierter Versorgungsmodelle in Deutschland am Beispiel der Kinderklinik Passau möglich und sicher sind und mit positiven Effekten für die Frühgeborenen assoziiert waren. Weitere Modellprojekte wie NeoPAss und begleitende Untersuchungen zum Kurz- und Langzeit-Outcome von Frühgeborenen in familienzentrierten Versorgungsstrukturen sind nötig, um die Evidenz in diesem Forschungsfeld zu stärken und die bestmögliche Versorgung dieser vulnerablen Population zu ermöglichen.

7 Literatur-, Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

7.1 Literaturverzeichnis

- [1] W. H. Organization, "WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976," in *Acta Obstet Gynecol Scand* vol. 56, 1977/01/01 ed, 1977, pp. 247-53.
- [2] J. M. Moutquin, "Classification and heterogeneity of preterm birth," *BJOG*, vol. 110 Suppl 20, pp. 30-3, Apr 2003, doi: 10.1016/s1470-0328(03)00021-1.
- [3] W. H. Organization, "ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision," 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
- [4] H. Blencowe *et al.*, "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications," *Lancet*, vol. 379, no. 9832, pp. 2162-72, Jun 9 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- [5] S. Chawanpaiboon *et al.*, "Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis," *Lancet Glob Health*, vol. 7, no. 1, pp. e37-e46, Jan 2019, doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
- [6] H. Bobzin, A. Neumann, and R. Tremmel, *Qualitätsreport 2020*, I. f. Q. u. T. i. Gesundheitswesen, ed., 2020, p. 254. [Online]. Available: https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/IQTIG_Qualitaetsreport-2020_2021-02-11.pdf.
- [7] R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, and R. Romero, "Epidemiology and causes of preterm birth," *Lancet*, vol. 371, no. 9606, pp. 75-84, Jan 5 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- [8] J. P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A. B. Moller, K. Watananirun, M. Bonet, and P. Lumbiganon, "The global epidemiology of preterm birth," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 52, pp. 3-12, Oct 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
- [9] A. Heino *et al.*, "Variations in Multiple Birth Rates and Impact on Perinatal Outcomes in Europe," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, p. e0149252, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0149252.
- [10] M. Bonet *et al.*, "Changes in management policies for extremely preterm births and neonatal outcomes from 2003 to 2012: two population-based studies in ten European regions," *BJOG*, vol. 124, no. 10, pp. 1595-1604, Sep 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14639.

- [11] N. Morisaki *et al.*, "Impact of stillbirths on international comparisons of preterm birth rates: a secondary analysis of the WHO multi-country survey of Maternal and Newborn Health," *BJOG*, vol. 124, no. 9, pp. 1346-1354, Aug 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14548.
- [12] S. Saigal and L. W. Doyle, "An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood," *Lancet*, vol. 371, no. 9608, pp. 261-9, Jan 19 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60136-1.
- [13] M. J. Teune *et al.*, "A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 205, no. 4, pp. 374 e1-9, Oct 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.015.
- [14] T. A. Manuck *et al.*, "Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 215, no. 1, pp. 103 e1-103 e14, Jul 2016, doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.004.
- [15] T. Moore *et al.*, "Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies," *BMJ*, vol. 345, p. e7961, Dec 04 2012, doi: 10.1136/bmj.e7961.
- [16] S. Bolisetty *et al.*, "Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants in New South Wales and the Australian Capital Territory," *J Paediatr Child Health*, vol. 55, no. 8, pp. 956-961, Aug 2019, doi: 10.1111/jpc.14323.
- [17] H. J. Stensvold *et al.*, "Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants," *Pediatrics*, vol. 139, no. 3, Mar 2017, doi: 10.1542/peds.2016-1821.
- [18] L. Liu *et al.*, "Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000," *The Lancet*, vol. 379, no. 9832, pp. 2151-2161, 2012/06/09/ 2012, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
- [19] L. Liu *et al.*, "Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals," *Lancet*, vol. 388, no. 10063, pp. 3027-3035, Dec 17 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- [20] J. E. Lawn *et al.*, "Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival," *Lancet*, vol. 384, no. 9938, pp. 189-205, Jul 12 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7.
- [21] L. Liu *et al.*, "Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis," *Lancet*, vol. 385, no. 9966, pp. 430-40, Jan 31 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
- [22] P. Y. Ancel *et al.*, "Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study,"

- JAMA Pediatr*, vol. 169, no. 3, pp. 230-8, Mar 2015, doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
- [23] B. J. Stoll *et al.*, "Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012," *JAMA*, vol. 314, no. 10, pp. 1039-51, Sep 8 2015, doi: 10.1001/jama.2015.10244.
- [24] K. L. Costeloe, E. M. Hennessy, S. Haider, F. Stacey, N. Marlow, and E. S. Draper, "Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies)," *BMJ*, vol. 345, p. e7976, Dec 04 2012, doi: 10.1136/bmj.e7976.
- [25] L. L. Richter *et al.*, "Temporal Trends in Preterm Birth, Neonatal Mortality, and Neonatal Morbidity Following Spontaneous and Clinician-Initiated Delivery in Canada, 2009-2016," *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 41, no. 12, pp. 1742-1751 e6, Dec 2019, doi: 10.1016/j.jogc.2019.02.151.
- [26] E. Group *et al.*, "One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden," *JAMA*, vol. 301, no. 21, pp. 2225-33, Jun 3 2009, doi: 10.1001/jama.2009.771.
- [27] D. D. McIntire and K. J. Leveno, "Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term," *Obstet Gynecol*, vol. 111, no. 1, pp. 35-41, Jan 2008, doi: 10.1097/01.AOG.0000297311.33046.73.
- [28] A. H. Jobe and E. Bancalari, "Bronchopulmonary dysplasia," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 163, no. 7, pp. 1723-9, Jun 2001, doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
- [29] M. J. Platt, "Outcomes in preterm infants," *Public Health*, vol. 128, no. 5, pp. 399-403, May 2014, doi: 10.1016/j.puhe.2014.03.010.
- [30] H. C. Kinney, "The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review," *Semin Perinatol*, vol. 30, no. 2, pp. 81-8, Apr 2006, doi: 10.1053/j.semperi.2006.02.006.
- [31] S. Rees and T. Inder, "Fetal and neonatal origins of altered brain development," *Early Hum Dev*, vol. 81, no. 9, pp. 753-61, Sep 2005, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.07.004.
- [32] I. T. Jarjour, "Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature," *Pediatr Neurol*, vol. 52, no. 2, pp. 143-52, Feb 2015, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
- [33] M. K. Mwaniki, M. Atieno, J. E. Lawn, and C. R. Newton, "Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review," *Lancet*, vol. 379, no. 9814, pp. 445-52, Feb 4 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61577-8.
- [34] C. S. Aarnoudse-Moens, N. Weisglas-Kuperus, J. B. van Goudoever, and J. Oosterlaan, "Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or

- very low birth weight children," *Pediatrics*, vol. 124, no. 2, pp. 717-28, Aug 2009, doi: 10.1542/peds.2008-2816.
- [35] S. Martinez-Nadal and L. Bosch, "Cognitive and Learning Outcomes in Late Preterm Infants at School Age: A Systematic Review," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 1, Dec 24 2020, doi: 10.3390/ijerph18010074.
- [36] H. Blencowe *et al.*, "Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010," *Pediatr Res*, vol. 74 Suppl 1, pp. 17-34, Dec 2013, doi: 10.1038/pr.2013.204.
- [37] L. J. Orchinik *et al.*, "Cognitive outcomes for extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten," *J Int Neuropsychol Soc*, vol. 17, no. 6, pp. 1067-79, Nov 2011, doi: 10.1017/S135561771100107X.
- [38] E. Arpi, R. D'Amico, L. Lucaccioni, L. Bedetti, A. Berardi, and F. Ferrari, "Worse global intellectual and worse neuropsychological functioning in preterm-born children at preschool age: a meta-analysis," *Acta Paediatr*, vol. 108, no. 9, pp. 1567-1579, Sep 2019, doi: 10.1111/apa.14836.
- [39] G. Natarajan and S. Shankaran, "Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants," *Am J Perinatol*, vol. 33, no. 3, pp. 305-17, Feb 2016, doi: 10.1055/s-0035-1571150.
- [40] S. Johnson *et al.*, "Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 100, no. 4, pp. F301-8, Jul 2015, doi: 10.1136/archdischild-2014-307684.
- [41] M. Delobel-Ayoub *et al.*, "Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study," *Pediatrics*, vol. 123, no. 6, pp. 1485-92, Jun 2009, doi: 10.1542/peds.2008-1216.
- [42] M. Sucksdorff *et al.*, "Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder," *Pediatrics*, vol. 136, no. 3, pp. e599-608, Sep 2015, doi: 10.1542/peds.2015-1043.
- [43] J. W. Gotardo, N. F. V. Volkmer, G. P. Stangler, A. D. Dornelles, B. B. A. Bohrer, and C. G. Carvalho, "Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 14, no. 10, p. e0223427, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0223427.
- [44] M. Vom Hove, F. Prenzel, H. H. Uhlig, and E. Robel-Tillig, "Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age," *J Pediatr*, vol. 164, no. 1, pp. 40-45 e4, Jan 2014, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.045.
- [45] L. T. Singer, A. Salvator, S. Guo, M. Collin, L. Lilien, and J. Baley, "Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-

