

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck

Direktor Prof. Dr. med. Egbert Herting

**Die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks
und ihre Auswirkungen bei Frühgeburtlichkeit**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von Mirja Müller

aus Großburgwedel

Lübeck 2021

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

2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Charlotte Eitel

Tag der mündlichen Prüfung: 24. August 2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24. August 2021

Promotionskommission der Sektion Medizin

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG..... 1

1.1 Frühgeburtlichkeit - Definition, Epidemiologie, Ursachen, Risikofaktoren, Mortalität und Morbidität	1
1.2 Die Besonderheiten der Herz-Kreislauffunktion des Frühgeborenen	3
1.3 Die arterielle Hypotonie des Frühgeborenen – Definition, Prävalenz, Pathophysiologie, Ursache, Therapie, Outcome	5
1.4 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit	8

2. MATERIAL UND METHODEN..... 9

2.1 Das Deutsche Frühgeborenenennetzwerk	9
2.2 Datenerhebung	9
2.3 Biomaterialien	10
2.4 DNA-Extraktion	10
2.5 Genotypisierung.....	11
2.6 Qualitätskontrolle der Genotypisierung und Imputation	12
2.7 Auswahl von in genomweiten Assoziationsstudien validierten SNPs	13
2.8 Berechnung des genetischen Blutdruckscores.....	13
2.9 Definitionen verwendeter Parameter und Auswahl der betrachteten Risikofaktoren für einen niedrigen Blutdruck bei Frühgeborenen	15
2.10 Definition der primären und sekundären Endpunkte.....	15
2.11 Statistische Auswertung	17

3. ERGEBNISSE..... 18

3.1 Endpunkt <i>Blutdruck</i>	19
3.2 Endpunkt <i>Mortalität</i>	24
3.3 Endpunkt <i>Komplikationen der Frühgeburtlichkeit</i>	29
3.4 Endpunkt <i>Überleben ohne intraventrikuläre Hämorrhagie</i>	31

4. DISKUSSION..... 32

4.1 Überblick	32
4.2 Die genetische Prädisposition.....	33

4.3 Der Einfluss der Genetik auf Krankheiten in der Kindheit im Allgemeinen und die Frühgeburtlichkeit im Speziellen.....	34
4.4 Die Bedeutung der arteriellen Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit und der Einfluss der genetischen Prädisposition auf Blutdruck und Mortalität	35
4.5 Die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks und die klassischen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit	38
4.6 Jenseits der Neonatologie: Die genetische Prädisposition für hohen Blutdruck als möglicher evolutionärer Selektionsvorteil.....	42
4.7 Der Nutzen der Genetik	44
4.7.1 Förderung des pathophysiologischen und pharmakogenetischen Verständnisses	44
4.7.2 Der personalisierte therapeutische Ansatz bei Frühgeburtlichkeit	45
4.8 Vergleich verschiedener Risikofaktoren für eine arterielle Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit	48
4.9 Aspekte für das Design künftiger Studien zur arteriellen Hypotension bei Frühgeburtlichkeit	51
4.10 Limitationen der Studie	57
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	60
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	62
<u>7. ANHÄNGE.....</u>	75
Anhang 1: Liste der Ende 2016 am GNN teilnehmenden Kliniken	75
Anhang 2: Case Report Forms des GNN.....	77
Anhang 3: Modifiziertes Protokoll zur Anwendung des Gentra Puregene Tissue Kits der Firma Quiagen, Hilden, Deutschland	81
Anhang 4: Ausgewählte SNPs.....	82
<u>8. DANKSAGUNG</u>	89
<u>9. LEBENSLAUF.....</u>	90

Abkürzungsverzeichnis

APGAR	Akronym für die Beurteilung der postnatalen Anpassung
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DBP	Diastolic Blood Pressure
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EAF	Effect Allele Frequency
FIP	Fokale intestinale Perforation
GNN	German Neonatal Network
gsBP	Genetic score Blood Pressure
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HFNC	High Flow Nasal Cannula
INSURE	Intubate Surfactant Extubate
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LISA	Less Invasive Surfactant Application
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RCT	Randomised Controlled Trial
RDS	Respiratory Distress Syndrome

RNA	Ribonucleic Acid
ROP	Retinopathia praematurorum
rsID	Reference SNP cluster ID
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standardabweichung
SGA	Small for Gestational Age
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSW	Vollendete Schwangerschaftswochen post menstruationem
WHO	World Health Organization

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Frühgeburtlichkeit - Definition, Epidemiologie, Ursachen, Risikofaktoren, Mortalität und Morbidität

Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation gelten Kinder, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem geboren werden, als Frühgeborene (WHO 2018). Entsprechend des Geburtsgewichts, aber auch des Gestationsalters wird eine weitere Unterteilung der Frühgeborenen vorgenommen. Dies erfolgt aufgrund eines unterschiedlichen Risikos für Komplikationen und Komorbiditäten mit entsprechenden individuellen und gesamtgesellschaftlichen Folgen. Es wird unterschieden zwischen einem Geburtsgewicht unter 2500 g als *low*, unter 1500 g als *very low* und unter 1000 g als *extremely low birth weight* (WHO 2019a) und anhand des Gestationsalters unter 28 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) als *extremely*, unter 32 SSW als *very* und unter 37 SSW als *moderate to late preterms* (March of Dimes et al. 2012).

Von der Frühgeburt sind nach aktuellen Schätzungen weltweit knapp 15 Millionen Kinder jährlich betroffen. Das sind rund 10,6 % der lebendgeborenen Kinder. Etwa ein Fünftel von ihnen wird vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren. Die Raten variieren dabei in ihrer Höhe stark abhängig vom Ort der Geburt: Beispielsweise liegt die Rate in Europa bei 8,7 % und in Nordamerika bei 9,2 % verglichen mit einer Rate von 12,0 – 13,4 % in Afrika. Durch das Fehlen von offiziellen Melde- und Bevölkerungsstatistiken in vielen der Länder Afrikas ist das Unsicherheitsintervall der dortigen Schätzung aber deutlich größer. Trotzdem zeigen die Zahlen, dass der große Teil der Frühgeborenen in *Low- and Middle-Income-Countries* zur Welt kommt (Chawanpaiboon et al. 2019). Global betrachtet stieg die Zahl der Frühgeborenen von 2000 bis 2014 weiter an. Dieser Trend war auch schon in vorherigen Jahren beobachtet worden (Blencowe et al. 2012, Chawanpaiboon et al. 2019), wobei sicherlich eine vorsichtige Bewertung aufgrund verschiedener Definitionen und Zählweisen von Spontanaborten, Frühgeburten und Lebendgeborenen vorgenommen werden sollte. Auch die Nutzung verschiedener Quellen, unter anderem offizieller Statistiken und wissenschaftlicher Veröffentlichungen, sollte bei der Bewertung berücksichtigt werden (Blencowe et al. 2012, Zeitlin et al. 2013, Chawanpaiboon et al. 2019).

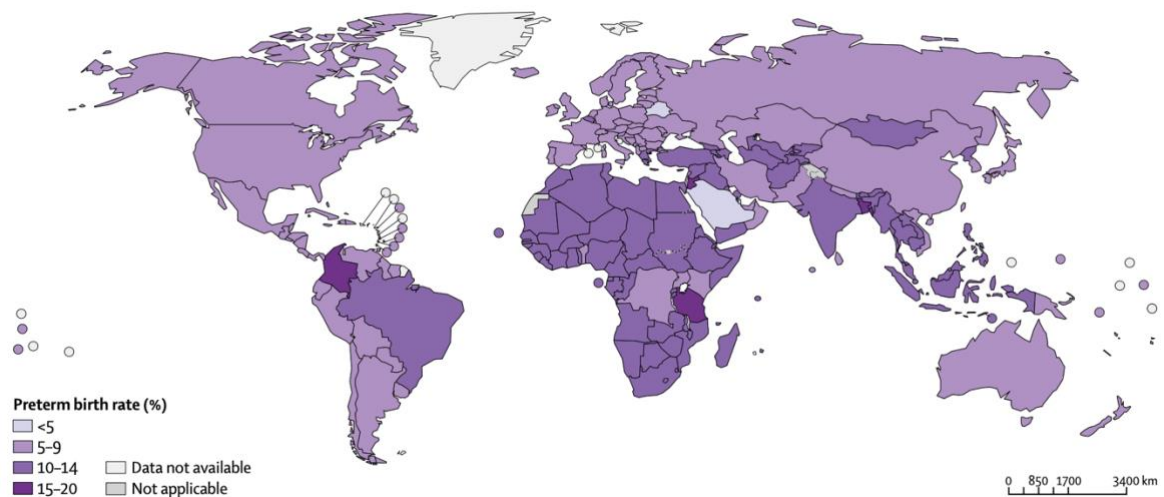


Abbildung 1: Geschätzte Rate an Frühgeborenen weltweit 2014 aus Chawanpaiboon et al. 2019

Hinsichtlich der Ursachen der Frühgeburt wird unterschieden zwischen einerseits spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit bei intakter Fruchtblase oder nach vorzeitiger Ruptur der Eihäute, dem sogenannten *preterm premature rupture of membranes* (PPROM), und andererseits der Induktion der Geburt mittels medikamentöser Einleitung der Wehen oder mittels Sectio caesarea aus mütterlicher oder kindlicher Indikation (Goldenberg et al. 2008). Dabei sind die eigentlichen Gründe für eine Frühgeburt multifaktoriell und häufig nicht eindeutig identifizierbar. Zu nennen sind fetale und maternale Faktoren, Risikofaktoren in der Familienanamnese und Ethnizität, Auffälligkeiten und Erkrankungen während und vor der Schwangerschaft ebenso wie soziale, sozioökonomische und weitere umgebungsbedingte Aspekte, die mit dem Auftreten einer Frühgeburt in Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund hat auch jeder Versuch der Klassifikation seine Limitationen. Dennoch tritt ein großer Teil der Frühgeburten ohne das Vorliegen eines Risikofaktors auf (Frey und Klebanoff 2016, Vogel et al. 2018).

Die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und die Frühgeburtlichkeit an sich sind die Hauptursache für die Mortalität unterhalb des fünften Lebensjahres. Dies betraf 2015 über eine Millionen Kinder weltweit. In Ländern mit niedriger Kindersterblichkeitsrate sind die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit für etwa ein Viertel der Todesfälle unter fünf Lebensjahren verantwortlich, in Ländern mit hoher Kindersterblichkeit spielen daneben Infektionen eine wesentliche Rolle (Liu et al. 2016). Oft vernachlässigt ist dabei der Einfluss der Mortalität der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 32 vollendeten Schwangerschaftswochen, also den *moderate to late preterms*, auf die Kindersterblichkeit (Kramer et al. 2000).

Bewertet werden müssen diese Zahlen und die Rolle der Neonatologie und Frühgeburtlichkeit vor dem Hintergrund der Millenniumentwicklungsziele der Vereinten Nationen von 2000: So zeigte sich, dass die Kindersterblichkeit zwischen 1991 und 2015 halbiert werden konnte (gefordert war eine Reduktion um zwei Drittel der Fälle in diesem Zeitraum). In der Neonatalzeit fiel diese Reduktion aber deutlich geringer aus. Daher wird zukünftig die Verringerung der Mortalität von früh- und neugeborenen Kindern global eine noch wichtigere Rolle spielen, um die Kindersterblichkeit auch insgesamt weiter senken zu können (United Nations 2015).

Aufgrund der Frühgeburtlichkeit besteht aber nicht nur ein erhöhtes Risiko zu versterben, auch die verstärkte Kurz- und Langzeitmorbidität sind entscheidende Aspekte. Typische Komorbiditäten und Komplikationen sind die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Krampfanfälle, Zerebralparesen, entwicklungsneurologische und kognitive Einschränkungen, die arterielle Hypotonie, der persistierende Ductus arteriosus (PDA), das Respiratory Distress Syndrome (RDS), die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), weitere langfristige pulmonale Einschränkungen, die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die fokale intestinale Perforation (FIP) und Infektionen (Early und Late-Onset Sepsis). Diese beeinflussen die Langzeitmorbidität der überlebenden Frühgeborenen und sind damit nicht nur für die Kinder selbst, sondern auch für deren Familie eine große Herausforderung. Es sind darüber hinaus auch noch weniger untersuchte Langzeitprobleme wie Wahrnehmungsstörungen, Beeinträchtigungen der Sinnesfunktionen und psychiatrische Erkrankungen beschrieben, ebenso wie sozial-emotionale und andere Verhaltensauffälligkeiten (Johnson und Marlow 2017). Die Morbidität und die langfristig besonderen Bedürfnisse und Belastungen frühgeborener Kinder und ihrer Familien stellen so gesamtgesellschaftlich eine besondere soziale, politische und finanzielle Herausforderung dar (Moster et al. 2008, Frey und Klebanoff 2016, Johnson und Marlow 2017).

1.2 Die Besonderheiten der Herz-Kreislauffunktion des Frühgeborenen

Der perinatale Kreislauf ist ein besonders fragiles System, da die Transition vom fetalen zum postnatalen Kreislauf des Neugeborenen eine risikobehaftete Periode insbesondere für Frühgeborene darstellt. Vor der Geburt wird ein großer Teil des Blutflusses als Rechts-Links-Shunt über das Foramen ovale und den Ductus arteriosus unter Umgehung des Lungenkreislaufs in den systemischen Kreislauf geleitet. Die Oxygenierung erfolgt zu dieser Zeit über die Plazenta, aus der das oxygenierte Blut über den Ductus venosus in den rechten

Vorhof und von dort über das Foramen ovale in das linke Herz fließt. So wird führend das Myokard und das Gehirn mit Sauerstoff versorgt. Mit der Geburt kommt es zu einer raschen und komplexen Veränderung der Kreislagsituation: Der Beginn der Atmung mit Entfaltung der Lungen führt zu einer Zunahme der Oxygenierung sowie zu einem raschen Abfall des pulmonalen Widerstandes mit einer deutlichen Zunahme des pulmonalen Blutflusses. Gleichzeitig kommt es durch die Beendigung der plazentaren Perfusion zu einem deutlichen Anstieg des systemischen Widerstandes und konsekutiv des systemischen Blutdrucks. Die resultierenden Druck- und Füllungsdifferenzen der Vorhöfe bedingen einen funktionellen Schluss des Foramen ovals und die Zunahme der Oxygenierung und Flussumkehr im Ductus arteriosus dessen allmähliche Konstriktion. (Morton und Brodsky 2016).

