

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

**„White Matter Injury“ und neurologische Folgeschäden bei sehr kleinen
Frühgeborenen – Untersuchung des Zusammenhangs und ausgewählter
perinataler und genetischer Einflussfaktoren**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von Ann-Kristin Mauritz
aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Trillenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 17.8.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.8.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Frühgeburtlichkeit.....	1
1.2 Hirnschädigungen bei Frühgeborenen.....	2
1.2.1 Periventrikuläre Leukomalazie.....	3
1.2.2 Periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung.....	5
1.3 Neurologisches Langzeitoutcome von Frühgeborenen.....	7
1.3.1 Kognitive Entwicklung.....	8
1.3.2 Motorische Entwicklung.....	10
1.4 Genetische Risikofaktoren für neurologische Erkrankungen bei Frühgeborenen...	12
2 Fragestellung	17
3 Material und Methoden.....	18
3.1 Studienprotokoll	18
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.3 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III.....	20
3.4 Gross Motor Function Classification System.....	22
3.5 Definitionen	24
3.6 DNA-Isolierung	24
3.7 Genotypisierung.....	25
3.8 Auswertung und Statistik.....	25
4 Ergebnisse	27
4.1 Beschreibung des Studienkollektivs	27
4.2 Schädigungen der weißen Hirnsubstanz.....	28
4.2.1 Häufigkeit einer WMI und stationäre Mortalität.....	28
4.2.2 Klinische Daten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer WMI.....	30

4.3	Neurologische Folgeschäden im Alter von fünf Jahren	34
4.3.1	Häufigkeit von neurologischen Folgeschäden.....	34
4.3.2	Logistische Regression	36
4.4	Ergebnisse der Genotypisierung	38
5	Diskussion	42
5.1	Prädiktiver Wert der kraniellen Bildgebung in der Neonatalperiode für das neurologische Langzeitoutcome	43
5.2	Erhöhte Sauerstoffzufuhr am ersten Lebenstag und neurologische Folgeschäden - mögliche Zusammenhänge	51
5.3	Möglichkeiten und Grenzen der Untersuchung genetischer Risikofaktoren für komplexe neurologische Erkrankungen bei Frühgeborenen	57
5.4	Fazit und Ausblick.....	61
6	Zusammenfassung.....	63
7	Literaturverzeichnis.....	65
8	Anhang	91
8.1	Liste teilnehmender Kliniken und Ansprechpartner.....	91
8.2	Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen für Eltern	93
8.3	Dokumentationsbogen über die ante- und postnatale Behandlung.....	97
8.4	Kernuntertests der WPPSI-III.....	101
8.5	Optionale Untertests der WPPSI-III	102
8.6	GMFCS zur Klassifizierung der motorischen Beeinträchtigung bei CP für den Altersbereich 4 bis 6 Jahre	103
8.7	Protokoll: DNA-Isolierung aus Nabelschnur mithilfe des Genra Puregene Tissue Kits (Qiagen, Hilden, Deutschland)	104
9	Danksagung	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Struktur der WPPSI-III für den Altersbereich 4;0 – 7;2 Jahre.....	21
Abbildung 2. Überblick über die Subgruppen der untersuchten Studienkohorte.....	27
Abbildung 3. Graphische Darstellung der zunehmenden PVL-Inzidenz bei steigendem GM- /IVH-Schweregrad.....	30
Abbildung 4. Graphische Darstellung der zunehmenden WMI-Inzidenz bei steigender inspi- ratorischer Sauerstofffraktion in der ersten zwölf Lebensstunden	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Typische Befunde der PVL und PVHI in der CUS und der cMRT.....	5
Tabelle 2. Übersicht über die Level des GMFCS.....	23
Tabelle 3. Inzidenzen der verschiedenen WMI-Formen und stationäre Mortalität im Gesamtkollektiv	29
Tabelle 4. PVL-Inzidenz in Abhängigkeit vom GM-/IVH-Schweregrad.....	30
Tabelle 5. Übersicht über wichtige epidemiologische Parameter des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom WMI-Status.....	31
Tabelle 6. Übersicht über wichtige perinatale Daten des Studienkollektivs in Abhängigkeit vom WMI-Status	32
Tabelle 7. Übersicht über wichtige epidemiologische Parameter sowie die Inzidenz neurologischer Folgeschäden in Abhängigkeit vom WMI-Status in der Gruppe der nachuntersuchten Kinder	35
Tabelle 8. Logistische Regression: Untersuchung unabhängiger Risiko- und protektiver Faktoren für das Vorliegen neurologischer Folgeschäden bei den nachuntersuchten Kindern des Studienkollektivs	37
Tabelle 9. Allelhäufigkeiten der untersuchten SNPs im genotypisierten Studienkollektiv	39
Tabelle 10. Inzidenz einer WMI und Inzidenz neurologischer Folgeschäden in Abhängigkeit vom Genotyp in rs174576 und rs2518824	40
Tabelle 11. Übersicht ausgewählter populationsbasierter Studien, die über den Zusammenhang von WMI und neurologischem Outcome ehemaliger Frühgeborener im frühen Schulalter berichten	44

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
A	Adenin
Abk.	Abkürzung
ACS	antenatale Glukokortikoidtherapie
AIS	Amnioninfektionssyndrom
APGAR	Score zur Beurteilung Neugeborener, der sich aus der Beurteilung von Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen (Hautfarbe) und Reflexen (Grimassieren beim Absaugen) ergibt
APO-E	Apolipoprotein-E
ARVCF	armadillo repeat gene deleted in velocardiofacial syndrome
ATB	Antibiose
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
ca.	circa
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
COX	Cyclooxygenase
CP	Zerebralparese
CPAP	continuous positive airway pressure
CUS	Schädelsonographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
ELBW	extremely low birth weight (Geburtsgewicht < 1000 g)
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ELGAN	Extremely Low Gestational Age Newborns
EPT	extremely preterm (Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen)
FADS2	Fettsäure-Desaturase-2
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FiO ₂ ^{12h}	inspiratorische Sauerstofffraktion in den ersten zwölf Lebensstunden
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Guanin

G-IQ	Gesamt-Intelligenzquotient
GA	Gestationsalter
GGW	Geburtsgewicht
GM-/IVH	subependymale bzw. intraventrikuläre Blutung
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
GNN	German Neonatal Network
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HT	Handlungsteil
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
IQ	Intelligenzquotient
KI	Konfidenzintervall
KT	Kernuntertest
LBW	low birth weight (Geburtsgewicht < 2500 g)
MAF	Minor-Allel-Frequenz
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
n	Anzahl
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
O ₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pre-OL	prämyelinisierende Oligodendrozyten
PRS	polygener Risikoscore
PVHI	periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
PWML	punctate white matter lesions
RNA	Ribonukleinsäure
ROP	Frühgeborenenretinopathie
rpm	Rotationen pro Minute

s.	siehe
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SNAP-II	Score for Neonatal Acute Physiology-II
SNP	Einzelukleotidpolymorphismus
sog.	sogenannte/er
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Thymin
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
u.a.	unter anderem
u/o	und/oder
UT	Untertest
VBS	vorzeitiger Blasensprung
VG	Verarbeitungsgeschwindigkeit
VLBW	very low birth weight (Geburtsgewicht < 1500 g)
VPT	very preterm (Gestationsalter 28 bis < 32 Schwangerschaftswochen)
VT	Verbalteil
WHO	World Health Organisation
wks	Wochen
WMI	white matter injury, Schädigungen der weißen Hirnsubstanz
WPPSI-III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III
z.B.	zum Beispiel
µl	Mikroliter

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeborene gelten nach Definition der WHO alle Kinder, die nach einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 37 Schwangerschaftswochen (SSW) bzw. 259 Tagen, gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Menstruationsblutung, geboren werden [303]. In Abhängigkeit vom Gestationsalter (GA) wird dabei zwischen extremely preterm (EPT, GA < 28 SSW), very preterm (VPT, GA 28 bis < 32 SSW) und late and moderate preterm (GA 32 bis < 37 SSW) Frühgeborenen unterschieden [213]. Eine weitere mögliche Einteilung basiert auf dem Geburtsgewicht (GGW) und unterteilt die Frühgeborenen in low birth weight (LBW, GGW < 2500 g), very low birth weight (VLBW, GGW < 1500 g) und extremely low birth weight (ELBW, GGW < 1000 g) [106]. Davon abzugrenzen ist der Begriff Small for Gestational Age (SGA), welcher sowohl bei Früh- als auch bei Reifgeborenen verwendet wird und durch ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile bezogen auf das jeweilige Gestationsalter definiert ist. Frühgeborene, die gleichzeitig SGA sind, sind einem besonderen Risiko ausgesetzt [36, 278].

Global stellen insgesamt steigende Frühgeborenenraten betroffene Familien sowie Gesundheitssysteme vor große Herausforderungen. Weltweit werden jährlich ca. 15 Millionen Kinder vor der 37. SSW entbunden, was einer Rate von 10 bis 11% aller Geburten entspricht. Im internationalen Vergleich variiert der Anteil stark von ca. 5% (z.B. in Skandinavien) bis zu knapp 20% in einigen Entwicklungsländern [51]. In Deutschland kamen 2019 nach Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses ca. 8,4% aller Kinder als Frühgeborene und ca. 1,4% mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g zur Welt. Die Werte sind im Gegensatz zum globalen Trend zumindest in den letzten Jahren relativ stabil [231].

Die Unreife von Organsystemen und -funktionen führt bei Frühgeborenen zu einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [51, 106, 228]. Das Risiko korreliert dabei zumeist invers mit Gestationsalter und Geburtsgewicht [36, 228] und weist zudem eine Knabenwendigkeit auf [40, 126, 141]. Mit Frühgeburtlichkeit assoziierte Komplikationen sind global betrachtet für ca. 35% aller neonatalen Todesfälle verantwortlich und damit die häufigste Todesursache sowohl der Neonatalperiode als auch der ersten fünf Lebensjahre [156]. Auch wenn die

Mortalität in den letzten Jahrzehnten im Zuge stetiger Verbesserungen in der neonatologischen Versorgung deutlich zurückgegangen ist, versterben in den Industrienationen immer noch 10 bis 20% der sehr kleinen Frühgeborenen während ihres initialen stationären Aufenthaltes [105, 256]. In Regionen mit einer schlechteren medizinischen Versorgung ist die Mortalität ungleich höher [36, 83].

Mehr als 80% der Frühgeborenen werden nach der 32. SSW bzw. mit einem Geburtsgewicht > 1500 g entbunden. Ein Großteil dieser Kinder überlebt heutzutage ohne schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen [36, 51]. VLBW-Frühgeborene machen im Gegensatz dazu zwar nur einen Bruchteil aller Frühgeburten aus, sind im Vergleich aber für einen überproportional hohen Anteil der kurz- und langfristigen Komplikationen verantwortlich [106]. Insbesondere die hohe Rate an neurologischen Folgeschäden und die damit verbundene Belastung für die betroffenen Kinder, deren Familien und die Gesellschaft geben weiterhin Anlass zur Besorgnis [180].

1.2 Hirnschädigungen bei Frühgeborenen

Das letzte Schwangerschaftstrimenon ist für eine regelrechte zerebrale Ausreifung von entscheidender Bedeutung. Kennzeichnend für diesen Zeitraum sind neuronales und axonales Wachstum, eine zunehmende neuronale Vernetzung sowie die Proliferation und Ausreifung der Oligodendrozyten [75]. Eine vorzeitige Geburt bedingt eine Diskontinuität dieser physiologisch intrauterin ablaufenden Reifungsprozesse [233]. Aus der verfrühten Exposition gegenüber der extrauterinen Umgebung und der Unreife der Kinder resultiert eine erhöhte Vulnerabilität für Schädigungen, welche wiederum Störungen in einer Vielzahl von Entwicklungsprogrammen zur Folge haben können [214, 263].

Charakteristische Prädilektionsstelle für neonatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen ist die weiße Substanz. Läsionen der weißen Substanz (im Folgenden nach der international gängigen Bezeichnung auch „white matter injury“, (WMI)), sind die häufigste Ursache für eine Enzephalopathie bei Frühgeborenen und der führende Grund für chronisch-neurologische Folgeschäden dieser Kinder [16, 75].

1.2.1 Periventrikuläre Leukomalazie

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wird als die zentrale Pathologie der Frühgeborenenenzephalopathie angesehen und repräsentiert mit all ihren Schweregraden die häufigste Form der WMI [133]. Die Bezeichnung PVL wurde 1962 von Banker und Larroche eingeführt, die das charakteristische Läsionsmuster in einer histopathologischen Studie detailliert beschrieben und mit kardiorespiratorischer Instabilität sowie zerebraler Ischämie in Verbindung brachten [23].

Der Prädilektionsort der PVL liegt lateral der Seitenventrikel, insbesondere im Bereich der Trigona bzw. Atria sowie der Foramina interventriculare (Monroi), wo eine Vielzahl interhemisphärischer Kommissuralfasern, Assoziationsfasern sowie auf- (u.a. Tractus thalamocorticale) und absteigender (u.a. Tractus pyramidalis) Projektionsfasern verlaufen [16, 180]. Dieser periventrikuläre Bereich ist ein arterielles Endstromgebiet und deswegen besonders anfällig für Ischämie bzw. Hypoxämie in Phasen mit vermindertem zerebralen Perfusionsdruck [16]. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass zudem Infektionen bzw. inflammatorische Zustände in der Pathogenese der PVL eine wichtige Rolle spielen [67, 82, 84, 95, 149]. Passend hierzu wurden neben einem niedrigen Gestationsalter und Geburtsgewicht u.a. eine fetale metabolische Azidose, maternale oder fetale Infektionen bzw. inflammatorische Zustände (z.B. Chorioamnionitis, Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis (NEC)) und eine fetale respiratorische und/oder kardiologische Insuffizienz (z.B. bei einem Atemnotsyndrom, rekurrierenden Apnoeanfällen oder einem großen persistierenden Ductus arteriosus) als Risikofaktoren für das Auftreten einer PVL berichtet [180, 233].

Die beiden grundsätzlichen Auslösemechanismen, Ischämie/Hypoxämie und Inflammation, können interagieren und zusammen das Ausmaß der Schädigung bestimmen [17, 233].

Das Spektrum der PVL umfasst nach heutigem Forschungsstand drei Hauptformen: Fokale Läsionen mit zystischen (meist makroskopischen) Nekrosen, fokale Läsionen mit nicht-zystischen (meist mikroskopischen) Nekrosen sowie diffuse, nicht nekrotische Läsionen [16, 283].

Schwere und/oder langanhaltende hypoxisch-ischämische bzw. inflammatorische Zustände führen zu einer nekrotischen Läsion mit einer Zerstörung aller zellulären und axonalen Elemente im betroffenen Bereich. Aus einer initialen Koagulationsnekrose entwickelt sich, je nach Schweregrad der Schädigung, über ein Zwischenstadium mit reaktiver Gliose, makrophagozytischer Infiltration und Gewebedisintegration entweder eine zystische Läsion oder eine nicht-zystische Glia-Narbe [133, 281].

Im Gegensatz hierzu steht bei der diffusen Form der PVL eine selektive Schädigung der prämyelinisierenden Oligodendrozyten (pre-OL) im Vordergrund [16]. Pre-OL sind die prädominierende Form der Oligodendrozyten-Zelllinie in der weißen periventrikulären Hirnsubstanz im letzten Schwangerschaftstrimenon [262, 282]. Reife Oligodendrozyten bilden später die Myelinscheiden von Axonen [263].

Ischämie/Hypoxämie und/oder Inflammation führen zur Generierung von freien Sauerstoff- und Stickstoffradikalen, zur Erhöhung des extrazellulären Glutamatspiegels und zu einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Cytokine. Wichtige zelluläre Mediatoren sind hierbei aktivierte Mikroglia und reaktive Astrozyten [284]. Pre-OL weisen gegenüber all diesen Faktoren eine charakteristische, reifungsstadienabhängige Vulnerabilität auf. Ursächlich dafür sind unreife antioxidative Systeme sowie die vermehrte Expression von Glutamat- und bestimmten Cytokinrezeptoren, über welche diese Stoffe direkt toxisch auf die Zellen einwirken können [281]. Die besondere Anfälligkeit führt zu einer selektiven Degeneration der pre-OL bereits bei einer Ischämie/Hypoxämie und/oder Inflammation geringeren Ausmaßes, wobei die anderen zellulären Elemente und Axone noch ausgespart werden. Zwar werden im Verlauf pre-OL nachproduziert, diese reifen jedoch nur unvollständig bzw. fehlerhaft aus. Es resultiert im Verlauf eine Hypomyelinisierung von Axonen mit weitreichenden negativen Konsequenzen für die neuronale Funktion und Informationsleitung [133, 282].

Lange Zeit lag der klinische und wissenschaftliche Fokus der Enzephalopathie des Frühgeborenen allein auf diesen primären Läsionen in der weißen Substanz [75]. Nach aktuellem Forschungsstand führen die initialen Schädigungen jedoch zu tiefgreifenden Störungen von Reifungsprozessen, wodurch es sekundär auch zu Veränderungen des Kortex, der tiefen grauen Substanz, des Cerebellums sowie der neuronalen Konnektivität kommen kann [133, 233, 284].

Die primäre Schädigung ereignet sich in der PVL-Pathogenese meist während ersten Lebenswoche, häufig in der unmittelbaren Postnatalperiode, teilweise aber auch nach Phasen akuter klinischer Verschlechterung [233]. Der klinische Befund ist meist nicht wegweisend, so dass der bildgebenden Diagnostik eine besondere Bedeutung zukommt [180].

Die Schädelsonographie (CUS) eignet sich sehr gut zur Detektion von zystischen Läsionen, welche ca. ein bis drei Wochen nach erfolgter Schädigung sichtbar werden. Die Zysten haben typischerweise einen Durchmesser von 1 bis 6 mm [16] und liegen in bihemisphärischer, symmetrischer Ausprägung vor [180]. Im Verlauf kollabieren die Zysten zumeist, so

dass am errechneten Termin häufig nur noch subtile Anomalien erkennbar sind [233]. Zur Darstellung der nicht-zystischen und diffusen Läsionen ist die kranielle Magnetresonanztomographie (cMRT) besser geeignet. Bildmorphologisch ist mit den aktuell routinemäßig eingesetzten bildgebenden Verfahren meist keine sichere Unterscheidung dieser beiden Läsionsmuster möglich. Teilweise liegen beide Entitäten auch unterhalb der Auflösungsgrenze von CUS und cMRT und entziehen sich so einer Detektion [180, 283]. Die typischen Ultraschall- und cMRT-Befunde sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Fortschritte in der neonatologischen Versorgung wie z.B. Verbesserungen der intensivmedizinischen Überwachungs- und Beatmungstechniken sowie neue Therapieoptionen wie z.B. antenatale Glukokortikoide oder Surfactant gingen mit einem Rückgang der Inzidenz der zystischen Form und einer vermehrten Detektion der milderen Läsionen einher [16, 263]. In historischen Kohorten ließen sich große zystische Läsionen bei bis zu 10% der sehr kleinen Frühgeborenen nachweisen. Heutzutage liegt die Rate für diese Läsionsform bei unter 5% (in einigen Zentren sogar unter 1%) und große zystische Läsionen machen nur noch 1 bis 5% der WMI-Gesamtlast aus [16, 233, 263, 281, 288]. Mildere Läsionen werden in modernen Kohorten je nach Untersuchungsmodalität und Populationscharakteristika bei 30 bis teilweise weit über 50% der sehr kleinen Frühgeborenen beobachtet [109, 233, 281, 297].

Tabelle 1. Typische Befunde der PVL und PVHI in der CUS und der cMRT (nach [121, 180, 262])

PVL	<ul style="list-style-type: none"> • bilateral • symmetrisch • nicht hämorrhagisch 	fokal nekrotisch	<i>zystisch</i>	CUS & cMRT: multiple periventrikuläre Zysten (ca. 1-2 Wochen nach initialer Schädigung)
			<i>nicht zystisch</i>	
		diffus		
PVHI	<ul style="list-style-type: none"> • unilateral • asymmetrisch (wenn bilateral) • hämorrhagisch 			CUS: echoreiche rundliche/fächerförmige Läsion, im Verlauf meist singuläre porenzepale Zyste <i>cMRT spielt in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle</i>

1.2.2 Periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung

Bei der periventrikulären hämorrhagischen Infarzierung (PVHI) handelt es sich um die zweite wichtige Form der WMI bei Frühgeborenen [281]. Eine PVHI entsteht als Komplika-

tion einer subependymalen bzw. intraventrikulären Blutung (GM-/IVH) [25, 121]. Ursprung einer GM-/IVH ist die germinale Matrix, die auf Höhe des Caput nuclei caudati unterhalb des ventrikulären Ependyms am stärksten ausgeprägt ist. Bei der germinalen Matrix handelt es sich um eine gelatinöse, locker aufgebaute Region neuronaler und glialer Vorläuferzellen, welche aufgrund der hier ablaufenden Differenzierungsprozesse reich vaskularisiert ist [22]. Das unreife Kapillarnetz weist eine unregelmäßige Endothelauskleidung, eine unreife Basallamina sowie einen Mangel an Perizyten und Astrozytenfortsätzen auf. Zusammen resultiert aus diesen Faktoren eine intrinsische Fragilität und damit ein erhöhtes Rupturrisiko bei Fluktuationen des zerebralen Blutflusses [22]. Die germinale Matrix involutiert im Laufe des dritten Trimenons und ist ab etwa der 36. SSW nicht mehr nachweisbar [146].

Wenn eine Hämorrhagie in die germinale Matrix erheblich ist, bricht das darüberliegende Ependym und der Seitenventrikel füllt sich mit Blut [22]. Eine Blutung kann zudem die venöse Drainage der Venae terminales, welche in unmittelbarer Nähe zur germinalen Matrix verlaufen, behindern und so über eine venöse Infarzierung die Ausbildung einer PVHI bedingen [121]. Im Rahmen einer PVHI werden neben den Bestandteilen der germinalen Matrix im Bereich der Hämorrhagie auch die darüber liegende weiße Substanz einschließlich der subventrikulären Zone und aller zellulären und axonalen Elemente geschädigt bzw. zerstört [281]. Zusätzlich wird eine periventrikuläre Entzündung mit der Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten ausgelöst [146]. Vergleichbar mit den pathogenetischen Mechanismen bei der PVL (s. **1.2.1**) resultiert der schädigende Effekt einer PVHI somit nicht nur aus der primären Läsion in der germinalen Matrix und der periventrikulären weißen Substanz, sondern auch aus deren negativen Auswirkungen auf die weitere zerebrale Entwicklung [11, 121, 281].

Das Risiko für jedwede Form einer GM-/IVH und PVHI zeigt eine inverse Korrelation mit dem Gestationsalter und Geburtsgewicht, aber unabhängig vom Grad der Unreife besteht das höchste Blutungsrisiko in den ersten 24 bis 96 Lebensstunden [121, 173]. 90% aller Blutungen und PVHI ereignen sich in der ersten Lebenswoche [25, 121, 146]. Als Risikofaktoren gelten neben der Unreife insbesondere Zustände, die mit einer hämodynamischen und/oder respiratorischen Instabilität einhergehen, wie beispielsweise ein schweres Atemnotsyndrom (insbesondere dann, wenn eine mechanische Beatmung notwendig wird), Blutdruckschwankungen oder schwere Infektionen [22, 121, 146]. Des Weiteren wurden auch Gerinnungsstörungen [221] und der Entbindungsmodus [116] als das Risiko beeinflussende Faktoren beschrieben.

Klinische Zeichen einer GM-/IVH und PVHI können eine plötzliche, unspezifische Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit zunehmender Oxygenierungsstörung, Blutdruckabfall, Blässe, Azidose und subtilen Krampfanfällen sein. Auch asymptomatische Verläufe sind möglich [121, 146]. Wiederum kommt der bildgebenden Diagnostik eine entscheidende Bedeutung zu. Eine PVHI kann in der Regel mittels Schädelsonographie verlässlich detektiert werden [121, 146] (typischer Befund s. **Tabelle 1**). GM-/IVH werden historisch nach Papile et al. [194] in Grad I bis IV eingeteilt, wobei die PVHI einer GM-/IVH Grad IV entspricht (*Grad I*: Blutung in die germinale Matrix, *Grad II*: intraventrikuläre Blutung mit < 50% Füllung des Seitenventrikels ohne ventrikuläre Dilatation, *Grad III*: intraventrikuläre Blutung mit > 50% Füllung des Seitenventrikels und/oder mit ventrikulärer Dilatation, *Grad IV*: große intraventrikuläre Blutung mit parenchymaler Blutung). Eine PVHI stellt sich typischerweise als fächerförmige oder rundliche, echoreiche Läsion variabler Ausdehnung im Bereich der periventrikulären weißen Substanz dar. Nur selten tritt sie bei beidseitiger GM-/IVH bilateral auf und zeigt dann für gewöhnlich eine größere Ausdehnung auf der Seite der höhergradigen GM-/IVH [25, 55, 121].

Im Großteil der veröffentlichten Studien wird von einer Abnahme der Inzidenz aller GM-/IVH-Schweregrade inklusive PVHI im Laufe der Jahre berichtet [21, 55, 121]. Teilweise wurde dies durch das prospektive Monitoring von Risikofaktoren und die Implementierung von Maßnahmenbündeln erreicht [34, 232]. Für den Rückgang werden insbesondere der vermehrte Einsatz einer antenatalen Glukokortikoidtherapie, Verbesserungen im Monitoring und Handling der Frühgeborenen sowie Fortschritte in der Therapie des Atemnotsyndroms (synchronisierte, nicht-invasive Beatmung, Surfactant) verantwortlich gemacht [22, 121, 232, 287]. Dennoch entwickelt sich eine PVHI noch immer bei ca. 10 bis 15% aller sehr kleinen Frühgeborenen mit GM-/IVH [121], die Inzidenz liegt in modernen Kohorten aktuell bei ca. 5% [55, 97, 162, 244, 258, 281]. Laut einiger Autoren sind diese Werte in den letzten Jahren stabil und nicht weiter fallend [22, 121, 146]. Auch die Mortalität von Frühgeborenen mit einer PVHI ist mit ca. 30 bis 40% weiterhin hoch [55, 211, 244].

1.3 Neurologisches Langzeitoutcome von Frühgeborenen

Die neurologische Entwicklung ehemaliger Frühgeborener ist von großem wissenschaftlichem Interesse und wurde in einer Vielzahl von Studien und Metaanalysen untersucht. Als

allgemeiner Konsens lassen sich folgende Erkenntnisse festhalten: Erfreulicherweise sind die neonatale Mortalität und eine Vielzahl perinataler Komplikationen nach Frühgeburtlichkeit, auch bei sehr kleinen Frühgeborenen, insgesamt rückläufig. Die gestiegenen Überlebensraten wurden bis jetzt jedoch nicht von einer gleichwertigen Verringerung der Raten neurologischer Folgeschäden begleitet, wofür unter anderem das vermehrte Überleben immer kleinerer (Hochrisiko-)Kinder verantwortlich gemacht wird [60, 123, 163, 233]. Schwere Behinderungen gehen insgesamt zurück. Geringergradige Defizite, welche ebenfalls weitreichende Konsequenzen für die Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Familien haben können, werden jedoch nach wie vor mit einer hohen Prävalenz beobachtet [12, 280]. Grundsätzlich wird nahezu einhellig von einer inversen Korrelation zwischen Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht und dem Risiko für neurologische Entwicklungsdefizite berichtet, sowohl bezüglich der Inzidenz als auch des Schweregrades [36, 49, 127, 259]. Regelmäßig wird zudem das männliche Geschlecht als Risikofaktor für neurologische Folgeschäden identifiziert [154, 155, 165].

Viele Studien berichten über das Outcome ehemaliger Frühgeborener im Alter von 18 bis 36 Monaten. Schwere Folgeschäden können in diesem Alter in der Regel schon verlässlich erkannt werden, doch versagen diese Nachuntersuchungen häufig bei der Detektion milderer Auffälligkeiten, welche sich erst später manifestieren, wenn die Anforderungen an die Kinder steigen [12, 132, 196, 222, 233, 295]. Um langfristige Auswirkungen aktueller neonataler Überwachungs- und Therapiestrategien zu erkennen, ist die prospektive Nachuntersuchung moderner, gut definierter Kohorten bis ins Schulkindalter und darüber hinaus damit weiterhin hochrelevant [12, 259].

1.3.1 Kognitive Entwicklung

Auch wenn das individuelle Outcome variiert und ein Zusammenspiel vieler komplexer Entwicklungsprozesse widerspiegelt, weist doch ein großer Anteil der ehemaligen Frühgeborenen zumindest subtile Störungen bezüglich einer oder mehrerer Domänen der Kognition, Lernschwierigkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten auf [280]. Eine Vielzahl von Bereichen, wie z.B. Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistungen oder die Verarbeitungsgeschwindigkeit können betroffen sein [1, 2, 12, 47, 259]. Lernschwierigkeiten in der Schule werden bei bis zu 70% aller VLBW-Frühgeborenen beobachtet [259]. Ehemalige Frühgeborene haben im Vergleich zu ihren reifgeborenen Altersgenossen erheblich häufiger Schwierigkeiten mit

dem Lesen, Rechnen und der Rechtschreibung und erhalten fast dreimal häufiger sonderpädagogische Unterstützung [1, 6, 269]. Auch die Wahrscheinlichkeit für psychiatrische Erkrankungen wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, Autismus-Spektrum-Störungen oder internalisierende Krankheitsbilder ist bei diesen Kindern erhöht [77, 79, 122, 259].

In ihrer Gesamtheit bilden kognitive Defizite die häufigste Gruppe an Folgeschäden nach Frühgeburtlichkeit [154, 163, 180]. Da die Intelligenz ein breites Spektrum an kognitiven Fähigkeiten zusammenfassend abbildet und eine gute Vergleichbarkeit dieser zwischen unterschiedlichen Populationen ermöglicht, wird sie in Studien häufig als Maß für das kognitive Outcome nach Frühgeburtlichkeit verwendet [127, 270].

Intelligenz ist „eine sehr allgemeine mentale Fähigkeit, die unter anderem die Fähigkeiten zum schlussfolgernden und abstrakten Denken, Problemlösen sowie schnellen Lernen und Lernen aus Erfahrung beinhaltet“ [90]. Gängige Intelligenztests ermöglichen die Bestimmung eines Intelligenzquotienten (IQ), welcher sich aus dem Vergleich eines individuellen Testergebnisses mit Normwerten einer repräsentativen Vergleichsgruppe ergibt. Der IQ ist dabei normalverteilt mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung (SD) von 15 Punkten [199]. Ab einem IQ < 70 Punkten wird nach der ICD-10 von einer geistigen Behinderung gesprochen. Der Bereich zwischen 85 und 70 IQ-Punkten wird als „grenzwertige Intelligenz“, Lernbehinderung oder auch „borderline intellectual functioning“ bezeichnet. Untersuchungen haben gezeigt, dass in der heutigen komplexen Gesellschaft bereits Menschen mit grenzwertiger Intelligenz Gefahr laufen, schulischen, beruflichen und sozialen Anforderungen nicht gewachsen zu sein [18, 76].

Die Ergebnisse der vielen einzelnen Studien bezüglich des kognitiven Outcomes ehemaliger Frühgeborener wurden in mehreren großen Metaanalysen zusammengefasst. Dabei wurden auch zeitliche und demographische Trends untersucht [6, 12, 33, 47, 127, 270]. Es zeigte sich, dass der IQ sehr kleiner Frühgeborener durchschnittlich ca. 11 bis 13 Punkte bzw. 0,73 bis 0,86 SD unter dem reifgeborener Altersgenossen liegt. Die Differenz hat sich in den letzten zwei bis drei Dekaden trotz Fortschritten in der neonatalen Versorgung nicht wesentlich verändert [270]. Die Raten für einen IQ < 85 Punkte schwanken dabei je nach Studienpopulation mit ca. 15 bis 45 % erheblich [27, 52, 112, 202, 236]. Langfristige Nachuntersuchungen älterer Kohorten belegen, dass es sich bei den Auffälligkeiten nicht um Entwicklungsverzögerungen, sondern wirkliche Defizite handelt, die bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben [49, 73, 280].

Neben einer zunehmenden Unreife bei der Geburt und dem männlichen Geschlecht wird regelmäßig das Vorliegen neonataler Hirnschädigungen als entscheidender Risikofaktor für ein schlechteres kognitives Outcome identifiziert [27, 163, 178, 183, 298]. Da die kognitive Entwicklung von einer Vielzahl biologischer und Umweltfaktoren beeinflusst wird, wird die Stärke des Einflusses in verschiedenen Studien jedoch unterschiedlich bewertet [154, 285].

Der IQ korreliert mit akademischem und beruflichem Erfolg, sozioökonomischem Status, Gesundheitsverhalten sowie dem Risiko für neuropsychiatrische Erkrankungen [64, 280]. Eine Intelligenzminderung hat somit potenziell Auswirkungen auf viele wichtige Lebensbereiche. Eine IQ-Differenz in der Größenordnung von 11 bis 13 Punkten ist ausreichend, um ehemalige Frühgeborene im Laufe ihres Lebens vor große Herausforderungen zu stellen [127, 270].

1.3.2 Motorische Entwicklung

Frühgeburtlichkeit kann den Verlauf der motorischen Entwicklung auf vielfältige Weise beeinträchtigen und so zu einem erhöhten Risiko für eine Reihe von motorischen Störungen führen. Hierzu zählen beispielsweise das verzögerte Erreichen von motorischen Meilensteinen oder die Dyspraxie (im englischen Sprachraum „developmental coordination disorder“) mit variablen Störungen des Gleichgewichts, der Koordination und der Feinmotorik, welche bei Frühgeborenen im Vergleich zu reifgeborenen Altersgenossen drei- bis achtmal häufiger vorkommt [70, 170, 294]. Von besonderer Bedeutung ist daneben das deutlich erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Zerebralparese (CP), welche zumeist als Parameter für das motorische Outcome berichtet wird [228].

Nach aktueller Definition ist die CP ein Überbegriff für „eine Gruppe von Krankheitsbildern, die zu einer Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion führen. Diese sind permanent, aber nicht unveränderlich, und entstehen durch eine nicht progrediente Läsion des sich entwickelnden Gehirns. Die motorischen Beeinträchtigungen werden häufig von Sensibilitätsstörungen, kognitiven Defiziten, Kommunikations- und Verhaltensstörungen, Epilepsie und sekundären muskuloskelettalen Problemen begleitet“ [224]. Abhängig von der zugrunde liegenden Läsion resultiert eine unterschiedliche Symptomatik. In der Klassifikation einer CP werden die Art der vorherrschenden Tonus- und/oder Bewegungsstörung (Spastik, Ataxie oder Dyskinesie), der Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung, die

betroffenen Körperregionen sowie die vermutete Ursache berücksichtigt [224]. Die Beurteilung des Schweregrads einer CP erfolgt heutzutage in der Regel mithilfe des sogenannten Gross Motor Function Classification Systems (GMFCS) [170, 191, 222, 224] (s. **3.4**). In modernen Kohorten weisen ca. 60% der Kinder mit CP eine milde motorische Beeinträchtigung auf und können ohne Hilfsmittel gehen (GMFCS Level I und II) [176, 216].

Auch wenn eine CP, insbesondere bei schwerer Ausprägung, nach aktuellem Forschungsstand bereits im ersten Lebenshalbjahr diagnostiziert werden kann [182, 250], erfolgt die endgültige Diagnosestellung im klinischen Alltag meist erst um den zweiten bis spätestens zum fünften Geburtstag [136, 224, 235].

Bei ehemaligen Frühgeborenen ist, wie bei allen CP-Patienten insgesamt, die spastische CP die am häufigsten beobachtete Form. Diese tritt mehrheitlich (bei ca. zwei Drittel der Fälle) bilateral auf und betrifft am häufigsten die untere Extremität [28, 108, 203]. Andere Formen kommen nur selten vor. Als häufigste identifizierte Ursache und größter Risikofaktor für eine CP gelten Läsionen der weißen Hirnsubstanz im Bereich der Pyramidenbahnen, wobei die Spastik aus der Schädigung des ersten Motoneurons resultiert [155, 235]. Eine bilaterale Läsion führt typischerweise zu einer bilateralen, eine unilaterale Läsion zu einer kontralateral unilateralen Symptomatik [235, 250].

Eine CP ist der häufigste Grund für eine schwere motorische Behinderung im Kindesalter. Die Gesamtprävalenz der CP liegt je nach Region bei ca. 1,5 bis 4 pro 1000 Lebendgeburten [136, 235, 252]. Auch wenn ehemalige Reifgeborene insgesamt den größten Anteil aller CP-Patienten ausmachen, ist das Risiko für die Entwicklung einer CP nach Frühgeburtlichkeit um ein Vielfaches höher [93, 136, 190, 235, 259, 266]. In den Industrienationen stellen Frühgeborene etwa ein Drittel bis teilweise sogar knapp die Hälfte aller CP-Patienten, bezogen auf ihren Anteil an der Gesamtgeburtenrate ein dysproportional hoher Beitrag [136].