- weight infant," *JAMA*, vol. 281, no. 9, pp. 799-805, Mar 3 1999, doi: 10.1001/jama.281.9.799.
- [46] D. Holditch-Davis, T. R. Bartlett, A. L. Blickman, and M. S. Miles, "Posttraumatic stress symptoms in mothers of premature infants," *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, vol. 32, no. 2, pp. 161-71, Mar-Apr 2003, doi: 10.1177/0884217503252035.
- [47] L. T. Singer *et al.*, "Parenting very low birth weight children at school age: maternal stress and coping," *J Pediatr*, vol. 151, no. 5, pp. 463-9, Nov 2007, doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.012.
- [48] E. Brunson *et al.*, "Prevalences and predictive factors of maternal trauma through 18 months after premature birth: A longitudinal, observational and descriptive study," *PLoS One*, vol. 16, no. 2, p. e0246758, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0246758.
- [49] M. Yaari, K. Treyvaud, K. J. Lee, L. W. Doyle, and P. J. Anderson, "Preterm Birth and Maternal Mental Health: Longitudinal Trajectories and Predictors," *J Pediatr Psychol*, vol. 44, no. 6, pp. 736-747, Jul 1 2019, doi: 10.1093/jpepsy/jsz019.
- [50] W. Lapcharoensap, H. C. Lee, A. Nyberg, and D. Dukhovny, "Health Care and Societal Costs of Bronchopulmonary Dysplasia," *Neoreviews*, vol. 19, no. 4, pp. e211-e223, Apr 2018, doi: 10.1542/neo.19-4-e211.
- [51] A. L. Patel *et al.*, "Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 102, no. 3, pp. F256-F261, May 2017, doi: 10.1136/archdischild-2016-310898.
- [52] L. Culbertson, D. Dukhovny, and W. Lapcharoensap, "Examining the Relationship between Cost and Quality of Care in the Neonatal Intensive Care Unit and Beyond," *Children (Basel)*, vol. 7, no. 11, Nov 19 2020, doi: 10.3390/children7110238.
- [53] R. B. Russell *et al.*, "Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States," *Pediatrics*, vol. 120, no. 1, pp. e1-9, Jul 2007, doi: 10.1542/peds.2006-2386.
- [54] M. A. Underwood, B. Danielsen, and W. M. Gilbert, "Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants," *J Perinatol*, vol. 27, no. 10, pp. 614-9, Oct 2007, doi: 10.1038/sj.jp.7211801.
- [55] T. J. Johnson, A. L. Patel, B. J. Jegier, J. L. Engstrom, and P. P. Meier, "Cost of morbidities in very low birth weight infants," *J Pediatr*, vol. 162, no. 2, pp. 243-49 e1, Feb 2013, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.013.
- [56] M. W. Kuzniewicz, S. J. Parker, A. Schnake-Mahl, and G. J. Escobar, "Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants," *Clin Perinatol*, vol. 40, no. 4, pp. 753-75, Dec 2013, doi: 10.1016/j.clp.2013.07.008.

- [57] S. Petrou, G. Abangma, S. Johnson, D. Wolke, and N. Marlow, "Costs and health utilities associated with extremely preterm birth: evidence from the EPICure study," *Value Health*, vol. 12, no. 8, pp. 1124-34, Nov-Dec 2009, doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00580.x.
- [58] S. Petrou, S. Johnson, D. Wolke, and N. Marlow, "The association between neurodevelopmental disability and economic outcomes during mid-childhood," *Child Care Health Dev*, vol. 39, no. 3, pp. 345-57, May 2013, doi: 10.1111/j.1365-2214.2012.01368.x.
- [59] K. A. Khan *et al.*, "Economic costs associated with moderate and late preterm birth: a prospective population-based study," *BJOG*, vol. 122, no. 11, pp. 1495-505, Oct 2015, doi: 10.1111/1471-0528.13515.
- [60] G. M. Ronen, S. Penney, and W. Andrews, "The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study," *J Pediatr*, vol. 134, no. 1, pp. 71-5, Jan 1999, doi: 10.1016/s0022-3476(99)70374-4.
- [61] R. G. Hirschberger *et al.*, "Co-occurrence and Severity of Neurodevelopmental Burden (Cognitive Impairment, Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorder, and Epilepsy) at Age Ten Years in Children Born Extremely Preterm," *Pediatr Neurol*, vol. 79, pp. 45-52, Feb 2018, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.002.
- [62] A. Pascal, P. Govaert, A. Oostra, G. Naulaers, E. Ortibus, and C. Van den Broeck, "Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review," *Dev Med Child Neurol*, vol. 60, no. 4, pp. 342-355, Apr 2018, doi: 10.1111/dmcn.13675.
- [63] N. Bayley, *Bayley Scales of Infant Development, Second Edition: Manual*, 2nd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1993.
- [64] N. Bayley, *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - third edition: Administration manual*, 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2006.
- [65] N. Bayley, *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - third edition: Technical manual*, 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2006.
- [66] L. Linsell, R. Malouf, J. Morris, J. J. Kurinczuk, and N. Marlow, "Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review," *JAMA Pediatr*, vol. 169, no. 12, pp. 1162-72, Dec 2015, doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2175.
- [67] A. Chenouard, G. Gascoin, C. Gras-Le Guen, Y. Montcho, J. C. Roze, and C. Flamant, "Neurodevelopmental impairment in preterm infants with late-onset infection: not only in extremely preterm infants," *Eur J Pediatr*, vol. 173, no. 8, pp. 1017-23, Aug 2014, doi: 10.1007/s00431-014-2284-8.
- [68] N. S. Wood, N. Marlow, K. Costeloe, A. T. Gibson, and A. R. Wilkinson, "Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure

- Study Group," *N Engl J Med*, vol. 343, no. 6, pp. 378-84, Aug 10 2000, doi: 10.1056/NEJM200008103430601.
- [69] V. Pierrat *et al.*, "Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study," *BMJ*, vol. 358, p. j3448, Aug 16 2017, doi: 10.1136/bmj.j3448.
- [70] A. Spittle, J. Orton, P. J. Anderson, R. Boyd, and L. W. Doyle, "Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants," *Cochrane Database Syst Rev*, no. 11, p. CD005495, Nov 24 2015, doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
- [71] T. Ramezani, Z. Hadian Shirazi, R. Sabet Sarvestani, and M. Moattari, "Family-centered care in neonatal intensive care unit: a concept analysis," *Int J Community Based Nurs Midwifery*, vol. 2, no. 4, pp. 268-78, Oct 2014. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349870>.
- [72] L. S. Franck and K. O'Brien, "The evolution of family-centered care: From supporting parent-delivered interventions to a model of family integrated care," *Birth Defects Res*, vol. 111, no. 15, pp. 1044-1059, Sep 1 2019, doi: 10.1002/bdr2.1521.
- [73] I. f. P.-a. F.-C. Care. "Patient- and Family-Centered Care." <https://ipfcc.org/about/pfcc.html> (accessed 05.04.2021, 2021).
- [74] J. S. Gooding, L. G. Cooper, A. I. Blaine, L. S. Franck, J. L. Howse, and S. D. Berns, "Family support and family-centered care in the neonatal intensive care unit: origins, advances, impact," *Semin Perinatol*, vol. 35, no. 1, pp. 20-8, Feb 2011, doi: 10.1053/j.semperi.2010.10.004.
- [75] J. M. Roue *et al.*, "Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 102, no. 4, pp. F364-F368, Jul 2017, doi: 10.1136/archdischild-2016-312180.
- [76] A. Whitelaw and K. Sleath, "Myth of the marsupial mother: home care of very low birth weight babies in Bogota, Colombia," *Lancet*, vol. 1, no. 8439, pp. 1206-8, May 25 1985, doi: 10.1016/s0140-6736(85)92877-6.
- [77] N. Charpak, J. G. Ruiz-Pelaez, and Y. Charpak, "Rey-Martinez Kangaroo Mother Program: an alternative way of caring for low birth weight infants? One year mortality in a two cohort study," *Pediatrics*, vol. 94, no. 6 Pt 1, pp. 804-10, Dec 1994. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7970993>.
- [78] K. O'Brien *et al.*, "Effectiveness of Family Integrated Care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: a multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial," *Lancet Child Adolesc Health*, vol. 2, no. 4, pp. 245-254, Apr 2018, doi: 10.1016/S2352-4642(18)30039-7.