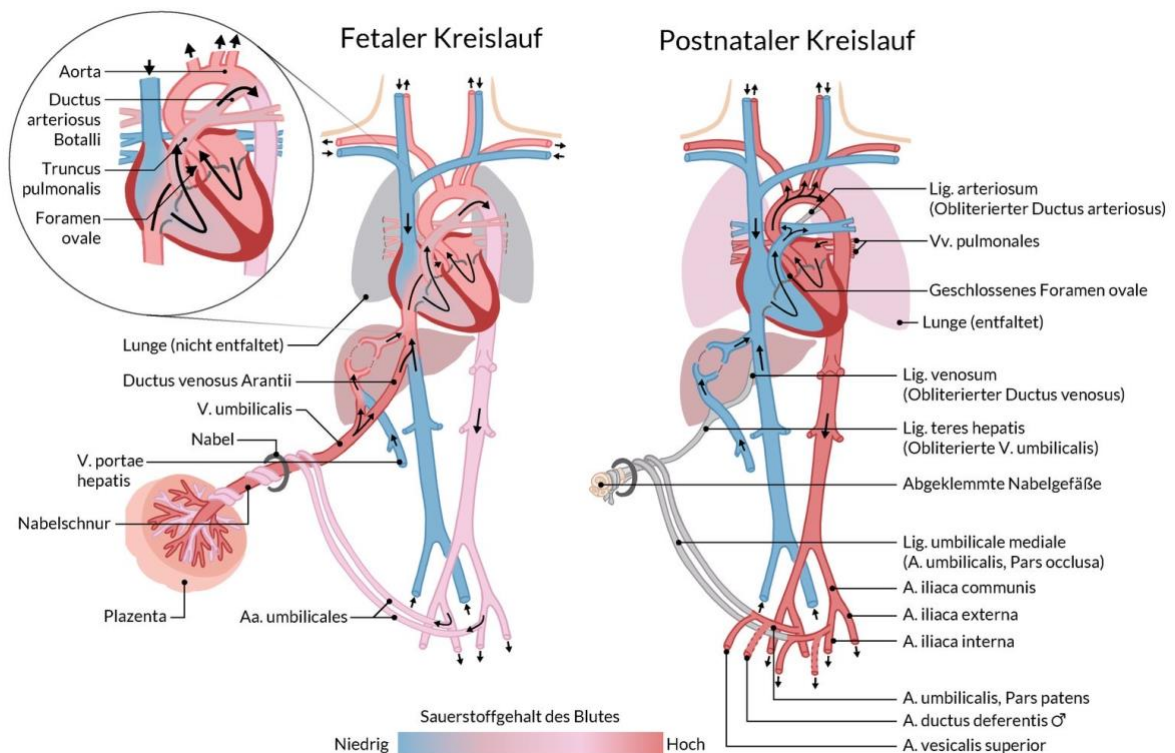


Abbildung 2: Der fetale und postnatale Kreislauf (AMBOSS GmbH 2020)

Die besondere Herausforderung für das Frühgeborene liegt darin, diese Transition mit einem unreifen fetalen Herzen vollführen zu müssen: Die kardiale Kontraktilität ist aufgrund einer geringeren Dichte an Myofibrillen noch wenig modulierbar, ebenso besteht eine geringere Toleranz gegenüber niedrigen Kalziumserumkonzentrationen aufgrund einer Unreife der Kalzium regulierenden Mechanismen, unter anderem des sarkoplasmatischen Retikulums. Im Vergleich zur eher passiven diastolischen Ventrikelfüllung beim reifen Herzen zeigt sich

beim Frühgeborenen eine deutlich größere Abhängigkeit von der aktiven diastolischen Füllung durch die Vorhofkontraktion. Das fetale Herz besitzt in der Folge kaum die Möglichkeit, durch eine erhöhte Vorlast entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus das Schlagvolumen zu erhöhen, und reagiert zudem sehr sensitiv auf eine erhöhte Nachlast. Eine Erhöhung des Herzminutenvolumens ist nur durch eine Zunahme der Herzfrequenz auf Kosten einer verkürzten Füllungszeit möglich.

Auch die sympathische Innervation ist unreif und Katecholamine können aufgrund einer reduzierten Zahl an β -Adrenozeptoren noch nicht in gleichem Maße wie beim reifen Neugeborenen wirken. Zusätzlich kann durch hohe Prostaglandinkonzentrationen aufgrund niedrigerer Sauerstoffsättigungen bei einer Atemanpassungsstörung und durch eine Unreife der Gefäßwände der physiologische Verschluss des Ductus arteriosus unterbleiben. Der fehlende Verschluss der Verbindung, die pränatal den Blutfluss am Lungenkreislauf vorbeileitet und deren Persistenz postnatal zu einer Lungenhyperperfusion führt, kann ein funktionelles Problem darstellen (Finnemore und Groves 2015). Darüber hinaus kann auch eine relative oder absolute Nebennierenrindeninsuffizienz eine weitere Komplikation darstellen. Wenn das Frühgeborene in einem schlechten Allgemeinzustand oder krank ist, wäre die Synthese von Glukokortikoiden dann im Sinne der physiologischen Stressantwort aufgrund der Unreife der hypothalamischen-hypophysären-adrenalen Achse vermindert oder unterbliebe. Dies kann ebenso zu einem zu niedrigen Blutdruck führen (Ng et al. 2004).

Für Kind und Behandelnde stellen somit die Unreife des fetalen Herz-Kreislauf-Systems und die perinatale Kreislaufumstellung beim Frühgeborenen besondere Herausforderungen dar.

1.3 Die arterielle Hypotonie des Frühgeborenen – Definition, Prävalenz, Pathophysiologie, Ursache, Therapie, Outcome

Die arterielle Hypotonie des Frühgeborenen spielt in der fragilen Situation der Kreislaufumstellung und Anpassung an das extrauterine Leben mit seinen vielen neuen externen Einflussfaktoren eine entscheidende Rolle. Die Bestrebungen, eine einheitliche Definition zu finden, die auch durch eine unzureichende Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gewebes gekennzeichnet ist, sind bisher nicht zu einem wissenschaftlich eindeutigen und klinisch sinnvollen Ergebnis gekommen (Batton et al. 2013). Zunächst wurde der absolute Wert von 30 mmHg genutzt, unterhalb dessen das Risiko für eine zerebrale Schädigung deutlich erhöht war (Miall-Allen et al. 1987). 1992 hat die Joint Working Group der British Association of Perinatal Medicine und der Research Unit des Royal College of

Physicians eine differenziertere, aber dennoch simple und praktikable Definition beschrieben, die sich fortan etablierte: Demnach ist die Hypotonie definiert als ein mittlerer arterieller Blutdruckwert unterhalb des Gestationsalters (Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians 1992). Sie ist bis zum jetzigen Zeitpunkt die Definition, die am weitesten verbreitet ist und in vielen Ländern im klinischen Alltag Anwendung findet (Straňák et al. 2014). Sie trägt der Abhängigkeit des Blutdrucks vom Gestationsalter Rechnung (Lee et al. 1999, Faust et al. 2015), vernachlässigt aber durch ihren statischen Charakter den physiologischen Anstieg des Blutdrucks in den ersten Lebenstagen (Zubrow et al. 1995, Hegyi et al. 1996, Cunningham et al. 1999, Batton et al. 2007 und 2014).

Die arterielle Hypotonie betrifft abhängig von der jeweiligen neonatologischen Intensivstation, auf der ein Kind behandelt wird, 24 – 45 % der Frühgeborenen (Al-Aweel et al. 2001) und führt dabei ebenso abhängig von der verwendeten Definition und Therapieindikation der jeweiligen neonatalen Intensivstation in 29 – 82 % der Fälle zu einer Behandlung (Batton et al. 2007). In 89 – 91 % der Fälle beginnt diese am ersten Lebenstag (Laughon et al. 2007). Eine genauere Aussage über die Prävalenz ist nicht möglich. Dennoch kann festgehalten werden, dass die arterielle Hypotonie in Diagnose und Therapie einen relevanten Anteil der Frühgeborenen innerhalb der ersten Lebensstunden betrifft und so eine relevante klinische Frage für jede Neonatologin und jeden Neonatologen darstellt.

Die arterielle Hypotonie entsteht in Zusammenhang mit den oben beschriebenen Besonderheiten des perinatalen Herz-Kreislauf-Systems. So spielt die myokardiale Unreife, die kaum auf eine Veränderung der Vor- oder Nachlast reagieren kann, bei der Entwicklung eines niedrigen Blutdrucks eine Rolle. Bereits während der Geburt ist sie in Zusammenhang mit Zeitpunkt und Vorgehen beim Abnabeln entscheidend für die Kreislaufsituation. Das frühe Abklemmen der Nabelschnur kann zu einem Volumenmangel, aber auch zu einem sehr frühen und raschen Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes führen. Bei einem postnatal offenen Ductus arteriosus ist zu erwarten, dass ein relevanter Anteil des Herzzeitvolumens über ihn zurück in den pulmonalen Kreislauf fließt. In diesem Fall beeinflusst dann nicht nur der systemische, sondern auch der pulmonale Gefäßwiderstand die Höhe des Blutdrucks. Daneben spielen weitere externe Faktoren wie die invasive Beatmung eine Rolle bei der Entwicklung einer arteriellen Hypotonie (Kluckow 2018). Vor allem aber sollten auch zugrunde liegende Krankheitsbilder wie eine Infektion, eine Sepsis

(Barrington 2008) oder eine nekrotisierende Enterokolitis (Lin und Stoll 2006) berücksichtigt werden.

Genau wie die Definition der arteriellen Hypotonie ist auch die Frage nach der richtigen Indikation für eine Therapie und dem richtigen Therapeutikum unzureichend geklärt. In den letzten Jahrzehnten wurde in diesem Bereich vieles untersucht und diskutiert. Die Spannbreite reicht dabei von der Volumenexpansion über den Einsatz inotroper Medikamente (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin, Milrinon), Hydrokortison oder Vasopressin bis hin zum Ansatz der permissiven Hypotonie. Dabei konnte kein richtungsweisendes Ergebnis erzielt werden (Evans 2006, Barrington und Janaillac 2016, Dempsey 2017, Rabe und Rojas-Anaya 2017, Garvey et al. 2018). So beklagen Garvey et al. 2018: "The lack of well-conducted randomized controlled trials addressing these relevant outcomes, along with the difficulty executing such RCTs, leaves us with more questions than answers." Bislang ist es also unklar, ob die Hypotonie, deren Genese oder die Nebenwirkung der Medikamente für das schlechtere Outcome verantwortlich ist.

Bekannt ist, dass die arterielle Hypotonie mit einem schlechteren Kurz- und Langzeitoutcome assoziiert ist: So zeigten sich erhöhte Raten an zerebralen Läsionen (Low et al. 1992), ischämischen Läsionen (Miall-Allen et al. 1987) und intraventrikulären Hämorrhagien (Watkins et al. 1989, Cunningham et al. 1999, Fanaroff et al. 2006, Faust et al. 2015) sowie ein schlechteres neurologisches Outcome zum korrigierten Geburtszeitpunkt (Martens et al. 2003), ein schlechteres motorisches und kognitives Outcome mit einem Lebensjahr (Low et al. 1993) und höhere Raten an Schwerhörigkeit (Fanaroff et al. 2006) und bronchopulmonaler Dysplasie (Valverde et al. 2006, Faust et al. 2015). Nicht zuletzt ließ sich auch eine erhöhte Mortalität bei arterieller Hypotonie nachweisen (Fanaroff et al. 2006, Faust et al. 2015). Zu erwähnen ist dabei, dass viele dieser Zusammenhänge an Kindern untersucht wurden, die eine Therapie mit Katecholaminen erhielten. Diesbezüglich gibt es Hinweise, dass die Therapie der Hypotonie zumindest keinen Schaden zu verursachen scheint: Alderliesten et al. 2014 beschreiben ein im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe gleichwertiges entwicklungsneurologisches Outcome bei Frühgeborenen, die wegen einer Hypotonie behandelt wurden.

Unklar ist aber auch, ob ein Kind mit isolierter Hypotonie bei sonst klinisch stabilem Verlauf von einer Therapie profitiert oder diese mehr schadet, als dass sie hilft. Einerseits hatten Frühgeborene mit einem permissiven Therapieansatz bei Hypotonie mit sonstigen Zeichen einer guten Perfusion im Vergleich zu Kindern mit normotensiven Blutdruckwerten ohne

Therapie ein äquivalentes Outcome (Dempsey et al. 2009), andererseits konnten höhere Überlebensraten ohne bedeutende Morbidität bei der Behandlung der isolierten Hypotonie nachgewiesen werden (Durrmeyer et al. 2017) – weiterhin also „more questions than answers“ (Garvey et al. 2018).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Die arterielle Hypotonie ist ein häufiges Problem und ein wichtiger Faktor, wenn es um die Frage der Mortalität und der kurz- und langfristigen Morbidität bei Frühgeburtlichkeit geht. Eine adäquate Unterstützung der Kreislauffunktion des Frühgeborenen hätte möglicherweise das Potential, die Morbidität und Mortalität weiter zu verbessern. Dennoch existieren, wie zuvor erläutert, eine Vielzahl offener Fragen und divergenter Studienergebnisse. Bisherige Herangehensweisen an die Problematik haben zu keiner Lösung geführt und kontrollierte randomisierte Studien fehlen.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, die Frage des Blutdrucks bei Frühgeburtlichkeit aus einer neuen Perspektive zu beleuchten und um die Komponente der genetischen Prädisposition, die im Vergleich zu vielen anderen Variablen im Zusammenhang mit dem Blutdruck von äußeren Störfaktoren unabhängig ist, zu ergänzen.