Sellier et al. fassten 2016 für das Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)-Netzwerk die Daten aus 20 populationsbasierten CP-Registern zusammen. Im von ihnen untersuchten Zeitraum von 1980 bis 2003 waren sowohl ein Rückgang der Gesamtprävalenz von 1,90 auf 1,77 pro 1000 Lebendgeburten als auch ein Rückgang der schwergradigen CP-Formen zu verzeichnen. Die Prävalenz in der Gruppe der ehemaligen VLBW-Frühgeborenen war von 70,9 auf 35,9 pro 1000 Lebendgeburten rückläufig und lag gemittelt für den gesamten Untersuchungszeitraum bei 52,1 pro 1000 Lebendgeburten [235]. Letzteres entspricht in etwa den Ergebnissen einer Metaanalyse von Oskoui et al. aus dem Jahr 2013 [190]. In der Subgruppe

der EPT- oder ELBW-Frühgeborenen kann eine CP jedoch ungleich häufiger vorkommen [108, 250, 252].

Eine CP wird meist als eine Erkrankung des Kindesalters angesehen, beeinträchtigt Betroffene und ihre Angehörigen aber über die gesamte Lebensspanne [58, 176]. Auch die mit der CP assoziierte ökonomische und gesellschaftliche Last ist beträchtlich [136, 169, 239]. Die motorischen Fähigkeiten von CP-Patienten verschlechtern sich typischerweise im Laufe des Lebens [93, 176]. Das motorische Outcome von CP-Patienten kann durch Interventionsprogramme bis zu einem gewissen Punkt positiv beeinflusst werden. Für das bestmögliche Ergebnis ist jedoch ein frühzeitiger Beginn der Maßnahmen erforderlich, was eine frühestmögliche Detektion besonders gefährdeter Kinder erfordert [250].

1.4 Genetische Risikofaktoren für neurologische Erkrankungen bei Frühgeborenen

Obwohl das Wissen über die pathophysiologischen Mechanismen perinataler Hirnschädigungen beständig wächst, besteht weiterhin Unklarheit darüber, warum einige Frühgeborene trotz vergleichbarem Schwangerschaftsverlauf und einem ähnlichen Stadium der postnatalen Entwicklung eine höhere Anfälligkeit für Schädigungen und spätere neurologische Defizite aufweisen als andere. Es wird angenommen, dass die individuelle genetische Ausstattung der Frühgeborenen für die unterschiedliche Vulnerabilität und das endgültige funktionelle Ergebnis eine entscheidende Rolle spielen könnte [262]. Die genetisch bedingte Anfälligkeit für komplexe Erkrankungen wird maßgeblich durch so genannte Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNPs) bestimmt. SNPs sind Loci im menschlichen Genom, an denen sich die verschiedenen Allele in einer einzelnen Base unterscheiden, wobei beide Allele mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ in der Population vorkommen [98, 164, 205]. Wenn eine SNP-Variante des Gens bei Personen mit dem interessierenden Zustand (z.B. einer Hirnschädigung und/oder einem neurologischen Defizit) signifikant häufiger gefunden wird, deutet dies darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der Genvariante und dem Zustand besteht [98], wobei keine Aussage über eine Kausalität möglich ist [164].

Die Assoziation bestimmter genetischer Varianten mit perinatalen Hirnschädigungen und neurologischen Defiziten bei Frühgeborenen wurde bisher in einer Reihe von Kandidatengenstudien untersucht. In dieser Art von Studien werden Varianten von Genen analysiert,

bei denen aufgrund ihrer Funktion ein Zusammenhang mit dem interessierenden Merkmal bekannt ist oder vermutet wird. Kandidatengenstudien werden somit dadurch limitiert, dass auf das bereits existierende Wissen über die biologischen Hintergründe einer Erkrankung zurückgegriffen werden muss [29, 134]. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS), welche im Gegensatz hierzu hypothesenfrei das gesamte Genom nach häufigen genetischen Varianten in Form von SNPs untersuchen und somit auch Assoziationen in unerwarteten Bereichen finden können [29], liegen zu neonatalen Hirnschädigungen und dem neurologischem Outcome von Frühgeborenen bisher nicht vor.

In Kandidatengenstudien zu perinatalen Hirnschädigungen galt das Forschungsinteresse insbesondere Genen, deren Produkte an inflammatorischen, koagulatorischen oder vaskulären Signalwegen beteiligt sind.

Assoziationen mit dem Risiko für die Entwicklung einer GM-/IVH wurden unter anderem für Varianten in den Genen von *Interleukin(IL)-1 β* [19], *IL-6* [99], *Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α)* [19, 104], *TNF- β* [104], *Methylentetrafolatreduktase (MTHFR)* [3], *Kollagen COL41A* [35], der Wachstumsfaktoren *vascular endothelial growth factor (VEGF)* [206, 209] und *Erythropoietin (EPO)* [302] und der *endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS)* [206, 272] sowie für den *Faktor-XIII Val34Leu* Polymorphismus [88], die *Faktor-V-Leiden* Mutation [198, 227] und die *Prothrombin-Variante G20210A* [86, 102] gefunden. Zuletzt berichteten Dzierko et al. von einem erhöhten GM-/IVH-Risiko beim Vorliegen des ϵ 2- oder ϵ 4-Allels im *Apolipoprotein-E (APOE)*-Gen [69]. Zusätzlich wurden Zusammenhänge zwischen den Genotypen von *IL-10*, *IL-1 β* sowie *TNF α* und dem Risiko für die Entwicklung einer zystischen PVL berichtet [65, 80].

Ein Großteil der veröffentlichten Assoziationen konnte jedoch meist nicht in einer zweiten, unabhängigen Kohorte repliziert werden [3, 87, 101, 227]. Sie waren damit also eher zufällig und nicht wirklich relevant [85]. Für die fehlende Replizierbarkeit der Ergebnisse werden meist eine zu geringe Power durch eine ungenügende Anzahl eingeschlossener Patienten sowie Inhomogenitäten der Patientengruppen und der Erkrankungsdefinitionen verantwortlich gemacht [98].

Ähnliches gilt für Kandidatengenstudien bezüglich des Risikos für eine CP. In diesen wurden in der Regel CP-Patienten unabhängig von ihrem Gestationsalter untersucht. Die analysierten Gene decken sich zumeist mit denen der Untersuchungen des genetischen

Risikos für eine GM-/IVH oder spielen ebenfalls bei der Entzündungsreaktion, Blutgerinnung oder Gefäßregulation eine Rolle.

O'Callaghan et al. fassten im Jahr 2009 alle bis dahin publizierten SNPs, welche mit einer CP in Verbindung gebracht wurden, in einer Übersichtsarbeit zusammen. Sie nannten hier die Gene für *MTHFR*, *TNF- α* und *- β* , *eNOS* und das *Mannose-bindende-Lectin (MBL)* sowie die *Faktor-V-Leiden*-Mutation als aussichtsreichste Kandidatengene [185]. 2012 versuchte die Arbeitsgruppe, 35 der zuvor berichteten SNPs zu replizieren, fand aber für keines der untersuchten Kandidatengene signifikante Assoziationen mit dem Risiko für eine CP bzw. für einen bestimmten CP-Subtyp [184]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie aus Kalifornien [299]. O'Callaghan et al. schlussfolgerten, dass die in vorherigen Studien publizierten SNPs am ehesten falsch-positive Ergebnisse, resultierend aus multiplen Testungen in zu kleinen Kohorten, darstellten [184, 185]. Weitere Gene, deren Varianten seitdem mit einem potenziell erhöhten Risiko für eine CP in Verbindung gebracht wurden, sind das *APO-E*-Gen [152, 257] sowie - explizit bei Frühgeborenen - das Gen des Glutamatttransporters *EAAT2* [212] sowie die Gene für *Cyclooxygenase-1* und *-2 (COX-1* und *-2)* [125].

Bislang liegen nur wenige Veröffentlichungen über Assoziationen zwischen genetischen Varianten und dem kognitiven Outcome nach Frühgeburtlichkeit vor. Am häufigsten wurde hierbei von einem erhöhten Risiko für ein schlechteres kognitives Outcome beim Vorliegen bestimmter Varianten in den Genen für *IL-6* oder dessen Rezeptor berichtet [57, 99], wobei dieser Effekt teilweise geschlechtsspezifisch [273] war. Resch et al. berichteten, dass der von ihnen untersuchte Polymorphismus im *IL-6*-Gen (G(2174)C) zwar nicht mit der Entwicklung einer zystischen PVL, aber mit dem Risiko für eine spätere mentale Retardierung assoziiert war [219]. Weitere Gene, deren Varianten mit einer auffälligen kognitiven Entwicklung nach Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht wurden, sind *COX-2*-Gen [100], die Gene für *IL-1 β* und den *IL-4-Rezeptor* [56] sowie das *MBL-2*-Gen [14]. Große Replikationsstudien fehlen bisher.

Der Zusammenhang zwischen potenziellen genetischen Risikofaktoren und Schädigungen explizit der weißen Hirnsubstanz bei Frühgeborenen wurde bisher ebenfalls nur in wenigen Studien untersucht. Shim et al. berichteten von zwei genetischen Varianten im Bereich des Promotors des *SHP-2*-Gens (einer Protein-Tyrosin Phosphatase), welche in ihrer Studie mit einer verzögerten Myelinisierung und einem schlechteren motorischem Outcome im Alter

von zwei Jahren assoziiert waren [240]. Dutt et al. vermuteten, dass ein Polymorphismus im Gen der *Catechol-O-methyltransferase* (*COMT*) bei Frühgeborenen die Morphometrie des Corpus callosums, der wichtigsten Verbindung zwischen den beiden Großhirnhemisphären, beeinflussen könnte [68]. Krishnan et al. zeigten, dass genetische Varianten in Komponenten des Lipidstoffwechsels, speziell des *Peroxisom-Proliferator-aktivierende-Rezeptor* (*PPAR*)-Signalweges, bei den in ihrer Studie untersuchten sehr kleinen Frühgeborenen mit der Entwicklung und Struktur der weißen Hirnsubstanz sowie der zerebralen Konnektivität assoziiert waren, wobei der Effekt durch den Grad der Unreife der Frühgeborenen moduliert wurde. Sie vermuteten, dass die Produkte der beteiligten Gene an der Myelinisierung von Axonen beteiligt sind und genetische Varianten die Anfälligkeit für Myelinisierungsstörungen erhöhen könnten [138, 139]. In einer weiteren Studie brachten sie zusätzlich genetische Varianten des *DLG4*, eines Proteins der mikroglialen Entzündungsreaktion, als mögliche Kandidaten für eine individuelle Anfälligkeit für eine WMI bei Frühgeborenen ins Gespräch [137].

Boardman et al. untersuchten an einer Kohorte von 83 VPT-Frühgeborenen, ob genetische Varianten in ausgewählten Kandidatengen zu einem erhöhten Risiko für eine veränderte Mikrostruktur der weißen Substanz in der diffusionsgewichteten MRT führen. In ihrer Studie war das Vorliegen des Minorallels (A) im SNP rs174576 des *FADS2*- sowie des Minorallels (G) rs2518824 des *ARVCF*-Gens mit einem erhöhten Risiko für Schädigungen der weißen Hirnsubstanz bei den untersuchten Frühgeborenen assoziiert [37]. Das *FADS2*-Gen codiert für eine Fettsäure-Desaturase, die an der Produktion von langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren beteiligt ist. *FADS2*-Polymorphismen wurde zuvor ein moderierender Effekt bezüglich der positiven Assoziation von Stillen und späterem kognitivem Outcome zugeschrieben [50], der jedoch in folgenden Replikationsstudien nicht bestätigt werden konnte [103, 253]. Genetische Varianten im *ARVCF*-Gen, welches für ein gleichnamiges Protein der Catenin-Familie kodiert und bei der neuronalen Migration eine Rolle spielt, wurden mit dem Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie in Verbindung gebracht [168].

Eine vorzeitige Geburt bedeutet eine enorme Belastung für den noch unreifen Organismus des zu früh geborenen Kindes. Hieraus könnten deutlich größere Effektstärken bestimmter genetischer Prädispositionen resultieren. Zudem ist der Zeitraum mit dem höchsten Risiko für neonatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen gut umgrenzt: Der Großteil ereignet sich bis zum Ende der ersten Lebenswoche. Dementsprechend wäre eine frühzeitige Kenntnis

darüber, ob bei einem Kind aufgrund seiner genetischen Prädisposition ein intrinsisch erhöhtes Risiko für eine Hirnschädigung vorliegt, hilfreich, da dies bei der Identifikation besonders gefährdeter Kinder einen Beitrag leisten könnte. Da Schädigungen der periventriculären weißen Substanz für den Großteil der Frühgeborenenenzephalopathie verantwortlich sind und mit einem hohen Risiko für spätere neurologische Defizite einhergehen, scheinen weiterführende Untersuchungen in großen, gut definierten Patientenkohorten gerade in diesem Bereich sinnvoll.

2 Fragestellung

Trotz Fortschritten in der neonatologischen Versorgung geht Frühgeburtlichkeit nach wie vor mit einem deutlich erhöhten Risiko für perinatale Hirnschädigungen und spätere neurologische Defizite einher. Die Auswirkungen für die betroffenen Kinder, ihre Angehörigen sowie das Gesundheitssystem können beträchtlich sein. Es ist somit von großem Interesse, die Rate von perinatalen Hirnschädigungen weiter zu senken und das neurologische Outcome dieser Kinder langfristig zu verbessern.

Idealerweise werden Schäden im Sinne einer Primärprävention verhindert, noch bevor sie eingetreten sind. Hierfür ist es notwendig, verlässliche Vorhersagemodelle zu definieren, die eine frühzeitige Identifizierung besonders gefährdeter Frühgeborener ermöglichen, welche im Anschluss intensivierten neuroprotektiven und/oder -restorativen Maßnahmen zugeführt werden können. Neben klinischen Parametern sind in diesem Zusammenhang in jüngster Zeit zunehmend auch potenzielle genetische Risikofaktoren ins Zentrum des Interesses gerückt. Um die Effekte aktueller neonatologischer Therapiestandards widerzuspiegeln, sollten berichtete Ergebnisse jedoch fortwährend in modernen, großen und gut definierten Kohorten überprüft werden.

Vor diesem Hintergrund wurden für die vorliegende Arbeit folgende Ziele und Fragestellungen formuliert:

- Bestimmung der Inzidenzen von Schädigungen der weißen Hirnsubstanz und neurologischen Folgeschäden im Kollektiv des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes (German Neonatal Network (GNN))
- genauere Analyse des Zusammenhangs zwischen einer diagnostizierten WMI und dem neurologischen Outcome
- Untersuchung des Einflusses wichtiger perinataler Parameter auf das Risiko für die Entwicklung einer WMI und das Risiko für neurologische Folgeschäden im Alter von fünf Jahren
- Überprüfung des Einflusses der von Boardman et al. berichteten genetischen Varianten rs174576 und rs2518824 auf das Risiko für die Entwicklung einer WMI und das Risiko für neurologische Folgeschäden

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der Studie des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes erhoben. Hierbei handelt es sich um eine seit Januar 2009 laufende, multizentrische prospektive Kohortenstudie mit Studienzentrale in Lübeck, an der bundesweit inzwischen über 60 Kinderkliniken als Studienzentren teilnehmen (Liste der teilnehmenden Kliniken: s. **8.1**). Ziel der GNN-Studie ist es, die Effekte genetischer und klinischer Risikofaktoren, die Einflüsse zentrumsspezifischer Behandlungsstrategien und die Auswirkung randomisierter Studien auf die langfristige Entwicklung von VLBW-Frühgeborenen zu untersuchen.

Daten zu den in die Studie eingeschlossenen Kindern werden zu verschiedenen Zeitpunkten mithilfe von Fragebögen und Nachuntersuchungen gesammelt. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Eltern (s. **8.2**) machen die jeweils behandelnden Neonatologen in standardisierten Erhebungsbögen (s. **8.3**) Angaben über präklinische Daten sowie den ante- und postnatalen klinischen Verlauf. Hier werden neben maternalen und geburtsspezifischen Parametern insbesondere die im Verlauf aufgetretenen Komplikationen und durchgeführten therapeutischen Interventionen dokumentiert. Die korrekte Bearbeitung der Dokumentationsbögen wird mittels einer Schulung der verantwortlichen Ärzte durch Mitarbeiter der Studienzentrale sichergestellt.

Des Weiteren werden von jedem in die Studie eingeschlossenen Kind und seiner Mutter postnatal Material für DNA-Proben gewonnen: jeweils zwei Mundschleimhautabstriche von Mutter und Kind sowie ein kurzer Abschnitt der Nabelschnur, welcher postnatal bei -20°C eingefroren wird. Die Mundschleimhautabstriche werden zusammen mit den Fragebögen über den stationären Aufenthalt und der unterschriebenen Einverständniserklärung der Eltern an die Studienzentrale geschickt. Die eingefrorenen Nabelschnurabschnitte werden in den Studienzentren zunächst gesammelt und nach Absprache mit der Studienzentrale gebündelt auf Trockeneis versendet.

Im Alter von 18 bis 24 Monaten erfolgt eine erste entwicklungsneurologische Nachuntersuchung durch Mitarbeiter der Studienzentren. Im Alter von ca. fünf Jahren werden Entwicklung und Gesundheitszustand der eingeschlossenen ehemaligen VLBW-Frühgeborenen

durch Personal der Lübecker Studienzentrale wohnortnah (in der Regel in Räumen des jeweiligen Studienzentrums) mithilfe einer umfangreichen Testbatterie nochmals ausführlich untersucht. Die 5-Jahres-Nachuntersuchungen begannen im Sommer 2014. Das initiale Nachuntersuchungsteam bestand aus einer neonatologisch ausgebildeten Kinderärztin (Dr. med. Friederike Pagel), zwei Kinderkrankenschwestern (Birgit Schröder, Petra Sperner) und einer medizinischen Doktorandin (Ann-Kristin Mauritz).

Die in den Studienzentren erhobenen Daten werden in (halb-)jährlichen Abständen durch Mitarbeiter der Studienzentrale auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft. Außerdem werden im Rahmen dieses Monitorings ausgewählte Daten von den VLBW-Frühgeborenen, die die Einschlusskriterien zwar erfüllen, aber nicht in die Studie aufgenommen wurden, ebenfalls pseudonymisiert erhoben. Diese Angaben können in spätere Analysen miteinbezogen werden und gewährleisten eine bestmögliche Vergleichbarkeit der einzelnen Zentren untereinander. Die klinischen Daten werden in einer pseudonymisierten Datenbank hinterlegt und sind lediglich durch eine Identifikationsnummer (laufende Zahlenkombination) mit den Personendaten in einer zweiten, getrennten Datenbank verknüpft. Somit kann aus den klinischen Daten kein Rückschluss auf die Identität, den Geburtsort oder das Geburtsdatum des Kindes gezogen werden. Die Eingabe der Daten in die Datenbank erfolgt computergestützt doppelt kontrolliert.

Für die GNN-Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Datum: 27.06.2008, Aktenzeichen: 08-022) sowie aller teilnehmenden Studienzentren vor.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Studienkollektiv wurden neben einem Geburtsgewicht < 1500 g und einem Gestationsalter von maximal 36+6 SSW ein Geburtsdatum ab dem 01.01.2009 und eine Entlassung vor dem 31.12.2015 definiert. Außerdem sollte mindestens eine CUS und/oder cMRT durchgeführt, deren Befund im Dokumentationsbogen über die ante- und postnatale Behandlung (s. **8.3**) vermerkt und in der GNN-Datenbank hinterlegt worden sein. Ausschlusskriterien waren neben einer fehlenden Zustimmung der Eltern das Vorliegen letaler Fehlbildungen sowie die Verlegung aus einer anderen spezialisierten Kinderklinik nach dem ersten Lebenstag.

3.3 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III

Zur Beurteilung des kognitiven Entwicklungsstands eines Kindes wurde im Rahmen der 5-Jahres-Nachuntersuchung eine Intelligenztestung mit der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III (WPPSI-III, Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein umfassendes Intelligenztestverfahren zur Erfassung allgemeiner und spezifischer kognitiver Fähigkeiten für den Altersbereich von 3;0 bis 7;2 Jahren. Die deutsche Version der WPPSI-III basiert auf dem 2002 veröffentlichten gleichnamigen amerikanischen Testverfahren und wurde Anfang 2009 an einer Gruppe von 710 deutschen Kindern neunormiert. Die psychometrischen Gütekriterien wurden nahezu durchgehend als gut bis sehr gut bewertet [199, 218].

Die WPPSI-III ist eine Testbatterie bestehend aus 14 Untertests (UT), welche sich in drei Gruppen aufteilen lassen: Kernuntertests (KT), optionale UT und zusätzliche UT. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden nur auf den für die vorliegende Arbeit relevanten Altersbereich 4;0 - 7;2 Jahre eingegangen.

Mithilfe der UT können neben einem *Gesamt-IQ (G-IQ)* als allgemeines Maß für den kognitiven Entwicklungsstand vier weitere übergeordnete Werte für die Bereiche *Verbalteil (VT)*, Aussage über die sprachliche Begriffsbildung, sprachliches Schlussfolgern und Verständnis, erworbenes Wissen und Fähigkeit zur Lenkung der Aufmerksamkeit auf verbale Stimuli), *Handlungsteil (HT)*, Aussage über fluides Denken (logisches Denken, Problemlösen, Abstraktion), räumliche Verarbeitung, die Aufmerksamkeit für Details und visuell-motorische Integration), *Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG)*, Aussage über die Geschwindigkeit kognitiver Prozesse und damit auch über die Ressourcen von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit) und *allgemeine Sprachskala* ermittelt werden.¹ **Abbildung 1** gibt einen Überblick über den Testaufbau und die Untertests. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Untertests mit Beispielaufgaben findet sich im Anhang unter **8.4** und **8.5**.

Die WPPSI-III wird als Einzeltestuntersuchung in einem ruhigen, reizarmen und kindgerecht gestalteten Raum durchgeführt. Eine zusätzliche erwachsene Begleitperson wohnt der Testung nur in Ausnahmefällen bei. Die Testung erfolgt möglichst in einem Durchgang und vormittags. Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse einer Testung zu gewährleisten, ist die

¹ Die allgemeine Sprachskala kann nur für den Altersbereich 4;0 - 7;2 Jahre bestimmt werden und wird anhand der zusätzlichen UT berechnet. Auf beides wird hier nicht weiter eingegangen und für weitere Informationen auf das Manual verwiesen.

Durchführung der WPPSI-III so weit wie möglich standardisiert. Jede Abweichung vom standardisierten Ablauf wird notiert und fließt in die Interpretation der Testergebnisse ein.

Nach einer kindgerechten Erklärung über die anstehende Untersuchung erfolgt die Durchführung der KT in der vom Testmanual vorgegebenen Reihenfolge (s. **Abbildung 1**), wobei sich jeweils ein UT des HT und des VT abwechseln. Im Anschluss werden, wenn notwendig und/oder gewünscht, optionale UT durchgeführt. Ein optionaler UT kann einen KT ersetzen, wenn z.B. das Kind die Aufgabenstellung des Letzteren auch nach mehrmaliger Instruktion nicht versteht oder wenn es aufgrund einer motorischen Beeinträchtigung einen KT nicht durchführen kann.² Wenn die Berechnung des Gesamt-IQ erfolgen soll, darf maximal je ein KT des VT, des HT sowie der VG ersetzt werden.

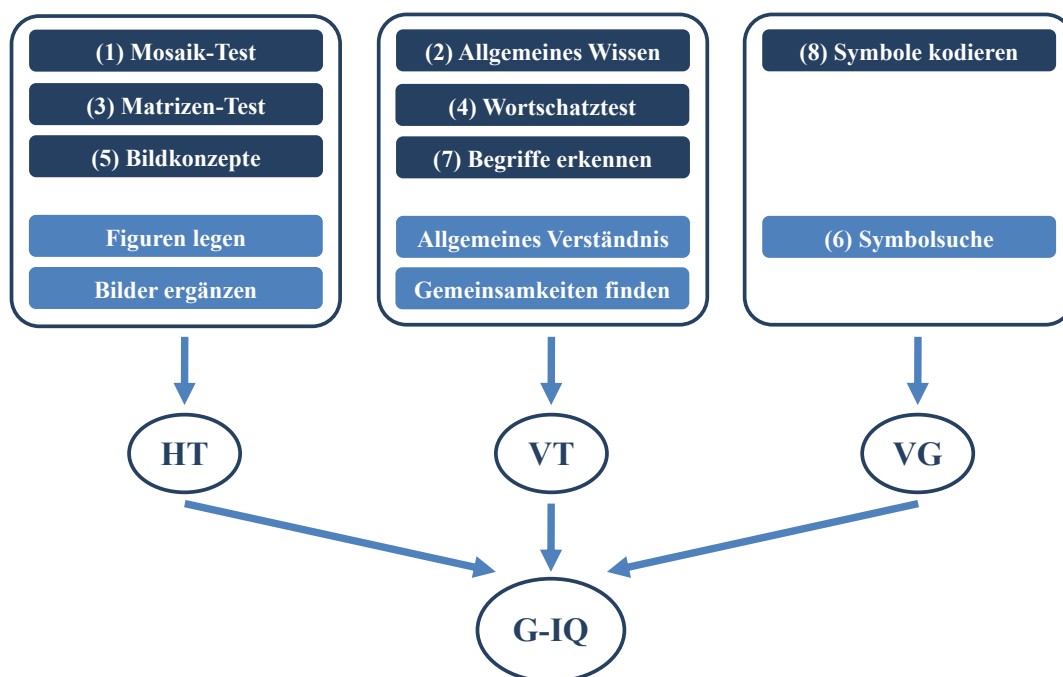


Abbildung 1. Struktur der WPPSI-III für den Altersbereich 4;0 – 7;2 Jahre.

Dunkel unterlegt: Kernuntertest (KT). **Hell** unterlegt: optionaler Untertest (UT). **VT**: Verbalteil. **HT**: Handlungsteil. **VG**: Verarbeitungsgeschwindigkeit. **G-IQ**: Gesamt-IQ. Die Zahlen in Klammern geben die durch das Manual vorgegebene Reihenfolge der Untertests an. Weitere Erläuterungen s. Text sowie 8.4 und 8.5. Modifiziert nach [199].

² Eine Ausnahme stellt der optionale UT „Symbolsuche“ dar, welcher stets vor dem UT „Begriffe erkennen“ durchgeführt werden sollte, auch wenn er den KT „Symbole kodieren“ nicht ersetzt.

Die Auswertung erfolgt mithilfe der zum WPPSI-III zugehörigen Auswertungssoftware (WPPSI-III Auswertungsprogramm, Version 1.0.2, Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt/Main). Die ermittelten Werte werden folgendermaßen interpretiert: $IQ \geq 130$ Punkte = weit überdurchschnittlich (2,2%), $IQ 115-129$ Punkte = überdurchschnittlich (13,6%), $IQ 114 - 85$ Punkte = durchschnittlich (68,2%), $IQ 70-84$ Punkte = unterdurchschnittlich (13,6%), $IQ \leq 69$ Punkte = weit unterdurchschnittlich (2,2% der Normalverteilung)

Um Verzerrungen durch Lerneffekte zu vermeiden, entfiel die Testung bei Kindern, die bereits in dem der Nachuntersuchung vorausgegangenem Jahr mit der WPPSI-III untersucht wurden, ebenso bei Kindern, die eine Testung verweigerten. Für die Auswertung wurde das chronologische, nicht das korrigierte Alter des getesteten Kindes verwendet. Bei Kindern, die aufgrund einer schweren Behinderung nicht getestet werden konnten, wurde ein $IQ < 85$ angenommen und in der Datenbank vermerkt.

Die Mitarbeiter des initialen GNN-Nachuntersuchungsteams wurden am 11.03.2014 in einer von Pearson Assessment angebotenen Schulung in die theoretischen Grundlagen, Durchführung und Auswertung der WPPSI-III eingewiesen.

3.4 Gross Motor Function Classification System

Im Falle des Vorliegens einer CP wird im Rahmen der 5-Jahres-Nachuntersuchung routinemäßig das zugehörige Gross Motor Function Classification System (GMFCS) Level des Kindes bestimmt und dokumentiert. Das GMFCS wurde 1997 von Palisano et al. zur einfachen und objektiven Beurteilung des Schweregrades einer CP im Kindesalter entwickelt [191]. Es basiert auf der Beurteilung selbstinitiiertter Bewegungen unter besonderer Beachtung der Sitzfähigkeit und Rumpfkontrolle, des Transfers und der Mobilität. Validität, Objektivität und Reliabilität des GMFCS wurden sowohl durch die Erstautoren als auch durch diverse folgende Studien untersucht und bestätigt [39, 94, 191, 192, 234, 296].

Beim GMFCS handelt es sich um eine fünfstufige Ordinalskala, bei der ein Kind jeweils einem seinen grobmotorischen Fähigkeiten und Einschränkungen entsprechenden Level zugeteilt wird. Die Abstände zwischen den einzelnen Levels sind nicht konstant und die Kinder und Jugendlichen mit CP sind nicht gleichmäßig auf die fünf Level verteilt. Level I entspricht der leichtesten, Level V der stärksten Beeinträchtigung.

Zunächst wird die grobmotorische Funktionsfähigkeit des Kindes beobachtet und aus Berichten der Eltern erschlossen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Fähigkeiten und Einschränkungen im alltäglichen Umfeld (d.h. in der Häuslichkeit, im Kindergarten oder in der Schule und in der Gemeinschaft) und nicht auf der bestmöglichen Leistung, zu der das Kind eventuell in der Lage wäre. Eine Einschätzung über zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten spielt bei der Beurteilung ebenfalls keine Rolle. Im Anschluss wird die beobachtete und berichtete grobmotorische Funktion mit den im GMFCS aufgeführten Beschreibungen und Unterscheidungsmerkmalen der einzelnen Level verglichen und dann entschieden, welches Level am besten den momentanen, alltäglichen Fähigkeiten und Grenzen des Kindes entspricht.

Die Unterschiede zwischen den Leveln wurden von Palisano et al. so gewählt, dass ihnen eine klinische Bedeutung zukommt. Zur Unterscheidung der einzelnen Level sind deswegen vor allem die vorliegenden funktionellen Einschränkungen, insbesondere die Schlüsselkompetenz Gehfähigkeit ja/nein und die damit verbundene Notwendigkeit des Einsatzes von Mobilitätshilfen (Gehwagen, Gehstützen oder Rollstuhl) entscheidend. Die Bewegungsqualität spielt bei der Einteilung nur eine untergeordnete Rolle. Da sich der Bewegungsumfang bei Kindern aufgrund der noch nicht abgeschlossenen motorischen Entwicklung je nach Lebensalter unterscheidet, enthält das GMFCS Beschreibungen der einzelnen Level für unterschiedliche Altersabschnitte. Im Jahre 2007 wurde es nochmals von Palisano et al. überarbeitet und ist seitdem für die Altersabschnitte bis 2 Jahre, 2 - 4 Jahre, 4 - 6 Jahre, 6 - 12 Jahre und auch 12 - 18 Jahre verfügbar [193].

Tabelle 2 gibt eine grobe Übersicht über die einzelnen GMFCS Level. Eine detaillierte Beschreibung der Level und wichtiger Unterscheidungsmerkmale für den Altersbereich von vier bis sechs Jahren findet sich im Anhang unter **8.6**.

Tabelle 2. Übersicht über die Level des GMFCS

GMFCS Level	Beschreibung
I	Das Kind geht ohne Einschränkungen.
II	Das Kind geht mit Einschränkungen, aber ohne Gehhilfe.
III	Das Kind geht mit Benutzung einer Gehhilfe.
IV	Die selbstständige Fortbewegung ist eingeschränkt, unter Benutzung eines E-Rollstuhls aber möglich.
V	Das Kind wird in einem Rollstuhl gefahren.

Die aktuelle Version des GMFCS ist kostenfrei im Internet erhältlich.

Englische Version: https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/058/original/GMFCS-ER_English.pdf

Deutsche Version: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/mashup/blaetterkatalog_ispz_gmfcs/blaetterkatalog/pdf/complete.pdf

(Links zuletzt überprüft am 18.12.2021)

3.5 Definitionen

Die für die Analysen relevanten klinischen Endpunkte wurden folgendermaßen definiert:

PVL: Das Vorliegen einer PVL wurde angenommen, wenn auf dem standardisierten Erhebungsbogen (s. 8.3) eine PVL vermerkt und in der GNN-Datenbank dokumentiert wurde.

PVHI: Das Vorliegen einer PVHI wurde angenommen, wenn auf dem standardisierten Erhebungsbogen (s. 8.3) eine GM-/IVH Grad IV vermerkt und in der GNN-Datenbank dokumentiert wurde.

WMI: Vorliegen einer PVL und/oder PVHI nach oben genannten Definitionen.

Intelligenzminderung: Das Vorliegen einer Intelligenzminderung wurde angenommen, wenn im Rahmen der 5-Jahres-Nachuntersuchungen ein IQ < 85 Punkte ermittelt und in der GNN-Datenbank dokumentiert wurde.

CP: Das Vorliegen einer CP im Alter von 5 Jahren wurde angenommen, wenn im Rahmen der 5-Jahres-Nachuntersuchungen ein GMFCS Level \geq I ermittelt und in der GNN-Datenbank dokumentiert wurde.

Neurologische Folgeschäden: Vorliegen einer Intelligenzminderung und/oder CP nach den oben genannten Definitionen.

3.6 DNA-Isolierung

Für die genetischen Analysen wurde aufgrund der besseren Probenqualität nur aus Nabelschnurabschnitten gewonnene DNA verwendet. Die DNA-Isolierung aus dem Nabelschnurgewebe erfolgte nach einem modifizierten Protokoll des Gentra Puregene Tissue Kits vom Hersteller Qiagen® (Hilden, Deutschland, s. 8.7)

Hierbei werden die Zellen zunächst mit einem anionischen Detergens in Gegenwart eines DNA-Stabilisators lysiert. Eine Proteinase bewirkt die Freisetzung der DNA aus dem Zellkern. RNA wird im Anschluss durch Zugabe einer RNase abgebaut. Andere Verunreinigungen wie Proteine werden danach durch eine Salzfällung entfernt. Die genomische DNA wird

im Anschluss durch Präzipitation mit Isopropanol gewonnen, mit 70%igem Ethanol gewaschen und schließlich in einer Hydratationslösung gelöst.

3.7 Genotypisierung

Die DNA-Proben wurden im Cologne Center for Genomics der Universität zu Köln (Leitung: Prof. Nürnberg) genotypisiert. Verwendet wurde der AXIOM-CEU-Chip der Firma Affymetrix (Santa Clara, Kalifornien, USA). Für die Genotypisierung wurde ausschließlich DNA von Kindern deutscher Herkunft und von nur einem zufällig ausgewählten Kind aus jeder Mehrlingsgruppe verwendet, um zufällige Assoziationen durch die Herkunft bzw. Pseudoassoziationen aufgrund einer direkten Verwandtschaft zu vermeiden.

3.8 Auswertung und Statistik

Die statistische Auswertung und grafische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit den Programmen SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.), Excel (Version 16.40, Microsoft, Seattle, USA) und PowerPoint (Version 16.40, Microsoft, Seattle, USA).

Die Unterschiede zwischen den Subgruppen der Kinder mit oder ohne WMI sowie den Subgruppen der verschiedenen Genotypen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests im Falle von kategorialen und des Student-T-Tests im Falle von stetigen unabhängigen Variablen untersucht. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Angabe der Populationscharakteristika erfolgt als Mittelwert mit Standardabweichung für stetige und als Häufigkeit (absolut und in Prozent [%]) für kategoriale Variablen. Als Signifikanzniveau wurde für alle deskriptiven Vergleiche ein α von $< 0,05$ festgelegt.

Außerdem wurde eine multiple logistische Regression durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Auftreten neurologischer Folgeschäden im Alter von fünf Jahren zu ermitteln. Mithilfe einer multiplen logistischen Regression ist es möglich, den gemeinsamen Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine binäre Zielvariable (hier: neurologische Folgeschäden im Alter von fünf Jahren) zu untersuchen. Zudem wird dabei der interessierende Effekt einer Variablen bezüglich der anderen in das Modell aufgenommenen Variablen adjustiert, d.h. der Einfluss der anderen Variablen kann aus dem interessierenden Effekt herausgerechnet werden. Dadurch kann der direkte Einfluss der jeweils

interessierenden unabhängigen Variablen auf die Zielvariable untersucht werden [177]. Aus den adjustierten Regressionskoeffizienten lassen sich adjustierte Odds Ratios für die Stärke des Zusammenhangs berechnen [31].