- [79] M. Hei *et al.*, "Family Integrated Care for Preterm Infants in China: A Cluster Randomized Controlled Trial," *J Pediatr*, vol. 228, pp. 36-43 e2, Jan 2021, doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.006.
- [80] K. O'Brien *et al.*, "Evaluation of the Family Integrated Care model of neonatal intensive care: a cluster randomized controlled trial in Canada and Australia," (in eng), *BMC Pediatr*, vol. 15, p. 210, Dec 15 2015, doi: 10.1186/s12887-015-0527-0.
- [81] K. O'Brien *et al.*, "A pilot cohort analytic study of Family Integrated Care in a Canadian neonatal intensive care unit," *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 13 Suppl 1, p. S12, 2013, doi: 10.1186/1471-2393-13-S1-S12.
- [82] K. Macdonell, K. Christie, K. Robson, K. Pytlik, S. K. Lee, and K. O'Brien, "Implementing family-integrated care in the NICU: engaging veteran parents in program design and delivery," *Adv Neonatal Care*, vol. 13, no. 4, pp. 262-9, quiz 270-1, Aug 2013, doi: 10.1097/ANC.0b013e31829d8319.
- [83] M. Bracht, L. O'Leary, S. K. Lee, and K. O'Brien, "Implementing family-integrated care in the NICU: a parent education and support program," *Adv Neonatal Care*, vol. 13, no. 2, pp. 115-26, Apr 2013, doi: 10.1097/ANC.0b013e318285fb5b.
- [84] L. S. Franck, C. Waddington, and K. O'Brien, "Family Integrated Care for Preterm Infants," *Crit Care Nurs Clin North Am*, vol. 32, no. 2, pp. 149-165, Jun 2020, doi: 10.1016/j.cnc.2020.01.001.
- [85] B. M. Lester *et al.*, "18-Month Follow-Up of Infants Cared for in a Single-Family Room Neonatal Intensive Care Unit," *J Pediatr*, vol. 177, pp. 84-89, Oct 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.069.
- [86] K. P. Tully, D. Holditch-Davis, R. C. White-Traut, R. David, T. M. O'Shea, and V. Geraldo, "A Test of Kangaroo Care on Preterm Infant Breastfeeding," *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, vol. 45, no. 1, pp. 45-61, Jan-Feb 2016, doi: 10.1016/j.jogn.2015.10.004.
- [87] D. Holditch-Davis, R. C. White-Traut, J. A. Levy, T. M. O'Shea, V. Geraldo, and R. J. David, "Maternally administered interventions for preterm infants in the NICU: effects on maternal psychological distress and mother-infant relationship," *Infant Behav Dev*, vol. 37, no. 4, pp. 695-710, Nov 2014, doi: 10.1016/j.infbeh.2014.08.005.
- [88] E. Akbari *et al.*, "Kangaroo mother care and infant biopsychosocial outcomes in the first year: A meta-analysis," *Early Hum Dev*, vol. 122, pp. 22-31, Jul 2018, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.05.004.
- [89] N. Charpak *et al.*, "Twenty-year Follow-up of Kangaroo Mother Care Versus Traditional Care," *Pediatrics*, vol. 139, no. 1, Jan 2017, doi: 10.1542/peds.2016-2063.

- [90] A. Conde-Agudelo and J. L. Diaz-Rossello, "Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants," *Cochrane Database Syst Rev*, no. 8, p. CD002771, Aug 23 2016, doi: 10.1002/14651858.CD002771.pub4.
- [91] B. M. Lester *et al.*, "Single-family room care and neurobehavioral and medical outcomes in preterm infants," *Pediatrics*, vol. 134, no. 4, pp. 754-60, Oct 2014, doi: 10.1542/peds.2013-4252.
- [92] A. Ortenstrand *et al.*, "The Stockholm Neonatal Family Centered Care Study: effects on length of stay and infant morbidity," *Pediatrics*, vol. 125, no. 2, pp. e278-85, Feb 2010, doi: 10.1542/peds.2009-1511.
- [93] C. Erickson, K. Kattelman, J. Remington, C. Ren, C. Helseth, and D. Stevens, "Traditional open-bay versus single-family room neonatal intensive care unit: a comparison of selected nutrition outcomes," *Research and Reports in Neonatology*, vol. 1, pp. 15-20, 2011, doi: 10.2147/RRN.S15539.
- [94] B. Vohr, E. McGowan, L. McKinley, R. Tucker, L. Keszler, and B. Alksninis, "Differential Effects of the Single-Family Room Neonatal Intensive Care Unit on 18- to 24-Month Bayley Scores of Preterm Infants," *J Pediatr*, vol. 185, pp. 42-48 e1, Jun 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.056.
- [95] N. R. van Veenendaal *et al.*, "Hospitalising preterm infants in single family rooms versus open bay units: a systematic review and meta-analysis," *Lancet Child Adolesc Health*, vol. 3, no. 3, pp. 147-157, Mar 2019, doi: 10.1016/S2352-4642(18)30375-4.
- [96] J. Banerjee *et al.*, "Improving infant outcomes through implementation of a family integrated care bundle including a parent supporting mobile application," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 105, no. 2, pp. 172-177, Mar 2020, doi: 10.1136/archdischild-2018-316435.
- [97] N. R. van Veenendaal *et al.*, "Family integrated care in single family rooms for preterm infants and late-onset sepsis: a retrospective study and mediation analysis," *Pediatr Res*, vol. 88, no. 4, pp. 593-600, Oct 2020, doi: 10.1038/s41390-020-0875-9.
- [98] K. M. Benzies *et al.*, "Effectiveness of Alberta Family Integrated Care on infant length of stay in level II neonatal intensive care units: a cluster randomized controlled trial," *BMC Pediatr*, vol. 20, no. 1, p. 535, Nov 28 2020, doi: 10.1186/s12887-020-02438-6.
- [99] R. Zhang *et al.*, "Involvement of Parents in the Care of Preterm Infants: A Pilot Study Evaluating a Family-Centered Care Intervention in a Chinese Neonatal ICU," *Pediatr Crit Care Med*, vol. 19, no. 8, pp. 741-747, Aug 2018, doi: 10.1097/PCC.0000000000001586.
- [100] F. Bastani, T. A. Abadi, and H. Haghani, "Effect of Family-centered Care on Improving Parental Satisfaction and Reducing Readmission among Premature

Infants: A Randomized Controlled Trial," *J Clin Diagn Res*, vol. 9, no. 1, pp. SC04-8, Jan 2015, doi: 10.7860/JCDR/2015/10356.5444.