Es ergeben sich daraus drei Hauptfragen:

- Welchen Einfluss hat die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks auf die Mortalität bei Frühgeburtlichkeit?
- Welchen Einfluss hat die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks auf die Morbidität und das langfristige Überleben bei Frühgeburtlichkeit?
- Welche Hinweise lassen sich daraus für die Frage ableiten, ob die arterielle Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit an sich behandlungsbedürftig ist?

Es soll zudem ein Vergleich klinischer und genetischer Risikofaktoren für die arterielle Hypotonie erfolgen. Abschließend soll die Implikation der Ergebnisse dieser Arbeit für das Design künftiger Studien und für die offenen wissenschaftlichen Fragen zur arteriellen Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Das Deutsche Frühgeborenenennetzwerk

Das Deutsche Frühgeborenenennetzwerk (German Neonatal Network, GNN) ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie. Die Studienzentrale ist Teil der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck. Am GNN nahmen zum Zeitpunkt der Analyse insgesamt 56 neonatologische Intensivstationen deutscher Kinderkliniken teil (Anhang 1). Ein positives Ethikvotum wurde sowohl durch die Universität zu Lübeck als auch die zugehörigen Universitäten der teilnehmenden Kliniken eingeholt (Aktenzeichen der Ethikkommission Lübeck 08-022, Datum des Ethikvotums 27.06.2008). Der Einschluss von Patienten erfolgte ab Anfang 2009. Ziel war neben der Implementierung eines nationalen Netzwerkes die Untersuchung genetischer und klinischer Faktoren und zentrumsspezifischer Behandlungsstrategien auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen ebenso wie die Untersuchung der Auswirkungen randomisierter Studien auf die Behandlung der Frühgeborenen. Die Einschlusskriterien sind ein Gestationsalter bei Geburt von unter 37 vollendeten Schwangerschaftswochen post menstruationem (SSW), ein Geburtsgewicht unter 1500 Gramm, die Aufnahme in eine der beteiligten Kliniken innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und die schriftliche Einwilligung der Eltern in die Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung.

Für die hier durchgeführte Analyse wurden innerhalb der ins GNN eingeschlossenen Kinder weitere Auswahlkriterien definiert, die erfüllt sein mussten: Eine Gestationsalter von unter 32 vollendeten Schwangerschaftswochen (*extremely und very preterm*), vorliegende Daten der Genotypisierung zum Zeitpunkt der Analyse, europäische Herkunft der Mutter und ein dokumentierter Wert für den minimalen mittleren arteriellen Blutdruck der ersten 24 Lebensstunden. Zudem wurde bei einer Mehrlingsgeburt nur jeweils eines der Kinder nach dem Zufallsprinzip mithilfe des Random Number Generators der Software R ausgewählt und für diese Betrachtung herangezogen.

2.2 Datenerhebung

Von jedem der eingeschlossenen Kinder wurden definierte prä- und postnatal erhobene Daten und Parameter bis zur ersten Entlassung in die ambulante Versorgung in den behandelnden Kliniken mittels vier Fragebögen (Case Report Form 1 – 4, Anhang 2) erfasst.

Deren Richtigkeit wurde durch ein jährliches Monitoring durch Mitarbeiter der Studienzentrale sichergestellt. Hierbei wurden unter anderem gemessene Parameter wie Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Geburt, der niedrigste mittlere arterielle Blutdruck innerhalb der ersten 24 Lebensstunden, das Gestationsalter post menstruationem, typische Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wie eine intraventrikuläre Hämorrhagie oder eine nekrotisierende Enterokolitis, therapeutisch oder prophylaktisch eingesetzte Medikamente, Beatmungsformen und -zeiten sowie Operationen erfasst. Dies sind weit über 250 verschiedene Parameter pro Kind. Als Katecholamine wurden Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin und Adrenalin erfragt. Alle erhobenen Daten wurden in der Studienzentrale nach dem Monitoring in pseudonymisierter Form verarbeitet und gespeichert.

Die teilnehmenden Studienzentren erhielten darüber hinaus in jährlichen Abständen einen Fragebogen, der sich mit der allgemeinen Versorgungsstruktur und klinikspezifischen Behandlungsstrategien befasste. Dies erfolgte unter anderem mit dem Ziel, innerhalb des langjährigen Studienzeitraums systematische Änderungen in Therapieregimen zu erfassen und patientenspezifisch nicht erfragte Daten zum allgemeinen Vorgehen in den jeweiligen Kliniken zu registrieren, beispielsweise zum Ausstreichen der Nabelschnüre und dem verzögerten Abnabeln. Der Fragebogen wurde jährlich abgeändert, um den Einfluss aktueller wissenschaftlicher Veröffentlichungen auf die Behandlungsstrategien der Kliniken zu registrieren.

2.3 Biomaterialien

Neben den klinischen Daten wurde Material zur genetischen Untersuchung in den jeweiligen Studienzentren gewonnen. Dafür wurde ein kurzes, etwa zwei Zentimeter langes Stück der Nabelschnur der Kinder bei -20 Grad Celsius asserviert. Die Proben wurden in die Studienzentrale verbracht und dort bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

2.4 DNA-Extraktion

Die Extraktion der DNA aus den Nabelschnurproben wurde nach Standardprozeduren durchgeführt. Dafür wurde das Genra Puregene Tissue Kit, Produkt der Firma Qiagen, Hilden, Deutschland, verwendet: Es erfolgte die Zellyse mittels eines anionischen Lösungsmittels unter DNA-Stabilisierung, die Entfernung der RNA mittels enzymatischer Spaltung und der Proteine mittels Salzpräzipitation, die Fällung der verbliebenen

genomischen DNA durch Ethanol aus der Ursprungslösung und abschließend die Lösung der DNA in einer reinen Hydrationslösung (Produktdetails Gentra Puregene Tissue Kit 2020). Das vom Hersteller empfohlene Protokoll wurde dabei modifiziert (Anhang 3).

2.5 Genotypisierung

Die aus den oben beschriebenen Verfahren gewonnenen DNA-Proben wurden für die anschließende Genotypisierung verschickt. Die Genotypisierung erfolgte anhand von Einzelnukleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) mittels Chipuntersuchungen durch das Cologne Center for Genomics der Universität zu Köln (Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Peter Nürnberg Ph. D.) und durch das Institut für klinische Molekularbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Andre Franke, Prof. Dr. med. Philip Rosenstiel und Prof. Dr. med. Stefan Schreiber).

Eingesetzt wurde der Chip *Axiom Genome-Wide CEU 1 Array Plate 2.0* der Firma *Affymetrix*, Santa Clara, Kalifornien, USA beziehungsweise der *Infinium Global Screening Array-24 v1.0* der Firma *Illumina*, San Diego, Kalifornien, USA.

Der allgemeine Vorteil der Chip-Genotypisierung liegt darin, dass eine Vielzahl an SNPs gemeinsam untersucht werden können. Für die Detektion der jeweiligen Ausprägung des SNP werden farbcodierte Primer für die DNA-Hybridisierung verwandt und diese im Rahmen von Microarrays auf den Chips eingesetzt. Mittels Messung der Farbintensitäten beziehungsweise mittels des Vorliegens eines Farbsignals werden so die Ausprägung der jeweilig betrachteten SNPs bestimmt. Pro Kind wurden im GNN etwa 640 000 SNPs mit diesen Verfahren direkt gemessen.

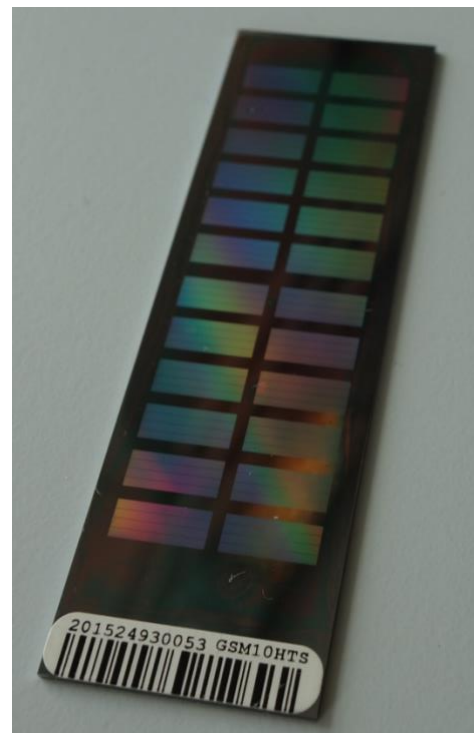


Abbildung 3: Bild eines Infinium Global Screening Array Chip. Zur Verfügung gestellt von Stephanie Prien

Die Ergebnisse der Farbintensitäten wurden mit Hilfe der Software *GenomeStudio 2.0.3* im sogenannten Calling-Prozess in Genotypen umgewandelt.

2.6 Qualitätskontrolle der Genotypisierung und Imputation

Im Anschluss wurden die Ergebnisse des Genotyp-Callings einer Qualitätskontrolle auf mehreren Ebenen unterzogen. Es wurde die Qualität der Daten der einzelnen Chips überprüft. Chips, bei denen eine deutliche Abweichung der Datenqualität zu anderen festgestellt wurde, wurden ausgeschlossen. Auch wurde auf der Ebene der Individuen auf Plausibilität geprüft, ob das genetisch bestimmte Geschlecht mit dem klinisch bestimmten Geschlecht des Kindes übereinstimmte und ob eine zu starke genetische Verwandtschaft zwischen einzelnen Individuen vorlag. War letzteres der Fall, wurden die jeweiligen Individuen ausgeschlossen, um eine spätere Verzerrung der statistischen Auswertungen zu vermeiden. Auch wurde in der Qualitätskontrolle die jeweilige Abdeckung des Genoms überprüft, indem betrachtet wurde, wie viele SNPs sich bei einem Kind bestimmen ließen. Da eine niedrige Abdeckungsrate auf eine schlechte Repräsentation des Genoms und somit auf eine schlechte Qualität der untersuchten DNA hinweist, wurden in diesem Fall die Kinder ebenfalls von der Genotypisierung und der weiteren Analyse ausgeschlossen. Zudem erfolgte die Qualitätskontrolle auf der Ebene der einzelnen SNPs. So wurde bestimmt, ob eine ausreichende Häufigkeit des selteneren Allels, die sogenannte minor allele frequency, von über 1 % vorlag, ob ein SNP bei genügend Individuen bestimmbar war, ob eine gute Unterscheidbarkeit der jeweiligen Allele eines SNP gegeben war und ob eine ausreichende Homogenität innerhalb der einzelnen Allele vorlag. Gegebenenfalls wurden einzelne SNPs von der Analyse ausgeschlossen. Dieses Vorgehen entspricht den von Ziegler und König 2010 beschriebenen Prinzipien zur Qualitätskontrolle (Ziegler und König 2010a).

Auch wurde in diesem Arbeitsschritt mit Hilfe einer Hauptkomponentenanalyse kontrolliert und gegebenenfalls mit eben dieser korrigiert, dass sich die einzelnen Genotypen nicht zu weit voneinander unterschieden und eine gemeinsame ethnische Herkunft auch auf genetischer Ebene weiter angenommen werden konnte. Ziel dabei war es, die Häufigkeit fälschlicherweise angenommener Assoziationen, zu denen es aufgrund unterschiedlicher Allelhäufigkeiten in Populationen unterschiedlicher Ethnizität kommen kann, zu reduzieren (Price et al. 2006) und die gemeinsame europäische Herkunft auf der Ebene der DNA zu überprüfen.

Nach Abschluss der Qualitätskontrolle der etwa 640 000 pro Kind gemessenen SNPs erfolgte die Imputation weiterer SNPs: Durch mathematisch-statistische Modelle ist über die direkt nachgewiesenen SNPs eine Abschätzung der Ausprägung weiterer, nicht direkt untersuchter SNPs oder einzelner nicht bestimmbarer Ausprägungen von SNPs möglich. Da

gewisse kurze Abschnitte des Genoms, die sogenannte Haplotypen, stets gemeinsam vererbt werden, können letztendlich deutlich mehr Ausprägungen nicht direkt gemessener SNPs abgeschätzt werden (Marchini und Howie 2010, Edwards et al. 2013).

Die Imputation der Daten aus Köln erfolgte mit dem Ansatz und Programm *IMPUTE Version 2* (Howie et al. 2009) und dem Reference Panel *1000 Genome Project Phase 3* von 2014. Die Imputation der Daten aus Kiel wurde durch das dortige Institut für klinische Molekularbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit Hilfe des *Haplotype Reference Consortiums Version 1.1* (McCarthy et al. 2016) durchgeführt. Am Ende des Prozesses standen pro Kind über 11 Million SNPs für die Analyse zur Verfügung.

2.7 Auswahl von in genomweiten Assoziationsstudien validierten SNPs

Für die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse wurden die von Warren et al. 2017 in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) untersuchten und validierten SNPs ausgewählt, die in einer Population von Erwachsenen europäischer Herkunft mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks, genauer der Höhe des systolischen Blutdrucks, des diastolischen Blutdrucks oder der Blutdruckamplitude assoziiert waren. Von den 267 beschriebenen und validierten SNPs waren 14 nicht im *Axiom Genome-Wide CEU 1 Array Plate 2.0* und 16 nicht im *Infinium Global Screening Array-24 v1.0* enthalten und konnten somit nicht betrachtet werden. Es blieben 237 SNPs, die in beiden Datensets bestimmt wurden. Die Ausprägung dieser SNPs wurde bei der Studienpopulation der Frühgeborenen für die Analysen herangezogen (Anhang 4). Mit dem Ziel, die Vergleichbarkeit der Population dieser Arbeit mit der Population von Warren et al. 2017 zu belegen und so die Anwendung der SNPs zu begründen, wurden die Häufigkeiten der Effektallele der entsprechenden SNPs in der Frühgeborenenpopulation berechnet (Anhang 4).