Zunächst erfolgte eine univariate Analyse von ausgewählten Parametern, die sowohl im GNN als auch in anderen Studien als potenzielle Einflussfaktoren für das neurologischen Outcome identifiziert wurden. Parameter, die in der univariaten Analyse Unterschiede mit $p < 0,1$ ergaben, wurden im nächsten Schritt in einem multiplen logistischen Regressionsmodell genauer untersucht, um zu bestimmen, welche von ihnen unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CP und/oder Intelligenzminderung darstellten. Hierbei wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression wurden als Odds Ratios (OR) mit ihren zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Das OR gibt dabei den Faktor an, um den sich das Risiko für das Vorliegen neurologischer Folgeschäden im Alter von fünf Jahren im Falle des Vorliegens eines Risikofaktors, im Vergleich zum Nichtvorhandensein desselben, verändert [177]. Alle Werte, mit Ausnahme der p-Werte, wurden für eine bessere Übersichtlichkeit auf maximal eine Nachkommastelle gerundet.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Insgesamt erfüllten im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2015 17832 VLBW-Frühgeborene die unter 3.2 beschriebenen Einschlusskriterien (= *Gesamtkollektiv*). Von diesen wurden 12855 Kinder (73,1%) in die GNN-Studie eingeschlossen (= *Studienkollektiv*). Da für die genetischen Analysen ausschließlich aus Nabelschnur gewonnene DNA von deutschen Kindern und von nur einem zufällig ausgewählten Kind aus jeder Mehrlingsgruppe verwendet wurde, reduzierte sich die Anzahl der für die Genotypisierung der interessierenden SNPs zur Verfügung stehenden Kinder auf 2986. Daten über das neurologische Outcome, welche im Rahmen der im September 2014 gestarteten Nachuntersuchungen der mittlerweile fünfjährigen Probanden erhoben wurden, waren bis zum Zeitpunkt der Auswertung für die vorliegende Arbeit für 801 der ehemaligen Frühgeborenen verfügbar. Für 404 Kinder dieser nachuntersuchten Kinder lagen sowohl Informationen über das neurologische Outcome im Alter von fünf Jahren als auch über den Genotyp in den untersuchten SNPs vor.

Die einzelnen Subgruppen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Studienpopulation werden durch das Flussdiagramm in **Abbildung 2** nochmals verdeutlicht.

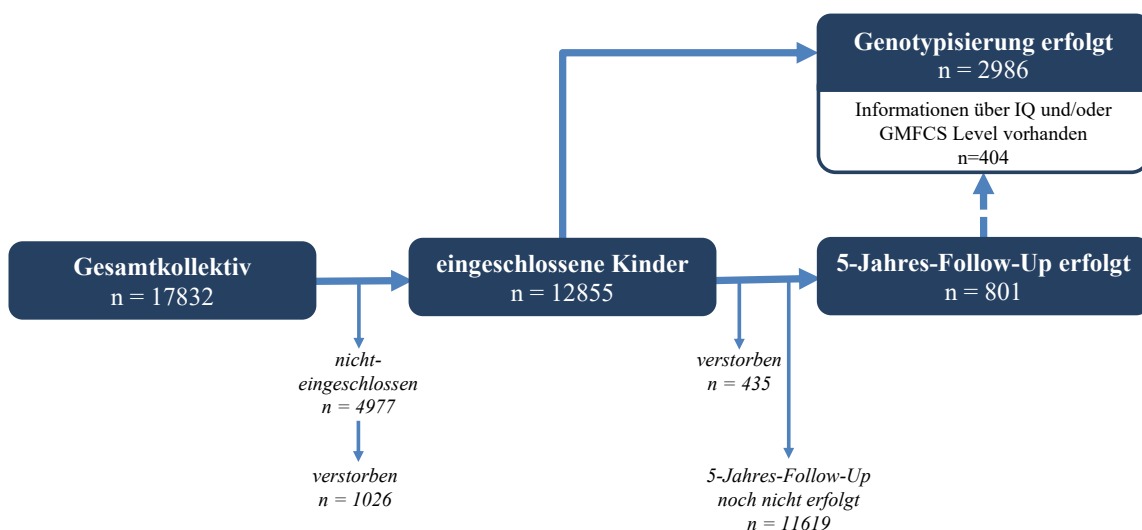


Abbildung 2. Überblick über die Subgruppen der untersuchten Studienkohorte

4.2 Schädigungen der weißen Hirnsubstanz

Im folgenden Abschnitt werden die Häufigkeiten von Schädigungen der weißen Hirnsubstanz im Gesamt- und Studienkollektiv sowie die Ergebnisse der Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen einer WMI und anderen ausgewählten ante- und perinatalen Faktoren dargestellt. Um dabei die Effekte der verschiedenen Formen einer WMI genauer analysieren zu können, werden hierbei Kinder mit isolierter PVHI (= *nur PVHI*), Kinder mit isolierter PVL (= *nur PVL*) sowie Kinder mit *kombinierter* PVHI und PVL (= *PVL + PVHI*) und Kinder mit PVHI *und/oder* PVL (= *WMI gesamt*) unterschieden.

4.2.1 Häufigkeit einer WMI und stationäre Mortalität

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der verschiedenen Formen einer WMI im Gesamtkollektiv sowie die Mortalität der eingeschlossenen und nicht-eingeschlossenen Kinder.

Insgesamt war bei 980 der 17832 Frühgeborenen, die die Einschlusskriterien erfüllten, eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz dokumentiert, was einer Inzidenz von 5,5% im Gesamtkollektiv entspricht. Am häufigsten lag eine alleinige PVHI (2,5%) vor, dicht gefolgt von einer alleinigen PVL (2,3%). Ein gemeinsames Auftreten beider Entitäten war mit 0,7% sehr selten. Die Subgruppe der Kinder, die die Einschlusskriterien zwar erfüllten, aber nicht in die GNN-Studie aufgenommen wurden, wiesen mit 6,6% eine insgesamt eine höhere WMI-Gesamtrate auf, was insbesondere aus einer erhöhten PVHI-Inzidenz bei diesen Kindern resultierte.

Die Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 8,2%. Sie erhöhte sich auf etwa das Vierfache, wenn eine Schädigung der weißen Substanz nachweisbar war. Bei den nicht-eingeschlossenen Kindern war die Mortalität insgesamt deutlich höher und erreichte beim Vorliegen einer WMI einen Wert von fast 60%.

Bei gesonderter Betrachtung der Gruppe der eingeschlossenen Kinder zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten für die verschiedenen Formen einer WMI bei den Kindern, die im Alter von fünf Jahren bereits nachuntersucht wurden und denen, die noch nicht nachuntersucht worden waren. Die bereits nachuntersuchten Kinder wiesen etwas seltener eine alleinige PVL auf, ein gemeinsames Auftreten von PVL und PVHI war dafür etwas häufiger dokumentiert. Die Gesamtinzidenz einer WMI unterschied sich mit 5,1% bzw. 4,9% nur

unwesentlich, so dass für die weiteren Analysen die bereits nachuntersuchten Kinder als repräsentative Stichprobe für alle in die Studie eingeschlossenen Kinder gesehen werden konnten.

Tabelle 3. Inzidenzen der verschiedenen WMI-Formen und stationäre Mortalität im Gesamtkollektiv

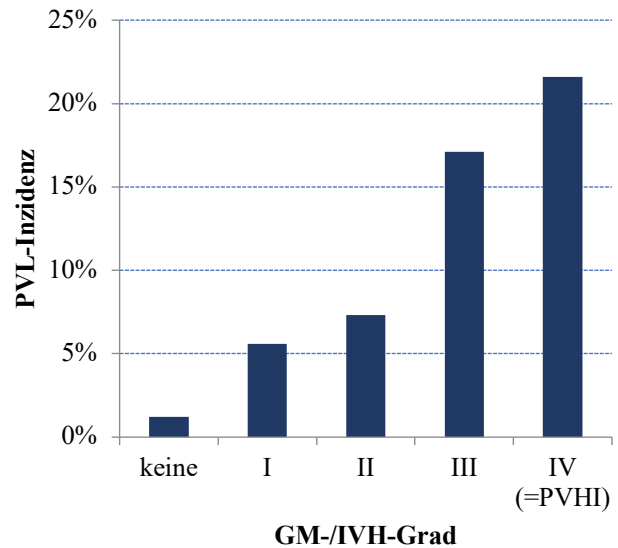
	gesamt	nicht eingeschlossene Kinder	eingeschlossene Kinder	
	(n=17832)	(n=4977)	ohne 5-J-FU (n=12054)	mit 5-J-FU (n=801)
nur PVL [%, n/n]	2,3 (407/17832)	2,6 (128/4977)	2,2 (268/12054)	1,4 (11/801)
nur PVHI [%, n/n]	2,5 (449/17832)	3,4 (167/4977)	2,2 (264/12054)	2,2 (18/801)
PVHI + PVL [%, n/n]	0,7 (124/17832)	0,6 (32/4977)	0,7 (82/12054)	1,2 (10/801)
WMI gesamt [%, n/n]	5,5 (980/17832)	6,6 (327/4977)	5,1 (614/12054)	4,9 (39/801)
stationäre Mortalität mit WMI [%, n/n]	33,1 (324/980)	59,9 (196/327)	20,8 (128/614)	–
stationäre Mortalität ohne WMI [%, n/n]	6,70 (1137/16852)	17,8 (830/4650)	2,7 (307/11440)	–
stationäre Mortalität gesamt [%, n/n]	8,20 (1461/17832)	20,6 (1026/4977)	3,6 (435/12054)	–

5-J-FU: 5-Jahres-Nachuntersuchung

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PVL stieg bei der gleichzeitigen Diagnose einer GM-/IVH (inkl. PVHI) und zeigte zudem einen Zusammenhang mit dem vorliegenden GM-/IVH-Schweregrad. Sobald eine GM-/IVH (jedweden Grades) vorlag, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PVL um etwa den Faktor 10 von 1,2% auf 11,2%. Hatte sich bei einem Kind eine PVHI (= GM-/IVH Grad IV) manifestiert, dann bestand sogar ein um das Zwanzigfache erhöhtes Risiko, dass im Verlauf zusätzlich eine PVL nachweisbar war, verglichen mit einem Kind, das keinerlei Zeichen einer GM-/IVH aufwies. Dieser Zusammenhang zwischen PVL und GM-/IVH sowie GM-/IVH-Schweregrad wird in **Tabelle 4** mit der dazugehörigen **Abbildung 3** nochmals veranschaulicht.

Tabelle 4. PVL-Inzidenz in Abhängigkeit vom GM-/IVH-Schweregrad

		PVL-Inzidenz [% , n/n]
keine GM-/IVH		1,2 (181/14532)
GM-/IVH		
Grad	I	5,6 (66/1184)
	II	7,3 (54/743)
	III	17,1 (106/619)
	IV (=PVHI)	21,6 (124/573)
Gesamt		3,0 (531/17832)

**Abbildung 3.** Graphische Darstellung der zunehmenden PVL-Inzidenz bei steigendem GM-/IVH-Schweregrad

4.2.2 Klinische Daten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer WMI

Die folgende **Tabelle 5** informiert über wichtige epidemiologische Parameter der Frühgeborenen des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von ihrem WMI-Status.

Kinder mit nachgewiesener WMI wurden insgesamt signifikant früher geboren, wobei Kinder mit der Diagnose einer isolierten PVHI mit $25,7 \pm 1,9$ SSW das niedrigste durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt aufwiesen. Eine vergleichbare Tendenz war bezüglich des Geburtsgewichts zu erkennen: Hier waren ebenfalls die Kinder, die alleinig eine PVHI entwickelten, mit durchschnittlich 793 ± 251 g bei Geburt am leichtesten.

Im Gesamtkollektiv war eine Knabenwendigkeit erkennbar, welche bei den Frühgeborenen mit einer nachgewiesenen Schädigung der weißen Substanz signifikant stärker ausgeprägt war. In der Gruppe der Kinder mit isolierter PVHI betrug der Anteil männlicher Neugeborener fast 60%. Auch waren Frühgeborene mit einer WMI insgesamt häufiger Mehrlinge, wobei der Mehrlingsanteil in der Gruppe mit einer isolierten PVHI besonders hoch war.

Tabelle 5. Übersicht über wichtige epidemiologische Parameter des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom WMI-Status

	keine WMI	WMI			gesamt
		nur PVL	nur PVHI	PVL + PVHI	
GA [wks]	28,9±2,8	27,3±2,7	25,7±1,9	26,5±2,0	28,8±2,9
GGW [g]	1075±310	938±317	793±251	886±263	1063±312
Knaben [%, n/n]	51,2 (8627/16852)	55,0 (224/407)	59,9 (269/449)	55,6 (69/124)	51,5 (9189/17832)
Mehrlinge [%, n/n]	33,1 (5571/16852)	31,0 (126/407)	40,5 (182/449)	34,7 (43/124)	33,2 (5922/17832)
stationäre Mortalität [%, n/n]	6,7 (1137/16852)	19,2 (78/407)	47,9 (215/449)	25,0 (31/124)	8,2 (1461/17832)

Betrachtete man die stationäre Mortalität in Abhängigkeit von der vorliegenden Entität der WMI, so fiel auf, dass Frühgeborene mit einer isolierten PVHI mit fast 50% die höchste Sterblichkeit aufwiesen. Die Mortalität der Kinder mit einer isolierten PVL bzw. dem gleichzeitigen Vorliegen von PVL und PVHI lag zwar deutlich niedriger, war aber immer noch zwei- bis dreimal höher als die Mortalität bei Kindern ohne Nachweis einer WMI bzw. die des Gesamtkollektivs.

Wichtige perinatale klinische Parameter der eingeschlossenen Frühgeborenen und ihrer Mütter in Abhängigkeit vom Vorliegen einer WMI, mit einer Fokussierung auf Parameter des ersten Lebenstages, sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Eingeschlossene Frühgeborene mit einer Schädigung der weißen Substanz hatten im Vergleich zu denen ohne vergleichbare Schädigungen neben einer höheren Mortalität signifikant häufiger einen 5-Minuten-APGAR-Wert unter sieben Punkten und einen Nabelarterien-pH kleiner als 7,1. Obwohl sowohl das durchschnittliche Gestationsalter als auch das durchschnittliche Geburtsgewicht bei den Kindern mit einer WMI insgesamt signifikant niedriger war, war der Anteil der SGA-Kinder in der Gruppe der Kinder ohne WMI größer.

Tabelle 6. Übersicht über wichtige perinatale Daten des Studienkollektivs in Abhängigkeit vom WMI-Status

	keine WMI	WMI			gesamt
	(n=12202)	nur PVL (n=279)	nur PVHI (n=282)	PVL + PVHI (n=92)	(n=12855)
stationäre Mortalität [%, n/n]	2,5 (307/12202)	11,5 (32/279)	30,9 (87/282)	9,8 (9/92)	3,4 (435/12855)
SGA [%, n/n]	18,7 (2279/12202)	16,1 (45/279)	12,1 (34/282)	4,3 (4/92)	18,4 (2362/12855)
Entbindungsmodus [%, n/n]					
<i>spontan</i>	8,8 (1063/12148)	12,2 (34/279)	16,0 (45/282)	13,2 (12/91)	9,0 (1154/12800)
<i>Sectio</i>	81,5 (9896/12148)	71,3 (199/279)	62,4 (176/282)	64,8 (59/91)	80,7 (10330/12800)
<i>Notsectio</i>	9,8 (1189/12148)	16,5 (46/279)	21,6 (61/282)	22,0 (20/91)	10,3 (1316/12800)
Nabelarterien-pH ≤ 7,1 [%, n/n]	2,7 (311/11521)	6,0 (16/265)	6,8 (17/250)	5,7 (5/87)	2,9 (349/12123)
5' APGAR < 7 [%, n/n]	15,7 (1856/11832)	30,3 (81/267)	41,3 (111/269)	40,9 (36/88)	16,7 (2084/12456)
VBS [%, n/n]	29,5 (3540/11999)	30,5 (84/275)	25,4 (70/276)	31,5 (28/89)	29,4 (3722/12639)
ACS [%, n/n]	90,7 (11030/12163)	86,0 (240/279)	77,0 (217/282)	78,3 (72/92)	90,2 (11559/12816)
FiO ₂ ^{12h} [%, n/n]					
21 - 39%	64,5 (7687/11927)	45,3 (124/274)	28,9 (79/273)	24,7 (21/85)	63,0 (7911/12559)
40 - 59%	20,3 (2419/11927)	28,8 (79/274)	28,2 (77/273)	38,8 (33/85)	20,8 (2606/12559)
60 - 100%	15,3 (1821/11927)	25,9 (71/274)	42,9 (117/273)	36,5 (31/85)	16,2 (2049/12559)
AIS [%, n/n]	20,50 (2498/12186)	26,90 (75/279)	28,70 (81/282)	32,60 (30/92)	20,90 (2684/12839)
Plazentalösung [%, n/n]	6,90 (846/12192)	7,90 (22/279)	9,90 (28/282)	15,20 (14/92)	7,10 (910/12845)
antenatale ATB [%, n/n]	48,90 (5886/12027)	54,30 (150/276)	51,60 (144/279)	60,40 (55/91)	49,20 (6235/12673)

Für die Variablen werden neben den Prozentwerten zusätzlich die entsprechenden Fallzahlen angegeben, da nicht für alle eingeschlossenen Kinder vollständige Angaben zu allen Variablen vorliegen. Außerdem wurden bestimmte Variablen erst im Verlauf der Studie mit in die Erhebung aufgenommen und sind demnach nicht für alle eingeschlossenen Kinder verfügbar. **SGA**: Small for Gestational Age; **APGAR**: Score zur Beurteilung Neugeborener, der sich aus der Beurteilung von Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen (Hautfarbe) und Reflexen (Grimassieren beim Absaugen) ergibt; **VBS**: vorzeitiger Blasensprung; **ACS**: antenatale Glukokortikoidtherapie; **FiO₂^{12h}**: maximale inspiratorische Sauerstofffraktion in den ersten zwölf Lebensstunden; **AIS**: Amnioninfektionssyndrom; **ATB**: Antibiose.

Mütter von Kindern, bei denen eine WMI diagnostiziert wurde, hatten antenatal signifikant seltener eine Glukokortikoidtherapie zur Lungenreifeinduktion ihres Fetus erhalten. Darüber hinaus wurde bei dieser Gruppe von Müttern signifikant häufiger ein Amnioninfektionssyndrom nachgewiesen und eine antenatale Antibiose durchgeführt. Hinsichtlich der Häufigkeit eines vorzeitigen Blasensprungs ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Müttern von Kindern mit und ohne späterer Entwicklung einer WMI feststellen.

Sowohl in der Gruppe der Kinder mit als auch in der Gruppe der Kinder ohne diagnostizierte WMI wurde der überwiegende Teil per geplanter Sectio entbunden. Dennoch zeigten sich bezüglich des Entbindungsmodus signifikante Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit und ohne Nachweis einer WMI. Bei Frühgeborenen, bei denen im Verlauf eine Schädigung der weißen Substanz nachgewiesen wurde, war der Anteil der *nicht* per geplanter Sectio entbundenen Kinder wesentlich größer. Der Unterschied zeigte sich besonders deutlich bei der Notsectio-Rate, die bei Kindern ohne WMI ca. 10%, bei Kindern mit nachgewiesener Schädigung der weißen Substanz zusammengefasst ca. 20% aller Entbindungen ausmachte.

Bei der Betrachtung des maximalen Sauerstoffbedarfs in den ersten zwölf Lebensstunden fiel auf, dass Kinder mit einer nachgewiesenen Schädigung der weißen Substanz durchschnittlich eine signifikant höhere inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) benötigten als Kinder mit unauffälliger kranialer Bildgebung. Während lediglich für etwa 15% der Frühgeborenen ohne WMI eine $FiO_2 \geq 60\%$ in den ersten zwölf Lebensstunden dokumentiert wurde, lag der Anteil bei den Kindern mit einer nachgewiesenen WMI (jedweder Form) insgesamt bei 33,5%. Besonders deutlich wurde der Unterschied bei Kindern, die im Verlauf eine PVHI entwickelten: 42,9% der Frühgeborenen mit einer isolierten PVHI und 36,5% der Frühgeborenen mit PVHI und zusätzlicher PVL benötigten eine $FiO_2 \geq 60\%$ in den ersten zwölf Lebensstunden.

Abbildung 4 zeigt die WMI-Häufigkeit in Abhängigkeit vom maximalen Sauerstoffbedarf in den ersten zwölf Lebensstunden. Die graphische Gegenüberstellung der beiden Variablen veranschaulicht, dass sich die Wahrscheinlichkeit dafür, dass bei einem in die Studie eingeschlossenen Kind Schädigungen der weißen Substanz nachweisbar waren, mit steigendem Sauerstoffbedarf in den ersten 12 Lebensstunden erhöhte.

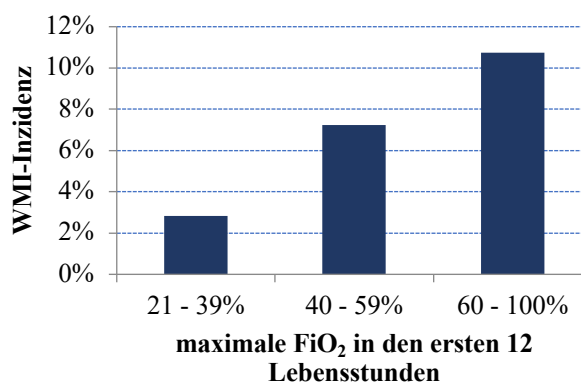


Abbildung 4. Graphische Darstellung der zunehmenden WMI-Inzidenz bei steigender inspiratorischer Sauerstofffraktion in der ersten zwölf Lebensstunden

4.3 Neurologische Folgeschäden im Alter von fünf Jahren

4.3.1 Häufigkeit von neurologischen Folgeschäden

Wie bereits bei der Analyse aller eingeschlossenen Kinder zeigte sich auch bei den bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung nachuntersuchten Kindern, dass Frühgeborene mit einer vorliegenden Schädigung der weißen Substanz ein durchschnittlich niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht aufwiesen. Die zuvor beobachteten Trends bezüglich der Knabenwendigkeit und Mehrlingsrate waren jedoch, vermutlich durch die geringen Fallzahlen aufgrund der allgemein niedrigen Inzidenz einer WMI bedingt, weniger deutlich erkennbar. Die Gesamtinzidenz aller Formen einer WMI glich mit 4.9% bei den nachuntersuchten Kindern nahezu der des Gesamtkollektivs (s. 4.2.1).

Tabelle 7 gibt neben der Gegenüberstellung dieser epidemiologischen Parameter eine Übersicht über das Vorliegen einer Intelligenzminderung und/oder CP in Abhängigkeit vom WMI-Status.

Bei den ehemaligen Frühgeborenen, die im Verlauf eine nachweisbare Schädigung der weißen Substanz entwickelten, ließen sich im Alter von fünf Jahren signifikant häufiger Folgeschäden in Form einer CP und/oder einer Intelligenzminderung mit einem IQ < 85 Punkten feststellen als bei Kindern ohne entsprechende WMI-Diagnose. Die Rate lag für die Gesamtheit aller nachuntersuchten Kinder bei 19,1% und stieg bei vorhandener WMI, abhängig von der jeweils vorliegenden Entität, deutlich auf bis zu 80% an. Bei allen nachuntersuchten Kindern kamen kognitive Folgeschäden dabei mit 18,1% generell häufiger vor als motorische Folgeschäden in Form einer CP mit 6,6%.

Kinder, die in der Neonatalperiode keine Schädigung der weißen Substanz entwickelten, hatten mit 4,3% die niedrigste CP-Rate. Die Rate erhöhte sich auf je ca. 45%, wenn bei den ehemaligen Frühgeborenen eine isolierte PVL oder PVHI diagnostiziert worden war, und erreichte 70%, wenn beide Entitäten kombiniert vorlagen. Zusammengefasst lag bei 51,3% aller nachuntersuchten Frühgeborenen mit einer WMI (jedweder Entität) im Alter von fünf Jahren eine CP vor. Kognitive Einschränkungen in Form einer Intelligenzminderung waren bei 17,3% der Kinder ohne WMI und bei knapp 40% der Kinder mit WMI (alle Entitäten zusammengefasst) nachweisbar. Auch wenn bei der Diagnose WMI sowohl eine CP als auch eine Intelligenzminderung signifikant häufiger vorlagen, wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CP durch das Vorliegen einer WMI somit mehr erhöht als das Risiko für eine Intelligenzminderung.

Table 7. Übersicht über wichtige epidemiologische Parameter sowie die Inzidenz neurologischer Folgeschäden in Abhängigkeit vom WMI-Status in der Gruppe der nachuntersuchten Kinder

	keine WMI	WMI			gesamt
	(n=762)	nur PVL (n=11)	nur PVHI (n=18)	PVL + PVHI (n=10)	(n=801)
GA [wks]	28,6±2,6	28,1±1,4	26,3±2,3	27,3±2,4	28,5±2,6
GGW [g]	1051±304	1052±233	871±343	927±336	1046±306
Knaben [%, n/n]	50,5 (385/762)	45,5 (5/11)	50,0 (9/18)	60,0 (6/10)	50,6 (405/801)
Mehrlinge [%, n/n]	38,5 (293/762)	27,3 (3/11)	38,9 (7/18)	10,0 (1/10)	38,0 (304/801)
CP [% , n/n]	4,3 (33/762)	45,5 (5/11)	44,4 (8/18)	70,0 (7/10)	6,6 (53/801)
IQ < 85 [% , n/n]	17,3 (117/678)	37,5 (3/8)	46,2 (6/13)	28,6 (2/7)	18,1 (128/706)
CP u/o IQ < 85 [% , n/n]	16,8 (128/762)	54,5 (6/11)	61,1 (11/18)	80,0 (8/10)	19,1 (153/801)

Bei einigen Kindern war aufgrund fehlender Kooperativität keine Intelligenztestung im Rahmen der 5-Jahres-Nachuntersuchungen möglich. Zudem wurde auf die Durchführung der WPPSI-III verzichtet, wenn ein Kind bereits in den letzten zwölf Monaten vor dem Nachuntersuchungstermin mithilfe desselben Testinstruments untersucht wurde, da bei Wiederholungen innerhalb dieses Zeitraumes die Ergebnisse durch Lerneffekte verfälscht werden können. Hierdurch verminderte sich die Anzahl der durchgeführten Intelligenztestungen auf 706. Bei einigen Kindern lagen sowohl eine CP als auch ein IQ < 85 vor, so dass sich die Werte für CP u/o IQ < 85 nicht durch Addition der dargestellten Häufigkeiten für das alleinige Vorliegen einer CP oder einer Intelligenzminderung ergeben.

Betrachtete man das Vorliegen einer CP und/oder einer Intelligenzminderung als zusammengefassten Endpunkt, lag die Gesamtinzidenz bei den Kindern ohne Schädigung der weißen Substanz mit 16,8% nur wenig unter der aller nachuntersuchten Kinder. Beim Vorliegen einer WMI erhöhte sich der Anteil an Kindern mit neurologischen Folgeschäden deutlich auf 64,1% (alle WMI-Entitäten zusammengefasst), wobei Kinder mit kombinierter PVHI und PVL mit einem Anteil von 80% am häufigsten eine CP und/oder Intelligenzminderung aufwiesen.

Zusammengefasst bestand bei den nachuntersuchten Kindern also ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer detektierten Schädigung der weißen Hirnsubstanz und im Alter von fünf Jahren nachweisbaren neurologischen Folgeschäden. Allerdings wurde auch bei 16,8% der Kinder (128 von 762), bei denen in der Neonatalperiode *keine* WMI diagnostiziert wurde, im Rahmen der Nachuntersuchungen eine CP und/oder Intelligenzminderung dokumentiert. Betrachtete man die Gruppe der 153 Kinder mit neurologischen Folgeschäden gesondert, stellten Kinder *ohne* nachgewiesene WMI mit 83,7% mit Abstand den größten Anteil dieser Gruppe dar. Zusätzlich ergab sich bei 35,9% der Kinder mit nachgewiesener WMI *kein* Hinweis für eine Intelligenzminderung und/oder CP, so dass bildmorphologisch erkennbare Schädigungen der weißen Hirnsubstanz diese offensichtlich nicht unausweichlich zur Folge hatten.

Es musste demnach neben den detektierten Hirnschädigungen in Form einer WMI noch weitere Faktoren geben, welche das Risiko für die Entstehung einer CP und/oder Intelligenzminderung ebenfalls beeinflusst hatten. Deswegen wurde im Folgenden eine logistische Regression durchgeführt, um zum einen die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer vorliegenden WMI und späteren neurologischen Folgeschäden im Studienkollektiv zu untersuchen und zum anderen weitere potenzielle Einflussfaktoren genauer zu beleuchten.

4.3.2 Logistische Regression

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der multiplen logistischen Regression. Die Beurteilung der aufgelisteten Einflussfaktoren erfolgt anhand ihrer Odds Ratios (OR) mit den zugehörigen Konfidenzintervallen (KI) sowie der entsprechenden p-Werte zur Entscheidung über die Signifikanz des Einflusses. Ein $OR > 1$ deutet auf einen Risikofaktor hin, ein $OR < 1$ lässt sich als protektiver Faktor interpretieren [9].

Ein höheres Gestationsalter wirkte sich nach dem Ergebnis der multiplen logistischen Regression protektiv auf das neurologische Outcome im Alter von fünf Jahren aus: Bei einer Erhöhung des Gestationsalters um eine SSW verringerte sich das Risiko für das Auftreten einer CP und/oder Intelligenzminderung um den Faktor 0,79 bzw. um 21%. Als protektiver Faktor war weiterhin das weibliche Geschlecht zu werten, wenngleich das eingangs festgelegte Signifikanzniveau hier nicht erreicht wurde.

Tabelle 8. Logistische Regression: Untersuchung unabhängiger Risiko- und protektiver Faktoren für das Vorliegen neurologischer Folgeschäden bei den nachuntersuchten Kindern des Studienkollektivs

	CP u/o IQ < 85		Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
	nein	ja		
alle Kinder (n=801)	648 (80,9%)	153 (19,1%)		
GA [wks]	28,8±2,5	27,2±2,8	0,79 (0,73 - 0,86)	< 0,001
SGA (n=137)	73,7%	26,3%	2,3 (1,4 - 3,9)	0,001
Geschlecht				
männlich (n=405)	78,50%	21,50%	–	–
weiblich (n=396)	83,30%	16,70%	0,71 (0,47 - 1,1)	0,092
FiO₂^{12h}				
21 - 39% (n=487)	86,0%	14,0%	–	–
40 - 59% (n=162)	79,0%	21,0%	1,2 (0,72 - 1,9)	0,525
60 – 100% (n=113)	66,4%	33,6%	2,2 (1,3 - 3,6)	0,002
WMI				
WMI gesamt (n=39)	35,9%	64,1%	8,1 (3,8 - 17,2)	< 0,001
nur PVL (n=11)	45,5%	54,5%		
nur PVHI (n=18)	38,9%	61,1%		
PVL + PVHI (n=10)	20,0%	80,0%		

SGA: Small for Gestational Age; **FiO₂^{12h}:** maximale inspiratorische Sauerstofffraktion in den ersten zwölf Lebensstunden. Für die Variable **Geschlecht** wurde die Kategorie „männlich“, für die Variable **FiO₂^{12h}** die Kategorie „21 - 39%“ als Referenzkategorie verwendet. Eine Information über den Sauerstoffbedarf in den ersten zwölf Lebensstunden lag nur für 762 der 801 nachuntersuchten Kinder vor.

Ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (SGA) war nach dem Ergebnis der logistischen Regression als Risikofaktor für spätere neurologische Folgeschäden zu werten und erhöhte die Wahrscheinlichkeit für ihr Auftreten um den Faktor 2,3.

Der schädigende Einfluss einer diagnostizierten WMI auf die weitere neurologische Entwicklung ließ sich im multiplen logistischen Regressionsmodell verifizieren: Wenn eine WMI vorlag, dann erhöhte sich das Risiko für eine CP und/oder Intelligenzminderung im Alter von fünf Jahren um mehr als das Achtfache im Vergleich zur Referenzkategorie (Kinder ohne diagnostizierte WMI). Eine WMI stellte damit den bedeutendsten Einflussfaktor im logistischen Regressionsmodell dar.

Während eine FiO_2 von 40 bis 59% das Risiko für neurologische Folgeschäden nur geringfügig und nicht-signifikant erhöhte, war ein Sauerstoffbedarf von 60% oder mehr mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos für eine spätere CP und/oder Intelligenzminderung assoziiert. Wenn ein Frühgeborenes eine $FiO_2 \geq 60\%$ in seinen ersten zwölf Lebensstunden erhielt, dann verdoppelte sich nach dem Ergebnis der logistischen Regression sein Risiko, im Alter von fünf Jahren neurologische Folgeschäden aufzuweisen.

4.4 Ergebnisse der Genotypisierung

Bisher wurden die Ergebnisse bezüglich des Einflusses klinischer Faktoren auf eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz und das Risiko neurologischer Folgeschäden im Alter von fünf Jahren dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass im Studienkollektiv eine Reihe von Faktoren signifikant häufiger auftraten bzw. vorlagen, wenn es zur Entwicklung einer WMI kam. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine diagnostizierte WMI bei den nachuntersuchten Kindern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CP und/oder Intelligenzminderung im Alter von fünf Jahren signifikant und deutlich erhöhte.

Im Folgenden soll nun dargestellt werden, ob die von Boardman et al. als Risikofaktoren für eine WMI identifizierten SNPs auch in dem in dieser Arbeit untersuchten Studienkollektiv mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Schädigungen der weißen Substanz in Verbindung gebracht werden konnten. Zudem wird gezeigt, ob der vorliegende Genotyp in den untersuchten SNPs die Häufigkeit von neurologischen Folgeschäden im Alter von fünf Jahren beeinflusste.

Tabelle 9 listet für die beiden untersuchten SNPs den homozygot seltenen, heterozygoten und homozygot häufigen Genotyp auf und gibt einen Überblick über ausgewählte epidemio-

logische Daten der 2986 genotypisierten Kinder für jeden einzelnen Genotyp. Das Minor-Allel im SNP rs174576 (*FADS2*-Gen) stellt A dar, im SNP rs2518824 (*ARVCF*-Gen) ist es G.

Bei den untersuchten Kindern sind bezogen auf die jeweils vorliegenden Genotypen keine signifikanten Unterschiede im durchschnittlichen Gestationsalter, Geburtsgewicht, in der Knabenwendigkeit oder im Anteil an Mehrlingsschwangerschaften zu erkennen. Auch wenn die Minor-Allel-Homozygotien beider SNPs in einer Kategorie zusammengefasst werden (= \geq ein homozygotes Minor-Allel, entspricht AA in rs174576 und/oder GG in rs2518824), zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die tabellarische Darstellung der jeweiligen Mittelwerte bzw. Häufigkeiten verdeutlicht diese annähernde Gleichverteilung der Datensätze.

Tabelle 9. Allelhäufigkeiten der untersuchten SNPs im genotypisierten Studienkollektiv

	[n]	Gestationsalter [wks]	Geburts- gewicht [g]	Knaben [%; n/n]	Mehrling [%; n/n]
gesamt	2986	28,7±2,7	1049±303	51,1 (1527/2986)	24,7 (738/2986)
rs174576					
AA	307	28,7±2,5	1040±297	48,9 (157/307)	27,0 (83/307)
CA	1266	28,7±2,7	1050±308	50,9 (621/1266)	23,8 (301/1266)
CC	1413	28,7±2,7	1049±300	51,8 (681/1413)	25,1 (354/1413)
rs2518824					
GG	256	28,9±2,7	1043±307	50,0 (128/256)	25,8 (66/256)
GT	1269	28,7±2,6	1054±300	51,8 (657/1269)	23,9 (303/1269)
TT	1461	28,7±2,7	1044±305	50,8 (742/1461)	25,3 (369/1461)
≥ ein homozygotes Minorallel					
nein	2447	28,7±2,7	1050±303	51,7 (1265/2447)	24,4 (596/2447)
ja	539	28,8±2,6	1040±301	48,6 (262/539)	26,3 (142/539)

Minorallel in rs174576 (*FADS2*): A. Minorallel in rs2518824 (*ARVCF*): G. ≥ ein homozygotes Minorallel: AA in rs174576 und/oder GG in rs2518824.

In **Tabelle 10** werden die Häufigkeiten einer nachgewiesenen Schädigung der weißen Hirnsubstanz und neurologischer Folgeschäden im Alter von fünf Jahren in Abhängigkeit vom vorliegenden Genotyp in den untersuchten SNPs dargestellt.

Die Häufigkeiten für die verschiedenen Formen einer WMI im genotypisierten Teil des Studienkollektivs zeigten leicht höhere Werte im Vergleich mit denen aller nachuntersuchten Kinder, die Gesamtinzidenz aller WMI-Entitäten zusammengefasst entsprach aber in etwa der der nachuntersuchten Kinder sowie der Gesamtpopulation.