- [101] B. M. Melnyk *et al.*, "Reducing premature infants' length of stay and improving parents' mental health outcomes with the Creating Opportunities for Parent Empowerment (COPE) neonatal intensive care unit program: a randomized, controlled trial," *Pediatrics*, vol. 118, no. 5, pp. e1414-27, Nov 2006, doi: 10.1542/peds.2005-2580.
- [102] X. Yu and J. Zhang, "Family-centred care for hospitalized preterm infants: A systematic review and meta-analysis," *Int J Nurs Pract*, vol. 25, no. 3, p. e12705, Jun 2019, doi: 10.1111/ijn.12705.
- [103] X. Ding, L. Zhu, R. Zhang, L. Wang, T. T. Wang, and J. M. Latour, "Effects of family-centred care interventions on preterm infants and parents in neonatal intensive care units: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials," *Aust Crit Care*, vol. 32, no. 1, pp. 63-75, Jan 2019, doi: 10.1016/j.aucc.2018.10.007.
- [104] B. Lv *et al.*, "Family-Centered Care Improves Clinical Outcomes of Very-Low-Birth-Weight Infants: A Quasi-Experimental Study," *Front Pediatr*, vol. 7, p. 138, 2019, doi: 10.3389/fped.2019.00138.
- [105] S. W. He *et al.*, "Impact of family integrated care on infants' clinical outcomes in two children's hospitals in China: a pre-post intervention study," *Ital J Pediatr*, vol. 44, no. 1, p. 65, Jun 5 2018, doi: 10.1186/s13052-018-0506-9.
- [106] Y. T. Yu *et al.*, "Family-centered Care Improved Neonatal Medical and Neurobehavioral Outcomes in Preterm Infants: Randomized Controlled Trial," *Phys Ther*, vol. 97, no. 12, pp. 1158-1168, Dec 1 2017, doi: 10.1093/ptj/pzx089.
- [107] S. Raiskila, A. Axelin, S. Rapeli, I. Vasko, and L. Lehtonen, "Trends in care practices reflecting parental involvement in neonatal care," *Early Hum Dev*, vol. 90, no. 12, pp. 863-7, Dec 2014, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.08.010.
- [108] Y. Li *et al.*, "[Effect of family integrate care on the development of preterm infants at 18 months of age]," *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, vol. 54, no. 12, pp. 902-907, Dec 2 2016, doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.12.005.
- [109] P. T. Church *et al.*, "Family Integrated Care (FICare): Positive impact on behavioural outcomes at 18 months," *Early Hum Dev*, vol. 151, p. 105196, Dec 2020, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105196.
- [110] S. Gomez-Cantarino, I. Garcia-Valdivieso, E. Moncunill-Martinez, B. Yanez-Araque, and M. I. Ugarte Gurrutxaga, "Developing a Family-Centered Care Model in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU): A New Vision to Manage Healthcare," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 17, no. 19, Oct 1 2020, doi: 10.3390/ijerph17197197.

- [111] A. Young, L. McKechnie, and C. M. Harrison, "Family integrated care: what's all the fuss about?," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 104, no. 2, pp. F118-F119, Mar 2019, doi: 10.1136/archdischild-2018-315307.
- [112] C. Waddington, N. R. van Veenendaal, K. O'Brien, N. Patel, and C. International Steering Committee for Family Integrated, "Family integrated care: Supporting parents as primary caregivers in the neonatal intensive care unit," *Pediatr Investig*, vol. 5, no. 2, pp. 148-154, Jun 2021, doi: 10.1002/ped4.12277.
- [113] B. D. f. K. e.V. "Leitsätze zur entwicklungsfördernden Betreuung in der Neonatologie."
https://www.fruehgeborene.de/sites/default/files/field_pblctn_file/leitsaetze.pdf (accessed 09.12.2020, 2020).
- [114] S. K. D. O. P. Kliniken Dritter Orden gGmbH. "Geschichte der Kinderklinik."
https://www.kinderklinik-passau.de/fileadmin/user_upload/1_kinderklinik/dritter_orden_und_historie/2020-08-07_Geschichte-der-Kinderklinik_1.0.pdf (accessed 09.12.2020, 2020).
- [115] J. Hedderich and L. Sachs, *Angewandte Statistik*, 17., überarb. u. erg. Auflage 2020 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020, p. 1053. [Online]. Available: <https://link-springer-com.eaccess.ub.tum.de/book/10.1007%2F978-3-662-62294-0#about>. Accessed on: 07.01.2021.
- [116] A. Field, J. Miles, and Z. Field, *Discovering statistics using R*. London, England: SAGE Publications, 2012.
- [117] J. Cohen, "A power primer," *Psychol Bull*, vol. 112, no. 1, pp. 155-9, Jul 1992, doi: 10.1037//0033-2909.112.1.155.
- [118] W. Timischl, *Angewandte Statistik*, 3. Auflage ed. Vienna: Springer Vienna, 2013, p. 550. [Online]. Available: <http://www.springerlink.com/content/978-3-7091-1349-3>. Accessed on: 07.01.2021.
- [119] D. Wollschläger, *Grundlagen der Datenanalyse mit R*, 5. Auflage 2020 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020. [Online]. Available: <https://link-springer-com.eaccess.ub.tum.de/book/10.1007%2F978-3-662-61736-6>. Accessed on: 18.01.2021.
- [120] March of Dimes, PMNCH, Save the Children, and WHO, "Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth," World Health Organization, Geneva, 2012. [Online]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1
- [121] B. Sahiledengle, Y. Tekalegn, D. Zenbaba, D. Woldeyohannes, and Z. Teferu, "Which Factors Predict Hospital Length-of-Stay for Children Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and Pediatric Ward? A Hospital-Based Prospective Study," *Glob Pediatr Health*, vol. 7, p. 2333794X20968715, 2020, doi: 10.1177/2333794X20968715.

- [122] S. E. Seaton, L. Barker, D. Jenkins, E. S. Draper, K. R. Abrams, and B. N. Manktelow, "What factors predict length of stay in a neonatal unit: a systematic review," *BMJ Open*, vol. 6, no. 10, p. e010466, Oct 18 2016, doi: 10.1136/bmjopen-2015-010466.
- [123] S. Murki *et al.*, "Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative)," *J Paediatr Child Health*, vol. 56, no. 10, pp. 1584-1589, Oct 2020, doi: 10.1111/jpc.15031.
- [124] B. Manktelow, E. S. Draper, C. Field, and D. Field, "Estimates of length of neonatal stay for very premature babies in the UK," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 95, no. 4, pp. F288-92, Jul 2010, doi: 10.1136/adc.2009.168633.
- [125] T. Moore, S. Johnson, S. Haider, E. Hennessy, and N. Marlow, "Relationship between test scores using the second and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children," *J Pediatr*, vol. 160, no. 4, pp. 553-8, Apr 2012, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.047.
- [126] F. Serenius *et al.*, "Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden," *JAMA*, vol. 309, no. 17, pp. 1810-20, May 1 2013, doi: 10.1001/jama.2013.3786.
- [127] A. Fily, V. Pierrat, V. Delporte, G. Breart, P. Truffert, and E. N.-P.-d.-C. S. Group, "Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort," *Pediatrics*, vol. 117, no. 2, pp. 357-66, Feb 2006, doi: 10.1542/peds.2005-0236.
- [128] A. Sansavini, S. Savini, A. Guarini, S. Broccoli, R. Alessandroni, and G. Faldella, "The effect of gestational age on developmental outcomes: a longitudinal study in the first 2 years of life," *Child Care Health Dev*, vol. 37, no. 1, pp. 26-36, Jan 2011, doi: 10.1111/j.1365-2214.2010.01143.x.
- [129] M. Hack *et al.*, "Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age," *Pediatrics*, vol. 116, no. 2, pp. 333-41, Aug 2005, doi: 10.1542/peds.2005-0173.
- [130] A. Pascal *et al.*, "Neurodevelopmental outcomes of very preterm and very-low-birthweight infants in a population-based clinical cohort with a definite perinatal treatment policy," *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 28, pp. 133-141, Sep 2020, doi: 10.1016/j.ejpn.2020.06.007.
- [131] M. Sharp and S. B. DeMauro, "Counterbalanced Comparison of the BSID-II and Bayley-III at Eighteen to Twenty-two Months Corrected Age," *J Dev Behav Pediatr*, vol. 38, no. 5, pp. 322-329, Jun 2017, doi: 10.1097/DBP.0000000000000441.
- [132] L. J. Schlapbach *et al.*, "Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008," *BMC Pediatr*, vol. 12, p. 198, Dec 28 2012, doi: 10.1186/1471-2431-12-198.