2.8 Berechnung des genetischen Blutdruckscores

Nach der Auswahl der SNPs, denen durch Warren et. al 2017 ein Zusammenhang mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks bei Erwachsenen europäischer Herkunft nachgewiesen werden konnte, wurde anhand des kumulativen Einflusses dieser einzelnen SNPs auf die Höhe des Blutdruck ein genetischer Blutdruckscore berechnet, im Folgenden *genetic score Blood Pressure* ($gsBP_{\text{gesamt}}$) genannt. Dieser Score stellt einen Schätzwert für die erwartete Höhe des arteriellen Blutdrucks im Erwachsenenalter und somit die genetische

Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks dar. Die Berechnung des Scores erfolgte analog zum Vorgehen und anhand der beschriebenen Effektgrößen, den sogenannten Beta-Werten, von Warren et al. 2017.

Es wurde für jedes Kind anhand der Ausprägung jedes der 237 untersuchten SNPs die Einflusshöhe auf den systolischen und den diastolischen Blutdruck als Summe der Beta-Werte ermittelt. Im Folgenden werden diese Schätzwerte als $gsBP_{systolisch}$ und $gsBP_{diastolisch}$ beschrieben. Um den $gsBP_{gesamt}$ zu erhalten, wurde sie anschließend summiert und der Mittelwert gebildet, sodass für jedes Kind ein Schätzwert für die erwartete Höhe des Blutdrucks vorlag (Warren et al. 2017).

Tabelle 1: Berechnung des $gsBP_{gesamt}$

Beispiel der Berechnung des $gsBP_{gesamt}$ für Kind A						
rsID	Effekt- allel	SBP-beta	DBP-beta	Genotyp Kind A	SBP-beta Kind A	DBP-beta Kind A
rs10078021	T	-0,0474	-0,1051	TT	-0,0948	-0,2102
rs1008058	A	0,256116	0,185098	AG	0,256116	0,185098
rs10164833	G	0,0167674	0,0529545	CC	0	0
Mit allen weiteren SNPs wurde ebenso verfahren und abschließend die Summe aller Betawerte gebildet.						
					0,161316	-0,025102
					$gsBP_{systolisch}$	$gsBP_{diastolisch}$
$gsBP_{gesamt} = (gsBP_{systolisch} + gsBP_{diastolisch}) / 2 = (0.161316 + (-0.025102)) / 2 = 0.068107$						

rsID = Reference SNP cluster ID, SBP = Systolic Blood Pressure, DBP = Diastolic Blood Pressure, $gsBP$ = genetic score Blood Pressure

Anschließend wurde die Population anhand der Höhe ihres $gsBP_{gesamt}$ in Quartile unterteilt und diejenigen Kinder mit einem $gsBP_{gesamt}$ unterhalb der 25. Perzentile ($gsBP_{gesamt} < P25$) mit denen oberhalb der 75. Perzentile ($gsBP_{gesamt} > P75$) verglichen.

Da aufgrund der deutlich niedrigeren Blutdruckwerte bei Frühgeborenen im Vergleich zum Erwachsenenalter zu erwarten war, dass die kumulierten Beta-Werte nicht zwangsläufig

repräsentativ sind, wurde der Betrachtung des $gsBP_{gesamt}$ anhand des Vergleichs des obersten mit dem untersten Quartil Vorzug gegeben. Die Ergebnisse der Frühgeborenen, deren $gsBP_{gesamt}$ zwischen der 25. und 75. Perzentile liegt, wurden rein deskriptiv betrachtet.

2.9 Definitionen verwendeter Parameter und Auswahl der betrachteten Risikofaktoren für einen niedrigen Blutdruck bei Frühgeborenen

Es wurde für die deskriptive Statistik zu den Parametern Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht und Mehrlingsschwangerschaft die Bezeichnung *small for gestational age* (SGA), definiert als ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (Voigt et al. 2012), verwendet. Dies dient der Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen des niedrigsten und höchsten Quartils. Stellvertretend für eine interventionsbedürftige Kreislaufinstabilität wurde der Einsatz der Katecholamine Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin und Adrenalin betrachtet. Nicht erfasst wurde die jeweilige Indikation für ihren Einsatz.

Bekannte klinische Risikofaktoren für einen niedrigen Blutdruck bei Frühgeborenen wurden mittels linearer Regressionsanalyse an dieser Kohorte ebenfalls untersucht. Es wurde ein niedriges Gestationsalter, eine fehlende pränatale Lungenreifebehandlung mit Steroiden sowie die invasive Beatmung (Dempsey 2017) und darüber hinaus eine Mehrlingsgeburt, eine Notsektio als Geburtsmodus und ein APGAR-Wert zum Zeitpunkt 5 Minuten postnatal von unter 7 (Faust et al. 2015) gewählt.

Einen gegenteiligen Effekt auf den Blutdruck mit höheren Werten und niedrigerer Mortalität ist für das verzögerte Abnabeln im Vergleich zum frühen Abnabeln bekannt (Fogarty et al. 2018, Rabe et al. 2019). Auch für das Ausstreichen der Nabelschnüre gibt es Hinweise, dass es mit einem höheren arteriellen Blutdruck des Frühgeborenen einhergeht (Straňák et al. 2018). Beide Prozeduren wurden jedoch im GNN nicht patientenspezifisch erfasst und konnten somit nicht betrachtet werden.

2.10 Definition der primären und sekundären Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden der niedrigste gemessene mittlere arterielle Blutdruck (MAD) der ersten 24 Lebensstunden, ebenso wie die neonatale Mortalität, definiert als Tod innerhalb der ersten 28 Lebenstage, und die Gesamtmortalität, definiert als Tod während der gesamten Länge des ersten stationären Aufenthalts eines Kindes bis zur Entlassung in die ambulante Versorgung, betrachtet.

Darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte die häufigen und schweren Komplikationen der Frühgeburtlichkeit ausgewählt: Eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) wurde definiert anhand der sonographischen Darstellung als IVH Grad I bei lokalisierter subependymaler Blutung, als IVH Grad II bei Einbruch der Blutung in den Ventrikel mit Ausdehnung auf bis zu 50 % des Ventrikellumens, als IVH Grad III bei Einbruch der Blutung in den Ventrikel mit Ausdehnung von über 50 % des Ventrikellumens und IVH Grad IV als jede dieser Blutungsformen mit begleitender periventrikulärer Infarzierung (Papile et al. 1978). Als höhergradig wurden dabei Grad III und IV gewertet. Eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wurde definiert als sonographisch darstellbare zystische Parenchymläsion in der periventrikulären Region. Eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) wurde definiert als Notwendigkeit der Gabe von Sauerstoff oder einer Atemunterstützung mittels Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) oder High Flow Nasal Cannula (HFNC) Atemhilfe oder invasiver Beatmung mit einem korrigierten Gestationsalter von 35+0 bis 36+6 Schwangerschaftswochen entsprechend der funktionellen Definition von Walsh et al. 2004. Sepsis wurde definiert als eine Sepsis mit Nachweis eines Erregers in der Blutkultur, wobei mindestens zwei klinische Zeichen einer Sepsis vorliegen mussten, eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) als Inflammation des Darms, welche einer abdominalen Operation bedurfte, eine Frühgeborenenretinopathie (ROP) als ROP, welche eine Behandlung mittels Laser oder intraokularer Gabe von Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren notwendig machte.

Ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) wurde zunächst definiert als ein PDA, der operativ verschlossen wurde. Vor dem Hintergrund, dass die für die Berechnung des genetischen Blutdruckscores herangezogenen Polymorphismen zum Großteil in Bereichen von Genen liegen, die gehäuft im Gewebe von Blutgefäßen exprimiert werden (Warren et al. 2017) und der Verschluss des PDA unter anderem von der Funktionalität dieses Gewebes abhängt, sollten aber auch nicht operativ verschlossene PDA betrachtet werden. Da ein echokardiographisch diagnostizierter, therapiebedürftiger PDA im GNN nicht direkt erfragt wird, wurde daher als Surrogat der therapeutische Einsatz von Indomethacin oder Ibuprofen betrachtet. Beide Medikamente werden therapeutisch in der Neonatologie ausschließlich für den medikamentösen Verschluss des PDA eingesetzt, insbesondere dienen sie aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht primär als Analgetikum (Mitra et al. 2018).

Als weiterer Endpunkt wurde das Überleben ohne IVH zum Zeitpunkt der ersten Entlassung aus dem Krankenhaus betrachtet, um Hinweise für das neurokognitive Outcome der

überlebenden Kinder zu haben, da zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Daten hierzu vorlagen.

2.11 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm *SPSS Statistics V.25.0* der Firma *IBM*, New York, USA. Das Signifikanzniveau des Fehlers erster Art, eine These zu verwerfen, obwohl sie richtig ist, wurde auf 0,05 festgesetzt. Alle p-Werte sind zweiseitig angegeben. Es wurden zum Vergleich der Gruppen mit einem $gsBP_{gesamt}$ unterhalb der 25. und oberhalb der 75. Perzentile der Exakte Test nach Fischer und der t-Test angewandt. Zur Untersuchung des direkten Effektes des $gsBP_{gesamt}$ wurde ein lineares Regressionsmodell mit dem $gsBP_{gesamt}$ als kontinuierliche Kovariable genutzt.

3. Ergebnisse

Der Untersuchung des Einflusses der genetischen Prädisposition auf die oben beschriebenen Endpunkte liegen die Daten von Frühgeborenen, die zwischen dem 01. Januar 2009 und dem 31. Dezember 2016 ins GNN eingeschlossen wurden, zugrunde. Dies sind 16 931 der 23 600 Frühgeborenen, die in diesem Zeitraum die Einschlusskriterien für das GNN erfüllt haben. Herangezogen für die hier durchgeführte Analyse wurden diejenigen Frühgeborenen unter 32 vollendeten Schwangerschaftswochen (*extremely* und *very preterms*), für die die Daten der Genotypisierung verfügbar und deren Mütter europäischer Abstammung waren. Ausgeschlossen wurden entsprechend diejenigen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht genotypisiert (9401) oder die genotypisiert, aber nicht europäischer Abstammung waren (44). Zudem ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen kein minimaler mittlerer arterieller Blutdruck der ersten 24 Lebensstunden dokumentiert wurde (788), und Kinder mit einem Gestationsalter ab der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche (757). Bei einer Mehrlingsgeburt wurde nur jeweils eines der Kinder für diese Betrachtung herangezogen. Nicht eingeschlossen wurden die jeweilig anderen Mehrlinge dieser Geburten (361). Es blieben schlussendlich 5580 nicht verwandte Kinder von Müttern europäischer Abstammung übrig, die in dieser Analyse betrachtet wurden.

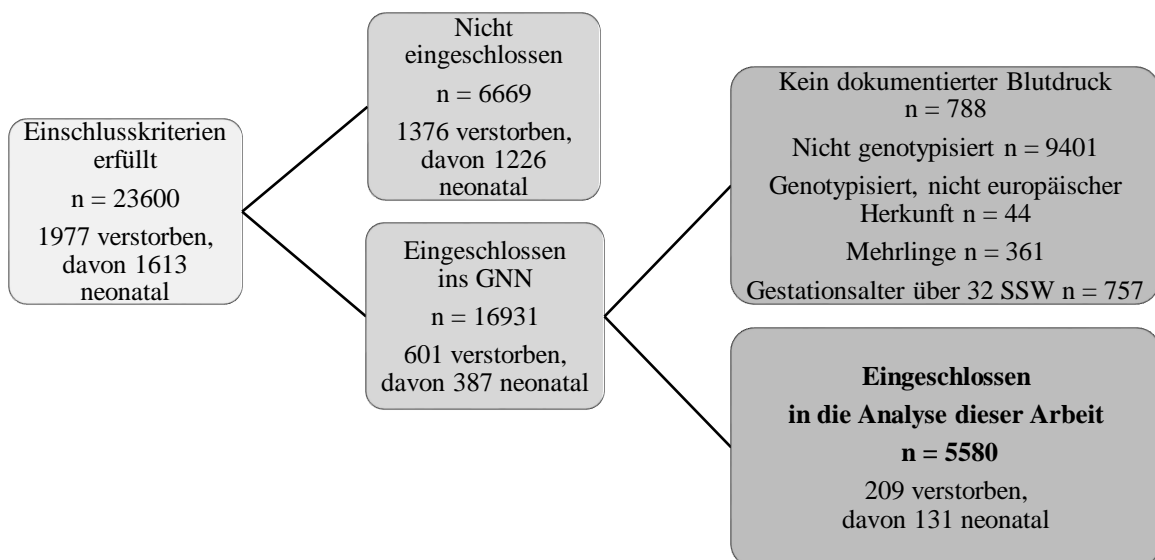


Abbildung 4: Patienteneinschluss ins GNN gesamt und für die hier durchgeführte Analyse im Speziellen unter Angabe der Anzahl der verstorbenen Kinder innerhalb des stationären Aufenthalts beziehungsweise neonatal innerhalb der ersten 28 Lebenstage für den Zeitraum 2009 – 2016

3.1 Endpunkt *Blutdruck*

In der hier betrachteten Frühgeborenenkohorte des GNN glichen die Effektallelhäufigkeiten der untersuchten SNPs denen der Erwachsenenpopulation (Anhang 4). Für jedes einzelne Kind wurde der genetische Blutdruckscore als Schätzwert für die erwartete Höhe des Blutdrucks und die Ausprägung der genetischen Prädisposition berechnet. Es erfolgte die Einteilung der Kinder anhand ihrer genetischen Blutdruckscores in Quartile mit anschließendem Vergleich des untersten mit dem obersten Quartil (Abbildung 5).