Tabelle 10. Inzidenz einer WMI und Inzidenz neurologischer Folgeschäden in Abhängigkeit vom Genotyp in rs174576 und rs2518824

	nur PVL [% , n/n]	nur PVHI [% , n/n]	WMI gesamt [% , n/n]	CP [% , n/n]	IQ < 85 [% , n/n]	CP u/o IQ < 85 [% , n/n]
gesamt	3,3 (98/2986)	2,8 (84/2986)	5,1 (153/2986)	7,9 (31/394)	14,0 (49/350)	16,3 (66/404)
rs174576						
AA	2,9 (9/307)	3,3 (10/307)	4,9 (15/307)	10,0 (4/40)	22,9 (8/35)	26,2 (11/42)
CA	3,1 (39/1266)	2,8 (35/1266)	4,9 (62/1266)	5,2 (9/174)	12,4 (19/153)	13,5 (24/178)
CC	3,5 (50/1413)	2,8 (39/1413)	5,4 (76/1413)	10,0 (18/180)	13,6 (22/162)	16,8 (31/184)
rs2518824						
GG	3,5 (9/256)	2,0 (5/256)	5,1 (13/256)	4,8 (1/21)	10,0 (2/20)	9,5 (2/21)
GT	3,4 (43/1269)	2,8 (35/1269)	5,5 (70/1269)	7,4 (12/162)	11,0 (16/145)	15,0 (25/167)
TT	3,1 (46/1461)	3,0 (44/1461)	4,8 (70/1461)	8,5 (18/211)	16,8 (31/185)	18,1 (39/216)
≥ ein homozygoten Minorallel						
nein	3,3 (81/2447)	2,9 (70/2447)	5,2 (127/2447)	7,8 (26/335)	13,1 (39/297)	15,5 (53/343)
ja	3,2 (17/539)	2,6 (14/539)	4,8 (26/539)	8,5 (5/59)	18,9 (10/53)	21,3 (13/61)

Minorallel in rs174576 (FADS2): A. Minorallel in rs2518824 (ARVCF): G. ≥ ein homozygoten Minorallel: AA in rs174576 und/oder GG in rs2518824. Da für die Genotypisierung ausschließlich DNA von Kindern deutscher Herkunft und von nur einem zufällig ausgewählten Kind aus jeder Mehrlingsgruppe verwendet wurde, wurden nur die genetischen Daten von 404 der 801 nachuntersuchten Kinder in die Analysen miteinbezogen. Für 394 dieser 404 Kinder lag eine Information bezüglich einer CP, für 350 Kinder eine Information bezüglich eines IQ < 85 Punkten vor. Bei einigen Kindern lagen sowohl eine CP als auch ein IQ < 85 vor, so dass sich die Werte für CP u/o IQ < 85 nicht durch Addition der dargestellten Häufigkeiten für das alleinige Vorliegen einer CP oder einer Intelligenzminderung ergeben.

Die CP-Rate der genotypisierten, nachuntersuchten ehemaligen Frühgeborenen lag mit 7,9% etwas über der aller nachuntersuchten Kinder (6,6%), die Rate an kognitiven Einschränkungen mit einem IQ < 85 Punkten war dafür etwas geringer (14,0 vs. 18,1%). Insgesamt wiesen 16,3% der genotypisierten, nachuntersuchten Kinder eine CP und/oder Intelligenzminderung auf. Die Analyse aller nachuntersuchten Kinder ergab einen Wert von 19,1%.

Bezüglich der Häufigkeit einer WMI ließen sich keine wesentlichen Unterschiede in Abhängigkeit vom vorliegenden Genotyp darstellen. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit neurologischer Folgeschäden, wenn die Genotypen gesondert betrachtet wurden. Tendenziell lagen eine CP und/oder Intelligenzminderung bei einer Minor-Allel-Homozygotie in rs174576 mit 26,2% etwas häufiger vor, diese Beobachtung war jedoch nicht signifikant. Für rs2518824 konnte eher eine nicht-signifikante Tendenz zu einem schlechteren neurologischen Outcome beim Vorliegen einer Major-Allel-Homozygotie beobachtet werden.

Gleiches galt für die zusammengefasste Betrachtung beider Minor-Allel-Homozygotien in einer Kategorie: Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Schädigungen der weißen Hirnsubstanz und neurologischen Folgeschäden in Abhängigkeit vom Genotyp aufgezeigt werden. Zwar lagen eine CP und/oder Intelligenzminderung mit 21,3% bei einer Minor-Allel-Homozygotie in rs174576 und/oder rs2518824 im Gegensatz zu 15,5% bei allen anderen Genotypen tendenziell etwas häufiger vor, dieser Unterschied erreichte das eingangs festgelegte Signifikanzniveau aber ebenfalls nicht.

Insgesamt konnten die untersuchten SNPs rs174576 und rs2518824 somit im hier untersuchten Studienkollektiv nicht als signifikante Einflussfaktoren für eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz bestätigt werden. Auch ergab sich in der vorliegenden Arbeit kein Hinweis darauf, dass sie die Häufigkeit für das Vorliegen einer CP und/oder Intelligenzminderung im Alter von fünf Jahren signifikant beeinflussen. Es waren also weder kurz- noch langfristige Effekte der untersuchten genetischen Varianten erkennbar.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden der Zusammenhang zwischen Schädigungen der weißen Hirnsubstanz und dem neuromotorischen und -kognitivem Outcome im Alter von fünf Jahren sowie der Einfluss ausgewählter klinischer und genetischer Faktoren an einer großen Kohorte VLBW-Frühgeborener untersucht. Hierbei konnten nachgewiesene Schädigungen der weißen Hirnsubstanz als ein wichtiger prädiktiver Parameter für das spätere neurologische Outcome bestätigt werden. Neben einem niedrigen Gestationsalter und einem SGA-Status konnte zudem eine deutlich erhöhte inspiratorische Sauerstofffraktion in den ersten zwölf Lebensstunden als unabhängiger Risikofaktor für neurologische Defizite im späten Vorschulalter identifiziert werden. Für die untersuchten genetischen Polymorphismen ergaben sich weder mit dem Risiko für eine WMI noch mit dem Risiko für eine CP und/oder Intelligenzminderung signifikante Zusammenhänge.

Die Stärken der GNN-Studie und der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen liegen in der Untersuchung einer großen, gut definierten Studienkohorte sowie der Verwendung von standardisierten und etablierten Methoden (wie der WPPSI-III zur Intelligenztestung und des GMFCS zur Ermittlung des CP-Schweregrads), deren Objektivität, Reliabilität und Validität vielfach untersucht und bestätigt wurden (s. 3.3 und 3.4). Zusätzlich wurden die Nachuntersuchungen stets durch dieselben Mitarbeiter durchgeführt, wodurch die Beobachtersvariabilität minimiert werden konnte. Weiterhin wurden durch das regelmäßige Monitoring der gesammelten und eingegebenen Daten zufällige Fehlangaben reduziert und eine hohe Datenqualität sichergestellt.

Eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse resultiert aus dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Dies könnte insbesondere für die Bewertung des kognitiven Outcomes von Bedeutung sein. Mehrfach wurde von verschiedenen Autoren angemerkt, dass ein Vergleich mit Testnormen (anstelle von Testergebnissen gleichaltriger, reifgeborener Kinder) eher zu einer Überschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit ehemaliger Frühgeborener führt [117, 141, 163, 165]. Grundlage dieser Annahme ist die Beobachtung, dass die in Intelligenztests gemessenen IQ-Werte durchschnittlich um ca. drei bis sieben Punkte pro Dekade steigen (sog. Flynn-Effekt). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass Intelligenztests, deren Normen schon einige Jahre alt sind, Intelligenzdefizite unterschätzen können. [61, 78, 265].

Das neurokognitive Outcome der untersuchten VLBW-Frühgeborenen könnte in der vorliegenden Arbeit dementsprechend fälschlicherweise besser eingeschätzt worden sein, als es der Wirklichkeit entspricht.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Art der Dokumentation des Befundes der kraniellen Bildgebung: Ob eine WMI vorlag und falls ja welche, wurde anhand der standardisierten Fragebögen ermittelt, die durch die betreuenden Ärzte in den jeweiligen Zentren ausgefüllt wurden (s. **3.1** und **8.3**). Die in der Datenbank hinterlegten Parameter erlaubten keine Aussage darüber, mit welchem Verfahren, CUS oder cMRT, der Befund erhoben wurde. Auch eine weitere Aufschlüsselung von Schweregrad und genauer Lokalisation einer PVL und/oder PVHI sowie der Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden im Fragebogen nicht erhoben. Beides verhindert eine detaillierte Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Unterformen einer WMI, insbesondere der verschiedenen Formen der PVL, auf die untersuchten Outcomeparameter.

5.1 Prädiktiver Wert der kraniellen Bildgebung in der Neonatalperiode für das neurologische Langzeitoutcome

Schädigungen der weißen Hirnsubstanz stellen bei den nachuntersuchten Frühgeborenen einen entscheidenden Risikofaktor für ein schlechteres neurologisches Outcome im späten Vorschulalter dar. In der Studienkohorte erhöhten sie das Risiko für eine CP und/oder Intelligenzminderung um den Faktor 8,1. Die Gesamtrate für eine WMI lag bei den nachuntersuchten Kindern bei 4,9%. Etwa zwei Drittel der Kinder *mit* bildmorphologischen Hinweisen für eine WMI wiesen neurologische Folgeschäden auf, verglichen mit nur ca. einem Fünftel der Kinder *ohne* Hinweise für eine WMI.

Der negative Einfluss neonataler Hirnschädigungen im Allgemeinen und einer WMI im Speziellen auf die weitere neurologische Entwicklung ehemaliger Frühgeborener wurde im Laufe der Zeit in einer Vielzahl von Studien untersucht und gilt in der Literatur inzwischen als gut etablierter Risikofaktor. Das Ausmaß des Zusammenhangs wird dabei jedoch mitunter unterschiedlich bewertet. **Tabelle 11** gibt einen Überblick über die berichteten Zusammenhänge einer Reihe ausgewählter, populationsbasierter Kohortenstudien.

Tabelle 11. Übersicht ausgewählter populationsbasierter Studien, die über den Zusammenhang von WMI und neurologischem Outcome ehemaliger Frühgeborener im frühen Schulalter berichten

	Beaino et al. [27, 28]	Setänen et al. [236]	Cheong et al. [52, 54]	Hintz et al. [112]	Pittet-Metrailler et al. [202]
	EPIPAGE	PIPARI	VICS	NICHD	SwissNeoNet
Land	Frankreich	Finnland	Australien	USA	Schweiz
Geburts-jahr	1997	2001 - 2006	1991 - 1992, 1997, 2005	2005 - 2009	2006
Einschluss-kriterien	GA 22 - < 33 SSW	GGW ≤ 1500 g (ab 2004: < 32 SSW unabhängig vom GGW)	GA 22 - 27 SSW	GA < 28 SSW	GA < 31 SSW
stationäre Mortalität	15%	14%	27%	k.A.	24 %
follow-up-Kohorte [n, (% lost to follow up*)]	CP: 1812 (23%) IQ: 1503 (39%)	CP: 217 (6%) IQ: 187 (19%)	499 (9%)	CP: 386 (20%) IQ: 373 (22%)	CP: 235 (19%) IQ: 202 (30%)
Alter beim follow-up	5 J.	5 J.	8 J.	6 - 7 J.	5 J.
neuro-logisches Outcome	CP: 9% CUS: - bei cPVL: 61% - bei PVHI: 50% - bei unauffälli-gem CUS: 4% IQ 70 - 85: 21% IQ < 70: 11% cPVL o. PVHI: OR (95%KI): - für CP: 33,41 (19,25-57,96) - für IQ 70-85: 1,98 (0,71-5,50) ^d - für IQ < 70: 6,37 (2,46-16,54)	CP: 6,5% IQ < 85: 17% PPV einer/meh-rerer schwergra-diger Auffällig-keiten im cMRT: - CP: 6,1% / 44% - IQ < 85: 35,5% / 43,8% NPV keine/milde Auffälligkeiten im cMRT: - CP: 99,2%/100% - IQ < 85: 92%/85,7%	CP: 12% IQ < 85: 36%^b schwere Behin-derung: CP mit GMFCS ≥ 2, IQ < 70, Blind- u/o Taubheit: 17% - cPVL: OR (95%KI): 9,17 (3,57-23,53) - GM-/IVH ≥ III ^c : OR (95%KI): 2,61 (1,11-6,15)	CP: 6%^c CUS: - bei GM-/IVH ≥ Grad III o. cPVL: 29% - alle anderen: 3% cMRT: - bei mittel-/ schwergradiger WMI: 19% - ohne WMI: 2% IQ < 85: 45% CUS: - bei GM-/IVH ≥ Grad III o. cPVL: 63% - alle anderen: 44% cMRT: - bei mittel-/ schwergradiger WMI: 64% - ohne WMI: 32%	CP: 6% - 70% der CP-Fälle hatten Auffälligkeiten im CUS IQ < 85: 21% - GM-/IVH ≥ Grad III u/o cPVL: OR (95%KI): <i>univariate</i> Analyse 2,9 (1,0-8,2) <i>multivariate</i> Analyse 2,3 (0,7-7,7) ^d

EPIPAGE: Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels; **PIPARI:** Pienipainoiset riskilapset (The Development and Functioning of Very Low Birth Weight Infants from Infancy to School Age); **VICS:** Victorian Infant Collaborative Study Group; **NICHD:** National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network; **SwissNeoNet:** Swiss Neonatal Network & Follow-up Group; **k.A.:** keine Angabe; **cPVL:** zystische PVL; **PPV:** Positiv prädiktiver Wert; **NPV:** Negativ prädiktiver Wert; **IVH ≥ Grad III:** IVH Grad III und/oder PVHI.

^a Bezogen auf die Anzahl überlebender, entlassener Kinder nach dem ersten stationären Aufenthalt.

^b Selbst berechnet anhand veröffentlichter Daten aus [52], Tabelle 3.

^c Selbst berechnet anhand veröffentlichter Daten aus [112], Tabelle 2.

^d Nicht-signifikante Ergebnisse. In beiden Fällen wurden Parameter des sozioökonomischen Status als stärkste Risikofaktoren berichtet.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse wird unter anderem dadurch limitiert, dass sich die Studien in Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Stratifizierung nach Geburtsgewicht oder Gestationsalter, unterschiedliche Cut-offs), der Definition ihrer Endpunkte (z.B. der genauen Definition eines negativen Outcomes und des Alters bei der Erhebung) sowie der verwendeten Untersuchungsmethoden unterscheiden. Häufig wird zudem der Einfluss verschiedener Formen von Hirnschädigungen zusammengefasst analysiert. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Ergebnisse älterer Geburtsjahrgänge nur eingeschränkt auf die modernen Kohorten der Gegenwart übertragen werden können, da diese nicht mehr den aktuellen Stand der neonatologischen Versorgung widerspiegeln [15, 222, 259, 280].

Auch wenn nachgewiesene Schädigungen der weißen Hirnsubstanz das Risiko für neurologische Defizite deutlich erhöhen, haben sie diese dennoch nicht unausweichlich zur Folge. In der vorliegenden Arbeit waren bei ca. einem Drittel der nachuntersuchten Kinder trotz einer diagnostizierten WMI in der Neonatalperiode keine CP und/oder Intelligenzminderung nachweisbar. Dieser Trend deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [26, 28, 46, 166, 249, 290].

Eine Reihe von Forschungsgruppen konnte im Laufe der Zeit aufzeigen, dass das Risiko für ein schlechteres neurologisches Outcome beim Vorliegen einer PVHI oder PVL maßgeblich von der Lateralisation (uni- oder bilateral), der genauen Lokalisation sowie der Ausdehnung einer Läsion beeinflusst wird [287]. Zudem kann der Zeitpunkt, an dem die Schädigung auftritt, eine Rolle spielen [263]. Nach bilateralen, ausgedehnten Läsionen besteht demnach ein besonders hohes Risiko für ein schlechteres neurologisches Outcome [55, 162, 174, 201, 225, 244, 267, 287]. Ausgedehnte parieto-okzipitale Läsionen sind mit einem besonders hohen Risiko für die Entwicklung einer CP verbunden [287], während anterior gelegene Schädigungen tendenziell eher mit einem nachteiligen kognitiven Outcome assoziiert sind [244].

Im Zuge dieser Erkenntnisse wurden über die Jahre verschiedene Scoring-Systeme entwickelt, welche eine detaillierte Beschreibung der Läsionen als Grundlage haben und hierdurch eine genauere Vorhersage ermöglichen sollen. Bassan et al. veröffentlichten 2006 ein Bewertungssystem für die PVHI und zeigten ein Jahr später, dass dieses die Vorhersagegenauigkeit der untersuchten neurologischen Outcomeparameter verbesserte [25]. Die Anwendbarkeit des Bewertungssystems wurde durch Cizmeci et al. nochmals bestätigt [55]. De Vries et al. veröffentlichten bereits 1992 ein Scoring-System zur Beurteilung der zystischen PVL [289]. Seitdem wurden weitere Skalen zur differenzierten Bewertung der WMI

veröffentlicht, welche auf dem bildmorphologischen Befund in der konventionellen MRT beruhen [130, 167, 175, 297].

Es lässt sich also festhalten, dass eine genauere Betrachtung der Läsionsmuster eine Verbesserung der prognostischen Aussage bedeuten kann. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die neurologische Entwicklung als komplexes Geschehen von einer Vielzahl potenziell schädigender und protektiver Faktoren beeinflusst wird. In den ersten Lebensjahren besteht eine große neuronale Plastizität, so dass der negative Einfluss eines schädigenden Ereignisses (wie einer perinatalen Hirnschädigung) durch protektive Umstände (wie z.B. einer adäquaten Förderung des Kindes) bis zu einem gewissen Punkt abgeschwächt werden kann [30]. Die positive Wirkung von Maßnahmen wie Frühförderung und anderen speziellen Interventionsprogrammen wurde in mehreren Studien nachgewiesen, über die Langfristigkeit der positiven Auswirkungen besteht jedoch Uneinigkeit [115, 247, 248, 271].

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zuletzt auch zu bedenken, dass mit den in der vorliegenden Arbeit gewählten Endpunkten CP und Intelligenzminderung zwei wichtige, aber bei Weitem nicht alle möglichen neurologischen Defizite nach Frühgeburtlichkeit abgedeckt wurden. Andere neurokognitive (z.B. Gedächtnisstörungen) und -motorische Auffälligkeiten (z.B. Dyspraxie) sowie neuropsychiatrische und -sensorische Auffälligkeiten können ebenfalls Resultat einer neonatalen Hirnschädigung sein, wurden in der Analyse jedoch nicht erfasst. Das tatsächliche Ausmaß an neurologischen Defiziten könnte damit größer sein, als es die vorliegenden Ergebnisse vermuten lassen.

Insgesamt wurden bei 153 der 801 nachuntersuchten VLBW-Frühgeborenen der Studienkohorte eine CP und/oder Intelligenzminderung festgestellt. Nur 25 dieser Kinder hatten eine nachgewiesene WMI - den größten Anteil der Gruppe mit Folgeschäden ($n = 128$) stellten mit etwa 84% die Kinder, bei denen in der Neonatalperiode keine PVHI und/oder PVL diagnostiziert wurde. Auch andere Studien berichten von erhöhten Raten an neurologischen Defiziten trotz unauffälliger oder nur geringgradig auffälliger Bildgebung in der Neonatalperiode [28, 96, 140, 166]. Die detektierten Hirnläsionen in der weißen Substanz können somit nicht die einzige Ursache für spätere neurologische Defizite darstellen [166]. Wie lässt sich das schlechtere Outcome dieser Kinder dann erklären?

Das im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzte Verfahren der zerebralen Bildgebung ist die Schädelsonographie (CUS), die eine flexible und wiederholte Untersuchung am Krankenbett mit nur minimaler Störung des Kindes erlaubt. Mittels CUS lassen sich, insbeson-

dere bei serieller Anwendung [290], höhergradige GM-/IVH inklusive PVHI sowie die zystische Form der PVL verlässlich und mit hoher Interrater-Reliabilität diagnostizieren [111]. Die Sensitivität für nicht-zystische und diffuse Läsionen der weißen Substanz ist hingegen geringer [32, 119, 180, 287]. Mögliche Hinweise hierfür können persistierende Inhomogenitäten in der Echostruktur sein [71, 293], dies ist jedoch ein subjektiver Befund und in der Bewertung stark vom Untersucher abhängig [287]. Bereits vor über 20 Jahren vermuteten Leviton et al. daher, dass die in der Schädelsonographie detektierten Hirnläsionen nur die „Spitze des Eisberges“ darstellen [150].

Eine Vielzahl von Studien sind seitdem zu dem Ergebnis gekommen, dass die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) besser geeignet ist, um das komplette Spektrum der Hirnschädigungen von Frühgeborenen abzubilden [143, 210, 237]. In vielen Kliniken gehört die Durchführung einer cMRT-Diagnostik, meist zum errechneten Termin, deswegen inzwischen zum Untersuchungsstandard [75]. Fokale nicht-zystische Läsionen, die sich in der CUS häufig der Darstellung entziehen, lassen sich in der cMRT typischerweise als einzelne oder gruppierte punktuelle Signalauffälligkeiten in der weißen Substanz, sog. *punctate white matter lesions (PWML)* darstellen. Zusätzlich liegen häufig diffuse Signalintensitätserhöhungen, sog. *diffuse excessive high signal intensities (DEHSI)* vor, deren neuropathologisches Korrelat jedoch noch nicht endgültig geklärt ist. Während zunächst vermutet wurde, dass es sich hierbei um die Abbildung der diffusen Komponente der PVL handelt, wird dieser Befund heutzutage meist als transientes, entwicklungsbedingtes Phänomen gesehen [32, 143, 179, 180, 262].

Daneben zeigen sich in cMRT-Untersuchungen Frühgeborener am errechneten Termin regelmäßig Volumenminderungen in der kortikalen und subkortikalen (insbesondere in Thalamus und Basalganglien) grauen Substanz, selbst dann, wenn keine schweren Hirnläsionen wie eine zystische PVL oder PVHI vorliegen [38, 129, 131]. Diese verminderten Volumina werden als Korrelat der gestörten Hirnreifungsprozesse und damit als Hinweis auf die Interaktion von Oligodendrozyten und Neuronen sowie deren Abhängigkeit voneinander bei der Reifung und Entwicklung von weißer und grauer Substanz gedeutet [75]. Sie lassen sich bis ins Kindes- [148] und Erwachsenenalter [172] nachweisen.

Durch den vermehrten Einsatz der cMRT wurde zudem erkannt, dass bei einer Vielzahl von Frühgeborenen zerebelläre Schädigungen, insbesondere zerebelläre Blutungen, vorliegen, welche in der Schädelsonographie häufig übersehen werden [114]. Mittels cMRT konnte

ferner nachgewiesen werden, dass selbst geringergradige GM-/IVH mit mikrostrukturellen Veränderungen in der weißen Substanz einhergehen [264].

Die cMRT erlaubt also eine umfassendere Darstellung der hirnrorganischen Folgen einer Frühgeborenenenzephalopathie. Passend hierzu wurde cMRT-Auffälligkeiten (verglichen mit schädelsonographisch detektierten Pathologien) in einer Reihe von Veröffentlichungen eine engere Korrelation mit dem neurologischen Outcome zugeschrieben [8, 119, 120, 210, 297]. Auch für die im cMRT erkennbaren Volumenminderungen [81] und zerebellären Pathologien [114, 153] wurde mehrfach von einem negativen Einfluss auf die neurologische Entwicklung berichtet. Dass auch mildere GM-/IVH mit negativen Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung assoziiert sind, wurde zuvor bereits in anderen Studien erkannt [41, 135, 178].

Dennoch ist durchaus umstritten, ob die Berücksichtigung des cMRT-Befundes (im Vergleich zur Schädelsonographie) die Prognosegenauigkeit generell verbessert [48, 112, 237]. Van't Hooft et al. schlussfolgerten in einer 2015 veröffentlichten Metaanalyse, dass ein cMRT am errechneten Termin wertvolle Informationen zur Vorhersage der langfristigen Entwicklung liefern kann, die Informationen für sich genommen jedoch zu marginal sind, um allein verwendet zu werden. Dies galt insbesondere für die Vorhersage von kognitiven Defiziten, während motorische Folgeschäden wie die CP mit einer höheren Sicherheit vorausgesagt werden konnten [113].

Es ist zu beachten, dass in den bisher zitierten Arbeiten zumeist die Ergebnisse konventioneller cMRT-Untersuchungen berichtet oder zusammengefasst wurden. Inzwischen ist bekannt, dass die in der konventionellen cMRT verwendeten Sequenzen für einige Aspekte der WMI ebenfalls nur eine begrenzte Empfindlichkeit aufweisen [109, 241, 284], was eine mögliche Erklärung für die fehlende Verbesserung der prognostischen Aussage darstellen könnte. Beispielsweise liegt die Auflösung der typischerweise verwendeten Magnetresonanztomographen bei ca. einem Millimeter, so dass kleinere, nicht-zystische nekrotische Läsionen auch in der cMRT einer Detektion entgehen können [109, 180].

Überdies können in der Neonatalperiode erlittene Hirnverletzungen aufgrund der Schädigung von Oligodendrozyten-Vorläufern und der hieraus resultierenden Hypomyelinisierung von Axonen die Ausbildung und Effizienz kortikaler Verbindungen nachhaltig beeinträchtigen, was insbesondere bei den mildereren Verletzungsformen eine entscheidende Rolle spielt (s. 1.2). Diese funktionell wichtigen hirnrorganischen Veränderungen werden in der konven-

tionellen cMRT jedoch allenfalls indirekt abgebildet. Sie können heutzutage aber mithilfe spezieller MRT-Verfahren wie der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) oder der funktionellen MRT (fMRT) dargestellt werden. Die DTI ermöglicht eine Aussage über die Integrität der Faserbahnen in der weißen Substanz und die Effizienz der Informationsverarbeitung, die fMRT eine Darstellung gleichzeitig aktiver Hirnareale [143, 242, 261]. Eine Reihe von Studien konnte unter Einsatz dieser Methoden inzwischen demonstrieren, dass Frühgeborene sowohl in der Neonatalperiode [44, 92, 158] als auch im Kindes- und Erwachsenenalter [59, 172, 261, 279] eine verminderte strukturelle und funktionelle kortikale Konnektivität aufweisen und dass diese Veränderungen mit dem kognitiven Outcome korrelieren [59, 128, 172, 261, 279].

Die Inzidenz schwerwiegender fokaler Hirnläsionen ist im Zuge stetiger Verbesserungen der neonatalen intensivmedizinischen Versorgung während der letzten Jahrzehnte deutlich gesunken und mildere sowie diffuse Läsionen stellen nun den Großteil der Hirnschädigungen nach Frühgeburtlichkeit. Hierzu passt, dass gleichzeitig ein Rückgang isolierter motorischer Folgeschäden wie der CP zu beobachten war und heutzutage Kombinationen aus kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten das Bild der neurologischen Folgeschäden ehemaliger Frühgeborener dominieren [233, 263]. Der Tractus corticospinalis, dessen Schädigung die häufigste Ursache für eine CP ist, verläuft durch die periventrikuläre weiße Substanz und damit unmittelbar und direkt durch die Prädilektionsstelle der zystischen PVL und PVHI [180]. Vor diesem Hintergrund ist gut nachvollziehbar, warum in einer Vielzahl von Studien mittels Schädelsonographie oder konventioneller MRT detektierte (insbesondere fokale) Hirnläsionen eine spätere CP besser vorhersagten als kognitive Defizite [154, 155, 189]. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass die detektierten Läsionen das Risiko für eine CP scheinbar deutlicher erhöhen als das Risiko für eine Intelligenzminderung.

Kognitive Funktionen höherer Ordnung lassen sich nicht im selben Maß einer klar definierten Hirnregion zuordnen. Intelligenz ist nach aktuellem Forschungsstand ein komplexes, „verteiltes“ Merkmal, das einen ungestörten Informationstransfer zwischen einer Vielzahl beteiligter Gehirnregionen erfordert [64]. Insofern erscheint es plausibel, dass mildere, diffuse Läsionsmuster eher diese komplexen kognitiven Prozesse beeinträchtigen und dass spezielle Untersuchungsmethoden wie die DTI oder fMRT, welche eine Aussage über die Integrität und Effizienz der kortikalen Informationsverarbeitung ermöglichen, für eine

Prognose bezüglich des kognitiven Outcomes besser geeignet sein könnten als die im klinischen Alltag bisher zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren.

Es muss weiterhin berücksichtigt werden, dass die neurologische Entwicklung, insbesondere die der kognitiven Fähigkeiten wie der Intelligenz, durch eine Vielzahl von interagierenden biologischen Faktoren und Umwelteinflüssen beeinflusst wird. Hierbei spielt beispielsweise die genetische Prädisposition eine große Rolle (s. 5.3), aber auch das soziale Umfeld, in dem ein Kind aufwächst. In einer Reihe von Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sozioökonomische Risikofaktoren wie z.B. Armut oder ein niedriger elterlicher Bildungsstand maßgeblich mit einem schlechteren kognitiven Outcome korrelieren [27, 154, 161, 163, 285]. Ehemalige Frühgeborene mit perinatalen Hirnschädigungen, die in sozial deprivierten Umgebungen aufwachsen, sind somit einem besonders hohen Risiko für eine ungünstigere kognitive Entwicklung ausgesetzt [163, 286]. Der Einfluss sozialer und Umweltfaktoren scheint im Vergleich mit dem neonataler Ereignisse mit zunehmendem Alter immer wichtiger zu werden [66, 154].

Zusammenfassend ergeben sich für die Bewertung der eigenen Ergebnisse aus diesen Überlegungen folgende Konsequenzen: Es ist hoch wahrscheinlich, dass bei einem signifikanten Anteil der nachuntersuchten Kinder der Gruppe „ohne WMI“ vorliegende neurologische Defizite ihren Ursprung dennoch in einer WMI haben könnten, welche jedoch aufgrund der unzureichenden Sensitivität der verwendeten Untersuchungsmethoden nicht detektiert wurden (hohe Falsch-Negativ-Rate). Zusätzlich könnten andere Formen der perinatalen Hirnschädigung, welche in den Analysen nicht berücksichtigt wurden, für einen Teil der Folgeschäden verantwortlich sein. Entscheidend ist zudem, dass die neurologische Entwicklung als multifaktorieller Prozess nicht nur durch neonatale Hirnschädigungen, sondern auch zahlreiche andere Faktoren beeinflusst wird, welche in den Analysen ebenfalls nicht berücksichtigt wurden.

Der Befund der bildgebenden Diagnostik kann somit wichtige Anhaltspunkte für die Beratung der Familien und die Planung der weiteren Versorgung geben, sollte jedoch nicht isoliert zur Vorhersage des Outcomes verwendet werden [7, 110, 236].

5.2 Erhöhte Sauerstoffzufuhr am ersten Lebenstag und neurologische Folgeschäden - mögliche Zusammenhänge

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte einer Reihe von klinischen Parametern auf das Risiko für eine WMI sowie das Risiko für eine CP und/oder Intelligenzminderung im Alter von fünf Jahren bei VLBW-Frühgeborenen untersucht. Dabei konnten zum einen Zeichen für eine vermehrte Unreife der Frühgeborenen, zum anderen eine deutlich erhöhte inspiratorische Sauerstofffraktion in den ersten zwölf Lebensstunden ($\text{FiO}_2^{12\text{h}}$) als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Erstere sind in nahezu allen Studien mit höheren Komplikationsraten und einem schlechteren Outcome assoziiert, stellen jedoch nicht modifizierbare epidemiologische Kenngrößen dar, so dass sich aus der Assoziation nicht automatisch neue Therapieoptionen ergeben [85]. Bei der $\text{FiO}_2^{12\text{h}}$ handelt es sich hingegen um einen potenziell modifizierbaren Parameter, der zudem Hinweise dafür liefert, welche Schädigungsmechanismen an der Entstehung der WMI und der Folgeschäden beteiligt sind. Es erscheint demnach sinnvoll, sich mit den Ursachen für eine deutlich erhöhte $\text{FiO}_2^{12\text{h}}$ und deren pathophysiologischen Auswirkungen auseinanderzusetzen. Anhand der dabei gewonnenen Erkenntnisse könnten verbesserte Therapieschemata erarbeitet und damit letztendlich auch das kurz- und langfristige Outcome der Kinder verbessert werden.

Die Adaptation vom intra- an das extrauterine Leben wird bei Frühgeborenen durch die Unreife ihres pulmonalen und kardiovaskulären Systems erschwert. Gerade besonders kleine Frühgeborene haben eine strukturell und funktionell unreife Lunge mit einer verminderten Gasaustauschfläche, einer verdickten Blut-Luft-Schranke und einem Surfactant-Mangel, woraus ein Kollaps der Alveolen und eine Tendenz zur Hypoxämie resultiert. Um die postpartale Anpassungsreaktion zu unterstützen, benötigen sie deswegen häufig atemunterstützende Maßnahmen [208]. Entscheidende Bausteine sind hierbei (neben der Surfactantapplikation im Verlauf) die Etablierung eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks (CPAP) sowie die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff (O_2) [145].

Die Menge an Sauerstoff, die Frühgeborenen in den ersten Minuten [187] bis Wochen [254] nach der Geburt verabreicht wird, ist eines der umstrittensten Themen der modernen Neonatologie. Noch bis vor zwei Jahrzehnten war die Gabe von purem Sauerstoff (FiO_2 100%) Therapiestandard und die Pulsoxymetrie wurde erst in den Jahren ab 1990 routinemäßig eingesetzt [187, 254]. Mit wachsender Kenntnis über das Ausmaß potenziell toxischer Wirkungen hoher Sauerstoffkonzentrationen [274] wurde diese Strategie verlassen. Die optimale initiale inspiratorische Sauerstofffraktion bei der Erstversorgung von Frühgeborenen wurde

seitdem in einer Reihe von Studien untersucht und deren Ergebnisse in mehreren Metaanalysen zusammengefasst [160, 188, 292]. Nach aktuellen Empfehlungen sollte die Atemunterstützung mit einer FiO_2 von 0,21 bis 0,3 begonnen und die FiO_2 danach nach der Sauerstoffsättigung (SpO_2) titriert werden [300, 301].

Dass die Beatmung mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen langfristig mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeborenenretinopathie (ROP) sowie eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) einhergeht, ist schon seit längerem bekannt [63, 238], zitiert nach [215]. Die BPD wurde in vielen Studien ferner als Risikofaktor für spätere neurologische Defizite identifiziert [53, 91, 251, 270]. Die Diagnose einer BPD wird jedoch erst im klinischen Verlauf gestellt (frühestens 28 Tage post partum) und die mit ihr assoziierten morphologischen Veränderungen sind nur noch bedingt therapierbar [226].

Hohe Sauerstoffkonzentrationen können nach aktuellem Forschungsstand bei Frühgeborenen auch in anderen Geweben negative Auswirkungen haben. Speziell die Zellen des Gehirns weisen für hohe Sauerstoffpartialdrücke (pO_2) eine besondere Empfindlichkeit auf [45], was zunächst paradox erscheint, da *hypoxämische* Zustände in der Pathogenese der perinatalen Hirnschädigungen eine entscheidende Rolle spielen (s. 1.2). Gefahr droht insbesondere bei deutlich supraphysiologischen pO_2 . Diese können z.B. dann vorliegen, wenn die FiO_2 durch das behandelnde Personal stärker und/oder längerfristiger erhöht wird, als dies zur Kompensation einer pulmonalen Insuffizienz eigentlich erforderlich wäre [215]. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass auf erniedrigte SpO_2 bzw. pO_2 in der Regel unmittelbar mit einer Anpassung der Beatmungsparameter reagiert wird, während gleiches für *hyperoxämische* Zustände nicht immer gilt [243]. Hohe pO_2 hemmen die Aktivität bestimmter Transkriptionsfaktoren (z.B. der Hypoxie-induzierten-Faktoren, HIFs), wodurch wiederum die Expression einer Reihe von Wachstumsfaktoren verändert wird, die bei der Gehirnentwicklung eine wichtige Rolle spielen [45, 291]. Auch epigenetische Veränderungen mit potenziell weitreichenden Auswirkungen sind möglich [230]. Zudem verursacht Hyperoxie oxidativen Stress, gegen den das Gehirn Frühgeborener aufgrund von noch unzureichend ausgebildeten antioxidativen Systemen nur schlecht ausgestattet ist [215, 230]. Insbesondere die pre-OL reagieren empfindlich auf oxidativem Stress. Brill et al. konnten in einer experimentellen Studie an Oligodendrozyten-Vorläuferzellen aus Ratten zeigen, dass pre-OL *in vitro* bereits in einer Umgebung mit Raumluft (21% O_2) in ihrer Reifung gestört werden. Die Entwicklung der Zellen wurde durch eine Aufzucht unter hypoxischen Bedingungen (5% O_2), die eher der intrauterinen Umgebung entsprach, entscheidend verbessert.

Sie schlussfolgerten, dass die Hypomyelinisierung, das Hauptmerkmal der diffusen Form der WMI, bei Frühgeborenen zumindest teilweise durch den vorzeitigen Anstieg der Sauerstoffkonzentration verursacht werden könnte, indem eine oligodendrogliale Dysregulation durch erhöhten oxidativen Stress und Down-Regulation der HIF-Aktivität ausgelöst wird [45].