- [133] I. Adams-Chapman *et al.*, "Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network," *Pediatrics*, vol. 141, no. 5, May 2018, doi: 10.1542/peds.2017-3091.
- [134] L. O. J, J. L. McGinley, L. M. Fox, and A. J. Spittle, "Challenges of neurodevelopmental follow-up for extremely preterm infants at two years," *Early Hum Dev*, vol. 91, no. 12, pp. 689-94, Dec 2015, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.012.
- [135] R. G. Pineda *et al.*, "Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments," *J Pediatr*, vol. 164, no. 1, pp. 52-60 e2, Jan 2014, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.047.
- [136] A. R. Synnes *et al.*, "Family integrated care: very preterm neurodevelopmental outcomes at 18 months," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, Jun 18 2021, doi: 10.1136/archdischild-2020-321055.
- [137] D. Kommers, G. Oei, W. Chen, L. Feijs, and S. Bambang Oetomo, "Suboptimal bonding impairs hormonal, epigenetic and neuronal development in preterm infants, but these impairments can be reversed," *Acta Paediatr*, vol. 105, no. 7, pp. 738-51, Jul 2016, doi: 10.1111/apa.13254.
- [138] B. S. Peterson *et al.*, "Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants," *Pediatrics*, vol. 111, no. 5 Pt 1, pp. 939-48, May 2003, doi: 10.1542/peds.111.5.939.
- [139] G. C. Smith *et al.*, "Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants," *Ann Neurol*, vol. 70, no. 4, pp. 541-9, Oct 2011, doi: 10.1002/ana.22545.
- [140] J. Vinall and R. E. Grunau, "Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm," *Pediatr Res*, vol. 75, no. 5, pp. 584-7, May 2014, doi: 10.1038/pr.2014.16.
- [141] E. Gomes *et al.*, "Autonomic responses of premature newborns to body position and environmental noise in the neonatal intensive care unit," *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 31, no. 3, pp. 296-302, 2019, doi: 10.5935/0103-507X.20190054. Respostas autonómicas de recém-nascidos prematuros ao posicionamento do corpo e ruídos ambientais na unidade de terapia intensiva neonatal.
- [142] F. Soleimani, N. Azari, H. Ghiasvand, A. Shahrokhi, N. Rahmani, and S. Fatollahierad, "Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis," *BMC Pediatr*, vol. 20, no. 1, p. 67, Feb 13 2020, doi: 10.1186/s12887-020-1953-1.
- [143] L. A. Papile, J. Burstein, R. Burstein, and H. Koffler, "Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm," *J Pediatr*, vol. 92, no. 4, pp. 529-34, Apr 1978, doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0.

- [144] L. S. de Vries, P. Eken, and L. M. Dubowitz, "The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound," *Behav Brain Res*, vol. 49, no. 1, pp. 1-6, Jul 31 1992, doi: 10.1016/s0166-4328(05)80189-5.
- [145] K. Patra, D. Wilson-Costello, H. G. Taylor, N. Mercuri-Minich, and M. Hack, "Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment," *J Pediatr*, vol. 149, no. 2, pp. 169-73, Aug 2006, doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.002.
- [146] D. Gibertoni *et al.*, "Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 month neurodevelopment of very low birth weight infants: an Italian cohort study," *PLoS One*, vol. 10, no. 1, p. e0116552, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0116552.
- [147] M. Chevallier *et al.*, "Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 216, no. 5, pp. 518 e1-518 e12, May 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.002.
- [148] J. Huang *et al.*, "Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 12, no. 9, p. e0184993, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184993.
- [149] P. Ballabh, "Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease," *Pediatr Res*, vol. 67, no. 1, pp. 1-8, Jan 2010, doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
- [150] J. L. Morgan, D. B. Nelson, B. M. Casey, S. L. Bloom, D. D. McIntire, and K. J. Leveno, "Impact of metabolic acidemia at birth on neonatal outcomes in infants born before 34 weeks' gestation," *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 30, no. 16, pp. 1902-1905, Aug 2017, doi: 10.1080/14767058.2016.1229767.
- [151] R. F. Goldstein, R. J. Thompson, Jr., J. M. Oehler, and J. E. Brazy, "Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants," *Pediatrics*, vol. 95, no. 2, pp. 238-43, Feb 1995. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530835>.
- [152] S. H. Baalbaki, S. L. Wood, A. T. Tita, J. M. Szychowski, W. W. Andrews, and A. Subramaniam, "Predicting long-term neurodevelopmental outcomes in very preterm neonates by umbilical cord gas parameters," *Am J Obstet Gynecol MFM*, vol. 3, no. 1, p. 100248, Jan 2021, doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100248.
- [153] E. O. van Vliet, J. F. de Kieviet, J. Oosterlaan, and R. M. van Elburg, "Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis," *JAMA Pediatr*, vol. 167, no. 7, pp. 662-8, Jul 2013, doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.1199.
- [154] R. Pricoco, "Untersuchung eines familienintegrierenden Behandlungspfades für Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht in Bezug auf Nahrungsaufbau,

Ernährung, Wachstum und assoziierte Qualitätsindikatoren. Eine prä-post Evaluation 2008 – 2017.," Technische Universität München, Unveröffentlichte Daten, 2008-17.

- [155] P. J. Anderson, C. R. De Luca, E. Hutchinson, G. Roberts, L. W. Doyle, and G. Victorian Infant Collaborative, "Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale," *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 164, no. 4, pp. 352-6, Apr 2010, doi: 10.1001/archpediatrics.2010.20.
- [156] J. A. Dezoete, B. A. MacArthur, and B. Tuck, "Prediction of Bayley and Stanford-Binet scores with a group of very low birthweight children," *Child Care Health Dev*, vol. 29, no. 5, pp. 367-72, Sep 2003, doi: 10.1046/j.1365-2214.2003.00349.x.
- [157] P. Munck, P. Niemi, H. Lapinleimu, L. Lehtonen, L. Haataja, and P. S. Group, "Stability of cognitive outcome from 2 to 5 years of age in very low birth weight children," *Pediatrics*, vol. 129, no. 3, pp. 503-8, Mar 2012, doi: 10.1542/peds.2011-1566.
- [158] T. M. O'Shea *et al.*, "Accuracy of the Bayley-II mental development index at 2 years as a predictor of cognitive impairment at school age among children born extremely preterm," *J Perinatol*, vol. 38, no. 7, pp. 908-916, Jul 2018, doi: 10.1038/s41372-017-0020-8.
- [159] E. S. Potharst *et al.*, "Prediction of cognitive abilities at the age of 5 years using developmental follow-up assessments at the age of 2 and 3 years in very preterm children," *Dev Med Child Neurol*, vol. 54, no. 3, pp. 240-6, Mar 2012, doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04181.x.
- [160] E. S. Luttikhuisen dos Santos, J. F. de Kieviet, M. Konigs, R. M. van Elburg, and J. Oosterlaan, "Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis," *Early Hum Dev*, vol. 89, no. 7, pp. 487-96, Jul 2013, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008.
- [161] G. Roberts, P. J. Anderson, L. W. Doyle, and G. Victorian Infant Collaborative Study, "The stability of the diagnosis of developmental disability between ages 2 and 8 in a geographic cohort of very preterm children born in 1997," *Arch Dis Child*, vol. 95, no. 10, pp. 786-90, Oct 2010, doi: 10.1136/adc.2009.160283.
- [162] R. S. Flynn, M. D. Huber, and S. B. DeMauro, "Predictive Value of the BSID-II and the Bayley-III for Early School Age Cognitive Function in Very Preterm Infants," *Glob Pediatr Health*, vol. 7, p. 2333794X20973146, 2020, doi: 10.1177/2333794X20973146.
- [163] J. F. Byers *et al.*, "A quasi-experimental trial on individualized, developmentally supportive family-centered care," *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, vol. 35, no. 1, pp. 105-15, Jan-Feb 2006, doi: 10.1111/j.1552-6909.2006.00002.x.
- [164] B. S. Tandberg, K. F. Frosli, T. Markestad, R. Flacking, H. Grundt, and A. Moen, "Single-family room design in the neonatal intensive care unit did not improve

growth," *Acta Paediatr*, vol. 108, no. 6, pp. 1028-1035, Jun 2019, doi: 10.1111/apa.14746.

- [165] M. G. Welch *et al.*, "Randomized controlled trial of Family Nurture Intervention in the NICU: assessments of length of stay, feasibility and safety," *BMC Pediatr*, vol. 13, p. 148, Sep 24 2013, doi: 10.1186/1471-2431-13-148.
- [166] S. E. Seaton *et al.*, "Estimating neonatal length of stay for babies born very preterm," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 104, no. 2, pp. F182-F186, Mar 2019, doi: 10.1136/archdischild-2017-314405.
- [167] S. E. Seaton *et al.*, "Variations in Neonatal Length of Stay of Babies Born Extremely Preterm: An International Comparison Between iNeo Networks," *J Pediatr*, Feb 15 2021, doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.015.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grad der Entwicklungsverzögerung	5
Tabelle 2: Kohorten A und B nach Ein- und Ausschluss	15
Tabelle 3: Elemente von NeoPAss	21
Tabelle 4: Vergleich Kontrollgruppe 2008 – 2012 und NeoPAss 2014 -2017...	24
Tabelle 5: Basisparameter Kohorten	32
Tabelle 6: Geschlechterverteilung, CRIB-Fehlbildung, Mehrlingsgeburten, Anzahl Mehrlinge und Entbindungsart.....	33
Tabelle 7: Perinatale Parameter	35
Tabelle 8: Grad der Intraventrikulären Hämorrhagie	38
Tabelle 9: Grad der Periventrikulären Leukomalazie.....	39
Tabelle 10: Mittelwerte, Median & Standardabweichung MDI	40
Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test MDI	41
Tabelle 12: Grad der Entwicklungsverzögerung	42
Tabelle 13: MDI Subgruppen - Mittelwerte, Median & Standardabweichung ...	43
Tabelle 14: Ergebnisse ANOVA MDI 2 Jahre nach Entlassung	45
Tabelle 15: Differenz der Mittelwerte in gleichen GA-Clustern mit 95% CI.....	46
Tabelle 16: Liegedauer - Mittelwert, Standardabweichung und Median	49
Tabelle 17: Mittelwert, Standardabweichung und Median der Liegedauer Jahrgang 2013.....	52
Tabelle 18: Multiple Lineare Regression der Liegedauer, Modell 1	52
Tabelle 19: Multiple Lineare Regression der Liegedauer, Modell 2.....	53
Tabelle 20: Differenz und Verhältnis erwartete und beobachtete Liegedauer ..	55