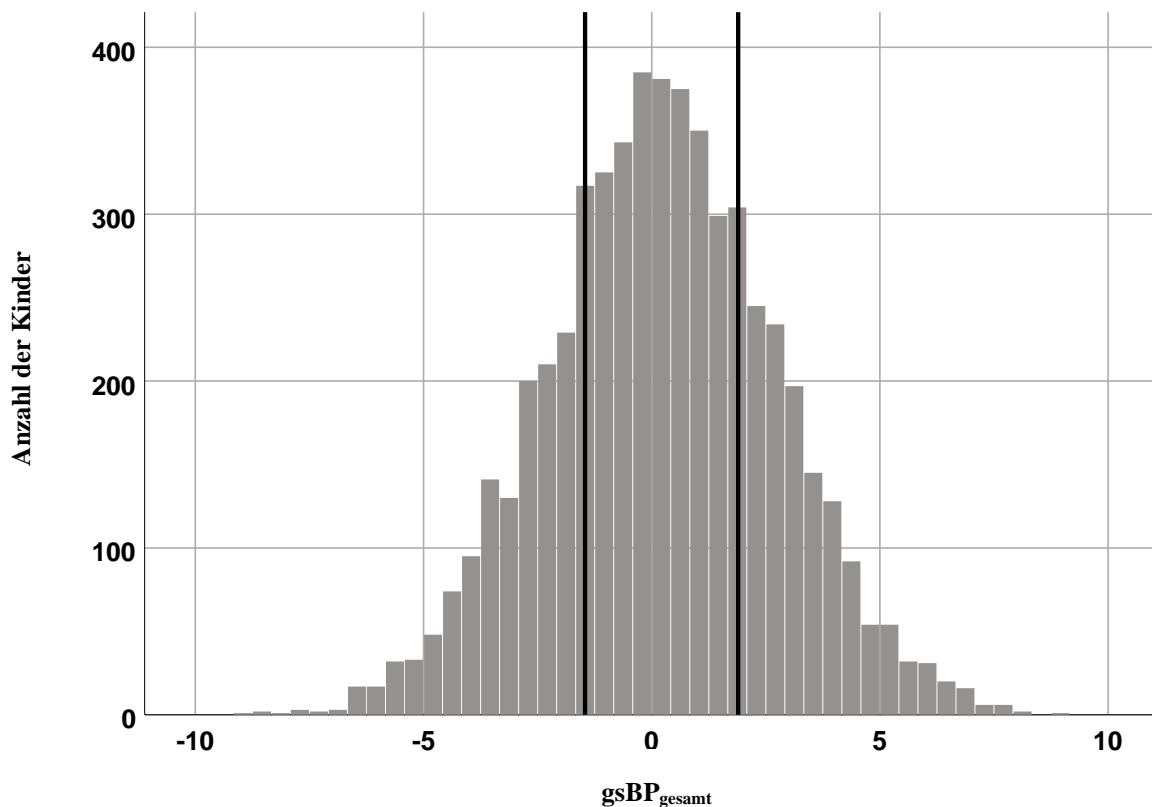


Abbildung 5: Quartileinteilung der Frühgeborenenkohorte anhand des genetischen Blutdruckscores (gsBP_{gesamt}). Die schwarzen vertikalen Linien stellen die 25. und die 75. Perzentile dar.

Es zeigen sich dabei bis auf ein etwas geringeres Gestationsalter keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Merkmalsausprägungen der verglichenen Gruppen (Tabelle 2). Auch das durchschnittliche Gestationsalter unterscheidet sich numerisch nur um etwa einen Tag. Es ähneln sich das Geburtsgewicht, der Anteil an Mädchen, an Mehrlingsschwangerschaften und an Kindern, die als *small for gestational age* zu beschreiben sind.

Tabelle 2: Klinische Daten der verschiedenen betrachteten Gruppen

	gsBP _{gesamt}			p-Wert (Vergleich niedriger und hoher gsBP)
	Niedrig (< 25. Perzentile)	Intermediär (25. – 75. Perzentile)	Hoch (> 75. Perzentile)	
Anzahl	1395	2790	1395	
Gestationsalter (Wochen)	28,0±2,2	28,2±2,2	28,2±2,2	0,02
Geburtsgewicht (g)	1021±291	1023±303	1023±299	0,86
Mädchen (%)	46,7	47,8	47,2	0,85
Mehrlinge (%)	28,7	27,1	28,9	0,93
SGA (%)	11,1	12,8	12,7	0,22

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Test beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

In der Gruppe der Kinder mit genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck liegt der Mittelwert des niedrigsten gemessenen MAD des ersten Lebensstages bei $27,3 \pm 6,2$ mmHg, in der Vergleichsgruppe mit genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck bei $27,9 \pm 6,4$ mmHg (Abbildung 6). Die Ausprägung der tatsächlich gemessenen Höhe des Blutdrucks korreliert somit mit der Schätzung anhand des genetischen Blutdruckscores. Auch wenn der numerische Unterschied dabei geringer als 1 mmHg ist, ist er dennoch statistisch signifikant (t-Test, $p=0,009$).

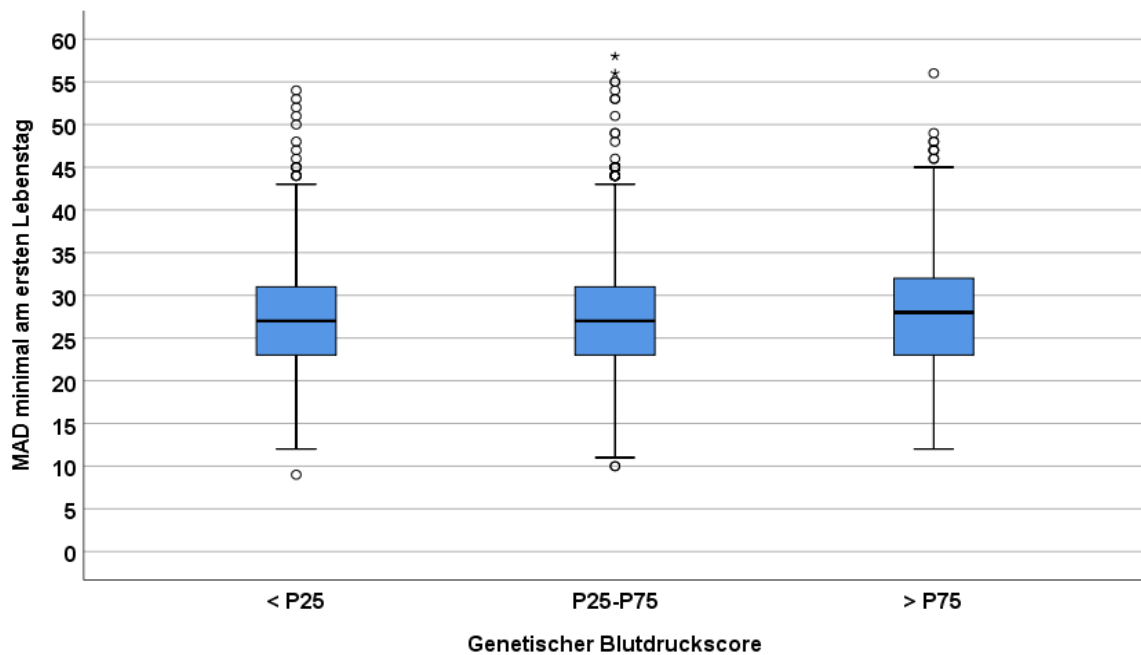


Abbildung 6: Minimaler MAD am ersten Lebenstag abhängig vom genetischen Blutdruckscore, $p=0,009$ im Vergleich $gsBP_{gesamt} < P25$ und $> P75$. Der p-Wert wurde mithilfe des t-Test berechnet und ist zweiseitig.

Neben der hier erstmals betrachteten genetischen Prädisposition sind bereits eine Vielzahl klinischer Risikofaktoren bekannt, die bei Frühgeburtlichkeit mit einem höheren arteriellen Blutdruck assoziiert sind. Diese bekannten klinischen Risikofaktoren wurden gemeinsam mit dem genetischen Blutdruckscore in einer linearen Regressionsanalyse verglichen (Tabelle 3). 178 Kinder konnten aufgrund fehlender APGAR-Werte und 24 Kinder aufgrund des nicht eindeutig klassifizierten Geburtsmodus nicht in diese Berechnung eingeschlossen werden.

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss beider Risikoarten – des klinischen wie auch des genetischen Risikos. Den größten Einfluss auf einen niedrigeren minimalen MAD am ersten Lebenstag bei Frühgeborenen haben die invasive Beatmung am ersten Lebenstag und ein niedrigeres Gestationsalter. Es folgen mit abnehmender Effektstärke eine fehlende pränatale Gabe von Kortikosteroiden, die Notsektio als Geburtsmodus und die Mehrlingsgeburt. Die Höhe des genetischen Blutdruckscores ist ebenfalls unabhängig und statistisch signifikant mit der Höhe des gemessenen Blutdrucks assoziiert, hat aber im Vergleich zu den klinischen Risikofaktoren eine geringere Effektstärke. Einzig ein niedriger 5-Minuten-APGAR-Wert kann als Risikofaktor für einen niedrigen Blutdruck nicht bestätigt werden.

Tabelle 3: Effektstärke klinischer und genetischer Faktoren auf den niedrigsten gemessenen Blutdruck am ersten Lebenstag bei Frühgeborenen

	Anzahl der Kinder	Minimaler MAD am ersten Lebenstag bei betroffenen Kindern in mmHg (Mittelwert \pm SD)	Effektstärke in der linearen Regressionsanalyse in mmHg (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Alle Kinder	5380	27,7 \pm 6,3		
Höheres Gestationsalter (pro Woche)	5380	n.a.	+1,18 (+1,10 bis +1,25)	<0,001
Pränatale Behandlung mit Kortikosteroiden	4939	27,8 \pm 6,3	+1,01 (+0,47 bis +1,56)	<0,001
APGAR-Wert mit 5 Lebensminuten < 7	959	25,3 \pm 6,2	-0,01 (- 0,41 bis +0,40)	0,967
Mehrlingsgeburt	1504	27,6 \pm 6,5	-0,64 (-0,96 bis -0,31)	<0,001
Geburt per Notsektio	571	26,0 \pm 5,9	-0,87 (-1,35 bis -0,39)	<0,001
Invasive Beatmung am ersten Lebenstag	2253	25,0 \pm 5,8	-2,24 (-2,58 bis -1,91)	<0,001
gsBP _{gesamt} (pro kumuliertem Betakoeffizienten)	5380	n.a.	+0,06 (+0,01 bis 0,12)	0,032

Berechnet mittels linearer Regression, n.a. = nicht verfügbar

Ähnlich dem Vorgehen beim genetischen Blutdruckscore wurden Gruppen an Frühgeborenen gebildet, die ein unterschiedliches klinisches Risikoprofil für einen niedrigen Blutdruck haben (Tabelle 4). Den niedrigsten Blutdruck weisen die Kinder der klinischen Risikoprofilgruppe auf, bei denen neben der invasiven Beatmung am ersten Lebenstag noch mindestens ein weiterer Risikofaktor für einen niedrigen Blutdruck vorliegt. In dieser Gruppe beträgt der minimale MAD am ersten Lebenstag 24,3 \pm 5,7 mmHg im Vergleich zu 29,7 \pm 6,1 mmHg in der Gruppe der Kinder, bei denen keiner der bekannten Risikofaktoren vorliegt.

Tabelle 4: Vier verschiedene klinische Risikoprofile für einen niedrigen Blutdruck

	Klinische Risikofaktoren				Gesamt
	Nein	Nein	Ja	Ja	
Invasive Beatmung am ersten Lebenstag	Nein	Nein	Ja	Ja	
Mindestens ein anderer Risikofaktor (Fehlende pränatale Steroide, Mehrlingsgeburt oder Notsektio)	Nein	Ja	Nein	Ja	
Anzahl	1965	1256	1366	983	5570
Gestationsalter in Wochen	28,8±1,9	29,2±1,9	27,0±2,2	27,1±2,2	28,2±2,2
Niedrigster gemessener MAD am ersten Lebenstag (in mmHg)	29,7±6,1	29,3±5,9	25,5±5,7	24,3±5,7	27,6±6,3
Behandlung mit Katecholaminen (in Prozent)	134/1965 (6,8 %)	96/1256 (7,6 %)	457/1366 (33,5 %)	400/983 (40,7 %)	1087/5570 (19,5%)

Auch in dieser Betrachtung zeigt sich erneut die zentrale Rolle der invasiven Beatmung am ersten Lebenstag als Risikofaktor für einen niedrigen Blutdruck: So ist die Differenz zwischen den nicht beatmeten Kindern, bei denen nur zusätzliche Risikofaktoren für einen niedrigen Blutdruck vorliegen, und den Kindern ohne jeden Risikofaktor mit 0,4 mmHg eher gering. Im Vergleich ist die Differenz zwischen den nicht beatmeten Kindern, bei denen nur zusätzliche Risikofaktoren für einen niedrigen Blutdruck vorliegen, und invasiv beatmeten Kindern ohne jeden weiteren Risikofaktor mit 3,8 mmHg deutlich größer. Bei fehlender Angabe zum Vorliegen der Risikofaktoren wurden zehn Kinder in der Berechnung nicht berücksichtigt.

Betrachtet man zuletzt die Häufigkeit der Gabe von Katecholaminen abhängig von dem jeweiligen klinischen Risikoprofil und dem genetischen Blutdruckscore für einen niedrigen Blutdruck, zeigt sich, dass sich in der jeweiligen Risikogruppe für den niedrigsten Blutdruck auch die jeweils höchsten Einsatzraten für Katecholamine finden. Dies sind 40,7 % beziehungsweise 20,9 % der Patienten der jeweiligen Gruppe mit dem höchsten Risiko verglichen mit 6,8 % beziehungsweise 18,7 % bei niedrigem Risiko (Tabelle 4 und 5). In Bezug auf den genetischen Blutdruckscore ist dieser Unterschied allerdings nur für den Einsatz von Adrenalin statistisch signifikant.

Tabelle 5: Behandlung mit Katecholaminen abhängig vom genetischen Blutdruckscore

	gsBP _{gesamt}			p-Wert (Vergleich niedriger und hoher gsBP)
	Niedrig (< 25. Perzentile)	Intermediär (25. – 75. Perzentile)	Hoch (> 75. Perzentile)	
Anzahl	1395	2790	1395	
Adrenalin	91/1395 (6,5 %)	149/2790 (5,3 %)	65/1395 (4,7 %)	0,04
Noradrenalin	76/1395 (5,4 %)	154/2790 (5,5 %)	77/1395 (5,5 %)	1,00
Dopamin	139/1395 (10,0 %)	280/2790 (10,0 %)	114/1395 (8,2 %)	0,11
Dobutamin	154/1395 (11,0 %)	315/2790 (11,3 %)	155/1395 (11,1 %)	1,00
Katecholamine	291/1395 (20,9 %)	544/2790 (19,5 %)	261/1395 (18,7 %)	0,17

Die p-Werte wurden mithilfe des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

Es zeigt sich zusammenfassend in Bezug auf den primären Endpunkt *Blutdruck*, dass auch bei Frühgeborenen der genetische Blutdruckscore für die Höhe des erwarteten Blutdrucks mit der Höhe des gemessenen Blutdrucks assoziiert ist. Der absolute Effekt ist dabei geringer als bei Erwachsenen: Ein Anstieg des Blutdrucks um 1 mmHg bei Erwachsenen (Warren et al. 2017) entspricht bei Frühgeborenen einem Anstieg um 0,06 mmHg.