Es wird vermutet, dass selbst kurze Episoden mit Exposition gegenüber hohen Sauerstoffkonzentrationen negative Folgen haben können [230]. Soraisham et al. untersuchten für das Kanadische Frühgeborenen-Netzwerk in einer multizentrischen Studie den Zusammenhang zwischen der initialen FiO_2 bei der Erstversorgung und dem neurologischen Outcome von Frühgeborenen mit einem GA < 29 SSW. In ihrer Kohorte war der Beginn der atemunterstützenden Maßnahmen mit purem Sauerstoff (FiO_2 100%), verglichen mit Raumluft (FiO_2 21%), mit einem höheren Risiko für schwere neurologische Behinderungen im Alter von 18 bis 21 Monaten assoziiert [245]. Bei Kapadia et al., die ebenfalls Frühgeborene mit einem GA < 29 SSW analysierten, ging der Beginn der atemunterstützenden Maßnahmen mit Raumluft, im Vergleich zu purem Sauerstoff, mit einem besseren motorischen Outcome im Alter von 2 Jahren einher [124]. Die Mortalität war in beiden Gruppen gleich hoch. Boronat et al. [42] sowie Thamrin et al. [260] konnten dagegen in ähnlichen Studien keinen signifikanten Einfluss der initialen FiO_2 auf das Risiko neurologischer Folgeschäden feststellen. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse ist zu bedenken, dass das Outcome nach dem zweiten Lebensjahr bisher von keiner Arbeitsgruppe berichtet wurde. Noch wichtiger scheint jedoch, dass die FiO_2 in allen genannten Studien trotz unterschiedlicher Startpunkte im Verlauf stets nach der SpO_2 titriert wurde.

Der anzustrebende SpO_2 -Zielbereich für Frühgeborene war lange Zeit nicht klar definiert. Durch die Studien der Neonatal Oxygen Prospective Meta-Analysis (NeOProm)-Kollaboration und die anschließende Metaanalyse der gesammelten Daten von knapp 5000 EPT-Frühgeborenen konnte gezeigt werden, dass ein SpO_2 -Zielbereich zwischen 85 - 89%, verglichen mit einem Zielbereich zwischen 91 - 95%, mit einem höheren Mortalitätsrisiko einhergeht [13]. Oei et al. beobachteten an einer Kohorte von 768 VPT-Frühgeborenen, dass Säuglinge, deren SpO_2 fünf Minuten postpartal noch nicht über 80% lag, ein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen (GM-/IVH, Bradykardie) und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen, unabhängig davon, mit welcher FiO_2 die Erstversorgung begonnen wurde [186]. Wenn Episoden mit niedrigen SpO_2 für ein Frühgeborenes schädlich sind, spielt es dabei wahr-

scheinlich keine Rolle, ob (und in welcher Menge) währenddessen zusätzlicher Sauerstoff zugeführt wird oder nicht [254]. Wenn trotz atemunterstützender Maßnahmen und zusätzlicher Sauerstoffgabe eine bestimmte SpO₂ bis zu einem gewissen Zeitpunkt nicht erreicht und dann aufrechterhalten werden kann, hat dies wahrscheinlich erheblichere Auswirkungen auf wichtige Outcomeparameter als die initiale FiO₂ zu Beginn der Erstversorgung [145].

Es ist nicht auszuschließen, dass die FiO₂ teils unnötigerweise zu hoch eingestellt und Schäden durch Hyperoxie ausgelöst werden. Wahrscheinlicher erscheint jedoch, dass hohe FiO₂ in den meisten Fällen notwendig sind, da eine niedrige SpO₂ vorliegt. Wenn ein Frühgeborenes eine deutlich erhöhte FiO₂ benötigt, um eine (zumindest annähernd) adäquate SpO₂ zu erreichen, deutet dies darauf hin, dass bei dem Kind eine besonders ausgeprägte Oxygenierungsstörung vorliegt. Eine deutlich erhöhte FiO₂ wäre dann am ehesten als ein Surrogatparameter für ein „besonders krankes Kind“ zu verstehen.

Hypoxämische Zustände führen über eine Verminderung der Koronarperfusion zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Funktion und damit zu Bradykardie und verminderten Schlagvolumina [145]. Oxygenierungsstörungen, beispielsweise im Rahmen eines schweren Atemnotsyndroms, sind dementsprechend eng mit niedrigeren und instabileren Blutdruckwerten bzw. einer generell instabileren Kreislaufsituation assoziiert [147]. Bei gesunden, reifen Neugeborenen sowie älteren Kindern und Erwachsenen wird die zerebrale Durchblutung auch bei schwankenden systemischen Kreislaufparametern durch autoregulatorische Mechanismen über einen weiten Bereich konstant gehalten. Bei Frühgeborenen ist diese zerebrale Autoregulation durch die Unreife der beteiligten Gefäße häufig gestört und wird durch akute Erkrankungen weiter beeinträchtigt [17]. Soul et al. zeigten in einer Studie an Frühgeborenen mit einem GA < 30 SSW, dass eine gestörte zerebrale Autoregulation in den ersten fünf Lebenstagen ein häufiges Phänomen und bei 87 der 90 untersuchten Kinder in durchschnittlich ca. 20% des untersuchten Zeitraums nachzuweisen war [246]. Ohne intakte Autoregulation wird der zerebrale Kreislauf „druckpassiv“ und jede Änderung des systemischen Blutdrucks bzw. Blutflusses resultiert in einer gleichgerichteten Änderung der zerebralen Perfusion [72]. Hypotensive Episoden bzw. Kreislaufinsuffizienz führen unter diesen Umständen leicht zu zerebraler Minderperfusion und damit zu zerebraler Hypoxämie/Ischämie, einem entscheidenden Auslöser perinataler Hirnschädigungen (s. 1.2). Fluktuierende Kreislaufparameter in Kombination mit Störungen der zerebralen Autoregulation wurden passend hierzu in einigen Studien klar mit einem erhöhten Risiko für GM-/IVH in

Verbindung gebracht [5, 146, 181]. Da die periventriculäre weiße Substanz, die Prädilektionsstelle der PVL, als arterielles Endstromgebiet besonders empfindlich gegenüber Ischämie ist, erscheint es biologisch plausibel, dass Störungen der zerebralen Autoregulation, in Kombination mit Kreislaufinsuffizienz, auch in der Pathogenese der PVL eine Rolle spielen [275].

Über einen Zusammenhang zwischen systemischer arterieller Hypotension und Hirnschädigungen [74, 197] sowie schlechterem neurologischen Outcome [142] wurde ebenfalls mehrfach berichtet, auch wenn die Studienlage diesbezüglich nicht einheitlich ist [72, 204]. Der systemische arterielle Blutdruck wird im klinischen Alltag häufig zur Beurteilung der Kreislaufsituation verwendet [204] und kann nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung haben [20]. Dennoch stellt er nur einen Parameter einer komplexen hämodynamischen Situation dar [74] und erlaubt für sich genommen nur eine eingeschränkte Aussage über das Herzzeitvolumen und die zerebrale Perfusion [204]. Eine Reihe von Forschern plädiert deswegen für eine direkte Überwachung der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung mithilfe von Techniken wie etwa der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) [4, 72, 181, 268, 276]. Da ausreichende Studien über deren Nutzen jedoch bis heute fehlen, hat sich der klinische Einsatz als Routineüberwachungsinstrument bisher nicht etabliert [118, 200, 223].

Frühgeborene mit einem hohen Sauerstoffbedarf benötigen in der Regel gleichzeitig eine CPAP- bzw. eine maschinelle Beatmung. Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass durch Beatmaßmaßnahmen, insbesondere solchen mit hohen Atemzugvolumina, eine pulmonale Entzündungsreaktion induziert werden kann. Die hierbei freigesetzten proinflammatorischen Botenstoffe können systemisch bis ins Zentralnervensystem gelangen, dort wiederum eine Entzündungsreaktion auslösen oder verstärken und somit zur Entstehung von Hirnschädigungen beitragen [24, 208]. Zusätzlich können hohe Beatmungsdrücke bzw. ein hoher endexpiratorischer Druck den zentralvenösen Rückstrom behindern und die Herzleistung beeinträchtigen. Beides kann wiederum zu einer Einschränkung der zerebralen Durchblutung führen, insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Störung der zerebralen Autoregulation [208] (s.o.). Anjari et al. konnten in einer Studie an 53 VPT-Frühgeborenen nachweisen, dass sowohl ein akutes Atemnotsyndrom (definiert als Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung \geq zwei Tage ab Geburt), als auch eine frühe BPD (definiert als persistierender Sauerstoffbedarf im Alter von 36 Wochen post menstruationem) mit einem erhöhten Risiko für Hirnschädigungen assoziiert sind [10]. Interessant ist dieses Ergebnis insbesondere

deswegen, da Frühgeborene mit fokalen Hirnläsionen von den Analysen ausgeschlossen wurden und als bildgebendes Verfahren die DTI (s. 5.1) Anwendung fand. Somit wurden Läsionen detektiert, die in der routinemäßigen Bildgebung höchstwahrscheinlich nicht hätten erfasst werden können.

Zusammengefasst kann eine deutlich erhöhte FiO_2 sowohl im Rahmen *hyper-* als auch *hypoxämischer* Zustände vorliegen. Beide können für Frühgeborene in besonderem Maße schädlich sein - ein Sachverhalt, der von Saugstad et al. als „Sauerstoff-Dilemma“ bezeichnet wurde [229]. Die durch diese Zustände ausgelösten zerebralen Schädigungen können sich im Verlauf als neurologische Auffälligkeiten manifestieren.

Entscheidend ist, dass es sich bei der $\text{FiO}_2^{12\text{h}}$ um einen Parameter der ersten Lebensstunden handelt und deutliche Erhöhungen so einen besonders frühen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Folgeschäden geben. Die Identifikation der erhöhten $\text{FiO}_2^{12\text{h}}$ als unabhängigen Risikofaktor betont damit die Bedeutung des ersten Lebensstages als kritischen Zeitraum für die weitere Entwicklung, die schon in anderen Studien hervorgehoben wurde. Beispielsweise konnten Logan et al. in der Kohorte der amerikanischen Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGAN)-Studie einen Zusammenhang zwischen dem Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)-II und dem neurologischen Outcome von ehemaligen EPT-Frühgeborenen im Alter von zehn Jahren nachweisen. Beim SNAP-II handelt es sich um einen physiologiebasierten Score für die endogene Mortalität, welcher auf routinemäßig bestimmten Vital- und Laborparametern der ersten zwölf Lebensstunden beruht und in welchen auch die FiO_2 miteinfließt [220]. Höhere Werte des SNAP-II waren in der ELGAN-Studie mit einem schlechteren Outcome in verschiedenen neurologischen Domänen im Alter von zehn Jahren assoziiert [157].

Auf Grundlage der erläuterten pathophysiologischen Mechanismen ist anzunehmen, dass eine deutlich erhöhte $\text{FiO}_2^{12\text{h}}$ einer Hirnschädigung in vielen Fällen vorausgeht. Der Parameter kann somit als Bestandteil eines prädiktiven Modells eine frühzeitige Erkennung besonders gefährdeter Frühgeborener ermöglichen, noch bevor bei diesen Schädigungen eingetreten sind. Die gefährdeten Frühgeborenen könnten dann eine noch engmaschigere Überwachung oder neuroprotektive Maßnahmen erhalten, mit dem Ziel einer Prävention oder Minimierung der zerebralen Schädigungen und damit langfristig einer Verbesserung des neurologischen Outcomes.

5.3 Möglichkeiten und Grenzen der Untersuchung genetischer Risikofaktoren für komplexe neurologische Erkrankungen bei Frühgeborenen

Die genetischen Polymorphismen rs174576 im *FADS2*-Gen und rs2518824 im *ARVCF*-Gen, welche zuvor von Boardman et al. [37] als Risikofaktoren für eine veränderte Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz bei VPT-Frühgeborenen publiziert wurden, hatten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Effekte auf die Entwicklung einer WMI, einer CP und/oder Intelligenzminderung. Das Ergebnis von Boardman et al. konnte demnach nicht repliziert werden. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse beider Studien wird unter anderem durch Unterschiede der verwendeten Untersuchungsmethoden limitiert. Bei Boardman et al. erfolgte die Diagnose einer WMI mittels DTI, die auch eine Darstellung subtiler hirnrorganischer Auffälligkeiten ermöglicht (s. 5.1). Bezüglich der bildgebenden Diagnostik in der eigenen Studienkohorte bestand kein standardisiertes Protokoll; es ist jedoch davon auszugehen, dass zumeist die Schädelsonographie oder konventionelle cMRT Anwendung fanden. Da diese nachgewiesenermaßen eine geringere Sensitivität für das komplette Spektrum der WMI aufweisen (s. 5.1), könnte im Sinne eines Fehlers 2. Art ein tatsächlicher Einfluss der genetischen Varianten einer Detektion entgangen sein. Dies würde jedoch nicht den fehlenden signifikanten Einfluss der Polymorphismen auf die neurologischen Langzeit-Outcomeparameter erklären.

Grundsätzlich erscheint es biologisch plausibel, dass genetische Varianten, insbesondere in Genen, deren Produkte an der Pathogenese der Erkrankungen bzw. Defizite direkt oder indirekt beteiligt sind, die Suszeptibilität für eine WMI und/oder neurologische Folgeschäden mitbeeinflussen. Auf der Suche nach neuen Therapieoptionen und verbesserten prognostischen Modellen wurden dementsprechend in den letzten 20 Jahren von einer Vielzahl von Arbeitsgruppen genetische Analysen durchgeführt. Die hierbei gefundenen Assoziationen konnten jedoch nur sehr selten in einer unabhängigen Kohorte bestätigt werden (s. 1.4). Die fehlende Replikation von einmalig publizierten genetischen Risikofaktoren ist somit die Regel und nicht die Ausnahme. Warum ist es so schwer, verlässlich und wiederholt nachweisbare genetische Risikofaktoren für neurologische Komplikationen bei Frühgeborenen zu identifizieren?

Dass der Einfluss einzelner genetischer Varianten nicht nachgewiesen bzw. repliziert werden kann, bedeutet im Umkehrschluss nicht, dass genetische Faktoren keinen Einfluss auf die

untersuchten Merkmale haben. Bei der WMI, der CP und der Intelligenzminderung handelt es sich (bis auf wenige Ausnahmen) um komplexe Erkrankungen bzw. Merkmale mit multifaktorieller Genese - der Phänotyp resultiert bei diesen aus dem Zusammenspiel von genetischen Faktoren und nicht-genetischen Umwelteinflüssen in jeweils unterschiedlichem Ausmaß [159]. Die genetische Architektur komplexer Merkmale ist typischerweise polygen und besteht aus dem kumulativen Einfluss einer Vielzahl von Genvarianten mit zumeist nur kleiner Effektstärke. Selbst wenn eine genetische Variante mit einem erhöhten Risiko für einen nachteiligen Phänotyp assoziiert ist, hat diese für den einzelnen Patienten in der Regel eine nahezu nicht messbare Auswirkung. Bei einer polygenen Störung ist eine einzelne genetische Variante für die Beurteilung des Krankheitsrisikos demnach nicht aussagekräftig [151].

Von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parametern wurde dieses Phänomen besonders für das Merkmal Intelligenz (unabhängig von Frühgeburtlichkeit) berichtet. Verhaltensgenetische Studien haben in den vergangenen Jahrzehnten konsistent ergeben, dass genetische Einflüsse einen substanziellen Beitrag zur Erklärung individueller Unterschiede in der Intelligenz leisten, was im Einklang mit frühen Übersichtsarbeiten auf der Grundlage von Zwillingsdaten sowie weiterer Verwandtschaftsgruppen steht [43, 207], zitiert nach [217]. Die Gesamtheritabilität der Intelligenz wird auf durchschnittlich 50% geschätzt, wobei der Einfluss genetischer Faktoren interessanterweise im Kindesalter geringer ist und mit dem Alter zunimmt (weiterführend s. [205, 217]).

Mit dem Aufkommen der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) in den Jahren nach 2010 wuchs die Hoffnung, dass hiermit die genetische Grundlage der Intelligenz detailliert aufgeklärt werden könnte. Die Ergebnisse initialer GWAS waren jedoch enttäuschend: Die gefundenen genetischen Varianten erklärten nur einen sehr geringen Anteil der Varianz und konnten zudem in folgenden Studien häufig nicht repliziert werden. Selbst große Studienpopulationen mit mehreren Tausend Teilnehmern waren relativ unterpowert, um die geringen Effektstärken der assoziierten genetischen Varianten zu detektieren [62, 205, 217]. Als Konsequenz wurde die Analyse seitdem zunehmend auf die Gesamtheit aller assoziierten SNPs verlagert, unabhängig davon, ob sie die strengen statistischen Schwellenwerte der Signifikanz erreichten, die sonst bei GWAS angewandt werden [217]. Die assoziierten SNPs wurden dann, gewichtet nach ihrer Effektstärke, in sogenannten polygenen Risikoscores (PRS) zusammengefasst, um damit in den Bereich einer klinisch relevanten Risikoab-

schätzung zu gelangen [159]. In Studien mit mehreren Hunderttausend Probanden können so inzwischen bis zu 7% der Varianz der Intelligenz vorhergesagt werden [62, 107].

Polygene Risikoscores beinhalten bis dato nur die additive Information häufiger genetischer Varianten (Minor-Allel-Frequenz (MAF) > 1%), die in SNP-Arrays wie den GWAS ermittelt werden. Es ist anzunehmen, dass komplexe Merkmale daneben auch noch durch weitere genetische Einflussfaktoren wie seltene Varianten (*rare variants*, MAF < 1%), Kopienzahlveränderungen (*copy number variations*), Gen-Gen-, Gen-Umwelt-Interaktionen und epigenetische Veränderungen beeinflusst werden [159, 205]. Die Integration dieser Faktoren in die PRS würde deren Vorhersagegenauigkeit folglich erhöhen [159]. Der zunehmende Einsatz von Hochdurchsatz-Sequenziertechnologien, die die Identifizierung von genetischen Varianten des gesamten allelischen Spektrums ermöglichen, könnte hierbei einen entscheidenden Beitrag leisten [159, 205, 217].

Es ist zudem wichtig zu betonen, dass ein PRS nur eine probabilistische Aussage erlaubt. Er korreliert in einer untersuchten Gruppe bedeutsam mit dem gemessenen Merkmal, im Einzelfall kann ein gemessener Wert aber stark vom vorhergesagten Wert abweichen. Allerdings werden an den Rändern der Verteilung bessere Vorhersagen möglich [217]. Ein PRS wird auf individueller Ebene somit keine oder nur geringe Auswirkungen haben, wenn er für ein bestimmtes Merkmal im niedrigen oder mittleren Bereich liegt. Wenn sich jedoch ein hohes kumulatives genetisches Risiko für eine Merkmalsausprägung ergibt, der PRS beispielsweise im Bereich der oberen 1% bis 5% liegt, könnte er signifikant zur Erhöhung des Gesamtrisikos für eine Erkrankung beitragen und dementsprechend für ein Prädiktionsmodell wertvoll werden [171].

Die klinische Implementierung eines PRS ist insbesondere in Kohorten nützlich, in denen eine höhere A-priori-Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Merkmalsausprägung besteht [151]. Diese Tatsache macht eine mögliche Anwendung von PRS zur Vorhersage des Risikos für kurz- und langfristige Komplikationen bei Frühgeborenen attraktiv, da bei diesen die Inzidenz einer Vielzahl von Erkrankungen sowohl in der Neonatalperiode als auch im weiteren Leben deutlich erhöht ist [89]. Zudem kann bei ihnen der Zeitraum mit dem größten Risiko für Komplikationen in der Neonatalperiode meist relativ gut eingegrenzt werden - über 90% der Hirnschädigungen inklusive WMI ereignen sich, wie bereits erwähnt, in der ersten Lebenswoche (s. 1.2). Hieraus resultiert ein gut definiertes therapeutisches Fenster, in

welchem frühzeitige, bestenfalls primärpräventive Maßnahmen das langfristige Outcome der Kinder entscheidend verbessern könnten. Bei der Entscheidung, welche Frühgeborenen besonders gefährdet sind und dementsprechend am meisten von präventiven Maßnahmen profitieren würden, könnten genetische Risikoscores einen Beitrag leisten.

Die Anwendbarkeit eines ebensolchen wurde vor Kurzem in einer Pilotstudie von Steward et al. getestet [255]. Die Arbeitsgruppe untersuchte an einer Gruppe von 182 Frühgeborenen (GA 26 bis 31 SSW), ob akkumulierte genetische Risikofaktoren in kodierenden DNA-Regionen (dem Exom) das Risiko für ein Bündel neonataler Komplikationen (in diesem Falle BPD, NEC, ROP und GM-/IVH \geq Grad III) beeinflussen. Sie verglichen hierfür exomweite Sequenzdaten von Säuglingen, die mindestens eine dieser Komplikationen entwickelten, mit denen von 81 Säuglingen, die keine Komplikation entwickelten, und fassten relevante genetische Varianten im Anschluss in einen PRS zusammen. Der entwickelte PRS korrelierte in ihren Analysen bereits für sich genommen positiv mit dem Risiko für die untersuchten Komplikationen und erlaubte damit rückwirkend eine gewisse prädiktive Aussage. Die Vorhersagegenauigkeit konnte durch die Kombination des PRS mit traditionellen epidemiologischen Risikofaktoren (Gestationsalter, Geschlecht, Ethnie) weiter verbessert werden. Steward et al. sahen ihre Ergebnisse als Bestätigung dafür, dass die kumulative genetische Belastung signifikante Auswirkungen auf die Entstehung neonataler Komplikationen bei Frühgeborenen hat. Sie schlussfolgerten, dass ein zusammengesetzter Prädiktor, der genetische mit traditionellen Risikofaktoren kombiniert, für die Vorhersage neonataler Komplikationen am besten geeignet ist und die Entwicklung individueller Therapien erleichtern könnte.

Damit ein PRS zur Beurteilung des WMI-Risikos miteingesetzt werden könnte, müsste er antenatal bzw. unmittelbar postnatal zur Verfügung stehen, was zum aktuellen Zeitpunkt im klinischen Routinebetrieb noch schwierig erscheint [277]. Ein hoher PRS gäbe einen Hinweis für eine erhöhte intrinsische Anfälligkeit für eine WMI - da deren Entstehung jedoch maßgeblich durch klinische, epidemiologische und Umgebungsfaktoren beeinflusst wird, würde es auch immer Betroffene ohne nennenswert erhöhten PRS und Nicht-Betroffene trotz hohem PRS geben [173]. Ein PRS wäre damit nie als vollständige Alternative zu traditionellen Risikomodellen, sondern stets als eine Ergänzung zu diesen zu betrachten [151]. Es wäre demnach ethisch kaum vertretbar, nur „genetisch gefährdete“ Frühgeborene besonderen Überwachungs- und Behandlungsprogrammen zuzuführen und „genetisch weniger

gefährdeten“ Säuglingen diese allein auf Grundlage der genetischen Untersuchungen zu wehren.

Es erscheint möglich, dass ein PRS für eine WMI auch mit dem Risiko für eine CP und/oder Intelligenzminderung korrelieren könnte, da zwischen den Parametern ein pathogenetischer Zusammenhang besteht. Aussagekräftiger wären jedoch spezifische PRS für kognitive oder motorische Entwicklungsdefizite nach Frühgeburtlichkeit, die mithilfe großer Follow-up-Studien ermittelt werden könnten. Wiederum ist aber unwahrscheinlich, dass das neurologische Outcome für einen einzelnen Patienten bereits bei Geburt allein anhand eines genetischen Risikoscores prognostiziert werden kann [171]. Insbesondere für die kognitive Entwicklung besteht trotz eines substanziellen genetischen Einflusses auf individueller Ebene ein Veränderungspotential unterschiedlichen Ausmaßes [217]. Mehrfach wurde nachgewiesen, dass neben neonatalen Hirnschädigungen vor allem das sozioökonomische Umfeld für die kognitive Entwicklung entscheidend ist [163, 286]. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass der Einfluss erblicher Faktoren auf die Intelligenz am privilegierten Ende der sozioökonomischen Verteilung scheinbar höher ausfällt, während am unteren Rand geteilte Umwelteffekte bedeutsamer sind (sog. Scarr-Rowe-Hypothese). Dies steht mit der Überlegung in Einklang, dass sich genetisches Potenzial unter günstigeren Umweltbedingungen stärker entfalten kann [217] und zeigt zudem, dass die Betrachtungen durch Gen-Umwelt-Interaktionen weiter verkompliziert werden.

5.4 Fazit und Ausblick

Die stetig steigenden Überlebensraten von sehr unreifen Frühgeborenen mit unsicherer neurologischer Prognose erfordern die Entwicklung gezielter Maßnahmen zur Diagnostik in der Neonatalperiode, einerseits um prognostische Aussagen gegenüber den Eltern und weiterversorgenden Kollegen machen zu können, andererseits um diejenigen Kinder zu identifizieren, die sowohl kurz- als auch langfristig einer engmaschigeren neurologischen Kontrolle bedürfen und von präventiven Maßnahmen besonders profitieren würden [75]. Die ersten Lebensjahre sind eine entscheidende Periode für die Neuroplastizität und damit ein potenzielles Fenster für die Reparatur bzw. Umkehr zerebraler Dysmaturationsprozesse. Optimierte Vorhersagemodelle könnten die gezielte Bereitstellung evidenzbasierter Neugeborenenstimulationsprogramme und/oder neuroprotektiver Maßnahmen ermöglichen und so letztendlich zu einer Verbesserung des neurologischen Langzeitoutcomes beitragen [195].

Da davon auszugehen ist, dass genetische Varianten die Anfälligkeit für neurologische Komplikationen mitbeeinflussen, könnten aussagekräftige genetische Risikoscores bei der Identifizierung besonders gefährdeter Frühgeborener ein wertvolles Hilfsmittel sein.

Kandidatengenstudien haben bei der Detektion genetischer Risikofaktoren bisher nicht wesentlich zum Erfolg geführt. Einen nächsten Schritt könnten ausreichend gepowerte GWAS darstellen, um PRS für eine WMI und wichtige neurologischen Outcomeparameter zu generieren. Die Integration zusätzlicher genetischer Informationen, die beispielsweise mittels sequenzbasierter Genotypisierungstechniken ermittelt wurden, könnte die prognostische Aussage dieser PRS weiter verfeinern [144, 159]. Selbst hohe PRS werden bei komplexen Erkrankungen bzw. Merkmalen wie einer WMI, einer CP oder einer Intelligenzminde- rung vermutlich jedoch nicht ausreichen, um für sich genommen besonders anfällige Frühgeborene mit ausreichender Sicherheit zu identifizieren.

Die bestmögliche Vorhersagegenauigkeit wird wahrscheinlich durch ein Modell erreicht, in dem eine Reihe relevanter Prognosefaktoren statistisch kombiniert werden [113]. Ein mög- liches Ziel könnte somit die Weiterentwicklung bereits bestehender, traditioneller klinischer Vorhersagemodelle zu zunehmend personalisierten Risiko- und Vorhersagemodellen sein, in die epidemiologische Parameter, detaillierte Befunde modernster bildgebender Verfahren, relevante klinische Parameter (wie beispielsweise die $\text{FiO}_2^{12\text{h}}$) und eben auch genetische Risikoscores miteinfließen [195]. Populationsbasierte Studien wie die des Deutschen Früh- geborenen-Netzwerkes, welche große Patientenkohorten rekrutieren und eine standardisierte Datenerhebung und -analyse ermöglichen, können bei der Entwicklung solcher Modelle einen entscheidenden Beitrag leisten.

Auch wenn die Vorhersagegenauigkeit für das Risiko kurz- und langfristiger neurologischer Folgeschäden bei Frühgeborenen so stetig weiter verbessert werden kann, wird aufgrund der Komplexität der Entwicklungsvorgänge, zumindest nach aktuellem Stand der Forschung, ein gewisses Maß an prognostischer Unsicherheit dennoch auch in Zukunft bestehen bleiben.

6 Zusammenfassung

Frühgeborene, speziell solche mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (very low birth weight, VLBW), haben ein deutlich erhöhtes Risiko für perinatale Schädigungen der weißen Hirnsubstanz (white matter injury, WMI) sowie für Defizite in multiplen neurologischen Domänen. Eine WMI gilt als entscheidender Risikofaktor für neurologische Langzeitschäden im Verlauf. Die stetige Minimierung bzw. bestenfalls Prävention sowohl der kurz- als auch der langfristigen neurologischen Morbidität betroffener Kinder ist ein erklärtes Ziel behandelnder Ärzte. Eine fortlaufende Überprüfung und Optimierung prädiktiver Risikomodelle zur frühzeitigen Identifikation besonders gefährdeter Kinder ist dementsprechend weiterhin hochrelevant. Neben klinischen und epidemiologischen Parametern sind in diesem Zusammenhang zuletzt auch mögliche genetische Risikofaktoren ins Zentrum der Forschung gerückt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen, den prädiktiven Wert einer nachgewiesenen WMI für neurologischen Langzeitschäden in der multizentrischen, modernen Kohorte VLBW-Frühgeborener des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes zu untersuchen. Zum anderen sollten weitere prädiktive perinatale Parameter für das neurologische Kurz- und Langzeitoutcome identifiziert und der Einfluss zweier zuvor berichteter genetischer Risikovarianten (rs174576 und rs2518824) überprüft werden. Hierzu wurde auf die mithilfe von standardisierten Fragebögen erhobenen Daten von über 12000 zwischen 2009 und 2015 geborenen VLBW-Frühgeborenen zurückgegriffen. Subgruppen dieser Kohorte wurden genotypisiert und/oder im Alter von fünf Jahren auf das Vorliegen von neurologischen Folgeschäden in Form einer Zerebralparese (CP) oder einer Intelligenzminderung untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigten den negativen Einfluss einer WMI auf die weitere neurologische Entwicklung – eine nachgewiesene WMI erhöhte das Risiko für eine CP und/oder Intelligenzminderung im Studienkollektiv um den Faktor 8. Bei über 80% der Kinder mit neurologischen Folgeschäden war allerdings keine WMI dokumentiert. Als weiterer Risikofaktor wurden neben einer zunehmenden Unreife eine deutlich erhöhte inspiratorische Sauerstofffraktion in den ersten zwölf Lebensstunden identifiziert. Für die untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen ließen sich keine signifikanten Assoziationen mit einer WMI, CP oder Intelligenzminderung nachweisen.

Die Ergebnisse zeigen, dass perinatale Parameter mit dem neurologischen Kurz- und Langzeitoutcome korrelieren und damit eine frühzeitige Risikostratifizierung zulassen, illustrie-

ren jedoch auch die Grenzen der prädiktiven Aussagekraft dieser Faktoren. Sie verdeutlichen zudem, dass einzelne genetische Varianten für die Vorhersage komplexer Erkrankungen wie einer WMI, CP oder Intelligenzminderung ungeeignet sind. Es bedarf weiterer, groß angelegter Studien, welche das kumulative genetische Risiko dieser komplexen Merkmale analysieren und zu polygenen Risikoscores (PRS) zusammenfassen. Die Integration solcher PRS in Vorhersagemodelle aus epidemiologischen und perinatalen Faktoren sowie der zunehmende Einsatz modernster bildgebender Verfahren werden die frühzeitige Identifizierung besonders gefährdeter Frühgeborener zukünftig weiter verbessern. Ein gewisses Maß an prognostischer Ungenauigkeit wird aufgrund der Komplexität der Entwicklungsvorgänge aller Voraussicht nach dennoch weiter bestehen bleiben.

7 Literatuurverzechnis

- [1] Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, Duivenvoorden HJ, van Goudoever JB, Oosterlaan J (2013) Executive function and IQ predict mathematical and attention problems in very preterm children. *PLoS ONE* 8:e55994. doi: 10.1371/journal.pone.0055994
- [2] Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J (2009) Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 124:717–728. doi: 10.1542/peds.2008-2816
- [3] Ådén U, Lin A, Carlo W, Leviton A, Murray JC, Hallman M, Lifton RP, Zhang H, Ment LR (2013) Candidate Gene Analysis: Severe Intraventricular Hemorrhage in Inborn Preterm Neonates. *J Pediatr* 163:1503-1506.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.025
- [4] Alderliesten T, Lemmers PMA, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJC, Baerts W, van Bel F (2014) Hypotension in Preterm Neonates: Low Blood Pressure Alone Does Not Affect Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr* 164:986–991. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.042
- [5] Alderliesten T, Lemmers PMA, Smarius JJM, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F (2013) Cerebral Oxygenation, Extraction, and Autoregulation in Very Preterm Infants Who Develop Peri-Intraventricular Hemorrhage. *J Pediatr* 162:698-704.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038
- [6] Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, van der Post J, Mol BW, Moore D, Birtles D, Khan KS, Thangaratinam S (2018) Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG* 125:16–25. doi: 10.1111/1471-0528.14832
- [7] Anderson PJ, Cheong JLY, Thompson DK (2015) The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Seminars in Perinatology* 39:147–158. doi: 10.1053/j.semperi.2015.01.008
- [8] Anderson PJ, Treyvaud K, Neil JJ, Cheong JLY, Hunt RW, Thompson DK, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE (2017) Associations of Newborn Brain Magnetic Resonance Imaging with Long-Term Neurodevelopmental Impairments in Very Preterm Children. *J Pediatr* 187:58-65.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.059
- [9] Andrade C (2015) Understanding Relative Risk, Odds Ratio, and Related Terms: As Simple as It Can Get. *J Clin Psychiatry* 76:857–861. doi: 10.4088/JCP.15f10150
- [10] Anjari M, Counsell SJ, Srinivasan L, Allsop JM, Hajnal JV, Rutherford MA, Edwards AD (2009) The Association of Lung Disease With Cerebral White Matter Abnormalities in Preterm Infants. *Pediatrics* 124:268–276. doi: 10.1542/peds.2008-1294
- [11] Arichi T, Counsell SJ, Allievi AG, Chew AT, Martinez-Biarge M, Mondì V, Tusor N, Merchant N, Burdet E, Cowan FM, Edwards AD (2014) The effects of hemorrhagic parenchymal infarction on the establishment of sensori-motor structural and functional connectivity in early infancy. *Neuroradiology* 56:985–994. doi: 10.1007/s00234-014-1412-5

- [12] Arpi E, D'Amico R, Lucaccioni L, Bedetti L, Berardi A, Ferrari F (2019) Worse global intellectual and worse neuropsychological functioning in preterm-born children at preschool age: a meta-analysis. *Acta Paediatr* 108:1567–1579. doi: 10.1111/apa.14836
- [13] Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, Whyte R (2017) Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011190. doi: 10.1002/14651858.CD011190.pub2
- [14] Auriti C, Prencipe G, Caravale B, Coletti MF, Ronchetti MP, Piersigilli F, Azzari C, Di Ciommo VM (2014) MBL2 gene polymorphisms increase the risk of adverse neurological outcome in preterm infants: a preliminary prospective study. *Pediatr Res* 76:464–469. doi: 10.1038/pr.2014.118
- [15] Aylward GP (2014) Update on Neurodevelopmental Outcomes of Infants Born Prematurely. *J Dev Behav Pediatr* 35:392–393. doi: 10.1097/DBP.0000000000000075
- [16] Back SA (2017) White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 134:331–349. doi: 10.1007/s00401-017-1718-6
- [17] Back SA, Volpe JJ (2018) Chapter 15 - Encephalopathy of Prematurity: Pathophysiology. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM (Hrsg.): *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6. Aufl., 405-424, Elsevier, Philadelphia
- [18] Baglio G, Blasi V, Sangiuliano Intra F, Castelli I, Massaro D, Baglio F, Valle A, Zanette M, Marchetti A (2016) Social Competence in Children with Borderline Intellectual Functioning: Delayed Development of Theory of Mind Across All Complexity Levels. *Front Psychol* 7:1604. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01604
- [19] Baier RJ (2006) Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant. *Front Biosci* 11:1371–1387. doi: 10.2741/1890
- [20] Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Avian A, Mileder L, Schmölder GM, Pichler G (2017) Blood Pressure during the Immediate Neonatal Transition: Is the Mean Arterial Blood Pressure Relevant for the Cerebral Regional Oxygenation? *Neonatology* 112:97–102. doi: 10.1159/000455965
- [21] Ballabh P (2010) Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res* 67:1–8. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176
- [22] Ballabh P (2014) Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clin Perinatol* 41:47–67. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.007
- [23] Banker BQ, Larroche J-C (1962) Periventricular Leukomalacia of Infancy: A Form of Neonatal Anoxic Encephalopathy. *Arch Neurol* 7:386–410. doi: 10.1001/archneur.1962.04210050022004
- [24] Barton SK, Tolcos M, Miller SL, Roehr CC, Schmölder GM, Davis PG, Moss TJM, LaRosa DA, Hooper SB, Polglase GR (2015) Unraveling the Links Between the Initiation of Ventilation and Brain Injury in Preterm Infants. *Front Pediatr* 3:97. doi: 10.3389/fped.2015.00097
- [25] Bassan H (2006) Ultrasonographic Features and Severity Scoring of Periventricular Hemorrhagic Infarction in Relation to Risk Factors and Outcome. *Pediatrics* 117:2111–2118. doi: 10.1542/peds.2005-1570

- [26] Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, Mayer DL, Feldman HA, Avery L, Benson CB, Stewart J, Ringer SA, Soul JS, Volpe JJ, du Plessis AJ (2007) Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics* 120:785–792. doi: 10.1542/peds.2007-0211
- [27] Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Marret S, Pierrat V, Vieux R, Thiriez G, Matis J, Picaud J-C, Rozé J-C, Alberge C, Larroque B, Bréart G, Ancel P-Y, for the EPIPAGE Study Group (2011) Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort: Predictors of cognitive deficiency in very preterm infants. *Acta Paediatr* 100:370–378. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02064.x
- [28] Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, Ledésert B, Thiriez G, Fresson J, Rozé J-C, Zupan-Simunek V, Arnaud C, Burguet A, Larroque B, Bréart G, Ancel P-Y, for the EPIPAGE Study Group (2010) Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study: Predictors of CP in Very Preterm Infants. *Dev Med Child Neurol* 52:e119–e125. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03612.x
- [29] Bearden CE, Glahn DC (2017) Cognitive genomics: Searching for the genetic roots of neuropsychological functioning. *Neuropsychology* 31:1003–1019. doi: 10.1037/neu0000412
- [30] Benavente-Fernández I, Synnes A, Grunau RE, Chau V, Ramraj C, Glass T, Cayam-Rand D, Siddiqi A, Miller SP (2019) Association of Socioeconomic Status and Brain Injury With Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Children. *JAMA Netw Open* 2:e192914. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2914
- [31] Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) Logistische Regression - Artikel Nr. 14 der Statistik-Serie in der DMW -. *Dtsch med Wochenschr* 132:e33–e35. doi: 10.1055/s-2007-959037
- [32] Benders MJNL, Kersbergen KJ, de Vries LS (2014) Neuroimaging of White Matter Injury, Intraventricular and Cerebellar Hemorrhage. *Clin Perinatol* 41:69–82. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.005
- [33] Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS (2002) Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: A Meta-analysis. *JAMA* 288:728–737. doi: 10.1001/jama.288.6.728
- [34] de Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, De Vries LS, Groenendaal F, Wezel-Meijler G van (2020) Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 105:419–424. doi: 10.1136/archdischild-2018-316692
- [35] Bilguvar K, DiLuna ML, Bizzarro MJ, Bayri Y, Schneider KC, Lifton RP, Gunel M, Ment LR (2009) COL4A1 Mutation in Preterm Intraventricular Hemorrhage. *J Pediatr* 155:743–745. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.04.014
- [36] Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, Chou D, Say L, Modi N, Katz J, Vos T, Marlow N, Lawn JE (2013) Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 74:17–34. doi: 10.1038/pr.2013.204
- [37] Boardman JP, Ball G, Takousis P, Krishnan ML, Hughes-Carre L, Aljabar P, Serag A, King C, Merchant N, Srinivasan L, Froguel P, Rueckert D, Counsell S, David A (2014) Common Genetic Variants and Risk of Brain Injury After Preterm Birth.