Tabelle 21: Europäische Benchmarks extremely preterms	61
Tabelle 22: Weitere europäische Benchmarks für das entwicklungsneurologische Outcome	62
Tabelle 23: Entwicklungsneurologisches Outcome anderer FCC/FIC-Modelle	65
Tabelle 24: Übersicht Verweildauern in anderen FIC-Modellen	71

7.3 Abbildungen

Abbildung 1: Übersicht NeoPAss.....	16
Abbildung 2: Risiko-Score NeoPAss.....	19
Abbildung 3: Gruppierung der Familien nach Hilfebedarf	19
Abbildung 4: Anzahl Mehrlinge	34
Abbildung 5: CRIB-Score.....	35
Abbildung 6: Maximales Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden.....	36
Abbildung 7: Maximale FiO2 in den ersten 12 Lebensstunden	36
Abbildung 8: Körpertemperatur bei Geburt.....	37
Abbildung 9: Grad der IVH Verteilung prozentual.....	38
Abbildung 10: MDI nach Kohorten	40
Abbildung 11: Grad der Entwicklungsverzögerung prozentual	42
Abbildung 12: MDI nach GA-Clustern und Kohorten	44
Abbildung 13: Interaktionsdiagramm MDI-Mittelwerte	45
Abbildung 14: Tukey's HSD, signifikante Ergebnisse in rot.....	46
Abbildung 15: MDI nach GA-Clustern ohne Kohorten	48
Abbildung 16: Liegedauern Kohorte A und B.....	49

Abbildung 17: Mittlere Liegedauern Jahresverlauf.....	50
Abbildung 18: Korrelationen Liegedauer.....	51
Abbildung 19: Beobachtete und erwartete Liegedauer.....	54
Abbildung 20: Differenz beobachtete und erwartete Liegedauer.....	55
Abbildung 21: Gestationsalter bei Geburt in SSW.....	97
Abbildung 22: Geburtsgewicht in g.....	97
Abbildung 23: Kopfumfang bei Geburt in g.....	98
Abbildung 24: Entlassgestationsalter in SSW.....	98
Abbildung 25: Entbindungsart nach Kohorten.....	99
Abbildung 26: Normal-Quantil-Plot der Residuen – ANOVA MDI.....	99
Abbildung 27: Normal-Quantil-Plot der Residuen - Multiple Lineare Regression Liegedauern.....	100
Abbildung 28: Standardisierte Residuen vs. erwartete Werte - MDI.....	100
Abbildung 29: Standardisierte Residuen vs. Erwartete Werte - Multiple Lineare Regression Liegedauern.....	101