3.2 Endpunkt *Mortalität*

Bei Betrachtung des primären Endpunktes *Mortalität* zeigt sich sowohl in Bezug auf die Mortalität im stationären Verlauf als auch in Bezug auf die neonatale Mortalität innerhalb der ersten 28 Lebenstage ein statistisch signifikanter Unterschied abhängig vom genetischen Blutdruckscore (Tabelle 6): So verstarben in der Gruppe mit hohem genetischen Blutdruckscore während des stationären Verlaufs nur 40 Kinder (2,9 %) im Vergleich zu 63 Kindern (4,5 %) in der Gruppe mit niedrigem genetischen Blutdruckscore (p=0,027, OR 0,62, 95%-Konfidenzintervall 0,42 – 0,93, Exakter Test nach Fisher). Kinder mit einem hohen genetischen Blutdruckscore weisen somit eine signifikant niedrigere Mortalität auf.

Die Abhängigkeit der Mortalität vom genetischen Blutdruckscore dominiert dabei innerhalb der ersten 28 Lebenstage mit Raten von 1,5 % zu 3,2 % in den beiden verglichenen Gruppen ($p=0,005$, OR 0,47, 95%-Konfidenzintervall 0,28 – 0,79, Exakter Test nach Fisher). Nach 28 Lebenstagen beträgt die Mortalität in allen Gruppen 1,4 %. In dieser Zeit wirkte sich der genetische Blutdruckscore somit nicht mehr eindeutig auf die Sterblichkeit der Kinder aus.

Tabelle 6: Mortalität der Frühgeborenen abhängig vom genetischen Blutdruckscore

	gsBP _{gesamt}			OR (95 % KI, Vergleich niedriger und hoher gsBP _{gesamt})	p-Wert (Vergleich niedriger und hoher gsBP _{gesamt})
	Niedrig (< 25. Perzentile) n=1395	Intermediär (25. – 75. Perzentile) n=2790	Hoch (> 75. Perzentile) n=1395		
Mortalität	63/1395 (4,5 %)	106/2790 (3,8 %)	40/1395 (2,9 %)	1,60 (1,07-2,40)	0,027
Neonatale Mortalität	44/1395 (3,2 %)	66/2790 (2,4 %)	21/1395 (1,5 %)	2,13 (1,26-3,60)	0,005

Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der Gruppe mit hohem gegenüber der Gruppe mit niedrigem genetischen Blutdruckscore. Sie wurden mithilfe des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

Wird nach der Therapie mit Katecholaminen stratifiziert, zeigt sich eine deutlich erhöhte Mortalität, sofern die Kinder eine Therapie erhielten – sowohl innerhalb der ersten 28 Lebenstage mit einer Mortalität von 9,9 % im Vergleich zu 0,5 %, als auch innerhalb des gesamten stationären Verlaufs mit 15,8 % im Vergleich zu 0,8 %.

Insgesamt 1096 der 5580 Kinder erhielten eine Katecholamintherapie. Die Indikation für die Gabe wurde dabei im Einzelnen nicht erfasst. Bei Betrachtung der therapierten Kinder zeigt sich trotz insgesamt deutlich erhöhter Mortalität weiterhin abhängig vom genetischen Blutdruckscore der vorbeschriebene Mortalitätsunterschied, hier nun mit Raten von 17,9 % zu 13 % ($p=0,127$, OR 0,688, 95%-Konfidenzintervall 0,431 – 1,100) innerhalb des stationären Aufenthalts und 12,7 % zu 6,5 % ($p=0,015$, OR 0,478, 95%-Konfidenzintervall 0,262 – 0,872) innerhalb der ersten 28 Lebenstage. Somit unterscheidet sich die neonatale Mortalität abhängig vom genetischen Blutdruckscore auch innerhalb der mit

Katecholaminen behandelten Gruppe statistisch signifikant. Kinder mit einem hohen genetischen Blutdruckscore verstarben neonatal mit und ohne Katecholamintherapie seltener als diejenigen mit einem niedrigen genetischen Blutdruckscore (Abbildung 7 und 8).

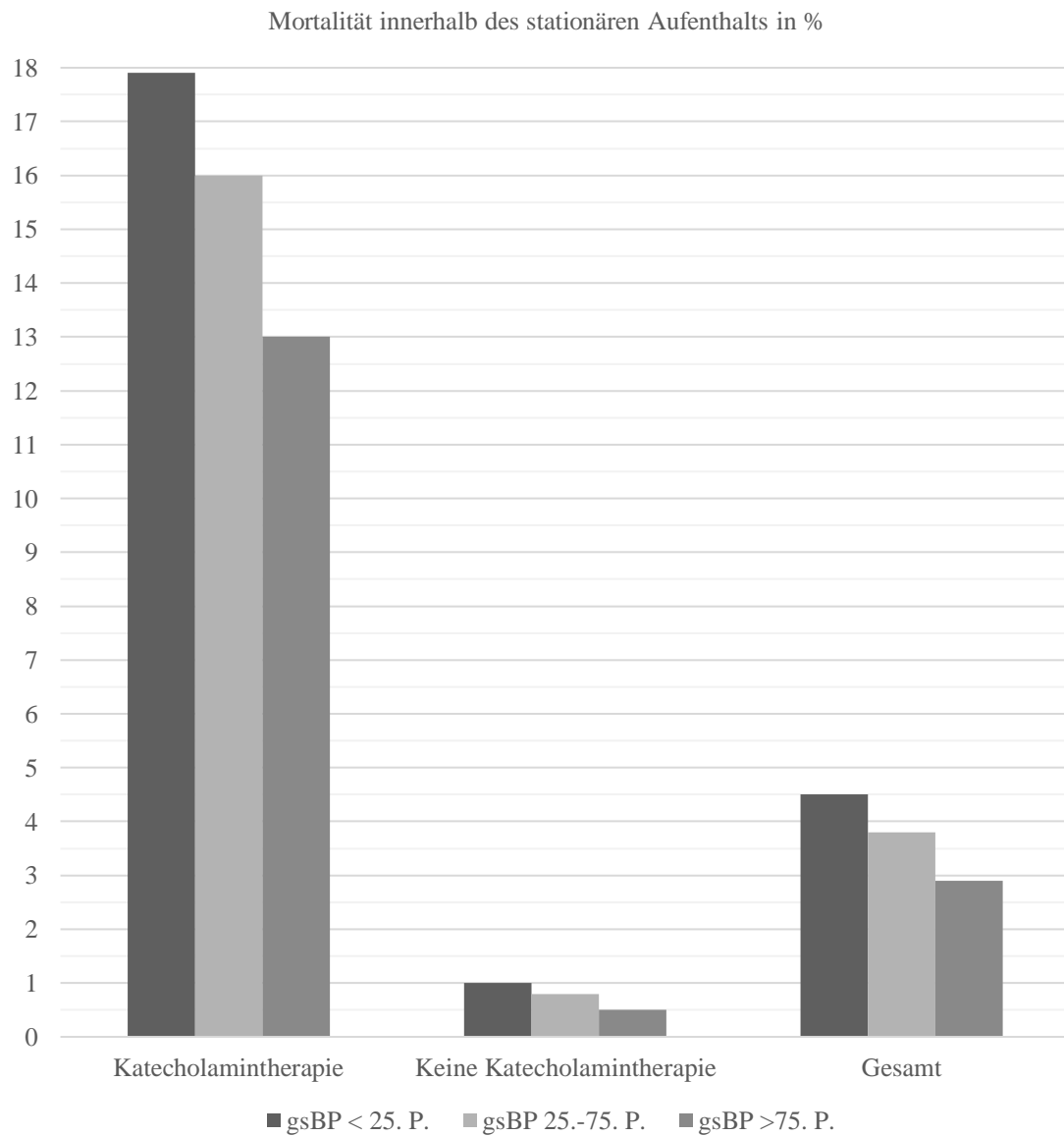


Abbildung 7: Mortalität der Frühgeborenen im stationären Verlauf abhängig vom genetischen Blutdruckscore und der Therapie mit Katecholaminen

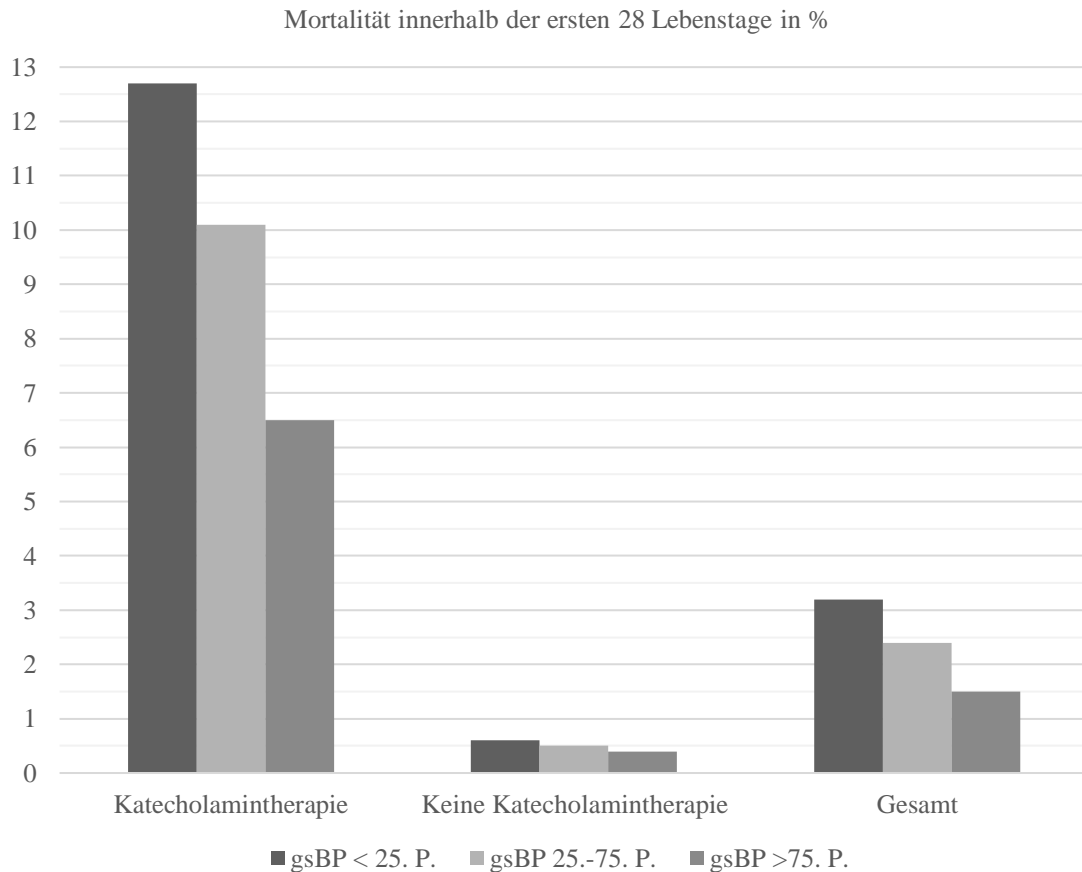


Abbildung 8: Mortalität der Frühgeborenen innerhalb der ersten 28 Lebenstage abhängig vom genetischen Blutdruckscore und der Therapie mit Katecholaminen

In der linearen Regressionsanalyse bezüglich des Einflusses genetischer und klinischer Faktoren auf die neonatale Mortalität als abhängige Variable zeigt sich, dass ein niedriger Blutdruck am ersten Lebenstag, aber noch eindeutiger ein niedriger genetischer Blutdruckscore die Mortalität signifikant erhöht. Auch die Therapie mit Dobutamin, Noradrenalin oder Adrenalin war dabei mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, ebenso ein niedrigeres Gestationsalter und die Mehrlingsgeburt. Kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Mortalität zeigt sich allerdings für die pränatale Gabe von Steroiden, die Notsektio und die invasive Beatmung am ersten Lebenstag (Tabelle 7). Dies ist vor allem hervorzuheben, da diese Faktoren im Gegensatz dazu einen deutlichen Zusammenhang mit der Höhe des gemessenen Blutdrucks aufweisen (Tabelle 3 und 4).

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse der Risikofaktoren für die Mortalität der ersten 28 Lebenstage

	Anzahl der betroffenen Kinder	Mortalität der betroffenen Kinder (in %)	OR (95 %-KI) für die Mortalität innerhalb der ersten 28 Lebenstage	p-Wert
Alle Kinder	5380	2,4		
Höheres Gestationsalter (pro Woche)	5380	n.a.	0,81 (0,73 – 0,90)	<0,001
Pränatale Behandlung mit Kortikosteroiden	4939	n.a.	0,66 (0,38 – 1,17)	0,15
Niedrigster gemessener MAD am 1. Lebenstag (pro mmHg)	5380	n.a.	0,96 (0,92 – 0,998)	0,038
gsBP _{gesamt} > 75. Perzentile	1340	1,6	Referenz	Ref.
gsBP _{gesamt} 25. - 75. Perzentile	2689	2,4	1,55 (0,90 – 2,68)	0,11
gsBP _{gesamt} < 25. Perzentile	1351	3,2	2,10 (1,18 – 3,74)	0,012
APGAR-Wert mit 5 Lebensminuten < 7	959	5,3	1,36 (0,89 – 2,06)	0,15
Mehrlingsgeburt	1504	2,9	1,55 (1,02 – 2,35)	0,039
Geburt per Notsektio	571	4,0	1,34 (0,79 – 2,29)	0,28
Invasive Beatmung am ersten Lebenstag	2253	4,6	1,64 (0,97 – 2,76)	0,065
Dopamin	512	8,4	0,98 (0,62 – 1,54)	0,92
Dobutamin	595	9,9	1,83 (1,18 – 2,83)	0,007
Noradrenalin	299	12,7	1,76 (1,08 – 2,88)	0,023
Adrenalin	297	23,2	9,90 (6,47 – 15,1)	< 0,001

Berechnung mittels linearer Regression, n.a. = nicht verfügbar

Zusammenfassend haben somit die Frühgeborenen mit einer genetischen Prädisposition für einen hohen Blutdruck einen eindeutigen Überlebensvorteil zu Beginn ihres Lebens.