- Pediatrics 133:e1655-1663. doi: 10.1542/peds.2013-3011
- [38] Boardman JP, Craven C, Valappil S, Counsell SJ, Dyet LE, Rueckert D, Aljabar P, Rutherford MA, Chew ATM, Allsop JM (2010) A common neonatal image phenotype predicts adverse neurodevelopmental outcome in children born preterm. *NeuroImage* 52:409–414. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.261
- [39] Bodkin AW, Robinson C, Perales FP (2003) Reliability and Validity of the Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy. *Pediatric Physical Therapy* 15:247–252. doi: 10.1097/01.PEP.0000096384.19136.02
- [40] Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD (2018) Sex Differences in Mortality and Morbidity of Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *Pediatrics* 142:e20182352. doi: 10.1542/peds.2018-2352
- [41] Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection (2014) Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 133:55–62. doi: 10.1542/peds.2013-0372
- [42] Boronat N, Aguar M, Rook D, Iriando M, Brugada M, Cernada M, Nunez A, Izquierdo M, Cubells E, Martinez M, Parra A, van Goudoever H, Vento M (2016) Survival and Neurodevelopmental Outcomes of Preterms Resuscitated With Different Oxygen Fractions. *Pediatrics* 138:e20161405–e20161405. doi: 10.1542/peds.2016-1405
- [43] Bouchard TJ, McGue M (1981) Familial studies of intelligence: a review. *Science* 212:1055–1059. doi: 10.1126/science.7195071
- [44] Bouyssi-Kobar M, De Asis-Cruz J, Murnick J, Chang T, Limperopoulos C (2019) Altered Functional Brain Network Integration, Segregation, and Modularity in Infants Born Very Preterm at Term-Equivalent Age. *J Pediatr* 213:13-21.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.030
- [45] Brill C, Scheuer T, Bühner C, Endesfelder S, Schmitz T (2017) Oxygen impairs oligodendroglial development via oxidative stress and reduced expression of HIF-1 α . *Sci Rep* 7:43000. doi: 10.1038/srep43000
- [46] Broitman E, Ambalavanan N, Higgins RD, Vohr BR, Das A, Bhaskar B, Murray K, Hintz SR, Carlo WA (2007) Clinical Data Predict Neurodevelopmental Outcome Better than Head Ultrasound in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 151:500-505.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.013
- [47] Brydges CR, Landes JK, Reid CL, Campbell C, French N, Anderson M (2018) Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 60:452–468. doi: 10.1111/dmcn.13685
- [48] Burkitt K, Kang O, Jyoti R, Mohamed A-L, Chaudhari T (2019) Comparison of cranial ultrasound and MRI for detecting brain injury in extremely preterm infants and correlation with neurological outcomes at 1 and 3 years. *Eur J Pediatr* 178:1053–1061. doi: 10.1007/s00431-019-03388-7
- [49] Burnett AC, Cheong JLY, Doyle LW (2018) Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants. *Clin Perinatol* 45:485–500. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.005
- [50] Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, Schalkwyk LC, Taylor A, Werts H, Moffitt TE (2007) Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences 104:18860–18865. doi: 10.1073/pnas.0704292104
- [51] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM (2019) Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 7:e37–e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0
- [52] Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, Roberts G, Davis N, Hickey L, Carse E, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group (2017) Changing Neurodevelopment at 8 Years in Children Born Extremely Preterm Since the 1990s. *Pediatrics* 139:e20164086. doi: 10.1542/peds.2016-4086
- [53] Cheong JLY, Doyle LW (2018) An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 42:478–484. doi: 10.1053/j.semperi.2018.09.013
- [54] Cheong JLY, Lee KJ, Boland RA, Spittle AJ, Opie GF, Burnett AC, Hickey LM, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group (2018) Changes in long-term prognosis with increasing postnatal survival and the occurrence of postnatal morbidities in extremely preterm infants offered intensive care: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2:872–879. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30287-6
- [55] Cizmecci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, Traubici J, Whyte HE, Leijser LM (2020) Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *J Pediatr* 217:79-85.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.081
- [56] Clark EAS, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Sorokin Y, Peaceman A, Iams JD, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer BM, Thorp JM, Ramin SM, Carpenter M, Rouse DJ (2010) Association of fetal inflammation and coagulation pathway gene polymorphisms with neurodevelopmental delay at age 2 years. *Am J Obstet Gynecol* 203:83.e1-83.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.047
- [57] Clark EAS, Weiner SJ, Rouse DJ, Mercer BM, Reddy UM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Malone FD, O’Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GDV, Dudley DJ, Caritis SN, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network (2018) Genetic Variation, Magnesium Sulfate Exposure, and Adverse Neurodevelopmental Outcomes Following Preterm Birth. *Am J Perinatol* 35:1012–1022. doi: 10.1055/s-0038-1635109
- [58] Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD (2014) Cerebral palsy. *Lancet* 383:1240–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61835-8
- [59] Constable RT, Ment LR, Vohr BR, Kesler SR, Fulbright RK, Lacadie C, Delancy S, Katz KH, Schneider KC, Schafer RJ, Makuch RW, Reiss AR (2008) Prematurely Born Children Demonstrate White Matter Microstructural Differences at 12 Years of Age, Relative to Term Control Subjects: An Investigation of Group and Gender Effects. *Pediatrics* 121:306–316. doi: 10.1542/peds.2007-0414
- [60] Courchia B, Berkovits MD, Bauer CR (2019) Cognitive impairment among extremely low birthweight preterm infants from 1980 to present day. *J Perinatol* 39:1098–1104. doi: 10.1038/s41372-019-0414-x

- [61] Daseking M, Janke N, Petermann F (2006) Intelligenzdiagnostik. *Monatsschr Kinderheilkd* 154:314–319. doi: 10.1007/s00112-006-1333-4
- [62] Davies G, Lam M, Harris SE, Trampush JW, Luciano M, Hill WD, Hagenaaers SP, Ritchie SJ, Marioni RE, Fawns-Ritchie C, Liewald DCM, Okely JA, Ahola-Olli AV, Barnes CLK, Bertram L, Bis JC, Burdick KE, Christoforou A, DeRosse P, Djurovic S, Espeseth T, Giakoumaki S, Giddaluru S, Gustavson DE, Hayward C, Hofer E, Ikram MA, Karlsson R, Knowles E, Lahti J, Leber M, Li S, Mather KA, Melle I, Morris D, Oldmeadow C, Palviainen T, Payton A, Pazoki R, Petrovic K, Reynolds CA, Sargurupremraj M, Scholz M, Smith JA, Smith AV, Terzikhan N, Thalamuthu A, Trompet S, van der Lee SJ, Ware EB, Windham BG, Wright MJ, Yang J, Yu J, Ames D, Amin N, Amouyel P, Andreassen OA, Armstrong NJ, Assareh AA, Attia JR, Attix D, Avramopoulos D, Bennett DA, Böhmer AC, Boyle PA, Brodaty H, Campbell H, Cannon TD, Cirulli ET, Congdon E, Conley ED, Corley J, Cox SR, Dale AM, Dehghan A, Dick D, Dickinson D, Eriksson JG, Evangelou E, Faul JD, Ford I, Freimer NA, Gao H, Giegling I, Gillespie NA, Gordon SD, Gottesman RF, Griswold ME, Gudnason V, Harris TB, Hartmann AM, Hatzimanolis A, Heiss G, Holliday EG, Joshi PK, Kähönen M, Kardia SLR, Karlsson I, Klei L, Klei L, Knopman DS, Kochan NA, Konte B, Kwok JB, Le Hellard S, Lee T, Lehtimäki T, Li S-C, Lill CM, Liu T, Koini M, London E, Longstreth WT, Lopez OL, Loukola A, Luck T, Lundervold AJ, Lundquist A, Lyytikäinen L-P, Martin NG, Montgomery GW, Murray AD, Need AC, Noordam R, Nyberg L, Ollier W, Papenberg G, Pattie A, Polasek O, Poldrack RA, Psaty BM, Reppermund S, Riedel-Heller SG, Rose RJ, Rotter JI, Roussos P, Rovio SP, Saba Y, Sabb FW, Sachdev PS, Satizabal CL, Schmid M, Scott RJ, Scult MA, Simino J, Slagboom PE, Smyrnis N, Soumaré A, Stefanis NC, Stott DJ, Straub RE, Sundet K, Taylor AM, Taylor KD, Tzoulaki I, Tzourio C, Uitterlinden A, Vitart V, Voineskos AN, Kaprio J, Wagner M, Wagner H, Weinhold L, Wen KH, Widen E, Yang Q, Zhao W, Adams HHH, Arking DE, Bilder RM, Bitsios P, Boerwinkle E, Chiba-Falek O, Corvin A, De Jager PL, Dobbins S, Donohoe G, Elliott P, Fitzpatrick AL, Gill M, Glahn DC, Hägg S, Hansell NK, Hariri AR, Ikram MK, Jukema JW, Vuoksimaa E, Keller MC, Kremen WS, Launer L, Lindenberger U, Palotie A, Pedersen NL, Pendleton N, Porteous DJ, Räikkönen K, Raitakari OT, Ramirez A, Reinvang I, Rudan I, Dan Rujescu null, Schmidt R, Schmidt H, Schofield PW, Schofield PR, Starr JM, Steen VM, Trollor JN, Turner ST, Van Duijn CM, Villringer A, Weinberger DR, Weir DR, Wilson JF, Malhotra A, McIntosh AM, Gale CR, Seshadri S, Mosley TH, Bressler J, Lencz T, Deary IJ (2018) Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun* 9:2098. doi: 10.1038/s41467-018-04362-x
- [63] Day CL, Ryan RM (2017) Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res* 81:210–213. doi: 10.1038/pr.2016.201
- [64] Deary IJ (2012) Intelligence. *Annu Rev Psychol* 63:453–482. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100353
- [65] Dördelmann M, Kerk J, Dressler F, Brinkhaus M-J, Bartels DB, Dammann CEL, Dörk T, Dammann O (2006) Interleukin-10 high producer allele and ultrasound-defined periventricular white matter abnormalities in preterm infants: a preliminary study. *Neuropediatrics* 37:130–136. doi: 10.1055/s-2006-924554
- [66] Doyle LW, Cheong JLY, Burnett A, Roberts G, Lee KJ, Anderson PJ, Victorian Infant Collaborative Study Group (2015) Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm/Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics*

- 136:e1513-1520. doi: 10.1542/peds.2015-2006
- [67] Dubner SE, Dodson CK, Marchman VA, Ben-Shachar M, Feldman HM, Travis KE (2019) White matter microstructure and cognitive outcomes in relation to neonatal inflammation in 6-year-old children born preterm. *Neuroimage Clin* 23:101832. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101832
- [68] Dutt A, Shaikh M, Ganguly T, Nosarti C, Walshe M, Arranz M, Rifkin L, McDonald C, Chaddock CA, McGuire P, Murray RM, Bramon E, Allin MPG (2011) COMT gene polymorphism and corpus callosum morphometry in preterm born adults. *NeuroImage* 54:148–153. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.048
- [69] Dzierko M, Schulz S, Preuss M, Haertel C, Stein A, Felderhoff-Mueser U, Goepel W (2019) Apolipoprotein E gene polymorphisms and intraventricular haemorrhage in infants born preterm: a large prospective multicentre cohort study. *Dev Med Child Neurol* 61:337–342. doi: 10.1111/dmcn.13987
- [70] Edwards J, Berube M, Erlandson K, Haug S, Johnstone H, Meagher M, Sarkodee-Adoo S, Zwicker JG (2011) Developmental Coordination Disorder in School-Aged Children Born Very Preterm and/or at Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr* 32:678–687. doi: 10.1097/DBP.0b013e31822a396a
- [71] El-Dib M, Massaro A, Bulas D, Aly H (2010) Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome of Premature Infants. *Amer J Perinatol* 27:803–818. doi: 10.1055/s-0030-1254550
- [72] El-Dib M, Soul JS (2019) Monitoring and management of brain hemodynamics and oxygenation. *Handb Clin Neurol* 162:295–314. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00014-X
- [73] Eryigit Madzwamuse S, Baumann N, Jaekel J, Bartmann P, Wolke D (2015) Neurocognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *J Child Psychol Psychiatr* 56:857–864. doi: 10.1111/jcpp.12358
- [74] Faust K, Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, Wieg C, Szabo M, Herting E, Göpel W (2015) Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100:F388–F392. doi: 10.1136/archdischild-2014-306483
- [75] Felderhoff-Müser, U (2013) Postnatale Insulte: Frühgeborene. In: Jorch G, Beck JF (Hrsg.): *Fetoneonatale Neurologie*. 1. Aufl., 299–309, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [76] Fernell E, Ek U (2010) Borderline intellectual functioning in children and adolescents - insufficiently recognized difficulties. *Acta Paediatr* 99:748–753. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01707.x
- [77] Fitzallen GC, Taylor HG, Bora S (2020) What Do We Know About the Preterm Behavioral Phenotype? A Narrative Review. *Front Psychiatry* 11:154. doi: 10.3389/fpsy.2020.00154
- [78] Flynn JR (1984) The Mean IQ of Americans: Massive Gains 1932 to 1978. *Psychological Bulletin* 95:29–51. doi: 10.1037/0033-2909.95.1.29
- [79] Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, Procianoy RS, Rohde LA, Moreira-Maia CR (2018) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141:e20171645. doi: 10.1542/peds.2017-1645

- [80] Gabriel ML, Braga FB, Cardoso MR, Lopes AC, Piatto VB, Souza AS (2016) The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Inflamm Res* 9:59–67. doi: 10.2147/JIR.S103697
- [81] Galinsky R, Lear CA, Dean JM, Wassink G, Dhillon SK, Fraser M, Davidson JO, Bennet L, Gunn AJ (2018) Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Dev Med Child Neurol* 60:126–133. doi: 10.1111/dmcn.13629
- [82] Ghotra S, Vincer M, Allen VM, Khan N (2019) A population-based study of cystic white matter injury on ultrasound in very preterm infants born over two decades in Nova Scotia, Canada. *J Perinatol* 39:269–277. doi: 10.1038/s41372-018-0294-5
- [83] Gladstone M, Oliver C, Van den Broek N (2015) Survival, Morbidity, Growth and Developmental Delay for Babies Born Preterm in Low and Middle Income Countries – A Systematic Review of Outcomes Measured. *PLoS ONE* 10:e0120566. doi: 10.1371/journal.pone.0120566
- [84] Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP (2008) Recurrent Postnatal Infections Are Associated With Progressive White Matter Injury in Premature Infants. *Pediatrics* 122:299–305. doi: 10.1542/peds.2007-2184
- [85] Göpel W (2016) Komplikationen bei Frühgeborenen: Klinische und genetische Risikofaktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 164:668–672. doi: 10.1007/s00112-016-0124-9
- [86] Göpel W, Gortner L, Kohlmann T, Schultz C, Möller J (2001) Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatr* 90:1021–1024. doi: 10.1080/080352501316978101
- [87] Göpel W, Härtel C, Ahrens P, König I, Kattner E, Kuhls E, Küster H, Möller J, Müller D, Roth B, Segerer H, Wieg C, Herting E (2006) Interleukin-6-174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. *Genes Immun* 7:65–68. doi: 10.1038/sj.gene.6364264
- [88] Göpel W, Kattner E, Seidenberg J, Kohlmann T, Segerer H, Möller J, Genetic Factors in Neonatology Study Group (2002) The effect of the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene in infants with a birth weight below 1500 g. *J Pediatr* 140:688–692. doi: 10.1067/mpd.2002.123666
- [89] Göpel W, Westermann E, Pagel F (2018) The Genetic Background of Neonatal Disease. *Neonatology* 113:400–405. doi: 10.1159/000487619
- [90] Gottfredson LS (1997) Mainstream science on intelligence: An editorial with 52 signatories, history, and bibliography. *Intelligence* 24:13–23. doi: 10.1016/S0160-2896(97)90011-8
- [91] Gou X, Yang L, Pan L, Xiao D (2018) Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis. *BMJ Open* 8:e020735. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020735
- [92] Gozdas E, Parikh NA, Merhar SL, Tkach JA, He L, Holland SK (2018) Altered functional network connectivity in preterm infants: antecedents of cognitive and motor impairments? *Brain Struct Funct* 223:3665–3680. doi: 10.1007/s00429-018-1707-0

- [93] Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin J-P, Damiano DL, Becher JG, Gaebler-Spira D, Colver A, Reddihough DS, Crompton KE, Lieber RL (2016) Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- [94] Gray L, Ng H, Bartlett D (2010) The Gross Motor Function Classification System: An Update on Impact and Clinical Utility. *Pediatric Physical Therapy* 22:315–320. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181ea8e52
- [95] Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, Gressens P (2015) The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol* 11:192–208. doi: 10.1038/nrneurol.2015.13
- [96] Hamrick SEG, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, Piecuch R, Ferriero DM (2004) Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 145:593–599. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.042
- [97] Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA (2018) Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr* 200:24-29.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.020
- [98] Harding D (2007) Impact of common genetic variation on neonatal disease and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F408-413. doi: 10.1136/adc.2006.108670
- [99] Harding D, Brull D, Humphries SE, Whitelaw A, Montgomery H, Marlow N (2005) Variation in the Interleukin-6 Gene Is Associated with Impaired Cognitive Development in Children Born Prematurely: A Preliminary Study. *Pediatr Res* 58:117–120. doi: 10.1203/01.PDR.0000163523.49021.53
- [100] Harding DR, Humphries SE, Whitelaw A, Marlow N, Montgomery HE (2007) Cognitive outcome and cyclo-oxygenase-2 gene (-765 G/C) variation in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 92:F108–F112. doi: 10.1136/adc.2006.099499
- [101] Härtel C, König I, Koster S, Kattner E, Kuhls E, Kuster H, Moller J, Müller D, Kribs A, Segerer H, Wieg C, Herting E, Gopel W (2006) Genetic Polymorphisms of Hemostasis Genes and Primary Outcome of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 118:683–689. doi: 10.1542/peds.2005-2670
- [102] Harteman JC, Groenendaal F, Van Haastert IC, Liem KD, Stroink H, Bierings MB, Huisman A, De Vries LS (2012) Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia: Role of Thrombophilia in Atypical PVHI in Preterm Infants. *Dev Med Child Neurol* 54:140–147. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x
- [103] Hartwig FP, Davies NM, Horta BL, Ahluwalia TS, Bisgaard H, Bønnelykke K, Caspi A, Moffitt TE, Poulton R, Sajjad A, Tiemeier HW, Dalmau-Bueno A, Guxens M, Bustamante M, Santa-Marina L, Parker N, Paus T, Pausova Z, Lauritzen L, Schnurr TM, Michaelsen KF, Hansen T, Oddy W, Pennell CE, Warrington NM, Davey Smith G, Victora CG (2019) Effect modification of FADS2 polymorphisms on the association between breastfeeding and intelligence: results from a collaborative meta-analysis. *Int J Epidemiol* 48:45–57. doi: 10.1093/ije/dyy273
- [104] Heep A, Schueller AC, Kattner E, Kroll M, Sander J, Wisbauer M, Bartmann P, Stueber F (2005) Association of two tumour necrosis factor gene polymorphisms

- with the incidence of severe intraventricular haemorrhage in preterm infants. *J Med Genet* 42:604–608. doi: 10.1136/jmg.2004.021378
- [105] Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, Reichman B, Morisaki N, Kusuda S, Lui K, Darlow BA, Bassler D, Håkansson S, Adams M, Vento M, Rusconi F, Isayama T, Lee SK, Lehtonen L, International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates (2017) Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics* 140:e20171264. doi: 10.1542/peds.2017-1264
- [106] Herting E (2019) 5.1 Frühgeborene. In: Hübler A, Jorch G (Hrsg.): *Neonatologie*. 2. akt. u. erw. Aufl., 108–114, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [107] Hill WD, Marioni RE, Maghzian O, Ritchie SJ, Hagenaars SP, McIntosh AM, Gale CR, Davies G, Deary IJ (2019) A combined analysis of genetically correlated traits identifies 187 loci and a role for neurogenesis and myelination in intelligence. *Mol Psychiatry* 24:169–181. doi: 10.1038/s41380-017-0001-5
- [108] Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P (2008) Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 50:334–340. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x
- [109] Hinojosa-Rodríguez M, Harmony T, Carrillo-Prado C, Van Horn JD, Irimia A, Torgerson C, Jacokes Z (2017) Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *Neuroimage Clin* 16:355–368. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.015
- [110] Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wrage LA, Das A, Tyson JE, Stevenson DK, Carlo WA, Walsh MC, Laptook AR, Yoder BA, Meurs KPV, Faix RG, Rich W, Newman NS, Cheng H, Heyne RJ, Vohr BR, Acarregui MJ, Vaucher YE, Pappas A, Peralta-Carcelen M, Wilson-Costello DE, Evans PW, Goldstein RF, Myers GJ, Poindexter BB, McGowan EC, Adams-Chapman I, Fuller J, Higgins RD, Shriver EK (2015) Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 135:e32-42. doi: 10.1542/peds.2014-0898
- [111] Hintz SR, Slovis T, Bulas D, Van Meurs KP, Perritt R, Stevenson DK, Poole WK, Das A, Higgins RD (2007) Interobserver Reliability and Accuracy of Cranial Ultrasound Scanning Interpretation in Premature Infants. *J Pediatr* 150:592-596.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.02.012
- [112] Hintz SR, Vohr BR, Bann CM, Taylor HG, Das A, Gustafson KE, Yolton K, Watson VE, Lowe J, DeAnda ME, Ball MB, Finer NN, Van Meurs KP, Shankaran S, Pappas A, Barnes PD, Bulas D, Newman JE, Wilson-Costello DE, Heyne RJ, Harmon HM, Peralta-Carcelen M, Adams-Chapman I, Duncan AF, Fuller J, Vaucher YE, Colaizy TT, Winter S, McGowan EC, Goldstein RF, Higgins RD, SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2018) Preterm Neuroimaging and School-Age Cognitive Outcomes. *Pediatrics* 142:e20174058. doi: 10.1542/peds.2017-4058
- [113] van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse-Moens CSH, Leenders AGE, Mol BWJ, de Haan TR (2015) Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 4:71. doi: 10.1186/s13643-015-0058-7
- [114] Hortensius LM, Dijkshoorn ABC, Ecury-Goossen GM, Steggerda SJ, Hoebeek FE,

- Benders MJNL, Dudink J (2018) Neurodevelopmental Consequences of Preterm Isolated Cerebellar Hemorrhage: A Systematic Review. *Pediatrics* 142:e20180609. doi: 10.1542/peds.2018-0609
- [115] Hughes AJ, Redsell SA, Glazebrook C (2016) Motor Development Interventions for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 138:e20160147. doi: 10.1542/peds.2016-0147
- [116] Humberg A, Härtel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, Fasel L, Rausch TK, Rody A, Herting E, Göpel W (2017) Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 212:144–149. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.032
- [117] Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, for the Victorian Infant Collaborative Study Group (2013) School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 131:e1053–e1061. doi: 10.1542/peds.2012-2311
- [118] Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C (2017) Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD011506. doi: 10.1002/14651858.CD011506.pub2
- [119] Ibrahim J, Mir I, Chalak L (2018) Brain imaging in preterm infants <32 weeks gestation: a clinical review and algorithm for the use of cranial ultrasound and qualitative brain MRI. *Pediatr Res* 84:799–806. doi: 10.1038/s41390-018-0194-6
- [120] Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ (2003) White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:805–809
- [121] Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ (2018) Chapter 24 - Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM (Hrsg.): *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6. Aufl., 637-698, Elsevier, Philadelphia
- [122] James S-N, Rommel A-S, Rijdsdijk F, Michelini G, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, Kuntsi J (2019) Is association of preterm birth with cognitive-neurophysiological impairments and ADHD symptoms consistent with a causal inference or due to familial confounds? *Psychol Med* 50:1278–1284. doi: 10.1017/S0033291719001211
- [123] Johnson S, Marlow N (2017) Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child* 102:97–102. doi: 10.1136/archdischild-2015-309581
- [124] Kapadia VS, Lal CV, Kakkilaya V, Heyne R, Savani RC, Wyckoff MH (2017) Impact of the Neonatal Resuscitation Program-Recommended Low Oxygen Strategy on Outcomes of Infants Born Preterm. *J Pediatr* 191:35–41. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.074
- [125] Kapitanović Vidak H, Catela Ivković T, Vidak Z, Kapitanović S (2017) COX-1 and COX-2 polymorphisms in susceptibility to cerebral palsy in very preterm infants. *Mol Neurobiol* 54:930–938. doi: 10.1007/s12035-016-9713-9
- [126] Kent AL, Wright IMR, Abdel-Latif ME, the New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group (2012) Mortality and

- Adverse Neurologic Outcomes Are Greater in Preterm Male Infants. *Pediatrics* 129:124–131. doi: 10.1542/peds.2011-1578
- [127] Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP (2012) Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *Journal of Public Health* 34:209–216. doi: 10.1093/pubmed/fdr024
- [128] Keunen K, Benders MJ, Leemans A, Fieret-Van Stam PC, Scholtens LH, Viergever MA, Kahn RS, Groenendaal F, de Vries LS, van den Heuvel MP (2017) White matter maturation in the neonatal brain is predictive of school age cognitive capacities in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 59:939–946. doi: 10.1111/dmcn.13487
- [129] Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Isgum I, de Vries LS, Benders MJNL (2012) Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25 Suppl 1:89–100. doi: 10.3109/14767058.2012.664343
- [130] Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE (2014) Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics* 134:e444-453. doi: 10.1542/peds.2013-2336
- [131] de Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM, Vermeulen RJ, Oosterlaan J (2012) Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 54:313–323. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04216.x
- [132] Kilbride HW, Aylward GP, Carter B (2018) What Are We Measuring as Outcome? Looking Beyond Neurodevelopmental Impairment. *Clin Perinatol* 45:467–484. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.008
- [133] Kinney HC, Volpe JJ (2018) Chapter 14 - Encephalopathy of Prematurity: Neuropathology. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM (Hrsg.): *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6. Aufl., 389–404 Elsevier, Philadelphia
- [134] Kirkpatrick RM, McGue M, Iacono WG, Miller MB, Basu S (2014) Results of a “GWAS Plus:” General Cognitive Ability Is Substantially Heritable and Massively Polygenic. *PLoS ONE* 9:e112390. doi: 10.1371/journal.pone.0112390
- [135] Klebermass-Schrehof K, Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Rona Z, Pollak A, Weninger M (2012) Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Childs Nerv Syst* 28:2085–2092. doi: 10.1007/s00381-012-1897-3
- [136] Korzeniewski SJ, Slaughter J, Lenski M, Haak P, Paneth N (2018) The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol* 14:528–543. doi: 10.1038/s41582-018-0043-6
- [137] Krishnan ML, Van Steenwinckel J, Schang A-L, Yan J, Arnadottir J, Le Charpentier T, Csaba Z, Dournaud P, Cipriani S, Auvynet C, Titomanlio L, Pansiot J, Ball G, Boardman JP, Walley AJ, Saxena A, Mirza G, Fleiss B, Edwards AD, Petretto E, Gressens P (2017) Integrative genomics of microglia implicates DLG4 (PSD95) in the white matter development of preterm infants. *Nat Commun* 8:428. doi: 10.1038/s41467-017-00422-w
- [138] Krishnan ML, Wang Z, Aljabar P, Ball G, Mirza G, Saxena A, Counsell SJ, Hajnal JV, Montana G, Edwards AD (2017) Machine learning shows association between

- genetic variability in PPARG and cerebral connectivity in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:13744–13749. doi: 10.1073/pnas.1704907114
- [139] Krishnan ML, Wang Z, Silver M, Boardman JP, Ball G, Counsell SJ, Walley AJ, Montana G, Edwards AD (2016) Possible relationship between common genetic variation and white matter development in a pilot study of preterm infants. *Brain Behav* 6:e00434. doi: 10.1002/brb3.434
- [140] Kuban KCK, Allred EN, O’Shea TM, Paneth N, Pagano M, Dammann O, Leviton A, Du Plessis A, Westra SJ, Miller CR, Bassan H, Krishnamoorthy K, Junewick J, Olomu N, Romano E, Seibert J, Engelke S, Karna P, Batton D, O’Connor SE, Keller CE (2009) Cranial Ultrasound Lesions in the NICU Predict Cerebral Palsy at Age 2 Years in Children Born at Extremely Low Gestational Age. *J Child Neurol* 24:63–72. doi: 10.1177/0883073808321048
- [141] Kuban KCK, Joseph RM, O’Shea TM, Allred EN, Heeren T, Douglass L, Stafstrom CE, Jara H, Frazier JA, Hirtz D, Leviton A, Ware J, Coster T, Hanson B, Wilson R, McGhee K, Lee P, Asgarian A, Sadhwani A, Perrin E, Neger E, Mattern K, Walkowiak J, Barron S, Shah B, Singh R, Smith A, Klein D, McQuiston S, Venuti L, Powers B, Foley A, Dessureau B, Wood M, Damon-Minow J, Ehrenkranz R, Benjamin J, Romano E, Tsatsanis K, Chawarska K, Kim S, Dieterich S, Bearrs K, Peters N, Brown P, Anusinha E, Waldrep E, Friedman J, Hounshell G, Allred D, Engelke SC, Darden-Saad N, Stainback G, Warner D, Wereszczak J, Bernhardt J, McKeeman J, Meyer E, Pastyrnak S, Rathbun J, Nota S, Crumb T, Lenski M, Weiland D, Lloyd M, Hunter S, Msall M, Ramoskaite R, Wiggins S, Washington K, Martin R, Prendergast B, Scott M, Klarr J, Kring B, DeRidder J, Vogt K (2016) Girls and Boys Born before 28 Weeks Gestation: Risks of Cognitive, Behavioral, and Neurologic Outcomes at Age 10 Years. *J Pediatr* 173:69-75.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.048
- [142] Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A (2009) Early Treated Hypotension and Outcome in Very Low Birth Weight Infants. *Neonatology* 95:311–316. doi: 10.1159/000180113
- [143] Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Huppi PS (2014) The Role of Neuroimaging in Predicting Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Neonates. *Clin Perinatol* 41:257–283. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.003
- [144] Lambert SA, Abraham G, Inouye M (2019) Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet* 28:R133–R142. doi: 10.1093/hmg/ddz187
- [145] Lara-Cantón I, Solaz A, Parra-Llorca A, García-Robles A, Vento M (2019) Optimal Inspired Fraction of Oxygen in the Delivery Room for Preterm Infants. *Children* 6:29. doi: 10.3390/children6020029
- [146] Leijser LM, de Vries LS (2019) Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol* 162:173-199. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4
- [147] Lemmers PMA, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F (2006) Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res* 173:458–467. doi: 10.1007/s00221-006-0388-8
- [148] Lemola S, Oser N, Urfer-Maurer N, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Bechtel N, Grob A, Weber P, Datta AN (2017) Effects of gestational age on brain volume and cognitive functions in generally healthy very preterm born children during school-age: A voxel-based morphometry study. *PLoS ONE* 12:e0183519. doi:

- 10.1371/journal.pone.0183519
- [149] Leviton A, Allred EN, Dammann O, Engelke S, Fichorova RN, Hirtz D, Kuban KCK, Ment LR, O'shea TM, Paneth N, Shah B, Schreiber MD (2013) Systemic Inflammation, Intraventricular Hemorrhage, and White Matter Injury. *J Child Neurol* 28:1637–1645. doi: 10.1177/0883073812463068
- [150] Leviton A, Gilles F (1996) Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and “periventricular” leukomalacia: How are they related? *Pediatric Neurology* 15:127–136. doi: 10.1016/0887-8994(96)00157-9
- [151] Lewis CM, Vassos E (2020) Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* 12:44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5
- [152] Lien E, Andersen GL, Bao Y, Gordish-Dressman H, Skranes J, Blackman JA, Vik T (2014) Gene sequences regulating the production of apoE and cerebral palsy of variable severity. *Eur J Paediatr Neurol* 18:591–596. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.04.003
- [153] Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR, Benson CB, Avery L, Stewart J, Md JSS, Ringer SA, Volpe JJ, duPlessis AJ (2007) Does Cerebellar Injury in Premature Infants Contribute to the High Prevalence of Long-term Cognitive, Learning, and Behavioral Disability in Survivors? *Pediatrics* 120:584–593. doi: 10.1542/peds.2007-1041
- [154] Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N (2015) Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 169:1162–1172. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2175
- [155] Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N (2016) Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 58:554–569. doi: 10.1111/dmcn.12972
- [156] Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE (2016) Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 388:3027–3035. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
- [157] Logan JW, Dammann O, Allred EN, Dammann C, Beam K, Joseph RM, O'Shea TM, Leviton A, Kuban KCK (2017) Early postnatal illness severity scores predict neurodevelopmental impairments at 10 years of age in children born extremely preterm. *J Perinatol* 37:606–614. doi: 10.1038/jp.2016.242
- [158] Lubsen J, Vohr B, Myers E, Hampson M, Lacadie C, Schneider KC, Katz KH, Constable RT, Ment LR (2011) Microstructural and Functional Connectivity in the Developing Preterm Brain. *Semin Perinatol* 35:34–43. doi: 10.1053/j.semperi.2010.10.006
- [159] Ludwig KU, Degenhardt F, Nöthen MM (2019) Die Rolle seltener Varianten bei häufigen Krankheiten. *medgen* 31:212–221. doi: 10.1007/s11825-019-0246-2
- [160] Lui K, Jones LJ, Foster JP, Davis PG, Ching SK, Oei JL, Osborn DA (2018) Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD010239. doi: 10.1002/14651858.CD010239.pub2