8 Anhang

8.1 Grafische Aufarbeitung der Kohortenbeschreibung

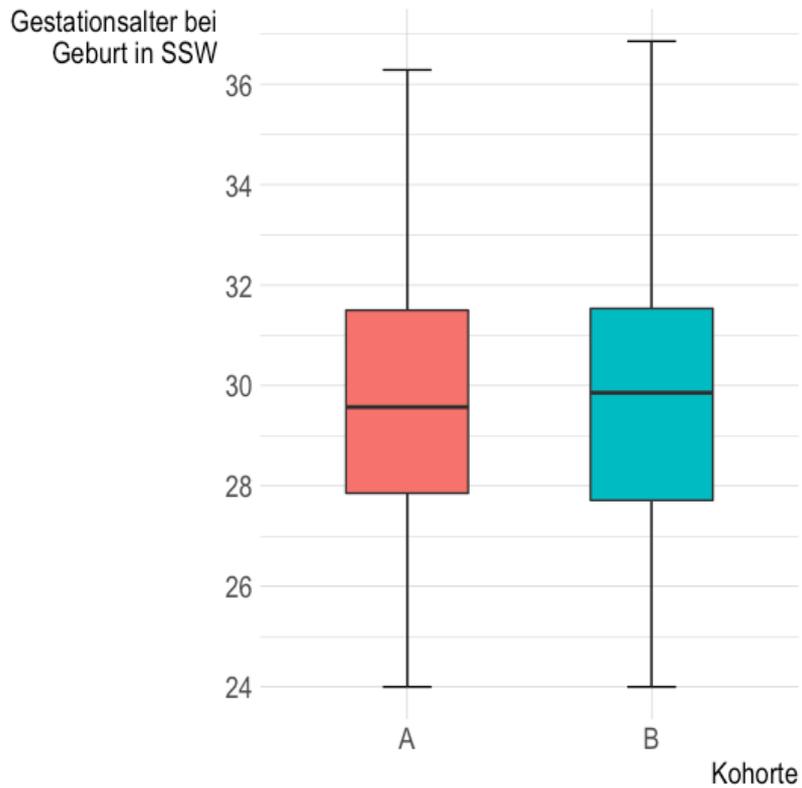


Abbildung 21: Gestationsalter bei Geburt in SSW

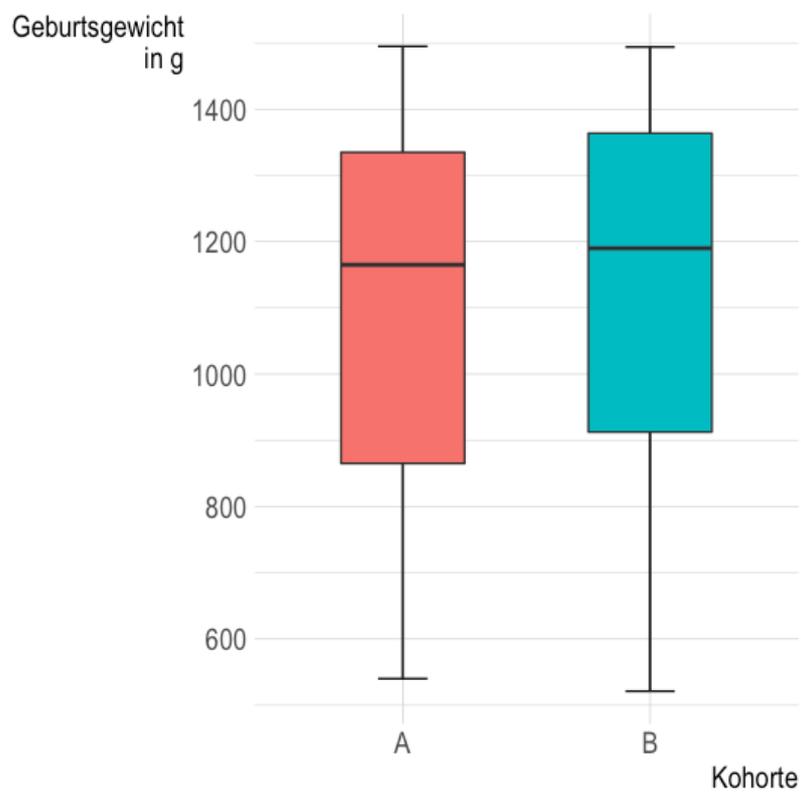


Abbildung 22: Geburtsgewicht in g

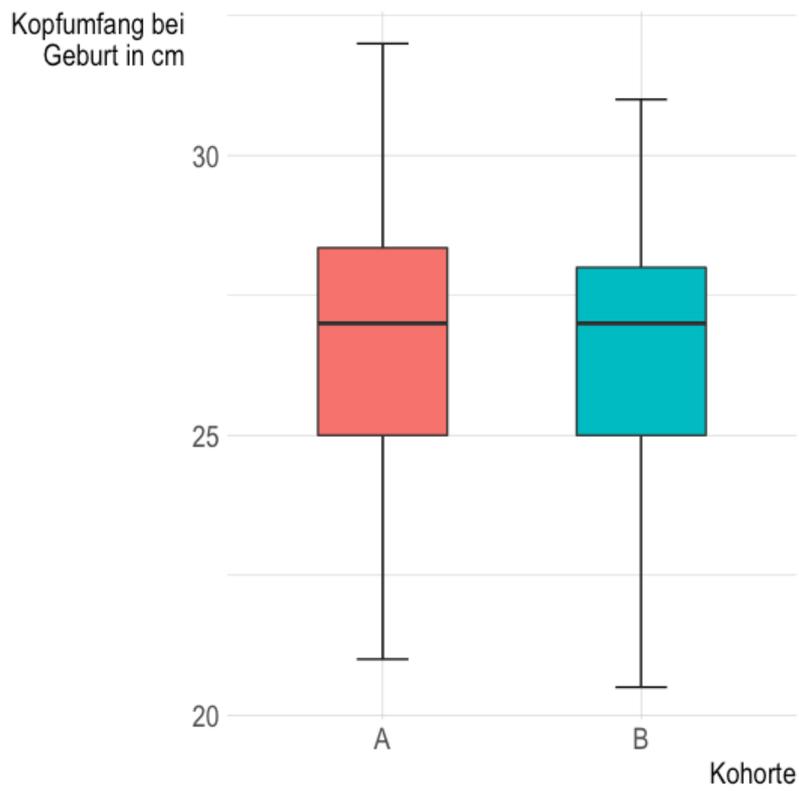


Abbildung 23: Kopfumfang bei Geburt in g

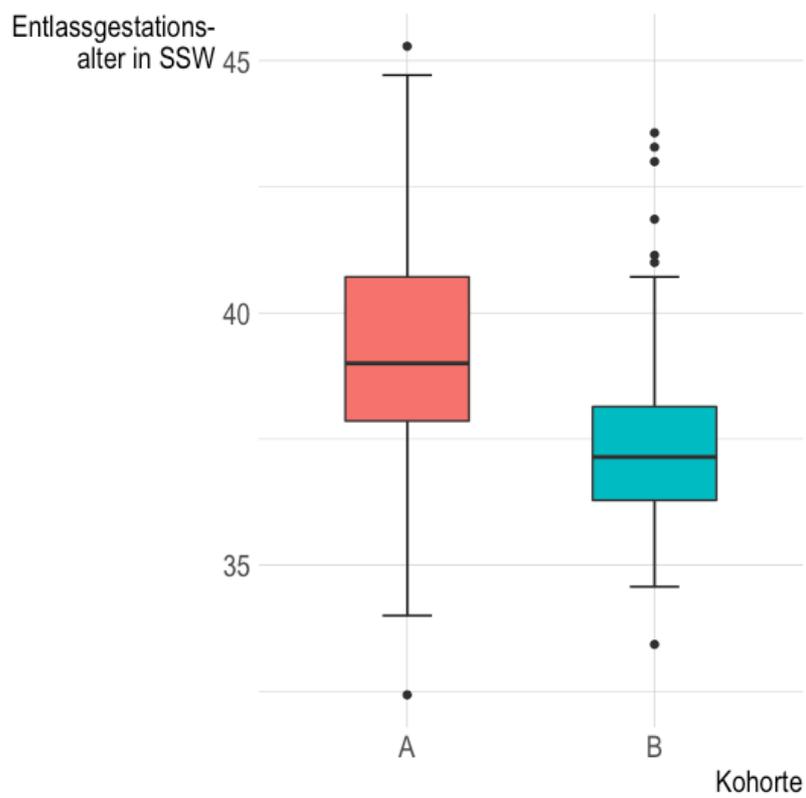


Abbildung 24: Entlassgestationsalter in SSW

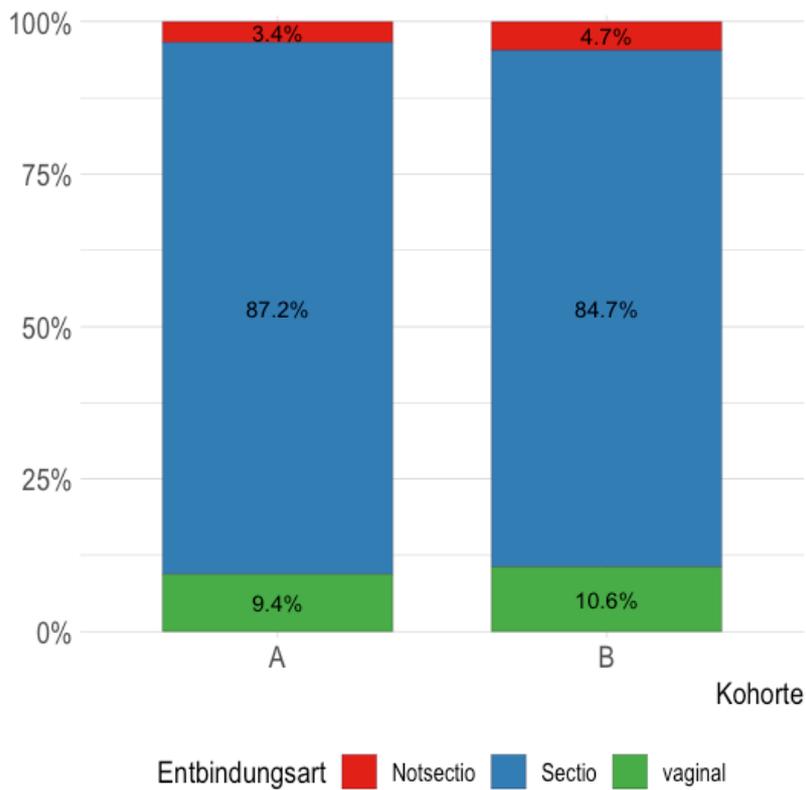


Abbildung 25: Entbindungsart nach Kohorten

8.2 Grafische Prüfung der statistischen Testvoraussetzungen

8.2.1 Normal-Quantil-Plots der Residuen

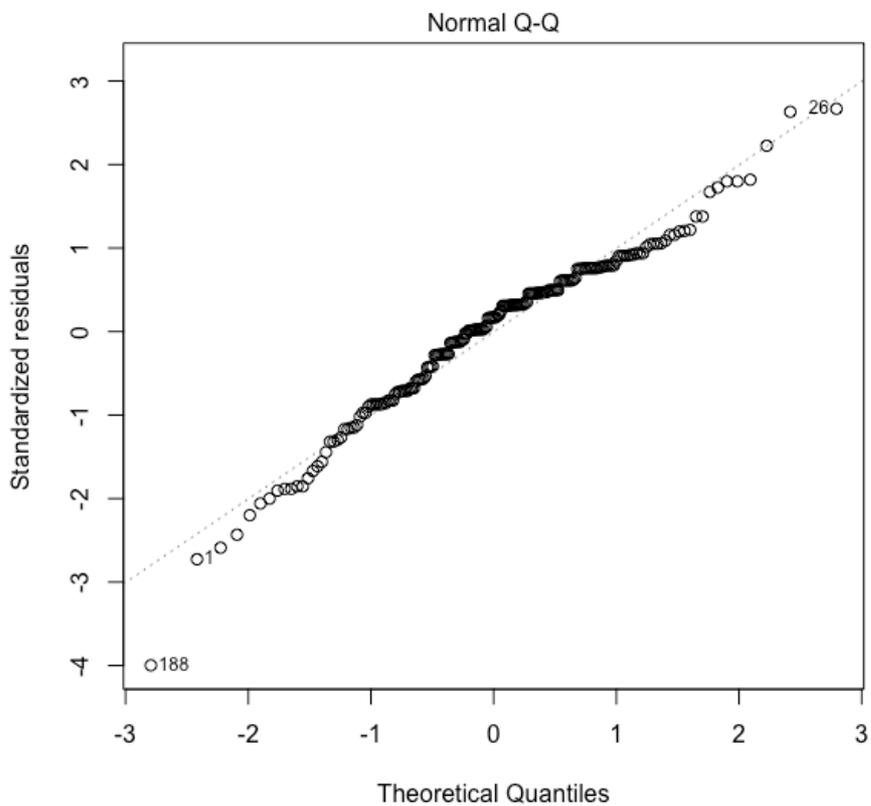


Abbildung 26: Normal-Quantil-Plot der Residuen – ANOVA MDI

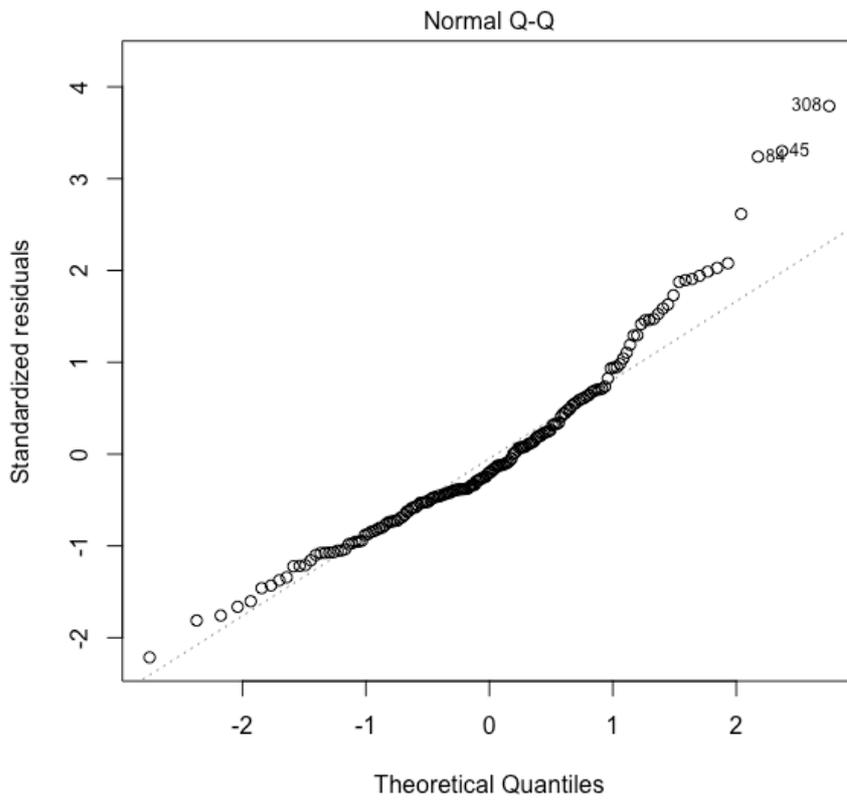


Abbildung 27: Normal-Quantil-Plot der Residuen - Multiple Lineare Regression Liegedauern

8.2.2 Standardisierte Residuen vs. erwartete Werte

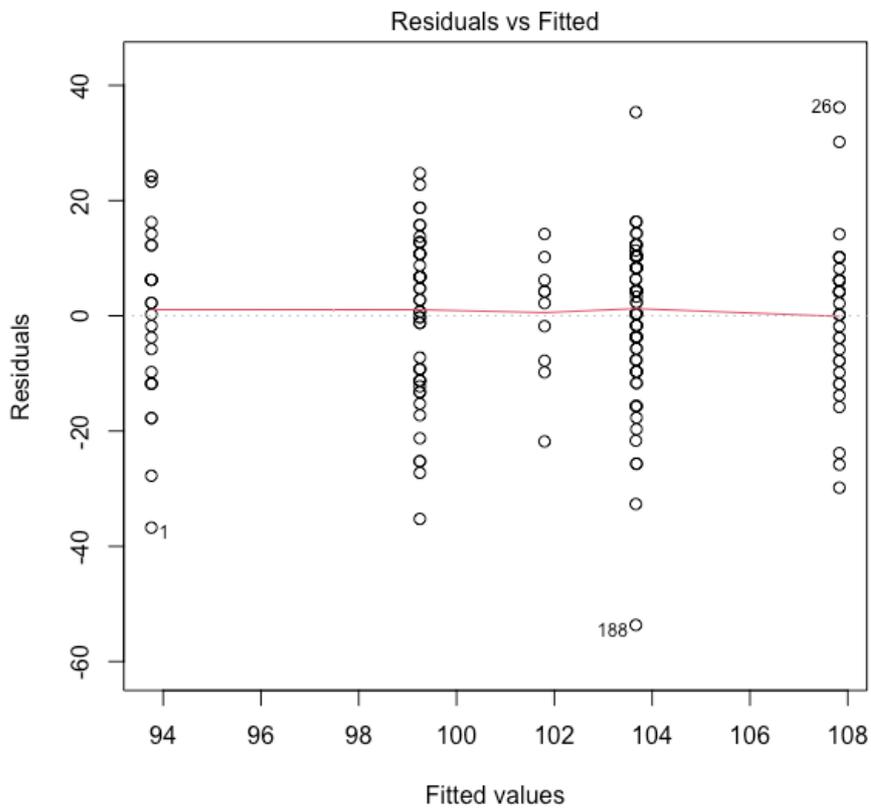


Abbildung 28: Standardisierte Residuen vs. erwartete Werte - MDI

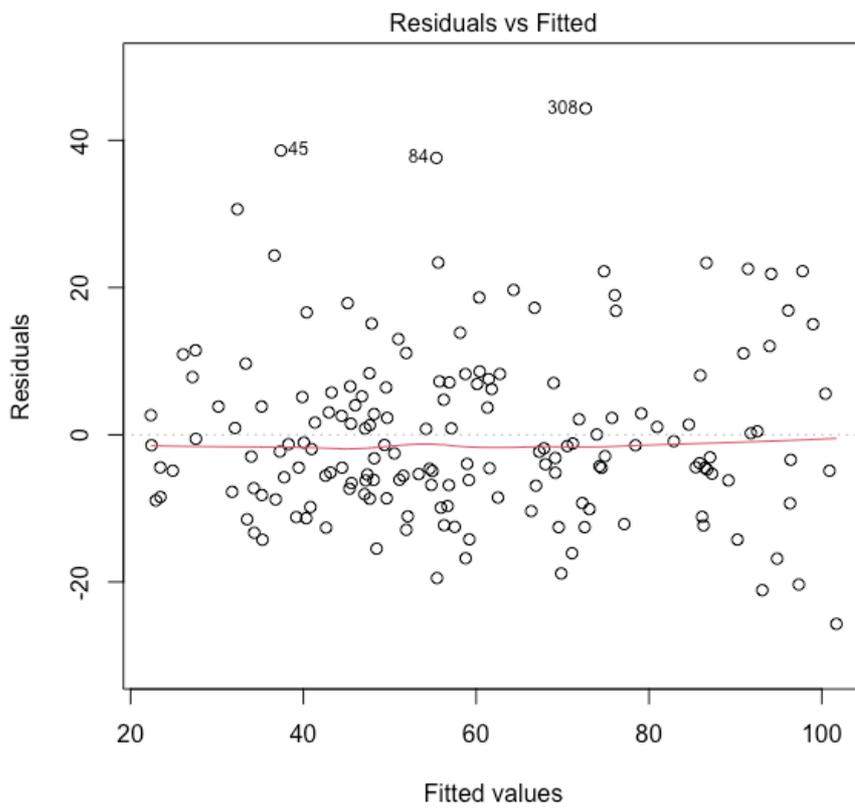


Abbildung 29: Standardisierte Residuen vs. Erwartete Werte - Multiple Lineare Regression Liegedauern

9 Danksagung

Ich möchte mich zuallererst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Keller für die Möglichkeit bedanken, mit dieser Promotion einen Einblick in das spannende Feld der Neonatologie gewinnen zu können. Insbesondere gilt ihm mein Dank für die vertrauensvolle Betreuung und sein