3.3 Endpunkt *Komplikationen der Frühgeburtlichkeit*

Als sekundäre Endpunkte wurden die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit untersucht. Es zeigt sich bei hohem genetischen Blutdruckscore eine niedrigere Rate an intraventrikulären Hämorrhagien, jedoch nicht an höhergradigen intraventrikulären Hämorrhagien oder periventrikulären Leukomalazien. Die Häufigkeit des Auftretens anderer Komplikationen unterscheidet sich abhängig vom genetischen Blutdruckscore nicht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Komplikationen der Frühgeburtlichkeit abhängig vom genetischen Blutdruckscore

	gsBP _{gesamt}			OR (95 % KI, Vergleich niedriger und hoher gsBP _{gesamt})	p-Wert (Vergleich niedriger und hoher gsBP _{gesamt})
	Niedrig (< 25. Perzentile) n=1395	Intermediär (25. – 75. Perzentile) n=2790	Hoch (> 75. Perzentile) n=1395		
IVH	280/1393 (20,1 %)	1497/2788 (17,8 %)	237/1395 (17 %)	1,23 (1,02-1,49)	0,036
IVH Grad III und IV	97/1392 (7,0 %)	174/2787 (6,2 %)	73/1393 (5,2 %)	1,35 (0,99-1,85)	0,058
PVL	49/1392 (3,5 %)	88/2786 (3,2 %)	50/1392 (3,6 %)	0,98 (0,66-1,46)	1,000
BPD	270/1394 (19,4 %)	511/2784 (18,4 %)	261/1394 (18,7 %)	1,04 (0,86-1,26)	0,700
Sepsis	177/1393 (12,7 %)	338/2785 (12,1 %)	171/1393 (12,3 %)	1,04 (0,83-1,30)	0,775
OP bei NEC	30/1395 (2,2 %)	71/2790 (2,5 %)	35/1395 (2,5 %)	0,85 (0,52-1,40)	0,616
OP bei PDA	73/1395 (5,2 %)	117/2790 (4,2 %)	47/1395 (3,4 %)	1,58 (1,09-2,30)	0,019
OP bei ROP	51/1395 (3,7 %)	99/2790 (3,5 %)	43/1395 (3,1 %)	0,70 (0,43-1,14)	0,463

Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der Gruppe mit hohem gegenüber der mit niedrigem genetischen Blutdruckscore. Sie wurden mithilfe des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

In Bezug auf die Frage nach einem hämodynamisch relevanten und therapiebedürftigen PDA, der nicht explizit erfasst wurde, unterscheiden sich die Einsatzraten von Indomethacin und Ibuprofen zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher genetischer Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks: Beide Medikamente werden bei Kindern mit hohem genetischen Blutdruckscore seltener eingesetzt. In Bezug auf Ibuprofen allein oder den Einsatz eines der Medikamente ist dies statistisch signifikant (Tabelle 9). Bei fehlenden Daten zur Gabe wurde davon ausgegangen, dass diese nicht erfolgt war.

Tabelle 9: Therapeutischer Einsatz von Indomethacin und Ibuprofen abhängig vom genetischen Blutdruckscore

	gsBP _{gesamt}			p-Wert (Vergleich niedriger und hoher gsBP)
	Niedrig (< 25. Perzentile)	Intermediär (25. – 75. Perzentile)	Hoch (> 75. Perzentile)	
Anzahl	1395	2790	1395	
Ibuprofen	293/1395 (21 %)	549/2790 (19,7 %)	234/1395 (16,8 %)	0,005
Indomethacin	146/1395 (10,5 %)	279/2790 (10 %)	123/1395 (8,8 %)	0,158
Ibuprofen/Indomethacin	399/1395 (28,6 %)	755/2790 (27,1 %)	333/1395 (23,9 %)	0,005
Ibuprofen/Indomethacin und OP bei PDA	52/399 (13 %)	78/755 (10,3 %)	33/333 (9,9 %)	0,204

Für Ibuprofen/Indomethacin gilt, dass eins oder beide Medikamente verabreicht wurden. Die p-Werte wurden mithilfe des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

Bei hohem genetischen Blutdruckscore scheint somit der physiologische spontane Verschluss des Ductus postnatal häufiger aufzutreten oder zumindest die Persistenz ohne hämodynamische Relevanz zu sein. Eine Therapie ist seltener notwendig. Darüber hinaus ist bei Kindern mit niedrigem Blutdruckscore auch trotz Gabe von Ibuprofen oder Indomethacin ein operativer Verschluss des PDA häufiger notwendig mit 13 % zu 9,9 %. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend ist damit in Bezug auf die sekundären Endpunkte *Komplikationen der Frühgeburtlichkeit* ein niedriger genetischer Blutdruckscore mit dem Auftreten der intraventrikulären Hämorrhagie und des therapiebedürftigen persistierenden Ductus arteriosus assoziiert.

3.4 Endpunkt *Überleben ohne intraventrikuläre Hämorrhagie*

Da neben dem reinen Überleben bei Frühgeburtlichkeit für die Morbidität ein Überleben ohne neurokognitive Einschränkungen relevant ist, dazu aber noch keine Langzeitdaten vorlagen, wurde das kombinierte Outcome aus Überleben und intraventrikulärer Hämorrhagie betrachtet. Es zeigen sich signifikante Unterschiede: 81,6 % der Kinder mit einem hohen genetischen Blutdruckscore überleben ohne IVH verglichen mit 77,5 % bei niedrigem genetischen Blutdruckscore. Ebenso stellt sich dieser Unterschied beim Überleben ohne höhergradige IVH mit 93 % bei hohem genetischen Blutdruckscore verglichen mit 90 % bei niedrigem genetischen Blutdruckscore dar. Dies sind 43 Kinder ohne höhergradige Hirnblutung mehr (Tabelle 10).

Tabelle 10: Überleben ohne jegliche oder ohne höhergradige intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH Grad III und IV)

	gsBP _{gesamt}			p-Wert (Vergleich niedriger und hoher gsBP)
	Niedrig (< 25. Perzentile)	Intermediär (25. – 75. Perzentile)	Hoch (> 75. Perzentile)	
Anzahl	1395	2790	1395	
Überleben ohne jegliche IVH	1081/1395 (77,5 %)	2234/2790 (80,1 %)	1139/1395 (81,6 %)	0,007
Überleben ohne höhergradige IVH	1255/1395 (90,0 %)	2542/2790 (91,1 %)	1298/1395 (93 %)	0,004

Die p-Werte wurden mithilfe des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

Somit besteht auch in Bezug auf den sekundären Endpunkt *Überleben ohne intraventrikuläre Hämorrhagie* ein Unterschied abhängig von der genetischen Prädisposition.

4. Diskussion

4.1 Überblick

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der genetischen Prädisposition für einen hohen Blutdruck bei Frühgeburtlichkeit betrachtet. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass die genetische Prädisposition für einen hohen Blutdruck bereits innerhalb der ersten 24 Lebensstunden Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks hat und mit einem Überlebensvorteil einhergeht, insbesondere innerhalb der ersten 28 Lebenstage. Zudem zeigten sich niedrigere Raten an IVH und therapiebedürftigem PDA.

Da die genetische Prädisposition einen so entscheidenden Endpunkt wie die Mortalität beeinflusst, sind auch Auswirkungen auf das langfristige Outcome bei Frühgeburtlichkeit zu erwarten. Passend dazu zeigten sich erhöhte Überlebensraten ohne IVH bei genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck. Da sowohl eine leichte als auch schwerere IVH für entwicklungsneurologische Einschränkungen prädestiniert (Mukerji et al. 2015) und des Weiteren ein PDA bei Frühgeburtlichkeit unterhalb von 28 vollendeten Schwangerschaftswochen mit einer erhöhten Rate an IVH assoziiert ist (Evans und Kluckow 1996a, Sellmer et al. 2013), ist zusammenfassend bei genetischer Prädisposition für hohen Blutdruck neben der geringeren Mortalität auch ein besseres neurokognitives Outcome der überlebenden Kinder zu erwarten. Langzeitdaten dazu stehen zum aktuellen Zeitpunkt aber noch aus.

Neben der genetischen Prädisposition konnte eine Vielzahl anderer Faktoren beschrieben werden, die Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks bei Frühgeborenen haben und somit Risikofaktoren für die arterielle Hypotonie darstellen: Ein niedrigeres Gestationsalter, eine fehlende pränatale Gabe von Steroiden, eine Mehrlingsgeburt, eine Notsektion als Geburtsmodus und führend die invasive Beatmung am ersten Lebenstag. Die kombinierten Effekte dieser Faktoren konnten aufgrund der Größe der Studie ebenfalls beschrieben und klinische Risikoprofile für das Auftreten einer arteriellen Hypotonie – analog zum genetischen Blutdruckscore – gebildet werden, welche als Entscheidungshilfe für die engmaschigere Überwachung und frühzeitigere Therapie der Hypotonie schon zum jetzigen Zeitpunkt genutzt werden könnten. Insbesondere Frühgeborene mit invasiver Beatmung am ersten Lebenstag, bei denen ein weiterer Risikofaktor für einen niedrigen Blutdruck vorliegt, sollten den Ergebnissen zur Folge aufgrund eines stark erhöhten Risikos eng überwacht werden.

Bezüglich der Indikation und Art der Therapie der Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit besteht aktuell eine große Unklarheit. In dieser Studie zeigte sich, dass die Gabe von Katecholaminen (insbesondere Dobutamin, Noradrenalin und Adrenalin) an sich mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Der Einfluss der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks auf die Mortalität bleibt jedoch trotz des Einsatzes dieser Medikamente bestehen. Es zeigt sich für Kinder mit genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck trotz Therapie mit Katecholaminen ein Überlebensvorteil. Dies könnte als Hinweis gewertet werden, dass die arterielle Hypotonie selbst und nicht ihre Therapie mit Katecholaminen mit einem negativen Outcome assoziiert ist.

4.2 Die genetische Prädisposition

In den vergangenen Jahren hat die Untersuchung des genetischen Einflusses auf die Entstehung von Krankheiten große Fortschritte erzielt. Früher gab es zunächst die Möglichkeit der Karyotypisierung, später der zeit- und kostenaufwendigen molekulargenetischen Untersuchung und zuletzt der Exom-Sequenzierung (Biesecker und Green 2014, van Dijk et al. 2014). Mittlerweile wird die simultane Untersuchung einer Vielzahl an Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) angewandt. So gelingt es, den umfassenden genetischen Einfluss auf die Ausprägung von Phänotypen und auf die Entstehung von Krankheiten zu erforschen (Hindorff et al. 2009). Insbesondere bei multifaktorieller Genese von Krankheiten oder polygener Vererbung stellt dies einen deutlichen Vorteil dar.

Ein SNP beschreibt dabei die vorliegende Base, also das Allel, an einer bestimmten Stelle innerhalb des Genoms. Das jeweilige Allel eines SNP tritt mit einer Häufigkeit von über 1% auf und ist innerhalb des Genpools einer Population weit verbreitet. SNPs sind dadurch charakterisiert, dass sie eine geringe Mutationsrate aufweisen und über Generationen hinweg relativ stabil sind. Sie können in allen Abschnitten des Genoms liegen – also beispielsweise in nicht-kodierenden, in regulatorischen oder in kodierenden Bereichen. SNPs dienen somit als Marker für bestimmte Bereiche der DNA und ihre Ausprägung. Durch genomweite Assoziationsstudien kann so die Untersuchung der Assoziation verschiedener Phänotypen oder Krankheiten mit gewissen Bereichen des Genoms und ihren Ausprägungen erfolgen. Der Vorteil in dieser Art der Betrachtung liegt vor allem in der Möglichkeit, hypothesenfrei zu testen, und darin, das gesamte Genom zu untersuchen, ohne eine vollständige Sequenzierung durchführen zu müssen (Wang et al. 1998, Ziegler und König 2010b). Auf

diese Art gelingt es, große Kohorten wie die des GNN kostengünstig und in einem angemessenen Zeitrahmen zu genotypisieren (Ziegler et al. 2010) und eine allgemeine genetische Prädisposition für ein Merkmal zu bestimmen und zu untersuchen. Mittlerweile wurden über 70 000 Assoziationen zwischen SNPs und bestimmten Phänotypen gefunden (Buniello et al. 2019). Knapp 5000 betreffen davon das Merkmal *Blutdruck* (GWAS Katalog 2020).

In dieser Arbeit wurde keine eigene genomweite Assoziationsstudie zur Identifikation von Einzelnukleotidpolymorphismen durchgeführt. Dies begründet sich unter anderem darin, dass die Anzahl an Kindern für eine repräsentative GWAS mit entsprechend notwendiger Replikation nicht groß genug ist, um eine verlässliche Aussage treffen zu können (Hunter und Kraft 2007). Hingegen wurde zur Beschreibung der genetischen Prädisposition ein anderer und in der Pädiatrie sonst eher unüblicher Ansatz gewählt. Es wurden Erkenntnisse aus der Erwachsenenmedizin auf frühgeborene Kinder übertragen. In Erwartung, dass sich ein genetischer Einfluss gleichgerichtet zu Beginn des Lebens, in der weiteren Kindheit und im Erwachsenenalter auswirkt, wurden in dieser Studie aus dem Erwachsenenalter bekannte und validierte SNPs zur Untersuchung herangezogen, denen eine Assoziation mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks nachgewiesen werden konnte (Warren et al. 2017). Die Übertragung der aus dem Erwachsenenalter bekannten Marker auf die Population der Frühgeborenen bei jeweils europäischer Abstammung gelang: Es ließen sich vergleichbare Häufigkeiten der Effektallele der betrachteten SNPs in der Population der Frühgeborenen nachweisen, wodurch die getätigte Annahme berechtigt erscheint und sowohl die betrachteten SNPs als auch die aus ihnen berechneten Blutdruckscores zur Beschreibung der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks bei Frühgeburtlichkeit herangezogen werden können.