- [161] Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR (2009) Lasting Effects of Preterm Birth and Neonatal Brain Hemorrhage at 12 Years of Age. *Pediatrics* 123:1037–1044. doi: 10.1542/peds.2008-1162
- [162] Maitre NL, Marshall DD, Price WA, Slaughter JC, O’Shea TM, Maxfield C, Goldstein RF (2009) Neurodevelopmental Outcome of Infants With Unilateral or Bilateral Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics* 124:e1153–e1160. doi: 10.1542/peds.2009-0953
- [163] Mangin KS, Horwood LJ, Woodward LJ (2017) Cognitive Development Trajectories of Very Preterm and Typically Developing Children. *Child Dev* 88:282–298. doi: 10.1111/cdev.12585
- [164] Manolio TA (2010) Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 363:166–176. doi: 10.1056/NEJMra0905980
- [165] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group (2005) Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 352:9–19. doi: 10.1056/NEJMoa041367
- [166] Marret S, Marchand-Martin L, Picaud J-C, Hascoët J-M, Arnaud C, Rozé J-C, Truffert P, Larroque B, Kaminski M, Ancel P-Y, for the EPIPAGE Study Group (2013) Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS ONE* 8:e62683. doi: 10.1371/journal.pone.0062683
- [167] Martinez-Biarge M, Groenendaal F, Kersbergen KJ, Benders MJNL, Foti F, van Haastert IC, Cowan FM, de Vries LS (2019) Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants with White Matter Injury Using a New MRI Classification. *Neonatology* 116:227–235. doi: 10.1159/000499346
- [168] Mas S, Bernardo M, Gassó P, Alvarez S, Garcia-Rizo C, Bioque M, Kirkpatrick B, Lafuente A (2010) A functional variant provided further evidence for the association of ARVCF with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B:1052–1059. doi: 10.1002/ajmg.b.31073
- [169] McAdams RM, Juul SE (2011) Cerebral Palsy: Prevalence, Predictability, and Parental Counseling. *Neoreviews* 12:e564–e574. doi: 10.1542/neo.12-10-e564
- [170] McGowan EC, Vohr BR (2019) Neurodevelopmental Follow-up of Preterm Infants: What Is New? *Pediatr Clin North Am* 66:509–523. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.015
- [171] Melchior M, Hebebrand J (2018) Unraveling genetic factors involved in intelligence, educational attainment and socioeconomic standing: what are the implications for childhood mental health care professionals? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27:545–552. doi: 10.1007/s00787-018-1142-z
- [172] Meng C, Bäuml JG, Daamen M, Jaekel J, Neitzel J, Scheef L, Busch B, Baumann N, Boecker H, Zimmer C, Bartmann P, Wolke D, Wohlschläger AM, Sorg C (2016) Extensive and interrelated subcortical white and gray matter alterations in preterm-born adults. *Brain Struct Funct* 221:2109–2121. doi: 10.1007/s00429-015-1032-9
- [173] Ment LR, Ådén U, Bauer CR, Bada HS, Carlo WA, Kaiser JR, Lin A, Cotten CM, Murray J, Page G, Hallman M, Lifton RP, Zhang H (2015) Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol* 39:592–603. doi: 10.1053/j.semperi.2015.09.006
- [174] Merhar SL, Tabangin ME, Meinen-Derr J, Schibler KR (2012) Grade and

- laterality of intraventricular haemorrhage to predict 18-22 month neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight infants: IVH Grade and Laterality and ELBW Outcomes. *Acta Paediatr* 101:414–418. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02584.x
- [175] Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piccuch R, Glidden DV, Partridge JC, Perez M, Mukherjee P, Vigneron DB, Barkovich AJ (2005) Early Brain Injury in Premature Newborns Detected with Magnetic Resonance Imaging is Associated with Adverse Early Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr* 147:609–616. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.033
- [176] Morgan P, McGinley JL (2018) Cerebral palsy. *Handb Clin Neurol* 159:323–336. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00020-3
- [177] Muche R (2008) Die logistische Regression - ein vielseitiges Analyseinstrument rehabilitationswissenschaftlicher Forschung. *Rehabilitation* 47:56–62. doi: 10.1055/s-2007-992790
- [178] Mukerji A, Shah V, Shah PS (2015) Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 136:1132–1143. doi: 10.1542/peds.2015-0944
- [179] Mürner-Lavanchy IM, Kidokoro H, Thompson DK, Doyle LW, Cheong JLY, Hunt RW, Inder TE, Anderson PJ (2019) Thirteen-Year Outcomes in Very Preterm Children Associated with Diffuse Excessive High Signal Intensity on Neonatal Magnetic Resonance Imaging. *J Pediatr* 206:66-71.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.016
- [180] Neil JJ, Volpe JJ (2018) Chapter 16 - Encephalopathy of Prematurity: Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM (Hrsg.): *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6. Aufl., 425-457, Elsevier, Philadelphia
- [181] Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I (2014) Changes in Cardiac Function and Cerebral Blood Flow in Relation to Peri/Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr* 164:264-270.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.09.045
- [182] Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Cioni G, Damiano D, Darrah J, Eliasson A-C, Vries LS de, Einspieler C, Fahey M, Fehlings D, Ferriero DM, Fetters L, Fiori S, Forsberg H, Gordon AM, Greaves S, Guzzetta A, Hadders-Algra M, Harbourne R, Kakooza-Mwesige A, Karlsson P, Krumlinde-Sundholm L, Latal B, Loughran-Fowlds A, Maitre N, McIntyre S, Noritz G, Pennington L, Romeo DM, Shepherd R, Spittle AJ, Thornton M, Valentine J, Walker K, White R, Badawi N (2017) Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr* 171:897–907. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
- [183] Nyman A, Korhonen T, Munck P, Parkkola R, Lehtonen L, Haataja L (2017) Factors affecting the cognitive profile of 11-year-old children born very preterm. *Pediatr Res* 82:324–332. doi: 10.1038/pr.2017.64
- [184] O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, Goldwater PN, Painter JN, Montgomery GW, Dekker GA, for the Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group (2012) Fetal and Maternal Candidate Single Nucleotide Polymorphism Associations With Cerebral Palsy: A Case-Control Study. *Pediatrics* 129:e414–e423. doi: 10.1542/peds.2011-0739

- [185] O’Callaghan ME, MacLennan AH, Haan EA, Dekker G, The South Australian Cerebral Palsy Research Group (2009) The genomic basis of cerebral palsy: a HuGE systematic literature review. *Hum Genet* 126:149–172. doi: 10.1007/s00439-009-0638-5
- [186] Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, Rich W, Kapadia V, Rook D, Smyth JP, Lui K, Vento M (2018) Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 103:F446–F454. doi: 10.1136/archdischild-2016-312366
- [187] Oei JL, Vento M (2019) Is There a “Right” Amount of Oxygen for Preterm Infant Stabilization at Birth? *Front Pediatr* 7:354. doi: 10.3389/fped.2019.00354
- [188] Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, Kapadia V, Aune D, Rook D, Tarnow-Mordi W, Saugstad OD (2017) Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102:F24–F30. doi: 10.1136/archdischild-2016-310435
- [189] O’Shea TM, Allred EN, Kuban KCK, Hirtz D, Specter B, Durfee S, Paneth N, Leviton A (2012) Intraventricular Hemorrhage and Developmental Outcomes at 24 Months of Age in Extremely Preterm Infants. *J Child Neurol* 27:22–29. doi: 10.1177/0883073811424462
- [190] Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T (2013) An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 55:509–519. doi: 10.1111/dmcn.12080
- [191] Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B (1997) Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39:214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
- [192] Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, Raina PS, Galuppi BE (2000) Validation of a Model of Gross Motor Function for Children With Cerebral Palsy. *Physical Therapy* 80:974–985. doi: 10.1093/ptj/80.10.974
- [193] Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH (2008) Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol* 50:744–750. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03089.x
- [194] Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529–534. doi: 10.1016/S0022-3476(78)80282-0
- [195] Parikh NA (2016) Advanced neuroimaging and its role in predicting neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *Semin Perinatol* 40:530–541. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.005
- [196] Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C (2018) Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 60:342–355. doi: 10.1111/dmcn.13675
- [197] Pellicer A, Bravo M del C, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F (2009) Early Systemic Hypotension and Vasopressor Support in Low Birth Weight Infants: Impact on Neurodevelopment. *Pediatrics* 123:1369–1376. doi: 10.1542/peds.2008-

0673

- [198] Petäjä J, Hiltunen L, Fellman V (2001) Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res* 49:643–646. doi: 10.1203/00006450-200105000-00006
- [199] Petermann F, Lipsius M (2011) Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III (WPPSI-III) – deutsche Version, 2., überarb. und erw. Auflage. Pearson, Frankfurt am Main
- [200] Pichler G, Schmölzer GM, Urlesberger B (2017) Cerebral Tissue Oxygenation during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation. *Front Pediatr* 5:29. doi: 10.3389/fped.2017.00029
- [201] Pierrat V (2001) Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 84:151F – 156. doi: 10.1136/fn.84.3.F151
- [202] Pittet-Metrailler MP, Mürner-Lavanchy I, Adams M, Bickle-Graz M, Pfister RE, Natalucci G, Grunt S, Borradori Tolsa C, Swiss National Network And Follow-Up Group null (2019) Neurodevelopmental outcome at early school age in a Swiss national cohort of very preterm children. *Swiss Med Wkly* 149:w20084. doi: 10.4414/smw.2019.20084
- [203] Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I (2007) Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 369:43–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60030-0
- [204] du Plessis AJ (2009) The Role of Systemic Hemodynamic Disturbances in Prematurity-Related Brain Injury. *J Child Neurol* 24:1127–1140. doi: 10.1177/0883073809339361
- [205] Plomin R, Stumm S von (2018) The new genetics of intelligence. *Nat Rev Genet* 19:148–159. doi: 10.1038/nrg.2017.104
- [206] Poggi C, Giusti B, Gozzini E, Sereni A, Romagnuolo I, Kura A, Pasquini E, Abbate R, Dani C (2015) Genetic Contributions to the Development of Complications in Preterm Newborns. *PLoS ONE* 10:e0131741. doi: 10.1371/journal.pone.0131741
- [207] Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, Posthuma D (2015) Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 47:702–709. doi: 10.1038/ng.3285
- [208] Polglase GR, Miller SL, Barton SK, Kluckow M, Gill AW, Hooper SB, Tolcos M (2014) Respiratory support for premature neonates in the delivery room: effects on cardiovascular function and the development of brain injury. *Pediatr Res* 75:682–688. doi: 10.1038/pr.2014.40
- [209] Prasun P, Madan R, Puthuraya S, Subramanian D, Datta I, Kalra V, Thomas R, Stockton DW, Sundaram S, Callaghan J, Callaghan M, Chouthai N (2018) Can Functional Polymorphisms in VEGF and MMP Predict Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Newborns? *Dev Neurosci* 40:337–343. doi: 10.1159/000493788
- [210] Rademaker KJ (2005) Neonatal cranial ultrasound versus MRI and neurodevelopmental outcome at school age in children born preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F489–F493. doi: 10.1136/adc.2005.073908

- [211] Radic JAE, Vincer M, McNeely PD (2015) Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr* 15:580–588. doi: 10.3171/2014.11.PEDS14364
- [212] Rajatileka S, Odd D, Robinson MT, Spittle AC, Dwomoh L, Williams M, Harding D, Wagstaff M, Owen M, Crosby C, Ching J, Molnár E, Luyt K, Váradi A (2018) Variants of the EAAT2 Glutamate Transporter Gene Promoter Are Associated with Cerebral Palsy in Preterm Infants. *Mol Neurobiol* 55:2013–2024. doi: 10.1007/s12035-017-0462-1
- [213] Raju TNK, Signore C (2011) Chapter 14 - Prematurity: Causes and prevention. In: Gleason CA, Devaskar SU (Hrsg.): *Avery's Diseases of the Newborn*. 9. Aufl., 140–145, Elsevier, Oxford
- [214] Ream MA, Lehwald L (2018) Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18:48. doi: 10.1007/s11910-018-0862-2
- [215] Reich B, Hoerber D, Bendix I, Felderhoff-Mueser U (2016) Hyperoxia and the Immature Brain. *Dev Neurosci* 38:311–330. doi: 10.1159/000454917
- [216] Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS (2011) Using the Gross Motor Function Classification System to describe patterns of motor severity in cerebral palsy: Motor Severity in CP. *Dev Med Child Neurol* 53:1007–1012. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04044.x
- [217] Reis A, Spinath FM (2018) Genetik der allgemeinen kognitiven Fähigkeit. *medgen* 30:306–317. doi: 10.1007/s11825-018-0201-7
- [218] Renner G (2010) Testbesprechung. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie* 42:177–182. doi: 10.1026/0049-8637/a000018
- [219] Resch B, Radinger A, Mannhalter C, Binder A, Haas J, Müller WD (2009) Interleukin-6 G(-174)C polymorphism is associated with mental retardation in cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F304–F306. doi: 10.1136/adc.2008.140244
- [220] Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK (2001) SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 138:92–100. doi: 10.1067/mpd.2001.109608
- [221] Roberts JC, Javed MJ, Hocker JR, Wang H, Tarantino MD (2018) Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis* 29:25–29. doi: 10.1097/MBC.0000000000000661
- [222] Rogers EE, Hintz SR (2016) Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol* 40:497–509. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.002
- [223] Roll C (2019) 19.2.3 Technisch-apparative Methoden: Nahinfrarotspektroskopie. In: Hübler A, Jorch G (Hrsg.): *Neonatologie*. 2. akt. u. erw. Aufl., 555–556, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [224] Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B (2007) A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 109:8–14
- [225] Roze E, Van Braeckel KNJA, van der Veere CN, Maathuis CGB, Martijn A, Bos AF (2009) Functional Outcome at School Age of Preterm Infants With Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics* 123:1493–1500. doi:

- 10.1542/peds.2008-1919
- [226] Rüdiger M (2019) 10.4 Bronchopulmonale Dysplasie. In: Hübler A, Jorch G (Hrsg.): Neonatologie. 2. akt. u. erw. Aufl., 221–228, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [227] Ryckman KK, Dagle JM, Kelsey K, Momany AM, Murray JC (2011) Replication of Genetic Associations in the Inflammation, Complement, and Coagulation Pathways With Intraventricular Hemorrhage in LBW Preterm Neonates. *Pediatr Res* 70:90–95. doi: 10.1203/PDR.0b013e31821ceb63
- [228] Saigal S, Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371:261–269. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60136-1
- [229] Saugstad OD (2018) Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology* 114:69–75. doi: 10.1159/000486751
- [230] Saugstad OD, Oei J-L, Lakshminrusimha S, Vento M (2019) Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res* 85:20–29. doi: 10.1038/s41390-018-0176-8
- [231] Schill S, Münch D, Thomas T, Heller G (2020) Perinatalmedizin: Geburtshilfe. In: Qualitätsreport 2020. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss, 147–155
- [232] Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD (2013) Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int* 110(29-30):489-96. doi: 10.3238/arztebl.2013.0489
- [233] Schneider J, Miller SP. Preterm brain Injury: White matter injury. *Handb Clin Neurol* 162:155-172. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2
- [234] Sellier E, Horber V, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C, On behalf of the SCPE Collaboration (2012) Interrater reliability study of cerebral palsy diagnosis, neurological subtype, and gross motor function: Interrater Reliability of CP Classification. *Dev Med Child Neurol* 54:815–821. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04359.x
- [235] Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C, Surveillance of Cerebral Palsy Network (2016) Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol* 58:85–92. doi: 10.1111/dmcn.12865
- [236] Setänen S, Haataja L, Parkkola R, Lind A, Lehtonen L, the PIPARI Study Group (2013) Predictive value of neonatal brain MRI on the neurodevelopmental outcome of preterm infants by 5 years of age. *Acta Paediatr* 102:492–497. doi: 10.1111/apa.12191
- [237] Sewell EK, Andescavage NN (2018) Neuroimaging for Neurodevelopmental Prognostication in High-Risk Neonates. *Clin Perinatol* 45:421–437. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.004
- [238] Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N (2016) Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr* 5:35–46. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.35
- [239] Shih STF, Tonmukayakul U, Imms C, Reddihough D, Graham HK, Cox L, Carter

- R (2018) Economic evaluation and cost of interventions for cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 60:543–558. doi: 10.1111/dmcn.13653
- [240] Shim S-Y, Jeong HJ, Park HJ, Kwon EY, Kim BM, Choi YJ, Choi Y-H, Cho SJ, Choi JH, Park EA (2017) Functional variation of SHP-2 promoter is associated with preterm birth and delayed myelination and motor development in preterm infants. *Sci Rep* 7:6052. doi: 10.1038/s41598-017-06401-x
- [241] Slaughter LA, Bonfante-Mejia E, Hintz SR, Dvorchik I, Parikh NA (2016) Early Conventional MRI for Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Extremely-Low-Birth-Weight Infants. *Neonatology* 110:47–54. doi: 10.1159/000444179
- [242] Smyser CD, Wheelock MD, Limbrick DD, Neil JJ (2019) Neonatal brain injury and aberrant connectivity. *NeuroImage* 185:609–623. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.07.057
- [243] Sola A, Golombek SG, Montes Bueno MT, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, Baquero H, Young Sarmiento AE, Natta D, Rodriguez Perez JM, Deulofeut R, Quiroga A, Flores GL, Morgues M, Pérez AG-A, Van Overmeire B, van Bel F (2014) Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: can we avoid hypoxia and hyperoxia? *Acta Paediatr* 103:1009–1018. doi: 10.1111/apa.12692
- [244] Soltirovska Salamon A, Groenendaal F, van Haastert IC, Rademaker KJ, Benders MJNL, Koopman C, de Vries LS (2014) Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. *Dev Med Child Neurol* 56:547–555. doi: 10.1111/dmcn.12393
- [245] Soraisham AS, Shah PS, Singhal N, Synnes A, Yang J, Lee SK, Lodha AK, for investigators of the Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow up Network (2017) Neurodevelopmental outcomes of preterm infants resuscitated with different oxygen concentration at birth. *J Perinatol* 37:1141–1147. doi: 10.1038/jp.2017.83
- [246] Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, Disalvo DN, Moore M, Akins P, Ringer S, Volpe JJ, Trachtenberg F, Du Plessis AJ (2007) Fluctuating Pressure-Passivity Is Common in the Cerebral Circulation of Sick Premature Infants. *Pediatr Res* 61:467–473. doi: 10.1203/pdr.0b013e31803237f6
- [247] Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW (2015) Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4
- [248] Spittle AJ, Barton S, Treyvaud K, Molloy CS, Doyle LW, Anderson PJ (2016) School-Age Outcomes of Early Intervention for Preterm Infants and Their Parents: A Randomized Trial. *Pediatrics* 138:e20161363. doi: 10.1542/peds.2016-1363
- [249] Spittle AJ, Cheong J, Doyle LW, Roberts G, Lee KJ, Lim J, Hunt RW, Inder TE, Anderson PJ (2011) Neonatal white matter abnormality predicts childhood motor impairment in very preterm children: White Matter Abnormalities and Motor Impairment. *Dev Med Child Neurol* 53:1000–1006. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04095.x
- [250] Spittle AJ, Morgan C, Olsen JE, Novak I, Cheong JLY (2018) Early Diagnosis and

- Treatment of Cerebral Palsy in Children with a History of Preterm Birth. *Clin Perinatol* 45:409–420. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.011
- [251] Sriram S, Schreiber MD, Msall ME, Kuban KCK, Joseph RM, O’ Shea TM, Allred EN, Leviton A, ELGAN Study Investigators (2018) Cognitive Development and Quality of Life Associated With BPD in 10-Year-Olds Born Preterm. *Pediatrics* 141:e20172719. doi: 10.1542/peds.2017-2719
- [252] Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O (2017) Cerebral Palsy—Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr* 5:21. doi: 10.3389/fped.2017.00021
- [253] Steer CD, Davey Smith G, Emmett PM, Hibbeln JR, Golding J (2010) FADS2 Polymorphisms Modify the Effect of Breastfeeding on Child IQ. *PLoS ONE* 5:e11570. doi: 10.1371/journal.pone.0011570
- [254] Stenson B, Saugstad OD (2018) Oxygen Treatment for Immature Infants beyond the Delivery Room: Lessons from Randomized Studies. *J Pediatr* 200:12–18. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.001
- [255] Stewart WCL, Gnona KM, White P, Kelly B, Klebanoff M, Buhimschi IA, Nelin LD (2020) Prediction of short-term neonatal complications in preterm infants using exome-wide genetic variation and gestational age: a pilot study. *Pediatr Res* 88:653–660. doi: 10.1038/s41390-020-0796-7
- [256] Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mögel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Göpel W, Härtel C (2012) Major Contributors to Hospital Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants: Data of the Birth Year 2010 Cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr* 224:276–281. doi: 10.1055/s-0032-1306344
- [257] Stoknes M, Lien E, Andersen GL, Bao Y, Blackman JA, Lie RT, Vik T (2015) Child apolipoprotein E gene variants and risk of cerebral palsy: estimation from case-parent triads. *Eur J Paediatr Neurol* 19:286–291. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.12.017
- [258] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D’Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 314:1039–1051. doi: 10.1001/jama.2015.10244
- [259] Synnes A, Hicks M (2018) Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. *Clin Perinatol* 45:393–408. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.002
- [260] Thamrin V, Saugstad OD, Tarnow-Mordi W, Wang YA, Lui K, Wright IM, De Waal K, Travadi J, Smyth JP, Craven P, McMullan R, Coates E, Ward M, Mishra P, See KC, Cheah IGS, Lim CT, Choo YM, Kamar AA, Cheah FC, Masoud A, Oei JL (2018) Preterm Infant Outcomes after Randomization to Initial Resuscitation with FiO₂ 0.21 or 1.0. *J Pediatr* 201:55-61.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.053

- [261] Thompson DK, Chen J, Beare R, Adamson CL, Ellis R, Ahmadzai ZM, Kelly CE, Lee KJ, Zalesky A, Yang JYM, Hunt RW, Cheong JLY, Inder TE, Doyle LW, Seal ML, Anderson PJ (2016) Structural connectivity relates to perinatal factors and functional impairment at 7 years in children born very preterm. *Neuroimage* 134:328–337. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.070
- [262] van Tilborg E, Heijnen CJ, Benders MJ, van Bel F, Fleiss B, Gressens P, Nijboer CH (2016) Impaired oligodendrocyte maturation in preterm infants: Potential therapeutic targets. *Prog Neurobiol* 136:28–49. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.11.002
- [263] van Tilborg E, de Theije CGM, van Hal M, Wagenaar N, de Vries LS, Benders MJ, Rowitch DH, Nijboer CH (2018) Origin and dynamics of oligodendrocytes in the developing brain: Implications for perinatal white matter injury. *Glia* 66:221–238. doi: 10.1002/glia.23256
- [264] Tortora D, Martinetti C, Severino M, Uccella S, Malova M, Parodi A, Brera F, Morana G, Ramenghi LA, Rossi A (2018) The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study. *Eur Radiol* 28:1157–1166. doi: 10.1007/s00330-017-5060-0
- [265] Trahan LH, Stuebing KK, Fletcher JM, Hiscock M (2014) The Flynn effect: A meta-analysis. *Psychological Bulletin* 140:1332–1360. doi: 10.1037/a0037173
- [266] Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D (2014) Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study. *Dev Med Child Neurol* 56:779–785. doi: 10.1111/dmcn.12430
- [267] Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA (2014) Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol* 34:399–404. doi: 10.1038/jp.2014.21
- [268] Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ (2000) Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 106:625–632. doi: 10.1542/peds.106.4.625
- [269] Twilhaar ES, de Kieviet JF, Aarnoudse-Moens CS, van Elburg RM, Oosterlaan J (2018) Academic performance of children born preterm: a meta-analysis and meta-regression. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 103:F322–F330. doi: 10.1136/archdischild-2017-312916
- [270] Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J (2018) Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr* 172:361–367. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5323
- [271] Van Hus J, Jeukens-Visser M, Koldewijn K, Holman R, Kok JH, Nollet F, Van Wassenaer-Leemhuis AG (2016) Early intervention leads to long-term developmental improvements in very preterm infants, especially infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 105:773–781. doi: 10.1111/apa.13387
- [272] Vannemreddy P, Notarianni C, Yanamandra K, Napper D, Bocchini J (2010) Is an endothelial nitric oxide synthase gene mutation a risk factor in the origin of intraventricular hemorrhage? *Neurosurg Focus* 28:E11. doi: 10.3171/2009.10.FOCUS09143

- [273] Varner MW, Costantine MM, Jablonski KA, Rouse DJ, Mercer BM, Leveno KJ, Reddy UM, Buhimschi C, Wapner RJ, Sorokin Y, Thorp JM, Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, O'sullivan MJ, Peaceman AM, Dudley DJ, Caritis SN, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (2020) Sex-Specific Genetic Susceptibility to Adverse Neurodevelopmental Outcome in Offspring of Pregnancies at Risk of Early Preterm Delivery. *Am J Perinatol* 37:281–290. doi: 10.1055/s-0039-1678535
- [274] Vento M (2014) Oxygen Supplementation in the Neonatal Period: Changing the Paradigm. *Neonatology* 105:323–331. doi: 10.1159/000360646
- [275] Vesoulis ZA, Mathur AM (2017) Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr* 5:64. doi: 10.3389/fped.2017.00064
- [276] Viaroli F, Cheung P-Y, O'Reilly M, Polglase GR, Pichler G, Schmölzer GM (2018) Reducing Brain Injury of Preterm Infants in the Delivery Room. *Front Pediatr* 6:290. doi: 10.3389/fped.2018.00290
- [277] Vollmer B (2019) Apolipoprotein E gene polymorphisms: a risk factor for preterm brain injury? *Dev Med Child Neurol* 61:287–287. doi: 10.1111/dmcn.14061
- [278] Vollmer B, Edmonds CJ (2019) School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10:186. doi: 10.3389/fendo.2019.00186
- [279] Vollmer B, Lundequist A, Mårtensson G, Nagy Z, Lagercrantz H, Smedler A-C, Forsberg H (2017) Correlation between white matter microstructure and executive functions suggests early developmental influence on long fibre tracts in preterm born adolescents. *PLoS ONE* 12:e0178893. doi: 10.1371/journal.pone.0178893
- [280] Vollmer B, Stålnacke J (2019) Young Adult Motor, Sensory, and Cognitive Outcomes and Longitudinal Development after Very and Extremely Preterm Birth. *Neuropediatrics* 50:219–227. doi: 10.1055/s-0039-1688955
- [281] Volpe JJ (2009) Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 8:110–124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1
- [282] Volpe JJ (2009) The Encephalopathy of Prematurity—Brain Injury and Impaired Brain Development Inextricably Intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 16:167–178. doi: 10.1016/j.spen.2009.09.005
- [283] Volpe JJ (2017) Confusions in Nomenclature: “Periventricular Leukomalacia” and “White Matter Injury”—Identical, Distinct, or Overlapping? *Pediatr Neurol* 73:3–6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.013
- [284] Volpe JJ (2019) Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol* 95:42–66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016
- [285] Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G (2016) The Development of Extremely Premature Infants. *Dtsch Arztebl Int* 113(51-52):871–878. doi: 10.3238/arztebl.2016.0871.
- [286] Voss W, Jungmann T, Wachtendorf M, Neubauer A (2012) Long-term cognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants: the influence of the maternal educational background: Maternal education and neurodevelopmental outcome in extremely low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 101:569–573. doi:

- 10.1111/j.1651-2227.2012.02601.x
- [287] de Vries L, Benders M, Groenendaal F (2015) Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics* 46:234–241. doi: 10.1055/s-0035-1554102
- [288] de Vries LS, Benders MJNL, Groenendaal F (2013) Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology* 55:13–22. doi: 10.1007/s00234-013-1233-y
- [289] de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM (1992) The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 49:1–6. doi: 10.1016/s0166-4328(05)80189-5
- [290] de Vries LS, van Haastert I-LC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F (2004) Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 144:815–820. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.03.034
- [291] Wellmann S, Bühner C, Schmitz T (2015) Focal Necrosis and Disturbed Myelination in the White Matter of Newborn Infants: A Tale of Too Much or Too Little Oxygen. *Front Pediatr* 2:143. doi: 10.3389/fped.2014.00143
- [292] Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Weiner G, Roehr CC, Isayama T, Dawson JA, Wyckoff MH, Rabi Y, on behalf of the International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force (2019) Initial Oxygen Use for Preterm Newborn Resuscitation: A Systematic Review With Meta-analysis. *Pediatrics* 143:e20181828. doi: 10.1542/peds.2018-1828
- [293] Whyte HEA, Blaser S (2013) Limitations of routine neuroimaging in predicting outcomes of preterm infants. *Neuroradiology* 55 Suppl 2:3–11. doi: 10.1007/s00234-013-1238-6
- [294] Williams J, Lee KJ, Anderson PJ (2010) Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 52:232–237. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03544.x
- [295] Wong HS, Santhakumaran S, Cowan FM, Modi N, Medicines for Neonates Investigator Group (2016) Developmental Assessments in Preterm Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 138:e20160251. doi: 10.1542/peds.2016-0251
- [296] Wood E, Rosenbaum P (2000) The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Dev Med Child Neurol* 42:292–296. doi: 10.1017/s0012162200000529
- [297] Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE (2006) Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med* 355:685–694. doi: 10.1056/NEJMoa053792
- [298] Woodward LJ, Clark CAC, Bora S, Inder TE (2012) Neonatal White Matter Abnormalities an Important Predictor of Neurocognitive Outcome for Very Preterm Children. *PLoS ONE* 7:e51879. doi: 10.1371/journal.pone.0051879
- [299] Wu YW, Croen LA, Vanderwerf A, Gelfand AA, Torres AR (2011) Candidate Genes and Risk for CP: A Population-Based Study. *Pediatr Res* 70:642–646. doi: 10.1203/PDR.0b013e31823240dd
- [300] Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG (2015) Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Reprint). *Pediatrics* 136:S196–S218. doi: 10.1542/peds.2015-3373G

- [301] Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B (2015) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 95:249–263. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029
- [302] Xu J, Li H, Huang J, Wang Z, Li Y, Yang C, Wu B, Liu L, Kong Q, Huang J, Liu W, Ye X, Chen G (2019) Erythropoietin Gene Polymorphism rs551238 is Associated with a Reduced Susceptibility to Brain Injury in Preterm Infants. *Curr Neurovasc Res* 16:335–339. doi: 10.2174/1567202616666191014120036
- [303] (1977) 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. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 56:247–253. doi: 10.3109/00016347709162009

8 Anhang

8.1 Liste teilnehmender Kliniken und Ansprechpartner

Meike Bendiks, Kinderklinik, Universitätsklinikum Kiel; Martin Andree Berghäuser, Florence-Nightingale Krankenhaus Düsseldorf; Kai Bockenholt, Kinderklinik Köln, Amsterdamer Straße; Ralf Boettger, Perinatalzentrum Universität Magdeburg; Bettina Bohnhorst, Neonatologie, Medizinischen Hochschule Hannover; Thomas Brune, Kinderklinik Lippe; Kristin Dawczynski, Neonatologie, Universität Jena; Michael Dördelmann, Diakonissenhospital Flensburg; Silke Ehlers, Bürgerhospital Frankfurt; Joachim G. Eichhorn, Kinderklinik Leverkusen; Ursula-Felderhoff-Müser, Abteilung für Pädiatrie, Universität Essen; Axel Franz, Neonatologie, Universität Tübingen; Hubert Gerleve, Kinderklinik Coesfeld; Ludwig Gortner, Abteilung für Pädiatrie, Universität Homburg; Florian Guthmann, Kinderklinik Auf der Bult, Hannover; Roland Haase, Abteilung für Pädiatrie, Universität Halle; Friedhelm Heitmann, Kinderklinik Dortmund; Michael Heldmann, Abteilung für Neonatologie, Helios Krankenhaus Wuppertal; Nico Hepping, St. Marienhospital, Bonn; Roland Hentschel, Abteilung für Pädiatrie und Neonatologie, Universität Freiburg; Georg Hillebrand, MD, Kinderklinik Itzehoe; Thomas Hoehn, Abteilung für Pädiatrie, Universität Düsseldorf; Mechthild Hubert, Kinderklinik Siegen; Helmut Hummler, Abteilung für Neonatologie, Universität Ulm; Reinhard Jensen, Kinderklinik Heide; Olaf Kannt, Kinderklinik Schwerin; Thorsten Koerner, Abteilung für Neonatologie, Krankenhaus Links der Weser, Bremen; Helmut Küster, Abteilung für Pädiatrie, Universität Göttingen; Angela Kribs, Abteilung für Pädiatrie, Universität Köln; Knud Linnemann, Abteilung für Pädiatrie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Jens Möller, Kinderklinik Saarbrücken; Dirk Mueller, Kinderklinik Kassel; Dirk Olbertz, Abteilung für Neonatologie, Krankenhaus Südstadt Rostock; Thorsten Orlikowsky, Abteilung für Neonatologie, Universität Aachen; Jochen Reese, Kinderklinik Eutin; Claudia Roll, Abteilung für Pädiatrie, Universität Witten-Herdecke, Vestische Kinderklinik Datteln; Rainer Rossi, Kinderklinik Berlin-Neukölln, Berlin; Mario Rüdiger, Abteilung für Neonatologie, Universität Dresden; Stefan Schaefer, Abteilung für Neonatologie, Krankenhaus Nürnberg Süd; Thomas Schaible, Abteilung für Pädiatrie, Universität Mannheim; Susanne Schmidtke, Abteilung für Neonatologie, Asklepios Krankenhaus Hamburg-Barmbek; Stefan Seeliger, Kinderklinik Neuburg/ Ingolstadt; Hugo Segerer, Kinderklinik St. Hedwig, Regensburg; Norbert Teig, Abteilung für Pädiatrie, Universität

Bochum; Hans-Georg Topf, Abteilung für Neonatologie, Universität Erlangen; Florian Urlichs, Abteilung für Pädiatrie, St. Franziskus-Hospital Muenster; Matthias Vochem, Olgahospital Stuttgart; Ursula Weller, Kinderklinik Bielefeld; Axel von der Wense, Kinderklinik Altona e.V.; Claudius Werner, Kinderklinik, Westfälische Wilhelms-Universität Münster; Christian Wieg, Kinderklinik Aschaffenburg-Alzenau und Jürgen Wintgens, Kinderklinik Mönchengladbach.

8.2 Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen für Eltern

Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre/n ich/wir mein/unser Einverständnis zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____

an der Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network)“

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie aufgeklärt.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir oder meinem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Ich bin darüber aufgeklärt und einverstanden, dass die klinischen Verlaufsdaten meines Kindes und meine Anschrift an die Studienzentrale (Kinderklinik der Universität Lübeck) weitergeleitet werden und dass meine Anschriftendaten (z.B. im Fall eines Wohnortwechsels) mit der mein Kind behandelnden Klinik oder dem Einwohnermelderegister abgeglichen werden.

Ich bin darüber informiert, dass die entnommenen Proben ausschließlich in anonymisierter Form zur Erforschung von Einflussfaktoren für Erkrankungen des Frühgeborenen und Frühgeburtlichkeit genutzt werden und dass eine Befundmitteilung der genetischen Daten weder an mich noch an die mein Kind behandelnden Ärzte erfolgen kann.

Ich/wir hatte/n Gelegenheit, alle meine/unsere Fragen zu stellen, diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ort, Datum

Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Aufklärender Arzt/Ärztin (Name)

Aufklärender Arzt/Ärztin (Unterschrift)

Studie „*Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)*“

Aufklärungsbogen für Eltern

Liebe Eltern,

Ihr Kind wurde mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm und weit vor dem errechneten Geburtstermin geboren. Wir wissen, dass die allermeisten Frühgeborenen, auch wenn sie mit einem so geringen Geburtsgewicht zur Welt kommen, nach einer den Eltern oft sehr lang erscheinenden Zeit, aus dem Krankenhaus entlassen werden können. Leider gibt es kaum Daten über die langfristige Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen in Deutschland. Insbesondere weiß man nicht, welchen Einfluss die zu frühe Geburt selbst, aber auch die Therapie im Krankenhaus, die genetische Veranlagung des einzelnen Kindes und spätere Umweltfaktoren auf die langfristige körperliche und geistige Entwicklung von Frühgeborenen haben.

Wozu dient die Studie?

Wichtigstes Ziel unserer Untersuchung ist es, Faktoren zu finden, die einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben. Nur wenn man weiß, welche Form der Therapie, welche genetische Eigenart und welche Umweltfaktoren einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung der Frühgeborenen haben, kann man diese Therapien und Umweltfaktoren gezielt einsetzen und vielleicht auch Medikamente entwickeln, die besonders günstige genetische Eigenschaften nachahmen. Umgekehrt kann man natürlich ungünstige Faktoren vermeiden. Unsere Studie dient also der zukünftigen besseren Behandlung von sehr kleinen Frühgeborenen. Die im Rahmen der Studie registrierten Daten werden ausschließlich zu diesem Zweck erhoben und verwendet.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Von allen an unserer Studie teilnehmenden Frühgeborenen werden zu drei Zeitpunkten Daten erhoben: während des stationären Aufenthaltes nach der Geburt, im Alter von 2 Jahren und im Alter von 6 Jahren.

Während des stationären Aufenthaltes werden die wesentlichen klinischen Daten Ihres Kindes (z.B. sein Geburts- und Entlassungsgewicht) von den Ärztinnen und Ärzten registriert. Um auch eventuelle genetische Einflüsse auf die Entwicklung von Frühgeborenen untersuchen zu können, benötigen wir jeweils 2 Mundschleimhautabstriche von Mutter und Kind und einen kurzen Rest der kindlichen Nabelschnur. Die Abstriche werden mit einem sterilen Wattetupfer gemacht und bedeuten auch für sehr kleine Kinder keine Belastung. Der Nabelschnurrest fällt beim Kürzen des Nabels bei der ersten Versorgung des Kindes an und würde sonst verworfen werden. Aus dem verwendeten Material werden keine anderen Untersuchungen durchgeführt, und die Datenschutzbestimmungen werden eingehalten. Für die Studie finden zu keinem Zeitpunkt Blutentnahmen statt.