wissenschaftliches Mentoring. Frau Prof. Dr. Uta Behrends danke ich als Mentorin und als Mensch für ihr stets offenes Ohr, ihre Ratschläge und für die Förderung in Wissenschaft und Klinik. Herrn Dr. Michael Zeller möchte ich für sein großes Engagement in der Klinik danken und die Zeit, in der er mir mit Rat und Tat zur Seite stand und damit den Grundstein für diese Promotion gelegt hat. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Sandra Mayer-Huber für die vielen Stunden, in denen sie mir mit Ihrer wissenschaftlichen Expertise Freude an der Auswertung der Ergebnisse bereitet hat. Eva Brandstätter möchte ich für die Unterstützung im Management der Datensätze danken. Außerdem danke ich dem pflegerischen und ärztlichen Personal, sowie den Casemanagerinnen und Psychologinnen der Kinderklinik Passau für die Umsetzung von NeoPAss, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Während den unzähligen gemeinsamen Stunden in den Kellerarchiven der Kinderklinik Passau, vor Bildschirmen und Exceltabellen, in Zoom-Calls und Besprechungen war Rafael Pricoco stets ein zuverlässiger und guter Freund – auch ihm gilt mein ausdrücklicher Dank für diese gemeinsame Reise bis zum Abschluss der Promotion.

Die letzten Worte dieser Arbeit gebühren meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dem Medizinstudium und darüber hinaus kontinuierlich unterstützt haben und mich immer wieder dazu ermutigen über mich hinauszuwachsen.