Im Alter von 2 Jahren wird die motorische Entwicklung Ihres Kindes getestet. Diese Untersuchung ist für alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm empfohlen, es handelt sich als nicht um eine Untersuchung, die extra für unsere Studie durchgeführt wird. Im Alter von 6 Jahren ist schließlich eine Untersuchung der geistigen und körperlichen Entwicklung (inklusive Sehtest) vorgesehen. Die Nachuntersuchungen mit 2 und 6 Jahren finden in der Klinik statt, in der Ihr Kind von Anfang an betreut wurde, Sie haben also keine langen Anfahrten. Das Ergebnis der Nachuntersuchung wird sofort mit Ihnen besprochen.

Ferner werden wir Ihnen zu allen drei Zeitpunkten (also während Ihr Kind noch im Krankenhaus ist, im Alter von 2 Jahren und im Alter von 6 Jahren) einen Elternfragebogen zusenden. Dieser Elternfragebogen wurde schon von mehr als 17000 Eltern beantwortet, deren Kinder keine Frühgeborenen sind. So wird es uns durch diese Studie möglich werden herauszufinden, ob sich Frühgeborenen bezüglich ihrer Ernährung, der Häufigkeit von Arztbesuchen etc. von nicht zu früh geborenen Kindern unterscheiden. Damit Sie diese Fragebögen in Ruhe ausfüllen können, werden wir sie als pseudonymisierte (d.h. nur mit einer Nummer gekennzeichnete) Bögen direkt an Ihre Privatadresse versenden.

Wer nimmt an der Studie teil und wie lange werden die Daten gespeichert?

Bei unserer Studie handelt es sich um die größte bisher in Deutschland durchgeführte Studie zur langfristigen Entwicklung von Frühgeborenen. An unserer Studie nehmen 50 neonatologische Abteilungen in ganz Deutschland teil. Wir planen, über einen Zeitraum von 10 Jahren etwa 20000 Frühgeborene in unsere Studie einzuschließen und rechnen damit, die anonymisierten Daten über einen Zeitraum von mindestens 18 Jahren zu speichern, da erst dann die letzten in die Studie eingeschlossenen Kinder nachuntersucht sind.

Wie werden die Daten geschützt?

Der Schutz der persönlichen Daten der an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen ist für uns ganz besonders wichtig. Aus diesem Grund werden wir alle Daten nur pseudonymisiert speichern (d. h. alle personenbezogenen Daten wie Name und Anschrift der teilnehmenden Kinder werden durch eine Nummer ersetzt). Deshalb können wir Ihnen auch keine einzelnen Untersuchungsergebnisse der genetischen Untersuchungen mitteilen.

Damit wir Sie zu den Nachuntersuchungen rechtzeitig einladen können, möchten wir Sie um die Erlaubnis bitten, Ihre Anschrift zu speichern. Wir werden Ihre Anschrift ausschließlich mit der Sie betreuenden Kinderklinik bzw. dem Meldeamt abgleichen und an keinen Dritten weitergeben. Sowohl die Anschriftendatei als auch die Datei mit den klinischen Daten ist durch spezielle Kennwörter und Programme geschützt, so dass niemand Zugriff auf Ihre Daten hat.

Es ist uns besonders wichtig, Sie über den Verlauf unserer Studie zu informieren. Wir möchten Sie deshalb um Ihr Einverständnis bitten, dass wir Ihnen einmal im Jahr (zum Geburtstag Ihres Kindes) ein kurzes Informationsschreiben zusenden.

Nach der Untersuchung im Alter von 6 Jahren werden alle Daten vollständig anonymisiert, d.h. Ihre persönlichen Daten werden vollständig gelöscht.

Die Teilnahme an dieser Studie ist natürlich freiwillig, und falls Sie nicht an der Studie teilnehmen erwachsen Ihnen oder Ihrem Kind hieraus keinerlei Nachteile. Sie können natürlich Ihre Teilnahme an der Studie auch zurückziehen. In diesem Fall werden alle Daten (persönliche und klinische) gelöscht und alle Proben vernichtet. Dies ist allerdings nur bis zur Untersuchung im Alter von 6 Jahren möglich, da zu diesem Zeitpunkt alle persönlichen Daten ohnehin vollständig gelöscht werden. Falls Sie Ihre Teilnahme an der Studie zurückziehen möchten schreiben Sie bitte an das „Deutsche Frühgeborenen Netzwerk, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Lübeck, 23538 Lübeck“.

Wie werden die Ergebnisse der Studie veröffentlicht?

Grundsätzlich werden keine Daten zu einzelnen Kliniken oder einzelnen Kindern veröffentlicht oder an Dritte weitergegeben. Alle Kliniken, die an der Studie teilnehmen erhalten regelmäßige Berichte über die von ihnen betreuten Frühgeborenen. Um möglichst viele interessierte Ärztinnen und Ärzte, aber auch andere Interessierte, über die Ergebnisse unserer Arbeit zu informieren, werden wir die Gesamtergebnisse der Studie in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und im Internet veröffentlichen.

Wie wird die Studie finanziert?

Die Studie wird ausschließlich durch öffentliche Fördermittel durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert. Es ist möglich, dass sich in Zukunft eine kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse ergibt, an deren Ertrag die an der Studie teilnehmenden Forscher und Universitäten beteiligt sind. Für diesen Fall verzichten Sie mit Ihrer Einwilligung auf finanzielle Ansprüche, die sich eventuell mit der Vermarktung der Untersuchungsergebnisse ergeben könnten.

Wer ist verantwortlich für den Inhalt und die Durchführung der Studie?


Viele Ärztinnen und Ärzte haben an den Inhalten dieser Studie mitgearbeitet. Der Studieninhalt wurde mit Vertretern der Fachgesellschaften für Neonatologie, Perinatalogie und Sozialpädiatrie und Experten für die statistische Auswertung von Daten beraten. Darüber hinaus haben wir viele Eltern von Frühgeborenen zu unserem Studienvorhaben befragt und die Studie mit dem Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V., der größten Vereinigung von Eltern Frühgeborener in Deutschland, abgestimmt. Für die Durchführung der Studie ist der Studienleiter Prof. Dr. Wolfgang Göpel (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck, 23538 Lübeck) verantwortlich. Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

Wir hoffen, durch diese Studie kleinen Frühgeborenen in Zukunft noch besser helfen zu können. Falls Sie zu der Studie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die/den Ihr Kind behandelnde(n) Ärztin/Arzt bzw. an einen der unterzeichnenden Ärzte der Studienleitung.

Prof. Dr. med. W. Göpel
(Studienzentrale Universitäts-
kinderklinik Lübeck)

8.3 Dokumentationsbogen über die ante- und postnatale Behandlung

Barcode entspricht der Angabe: V4_1

	Einschluss 1 / 3 <small>Stand: Version 4 05.02.2014</small>	Name Kind: _____	Geburtstag: ____ . ____ . ____	Name Mutter: _____
Straße/Nr.: _____		PLZ: _____		Ort: _____
Nabelschnurrest eingefroren? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>				
ID: _____		Eingang im Labor (Datum): ____ . ____ . ____		EV ? : <input type="checkbox"/>
			Klinik: HL	Nr.: 1

Outborn? ja (Einschluss nur bei Übernahme am 1. LT)

1. Geschlecht

weiblich männlich

2. Mehrling nein ja

Mehrling Nr.: _____ von _____ Mehrlingen

Fetofetales Transfusionssyn.? nein ja Ja + Laser

3. Inform. zur Geburt

	nein	ja
Blasensprung vor Wehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geburtsmodus:	Spontangeb.	<input type="checkbox"/>
	Sectio	<input type="checkbox"/>
	Notsectio	<input type="checkbox"/>

APGAR 5 Minuten _____

APGAR 10 Minuten _____

Nabelarterien-ph: _____ , _____

Nabelarterien BE (+/-) _____ , _____

4. Geburtsdaten / Gestationsalter

GG: _____ g Körpertemp.: _____ , _____ °C

KL: _____ , _____ cm

KU: _____ , _____ cm Gestationsalt.: _____ + _____

5. Erstversorgung

Maskenbeatmung <input type="checkbox"/>	Intubation <input type="checkbox"/>
CPAP <input type="checkbox"/>	Adrenalin <input type="checkbox"/>
Pufferung <input type="checkbox"/>	Herzdruckmassage <input type="checkbox"/>
Volumensubstitution <input type="checkbox"/>	

6. CRIB-Score (erste 12h)

Niedrigster BE (+/-) _____ min. O2: _____ max. O2: _____
 _____ , _____ mmol/l _____ % _____ %

angeborene Fehlbildungen:

keine nicht lebensbedrohlich
 letal akut lebensbedrohlich

7. Niedrigster MAD (innerhalb der ersten 24 h)

Manschette Arterie _____ mmHg

8. Katecholamine

Katechol. innerhalb der ersten 24h? nein ja

9. Lungenreifebeh. v. Geburt nein ja

Betamethason

Dexamethason

10. Tokolysebehandlung v. Geburt nein ja

Magnesium intravenös

Fenoterol (Partusisten®)

Atosiban (Tractotile®)

Nifedipin (Adalat®)

anderes Medik.: ↓

11. Antenat. Antibiotische Therapie nein ja

Cephalosporine

Metronidazol (Clont®)

Ampicillin und andere Penicilline

Imipenem/Meropenem

sonstige ↓

12. Ursache der zu frühen Geburt

unhemmbare Wehen patholog. CTG

V.a. Amnioninfektion Wachstumsretard./patholog. Doppler

EPH-Gestose Placentalösung

HELLP Anhydramnie / BS > 5 Tage

sonstiges: ↓

13. Alter und Herkunft der Mutter

Alter der Mutter: _____ Jahre

Deutschland Asien

übriges Europa Afrika

einschl. Russland

Sonstige ↓ Naher Osten, einschl. Türkei u. Nordafrika

14. Vorausgegangene Geburten? nein ja

Wenn ja:

Gravida: _____ Para: _____ keine römischen Ziffern

Frühgeburten vor der 37 + 0 SSW?: nein ja


von Lübeck auszufüllen:	Scann:	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------	---------	---------	---------------

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt/Ärztin)

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit je zwei Mundschleimhautabstrichen von Mutter und Kind an die Studienzentrale senden.
 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

Barcode entspricht der Angabe: V4_2

 Behandlung 2 / 3 <small>Stand: Version 4 05.02.2014</small>		Name Kind: _____	
_____ _____		Klinik: HL Nr.: 1	
Geburtsstag: _____			

1. Prophylaktische Medikamente nein ja

Vitamin K : **nein** **ja** → **oral** **i.m.** **i.v.** **s.c.**

Teicoplanin/Vanco zur Sepsis-Prophylaxe

Fluconazol zur Pilzsepsis-Prophylaxe

Indomethacin zur Prophylaxe der IVH

Erythropoeitin zur Anämie-Prophylaxe

2. Antibiotische Therapie nein ja

Ampi/Amoxicillin <input type="checkbox"/>	Erythromycin <input type="checkbox"/>	Teicoplanin <input type="checkbox"/>
Gentamicin <input type="checkbox"/>	Mezlocillin <input type="checkbox"/>	Cefuroxim <input type="checkbox"/>
Tobramycin <input type="checkbox"/>	Meropenem <input type="checkbox"/>	Piperacillin <input type="checkbox"/>
Cefotaxim <input type="checkbox"/>	Imipenem (Zienam®) <input type="checkbox"/>	Tazobactam <input type="checkbox"/>
Vancomycin <input type="checkbox"/>	Metronidazol (Clont®) <input type="checkbox"/>	Flocloraxill. <input type="checkbox"/>
andere <input type="checkbox"/>	Clarithromycin <input type="checkbox"/>	Ceftazidim <input type="checkbox"/>

→ _____

3. Katecholamin-Therapie nein ja

Dopamin Dobutamin

Noradrenalin Adrenalin

4. Analgetika u. Sedativa nein ja

Paracetamol <input type="checkbox"/>	Midazolam <input type="checkbox"/>	Piritramid <input type="checkbox"/>
Morphin <input type="checkbox"/>	Fentanyl <input type="checkbox"/>	Sulfentanil <input type="checkbox"/>
Thiopental <input type="checkbox"/>	Phenobarbital <input type="checkbox"/>	Propofol <input type="checkbox"/>
Pentobarbital <input type="checkbox"/>	Chloralhydrat <input type="checkbox"/>	Diazepam <input type="checkbox"/>
andere <input type="checkbox"/>		

→ _____

5. Surfactantgabe nein ja

Wenn ja, bitte **Anzahl** und **Darreichungsform** angeben: _____ X

mit Sonde / Spontanatmung

mit Tubus

6. Diuretika nein ja

Furosemid (Lasix)

Hydrochlorothiazid

Spironolacton (Aldactone)

7. Inhalative Medikamente nein ja

Salbutamol <input type="checkbox"/>	Budesonid <input type="checkbox"/>	Atrovent <input type="checkbox"/>
Furosemid <input type="checkbox"/>	Sultanol <input type="checkbox"/>	Flutide <input type="checkbox"/>
NO <input type="checkbox"/>		Pulmicord <input type="checkbox"/>
andere → <input type="checkbox"/>		

8. Transfusionen "bitte komplett ausfüllen" nein ja

	Keine	1x	2x	3x	Anzahl bei > 3 x :	
Blut (EK):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		X
FFP:	→ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		X
TK:	→ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		X

Bei "ja" auch "Keine" ankreuzen, da freie Felder als "keine Angabe" geführt werden.

9. Atemanalept. Medikamente nein ja

Coffein Theophyllin Doxapram

10. Sonstige Medikamente nein ja

Insulin <input type="checkbox"/>	Vitamine(nicht D) <input type="checkbox"/>	Phosphat <input type="checkbox"/>
Eisen <input type="checkbox"/>	Zink <input type="checkbox"/>	Calcium <input type="checkbox"/>
Indomethacin <input type="checkbox"/>	Ibuprofen <input type="checkbox"/>	Ca-Glycerolph. <input type="checkbox"/>
Dexamethason <input type="checkbox"/>	Prednisolon <input type="checkbox"/>	Ca-Phosph. <input type="checkbox"/>
Hydrocortison <input type="checkbox"/>	Acetylcystein <input type="checkbox"/>	NaCl <input type="checkbox"/>
Ursodesoxycholsäure (Ursofalk®) <input type="checkbox"/>	Nabic <input type="checkbox"/>	Omeprazol <input type="checkbox"/>
andere ↓ <input type="checkbox"/>	Sildenafil <input type="checkbox"/>	Ranitidin <input type="checkbox"/>

11. Probiotika nein ja

Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B. Inflan®)

Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®)

E-coli (z.B. Mutaflor®)

andere ↓

12. Impfungen (stationär) nein ja

6-fach-Impfstoff (TDP;HiB,IPV,HB)

Pneumokokken-Konjugat

RSV passiv (Palivizumab)

andere Impfungen oder Immunglobuline ↓

13. Medik. Wg. NW abgesetzt? nein ja

wg. _____

14. Zentr.-venöse Katheter nein ja

Katheterart: ZVK NVK Silastik

Komplikationen?: _____

15. Arterielle Katheter nein ja

Nabel-Arterienkatheter

periphere Arterienkatheter

!!! Extremitätennekrosen? nein ja

16. Nahrungsaufbau

Beginn Nahrungsaufbau am _____ . Lebenstag

Erstmals vollständig oral (150 ml/kg) _____ . Lebenstag

Anzahl der Tage mit iv-Zugang _____ Tage

Nahrung	bei Entlassung	während Aufenth.
Muttermilch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spenderinnenmilch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FG-Nahrung (z.B. HuO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pre-Nahrung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nahrungs-Zusätze : ↓ ↓ ↓

Zusätze auf Station: _____

Zusätze bei Entlassung: _____

↓

Felder frei lassen, wenn keine Zusätze !

Von Lübeck	Scann:	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
auszufüllen:				

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 3 (grün) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden:
Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

Barcode entspricht der Angabe: V4_3

	Verlauf 3 / 3 <small>Stand: Version 4 05.02.2014</small>	Name Kind: _____
Geburtsstag: _____	Klinik: HL	Nr.: 1

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn: _____

endgültige Beendigung: _____

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ja

2. Beatmung u. CPAP nein ja

(wenn nur CPAP, dann Zeitpunkt Ende unten eintragen)

CPAP

CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)

HFO - CPAP

tracheale Beatmung (+ Beatmung bei OP) → → →

1. Beatmg. vom _____ bis _____

2. Beatmg. vom _____ bis _____

3. Beatmg. vom _____ bis _____

4. Beatmg. vom _____ bis _____

5. Beatmg. vom _____ bis _____

6. Beatmg. vom _____ bis _____

endg. Beendigung jegl. Langzeit-Atemhilfe (CPAP / Beatmung / u. a.) _____

Beatmung bei Entlassung? nein ja

3. Pneumothorax / PIE nein ja

PIE nein ja

Pneumothorax mit Drainage _____ Lebensstag

- unter trachealer Beatmung

- unter CPAP

- CPAP mit Beatmungshüben

- Spontanatmung

4. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ja

Beginn innerhalb 72h ?

!!! Erreger in Blutkultur ? Wenn "ja", bitte Tabelle ausfüllen ↓

Erreger-Nr.	Datum Erregernachweis
1. Sepsis: _____ → _____	_____ . _____ . _____
2. Sepsis: _____ → _____	_____ . _____ . _____
3. Sepsis: _____ → _____	_____ . _____ . _____

Andere Sepsiserreger: _____ → _____

kein Keimnachweis	00
Enterokokken	ENT 34
Enterobacter	ENB 39
Pseudomonas aeruginosa	PAE 42
Staphyl. epidermidis	KNS 32
Staphyl. aureus	SAU 31
Staphyl. Aureus Oxacillin resist.	MRSA 51
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO 50
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE 53
E. faecium/ E. faecalis Vancomycin resist.	VRE 52
Serratia	SER 40
Listeria monocytogenese	LMO 43
Candida	CAN 46
Streptokoko Gruppe B	BST 33

5. Pneumonie / NEC (Kriterien NEO-KISS)

Pneumonie: **nein** **ja** **vor 72 h** **nach 72h**

NEC II / III (auch ohne OP):

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 2 (gelb) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.
 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

6. Schädelsonogramm / M R T nein ja

nein ja Grad: I II III IV

IVH →

PVL

7. Hüftsono nein ja

Hüftgelenksdyspl. ≥ 2 nach Graf nein ja

8. ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: _____ → Ziffern 0 bis 4 ; 0 → 0

	nein	ja	Datum	links	rechts	li u. re
Bevacizumab (Avastin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kryo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Apparatives Hörscreening

	nein	ja	unauffällig	auffällig
Hörscreening (OAE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERA oder TOAE?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Operationen nein ja

	nein	ja	Datum
PDA-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
NEC-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
FIP-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
VP-Shunt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Herniotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sonst. OPs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Art der OP: _____

11. BPD

	nein	ja	moderat O2 < 30%	schwer O2 > 30%, CPAP, Beatmung	Datum Diagnose der BPD
BPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

12. letzte Verlegung von Intensiv, am: _____

13. letzte Bradykardie (HF <70/min): _____

14. Entlassung/Verlegung (ohne W i e d e r a u f n a h m e !)

!!! Datum Entlassung: _____ . _____ . _____

Gewicht: _____ Gramm

KU: _____ , _____ cm KL: _____ , _____ cm

nach Hause

Verlegt → Grund: _____

Tod in Klinik → Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen:	Scann:	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------	---------	---------	---------------

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
 Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

GNN <small>German Neonatal Network</small>	Verlauf nach Verlegung (4)	Version4	Name Kind: _____
	Stand: 19.05.2014	Geburtstag: _____	Klinik: HL Nr.: 1
Von Lübeck auszufüllen:			

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn: _____
 endgültige Beendigung: _____
 Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ja

2. Beatmung u. CPAP nein ja

(wenn nur CPAP, dann Zeitpunkt Ende unten eintragen)

CPAP

CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)

HFO - CPAP

tracheale Beatmung

1. Beatmg. vom _____ bis _____
2. Beatmg. vom _____ bis _____
3. Beatmg. vom _____ bis _____
4. Beatmg. vom _____ bis _____
5. Beatmg. vom _____ bis _____
6. Beatmg. vom _____ bis _____

endg. Beendigung jegl. Atemhilfe (CPAP / Beatmung) _____
 Beatmung bei Entlassung? nein ja

4. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ja

Beginn innerhalb 72h ? ja nein

!!! Erreger in Blutkultur ? ja nein Wenn "ja", bitte Tabelle ausfüllen ↓

Erreger-Nr.	Datum Erregernachweis
1. Sepsis: _____ → _____	_____ . _____ . _____
2. Sepsis: _____ → _____	_____ . _____ . _____
3. Sepsis: _____ → _____	_____ . _____ . _____

Andere Sepsiserreger: _____ → _____

kein Keimnachweis	00	00
Enterokokken	ENT	34
Enterobacter	ENB	39
Pseudomonas aeruginosa	PAE	42
Staphyl. epidermidis	KNS	32
Staphyl. aureus	SAU	31
Staphyl. Aureus Oxacillin resist.	MRSA	51
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO	50
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE	53
E. faecium/ E. faecalis Vancomycin resist.	VRE	52
Serratia	SER	40
Listeria monocytogenese	LMO	43
Candida	CAN	46
Streptokokko Gruppe B	BST	33

6. Schädelsonogramm / M R T nein ja

nein ja Grad: I II III IV
 IVH →
 PVL

8. ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: _____ → Ziffern 0 bis 4 ; 0 → 0

	nein	ja	Datum	links	rechts	li u. re
Bevacizumab (Avastin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kryo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Apparatives Hörscreening

	nein	ja	unauffällig	auffällig
Hörscreening (OAE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERA / TOAE?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Operationen nein ja

	nein	ja	Datum
PDA-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
NEC-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
FIP-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
VP-Shunt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Herniotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sonst. OPs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Art der OP: _____

11. BPD

	nein	ja	moderat O2 < 30%	schwer O2 > 30%, CPAP, Beatmung	Untersuchungsdatum
BPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

14. Entlassung ohne Wiederaufnahme

!!! Datum Entlassung: _____ . _____ . _____

Gewicht: _____ Gramm
 KU: _____ , _____ cm KL: _____ , _____ cm

nach Hause

Verlegt → Grund: _____

Tod in Klinik in das _____ das Kind Verlegt wurde Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen:	Scann:	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------	---------	---------	---------------

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
 Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 2 (gelb) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden:
 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

8.4 Kernuntertests der WPPSI-III

Abk.	Untertest	inhaltliche Beschreibung	erfasste Funktionen
MT	Mosaik-Test	Mithilfe von ein- oder zweifarbigem Würfeln soll das Kind unterschiedlich komplexe Mustervorlagen (Modell oder Bildvorlage) innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne nachbauen.	Fähigkeit zur Analyse und Synthetisierung abstrakter visueller Stimuli, non-verbale Konzeptbildung, visuelle Wahrnehmung und Organisation, gleichzeitige Verarbeitung, visuomotorische Koordination, Figur-Grund-Unterscheidung bei visuellen Stimuli.
AW	Allgemeines Wissen	Das Kind beantwortet Fragen über allgemeine Ereignisse, Sachverhalte, Orte und Persönlichkeiten. <i>Bsp.: „Wie viele Beine hat ein Vogel?“</i>	Erwerb und Weitergabe von allgemeinem Faktenwissen, kristalline Intelligenz, Langzeitgedächtnis.
MZ	Matrizen-Test	Das Kind betrachtet eine unvollständige Matrix und wählt das fehlende Teil aus vier bzw. fünf Antwortmöglichkeiten.	Messinstrument für die fluide Intelligenz, Schätzung der allgemeinen intellektuellen Fähigkeit. Hohe Korrelation mit Handlungs- und Gesamt-IQ.
WT	Wortschatz-Test	Das Kind gibt Definitionen für die vom Testleiter vorgegebenen Worte. <i>Bsp.: „Was ist ein Telefon?“</i>	Wortwissen und Begriffsbildung, Lernfähigkeit, Langzeitgedächtnis und Stand der Sprachentwicklung, sprachliche Konzeptualisierung, verbale Ausdrucksfähigkeit.
BK	Bildkonzepte	Das Kind soll aus zwei Bildreihen (mit je zwei oder drei Bildern) jeweils ein Bild auswählen, um daraus eine Gruppe mit einer gemeinsamen Eigenschaft zu bilden. <i>Bsp.: In jeder Reihe befindet sich jeweils ein Tier.</i>	Fähigkeit zum abstrakten kategorialen Denken. Die einfacheren Aufgaben erfordern die Beachtung visuell wahrnehmbarer Merkmale (Farbe, Form), die schwierigeren Aufgaben das Erkennen abstrakter Merkmale (z.B. Funktion eines Objekts).
BEN	Begriffe erkennen	Das Kind entschlüsselt einen allgemeinen Begriff, der vom Testleiter umschrieben wird. <i>Bsp.: „Das sind Teile deines Körpers und du gehst damit.“</i>	Sprachliches Verständnis, analoges und allgemeines Schlussfolgern, verbale Abstraktion, Bereichswissen, Fähigkeit zur Integration und Synthetisierung verschiedener Informationsarten, Fähigkeit zur Generierung alternativer Konzepte.
SK	Symbole kodieren	Eine Serie einfacher geometrischer Figuren soll das Kind abstrakte Symbole zuordnen. Es zeichnet in einer begrenzten Zeit die Symbole in die dazugehörigen Felder, indem es einen vorgegebenen Schlüssel verwendet.	Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Lernfähigkeit, visuelle Wahrnehmung, visuomotorische Koordination. Fähigkeit zum visuellen Scanning, kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeit und Motivation.

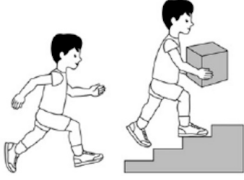
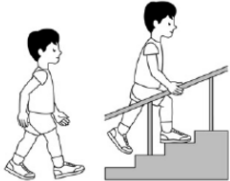
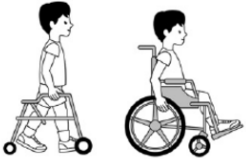


Abk.: Abkürzung. Tabelle modifiziert nach [199]

8.5 Optionale Untertests der WPPSI-III

Abk.	Untertest	inhaltliche Beschreibung	erfasste Funktionen
AV	Allgemeines Verständnis	Das Kind beantwortet Fragen, die das Verständnis von allgemeinen Prinzipien und sozialen Situationen oder Regeln erfordern. <i>Bsp: „Warum tragen wir Schuhe?“</i>	Verbales Schlussfolgern und verbale Konzeptualisierung, sprachliches Verständnis, sprachlichen Ausdruck, Wissen um konventionelle Verhaltensstandards, soziales Urteil und soziale Reife.
BE	Bilder ergänzen	Das Kind sieht eine Reihe von Bildern und zeigt oder benennt das wichtige Teil / Detail, das auf dem jeweiligen Bild fehlt. <i>Bsp.: Auf dem Bild eines Dreirades fehlt die Lenkstange.</i>	Visuelle Wahrnehmung und Organisation, Konzentration, visuelle Wiedererkennung wesentlicher Objektdetails.
GF	Gemeinsamkeiten finden	Das Kind soll das Gemeinsame von mündlich vorgegebenen Begriffspaaren benennen oder beschreiben. Die Begriffe beziehen sich auf Konzepte oder Gegenstände des Alltags. <i>Bsp: „Mütter und Schwestern, beides sind...?“</i>	Verbales Schlussfolgern und Konzeptbildung, auditives Verständnis, Gedächtnis, Unterscheidung zwischen wichtigen und unwichtigen Anteilen, verbaler Ausdruck.
FL	Figuren legen	Dem Kind werden Teile eines Puzzles in einer standardisierten Weise vorgelegt. Das Kind setzt diese innerhalb einer festgelegten Zeit zu einem bedeutungshaltigen Ganzen zusammen.	Visuelle Wahrnehmung, nonverbales Schlussfolgern, Integration und Synthese der Beziehungen eines Teils zu einem Ganzen, zudem räumliches Vorstellungsvermögen, kognitive Flexibilität oder Rigidität und visuell-motorische Koordination.
SYS	Symbolsuche	Das Kind vergleicht in einer begrenzten Zeit eine Gruppe von abstrakten Symbolen mit einem Zielsymbol und gibt an, ob sich das Zielsymbol in der Suchgruppe befindet.	Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuelles Kurzzeitgedächtnis, visuomotorische Koordination, kognitive Flexibilität, visuelle Diskrimination und Konzentration, Wahrnehmungsorganisation und Planungs- und Lernfähigkeit.

Abk.: Abkürzung. Tabelle modifiziert nach [199]

8.6 GMFCS zur Klassifizierung der motorischen Beeinträchtigung bei CP für den Altersbereich 4 bis 6 Jahre

	<p>GMFCS Level I</p> <p>Das Kind geht ohne Einschränkungen, hat aber Schwierigkeiten bei der Ausführung anspruchsvoller grobmotorischer Bewegungen.</p>	<p>Die Kinder können sich auf einen Stuhl selbstständig hinsetzen, sitzen bleiben und ohne Zuhilfenahme der Hände wieder aufstehen. Sie können selbstständig vom Boden und von einem Stuhl aufstehen ohne Zuhilfenahme von Gegenständen zur Unterstützung. Die Kinder können innerhalb und außerhalb der Wohnung frei gehen und frei Treppensteigen. Beginnende Fähigkeit zu rennen und zu hüpfen.</p>
	<p>GMFCS Level II</p> <p>Das Kind geht mit Einschränkungen, aber ohne Gehhilfe.</p>	<p>Die Kinder können auf einem Stuhl sitzen, die Hände sind dabei frei, um mit Gegenständen zu hantieren. Die Kinder können vom Boden oder von einem Stuhl selbstständig aufstehen, benötigen hierfür aber oft eine stabile Unterlage zum Ziehen und Drücken mit den Armen. Die Kinder können frei gehen (ohne Gehhilfe) innerhalb der Wohnung und für kurze Strecken auf ebenem Grund außerhalb der Wohnung. Treppensteigen ist mit Festhalten am Geländer möglich, Rennen und Springen sind nicht möglich.</p>
	<p>GMFCS Level III</p> <p>Das Kind geht mit Benutzung einer Gehhilfe.</p>	<p>Die Kinder sitzen auf einem normalen Stuhl, eventuell ist eine Unterstützung im Becken- oder Rumpfbereich notwendig zur Optimierung der Handfunktion. Zum Aufstehen von / Hinsetzen auf einem Stuhl wird oft eine stabile Oberfläche benötigt, um sich mit den Armen zu ziehen oder zu drücken. Die Kinder können mit einer Gehhilfe auf ebenem Untergrund selbstständig gehen, Treppensteigen mit Unterstützung eines Erwachsenen. Über längere Entfernungen oder auf unebenem Untergrund werden die Kinder transportiert.</p>
	<p>GMFCS Level IV</p> <p>Die selbstständige Fortbewegung ist eingeschränkt, unter Benutzung eines E-Rollstuhls aber möglich.</p>	<p>Die Kinder sitzen auf einem Stuhl, benötigen aber eine angepasste Sitzvorrichtung zur Stabilisierung des Rumpfes und zur Optimierung der Handfunktion. Das Aufstehen von / Hinsetzen auf einen Stuhl ist mithilfe eines Erwachsenen oder einer stabilen Unterlage, um sich mit dem Armen zu drücken oder zu ziehen, möglich. Die Kinder gehen allenfalls kurze Strecken am Rollator unter Aufsicht, haben Schwierigkeiten beim Richtungswechsel oder beim Halten des Gleichgewichts auf unebenem Untergrund. Außerhalb des Hauses werden die Kinder transportiert, eventuell ist eine selbstständige Fortbewegung durch einen E-Rollstuhl möglich.</p>
	<p>GMFCS Level V</p> <p>Das Kind wird im Rollstuhl gefahren.</p>	<p>Die körperliche Behinderung begrenzt die willkürliche Kontrolle von Bewegungen und die Fähigkeit, Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft aufrechtzuhalten. Jegliche motorische Funktion ist beeinträchtigt. Funktionelle Einschränkungen im Sitzen und im Stehen, die auch mit angepassten Hilfsmitteln und unterstützender Technik nicht vollständig kompensiert werden können. Kinder in der Stufe V haben keine selbstständige Fortbewegung und werden transportiert. In Einzelfällen wird Eigenmobilität mit einem speziell angepassten E-Rollstuhl erreicht.</p>

modifiziert nach Graham K, Reid B, Harvey A; *The Royal Children's Hospital, Melbourne (Illustrationen)* und http://www.klinikum.uni-muenchen.de/mashup/blaetterkatalog_ispz_gmfcs/blaetterkatalog/pdf/complete.pdf (Link zuletzt überprüft: 18.12.2021)

8.7 Protokoll: DNA-Isolierung aus Nabelschnur mithilfe des Genra Puregene Tissue Kits (Qiagen, Hilden, Deutschland)

1. 100 mg Nabelschnur zerkleinern, in ein Reaktionsgefäß überführen und auf Eis mit 3 ml *Cell Lysis Solution* versetzen. Dann Zugabe von 30 µl *Purogene Proteinase K*. Kurz vortexen. Reaktionsansatz über Nacht bei 55 °C auf dem Thermoschüttler TMix (Analytik Jena, Jena, Deutschland, 600 rpm) inkubieren.
2. 15 µl *RNase A Solution* hinzugeben. Kurz vortexen. im Anschluss für eine Stunde bei 37 °C auf dem Thermoschüttler (600 rpm) inkubieren.
3. Reaktionsansatz für drei Minuten auf Eis herunterkühlen.
4. 1 ml *Protein Precipitation Solution* hinzugeben, dann für 20 Sekunden hochtourig vortexen.
5. Für 10 Minuten zentrifugieren (5000 rpm, Megafuge 2, Heraeus, Hanau, Deutschland). Die Proteine sollten danach als festes Pellet am Boden des Reaktionsgefäßes vorliegen.
6. Flüssigen Überstand in ein neues Reaktionsgefäß überführen. Schritt 4 und 5 zur vollständigen Proteinfällung wiederholen.
7. Flüssigen Überstand in ein neues Reaktionsgefäß überführen, in welches zuvor 3 ml *Isopropanol* vorgelegt wurden.
8. Mehrmaliges vorsichtiges Schwenken über Kopf.
9. Für fünf Minuten zentrifugieren (5000 rpm). Die DNA sollte danach als Pellet am Boden des Gefäßes vorliegen.
10. Flüssigen Überstand vorsichtig abgießen, Das Reaktionsgefäß danach über Kopf auf einem sauberen Papier abtropfen lassen. Dabei ist darauf zu achten, dass das Pellet im Röhrchen verbleibt.
11. 3 ml *Ethanol 70%* zum Pellet hinzugeben. Vorsichtig durchspülen, um das DNA-Pellet zu waschen.
12. Für fünf Minuten zentrifugieren (5000 rpm).
13. Alkoholphase vorsichtig abgießen, Röhrchen über Kopf auf sauberem Papier abtrocknen lassen.
14. Schritt 11 bis 13 wiederholen.
15. Röhrchen mit DNA-Pellet für zwei Stunden über Kopf trocknen lassen.
16. 150 µl *DNA Hydration Solution* (1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl, pH 7,5) hinzugeben, DNA durch vorsichtiges Durchspülen mit einer Pipette in Lösung bringen. Über Nacht auf dem Thermoschüttler bei 25 °C (300 rpm) inkubieren. Alternativ bei Raumtempera-

tur länger stehen lassen, dann gelegentlich vorsichtig bewegen, da die langen DNA-Stränge sonst zerbrechen.

17. Spektrophotometrische Einstellung der Konzentration der DNA-Lösung auf 50 - 75 ng/ μ l.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Egbert Herting für die Möglichkeit, diese Dissertation in der von ihm geleiteten Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität zu Lübeck anfertigen zu dürfen.

Danken möchte ich des Weiteren vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Göpel für die Überlassung des Themas, die herzliche Aufnahme in seine Forschungsgruppe, seine Hilfe bei der statistischen Auswertung und geduldige Betreuung. Seine ansteckende Begeisterung für die Forschung im Bereich der Frühgeborenenversorgung und seine Gelassenheit haben stets geholfen, meinerseits aufkommende Hektik rasch Optimismus weichen zu lassen. Danke für Ihre fortwährende Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit. Mein herzlicher Dank gilt weiterhin allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des GNN-Teams, im Besonderen Friederike Pagel, Birgit Schröder und Petra Sperner. Unsere gemeinsamen Touren für die 5-Jahres-Nachuntersuchungen waren eine tolle und spannende Zeit, die ich stets in guter Erinnerung behalten werde.

Außerdem gilt mein Dank all den Patientinnen und Patienten und ihren Familien, die an der Studie des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes teilnehmen und damit Arbeiten wie die meine überhaupt erst ermöglichen.

Laura und Hannah danke ich sehr für ihre Tipps beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern Marlis und Jürgen Mauritz und meinem Bruder Steffen: Danke für eure bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen, euer Vertrauen und eure motivierenden Worte, die mir stets helfen, auch in schwierigen Zeiten den Mut nicht zu verlieren. Ohne euch hätte ich es nie so weit geschafft. Ich danke euch von Herzen.