4.3 Der Einfluss der Genetik auf Krankheiten in der Kindheit im Allgemeinen und die Frühgeburtlichkeit im Speziellen

Ein genetischer Einfluss auf die Entstehung von verschiedenen Krankheiten ist sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter bekannt. Dabei gibt es einerseits bekannte, rein monogen vererbte Krankheiten wie die zystische Fibrose oder die Phenylketonurie. Andererseits ist eine allgemeine genetische Prädisposition beispielsweise für Asthma (Shrine et al. 2019), Diabetes (Nyaga et al. 2018), Bluthochdruck und andere kardiovaskuläre Erkrankungen (Warren et al. 2017) untersucht und beschrieben worden.

Auch der genetische Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit und ihre Komplikationen ist Bestandteil aktueller Forschungsbemühungen. Es ist lange bekannt, dass nach einer vorausgegangenen Frühgeburt und ebenso bei einer positiven Familienanamnese für Frühgeburten das Risiko, eine weitere Frühgeburt zu erleiden, erhöht ist (Goldenberg et al. 2008). Es konnte zuletzt auch ein direkter Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Länge einer Schwangerschaft nachgewiesen werden (Zhang et al. 2017). Gleiches gilt für die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit: Auch hier ließ sich eine genetische Prädisposition für bestimmte Komplikationen nachweisen, beispielsweise für das RDS und die BPD (Poggi et al. 2015). Auch in Bezug auf die IVH zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko abhängig vom jeweiligen Genotyp des Apolipoproteins E (Dzietko et al. 2019). Die Genetik spielt, wie gezeigt werden konnte, also auch beim Thema Frühgeburtlichkeit und im Hinblick auf ihre typischen Komplikationen eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Im Folgenden soll nun die genetische Prädisposition für die arterielle Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit näher betrachtet werden.

4.4 Die Bedeutung der arteriellen Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit und der Einfluss der genetischen Prädisposition auf Blutdruck und Mortalität

Die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind entsprechend aktueller epidemiologischer Daten, wie zu Beginn dieser Arbeit erläutert, weltweit die führende Todesursache in der Neonatalzeit und für 15,4 % der Todesfälle verantwortlich. Auch noch bei Kindern bis zum vollendeten fünften Lebensjahr zählen sie neben Pneumonien zu den häufigsten Todesursachen (Liu et al. 2016). Die arterielle Hypotonie betrifft dabei mit 24 – 45 % einen großen Teil der Frühgeborenen (Al-Aweel et al. 2001). Sie ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowohl in Bezug auf das Kurz- als auch das Langzeitoutcome verbunden (Faranoff et al. 2006, Martens et al. 2003). Die arterielle Hypotonie im Rahmen der Frühgeburtlichkeit und ihre Folgen stellen somit ein großes, weltweites Problem dar, das bisher nicht gelöst ist. Es herrscht sowohl darüber Unklarheit, wie die Hypotonie zu definieren ist (Batton et al. 2013), als auch, ob die Hypotonie an sich oder eben die Therapie dieser ursächlich für das schlechtere Outcome der betroffenen Frühgeborenen ist. Es wurden bereits und werden weiterhin verschiedene Ansätze und Therapieprinzipien diskutiert (Dempsey und Barrington 2007, Durrmeyer et al. 2017). Diese Studie betrachtet nun erstmals den Einfluss der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks auf die Mortalität und Morbidität bei Frühgeburtlichkeit.

So konnte zunächst gezeigt werden, dass die anhand von Erwachsenenendaten definierte genetische Prädisposition auch bei Frühgeburtlichkeit mit der tatsächlichen Höhe des Blutdrucks korreliert und somit die Prämisse für alle weiteren Betrachtungen erfüllt war. Der Unterschied in der Höhe des Blutdrucks bei den vier betrachteten Gruppen mit unterschiedlichem genetischen Blutdruckscore war zwar absolut betrachtet gering, dies scheint aber am ehesten durch die allgemein niedrigeren Blutdruckwerte bei Frühgeborenen im Vergleich zu Erwachsenen bedingt zu sein. Liegen die mittleren systolischen Blutdruckwerte im Erwachsenenalter bei 114 bis 164 mmHg bei Frauen und 117 bis 153 mmHg bei Männern (Lawes et al. 2006), so ist der mittlere systolische Blutdruck am ersten Lebenstag mit 32 mmHg bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen der 23. bis zur 25. Schwangerschaftswoche deutlich geringer und steigt auch über die ersten sieben Lebensstage nur auf einen mittleren Wert von 49 mmHg an (Batton et al. 2007). Bei niedrigeren Blutdruckwerten scheint es folgerichtig, dass auch der absolute Unterschied zwischen der Höhe dieser Werte geringer ausfallen muss, dies aber nicht zwangsläufig für einen geringeren Einfluss der genetischen Prädisposition bei Frühgeborenen im Vergleich zu Erwachsenen spricht. Die Korrelation der Höhe des Blutdrucks mit der genetischen Prädisposition lässt darauf schließen, dass die Prädisposition anhand sinnvoller Marker bestimmt und grundsätzlich richtig gemessen wurde.

Als primärer Endpunkt in der Untersuchung der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks wurde die Mortalität betrachtet: Bereits vor über 30 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen einem niedrigen Blutdruck und einer erhöhten Mortalität beschrieben (Mill-Allen et al. 1987). Hier zeigt sich nun, dass nicht nur bei klinisch manifester Hypotonie, sondern auch bei der alleinigen genetischen Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck die Mortalität signifikant erhöht ist. Bei der genetischen Prädisposition und somit dem genetisch bedingt niedrigen Blutdruck handelt es sich um einen Umstand, der nicht von außen, beispielsweise durch eine Sepsis, einen Volumenmangel oder eine Hämorrhagie, beeinflusst wurde. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass nicht die schwere Erkrankung, die eine arterielle Hypotonie zur Folge hat, sondern bereits die reine arterielle Hypotonie an sich die Mortalität erhöht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Auftreten einer isolierten Hypotonie, wie sie in der Arbeit von Durrmeyer et al. 2017 beschrieben wurde. Dort zeigte sich passend zu den hier vorliegenden Ergebnissen, dass die Therapie einer isolierten Hypotonie, also der medikamentös induzierte höhere Blutdruck, die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht. Dies stellt einen Gegensatz zum Therapieprinzip der permissiven Hypotonie dar, bei dem erst bei zusätzlichen Zeichen einer

eingeschränkten Perfusion die Indikation für eine Therapie der Hypotonie gesehen wird (Dempsey et al. 2009).

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keinen wissenschaftlichen Konsens zum Umgang mit der Hypotonie: Es gibt Indizien, dass einerseits der Einsatz der blutdrucksteigernden Medikamente problematisch sein könnte (Dempsey et al. 2009, Batton et al. 2013) und dass andererseits die arterielle Hypotonie an sich einen Risikofaktor für das Outcome darstellt und die Therapie zu einer Verbesserung eben dieses führen könnte (Pellicer et al. 2005, Osborn et al. 2007). In dieser Diskussion geben die Ergebnisse der oben erläuterten Studie von Durrmeyer et al. 2017 und die Ergebnisse dieser Studie Hinweise, dass bereits die Hypotonie an sich das Outcome verschlechtert und nicht ein weiterer zugrundeliegender Umstand, dessen Ausdruck sie ist. Der Vorteil in der Betrachtung der genetischen Prädisposition liegt dabei ganz klar in ihrer Unbeeinflussbarkeit durch externe Faktoren.

Bezüglich der Sicherheit der eingesetzten Medikamente lässt diese Arbeit keine Aussage zu, da ihr Einsatz nicht randomisiert untersucht wurde. Dennoch ist die Gabe von Katecholaminen ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Hierbei ist zu bedenken, dass beispielsweise Adrenalin vorwiegend ein Medikament der kardiopulmonalen Reanimation ist und somit auch ein Surrogat für eben diese Situation darstellt, in der ein Großteil der Kinder unabhängig von einer Medikamentengabe versterben (Fischer et al. 2019). Auch andere Katecholamine werden vornehmlich bei kränkeren Kindern angewandt, beispielsweise im Rahmen eines septischen Schocks. Weder die Häufigkeit des fulminanten Kreislaufversagens mit kardiopulmonaler Reanimation noch die Häufigkeit des septischen Schocks wurden hier aber separat erhoben. Sie konnten damit in der Analyse nicht berücksichtigt werden. Es ist also möglich, dass die Indikation für die Katecholamingabe zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat und somit Einfluss auf die gefundene Assoziation hatte. Erfolgt die Betrachtung aber nach genetischer Prädisposition getrennt, zeigt sich weiterhin auch unter Katecholamintherapie eine deutlich geringere Mortalität bei Frühgeborenen mit genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck. Es wäre also möglich, dass vor allem bei schwerer, lebensbedrohlicher Erkrankung (angezeigt durch die Katecholamintherapie) die genetische Prädisposition einen protektiven Effekt hat, auch wenn sie bei normaler Kreislauffunktion nur eine geringe Auswirkung auf die Höhe des Blutdrucks hat.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der Effekt auf die Sterblichkeit abhängig von der genetischen Prädisposition für niedrigen Blutdruck vor allem in den ersten

vier Lebenswochen auftritt, insbesondere unter Katecholamintherapie. So schützt die genetische Prädisposition für einen hohen Blutdruck vor allem in der ersten Phase des Lebens die frühgeborenen Kinder vor dem Versterben, also in der Zeit der postnatalen Kreislaufumstellung. Passend dazu berichten auch Laughon et al. 2007, dass in 89 – 91 % der Fälle, in der eine Behandlung der Hypotonie innerhalb der ersten Lebenswoche vorgenommen wurde, diese bereits am ersten Lebenstag begann und mit zunehmendem Lebensalter ihre Notwendigkeit immer unwahrscheinlicher wurde. Innerhalb der ersten Lebensstunden und -tage kommt es zu einer einschneidenden Kreislaufumstellung und in diesem Rahmen zu einem physiologischen Anstieg des Blutdrucks auch unabhängig von einer etwaigen Therapie (Batton et al. 2007 und 2014).

Ein niedriger Blutdruck, auch ohne weitere Ursache, ist also ein Risikofaktor der ersten Lebensstunden und -tage und scheint die Mortalität vor allem während der Zeit der Kreislaufumstellung zu beeinflussen. Die genetische Prädisposition für einen hohen Blutdruck hingegen stellt in dieser Phase einen protektiven Faktor dar, der möglicherweise vor allem auch in lebensbedrohlichen Zuständen zum Tragen kommt.

4.5 Die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks und die klassischen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte zeigt sich, dass bei genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck die Raten an IVH und therapiebedürftigem PDA signifikant niedriger sind als bei genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck. Für andere Komplikationen wie die PVL, BPD, Sepsis, ROP oder NEC besteht kein Unterschied zwischen diesen Gruppen.

Dass eine arterielle Hypotonie das Risiko für eine intraventrikuläre Hämorrhagie, aber zum Teil auch ischämische zerebrale Läsionen erhöht, ist in der Literatur vielfach beschrieben worden (Miall-Allen et al. 1987, Watkins et al. 1989, Cunningham et al. 1999). Demgegenüber stehen Schilderungen, dass eher Blutdruckschwankungen (Bada et al. 1990), aber auch der Verlust der Autoregulationsfähigkeit des zerebralen Blutflusses (Ballabh 2010), zumindest aber nicht allein der niedrige Blutdruck verantwortlich sind für die zerebrale Schädigung des Frühgeborenen (Alderliesten et al. 2014). Dazu kommen Beobachtungen, dass auch die behandelte Hypotonie mit einer erhöhten Rate an IVH assoziiert ist (Fanaroff et al. 2006). Andererseits konnte aber auch durch den Einsatz von Dobutamin bei niedrigem Blutfluss in der oberen Hohlvene die IVH-Rate gesenkt werden

(Osborn et al. 2007). Insgesamt zeigt sich also in der Literatur keine eindeutige Lage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen IVH, der arteriellen Hypotonie und der Behandlung eben dieser.

Aus der in dieser Arbeit nachgewiesenen Assoziation zwischen der genetischen Prädisposition für hohen Blutdruck und des selteneren Auftretens einer IVH lässt sich deuten, dass die Hypotonie an sich für die zerebralen Schädigung verantwortlich ist. Es fällt dabei auf, dass der statistisch signifikante Unterschied nicht in den höhergradigen Hämorrhagien, definiert als IVH Grad III und IV, zu finden ist, sondern im Auftreten aller, also auch der niedriggradigen Blutungen. Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Beobachtung ist, dass durch die genetische Prädisposition per se ein verstärktes Blutungsrisiko durch eine größere Vulnerabilität der zerebralen Gefäße gegeben ist. Daher kommt es insgesamt häufiger, vor allem aber auch zu leichteren Verletzungen. Für eine höhergradige Hämorrhagie ist dann ein zusätzlicher Faktor, wie beispielsweise eine starke Inflammation im Rahmen eines Amnioninfektionssyndrom (Villamor-Martinez et al. 2018), als *second hit* notwendig.

Auch eine niedriggradige IVH kann ein Risiko für eine schlechtere neurokognitive Entwicklung der betroffenen Kinder sein (Mukerji et al. 2015), obwohl dieser Zusammenhang nicht in allen Studien eindeutig nachweisbar war (Reubsæet et al. 2017). Als mögliche pathophysiologische Ursachen eines schlechteren neurokognitiven Outcomes beschreibt Volpe 2015 neben einer direkten Schädigung durch die intraventrikuläre Blutung eine durch Schädigung der Vorläuferzellen der Oligodendroglia vermittelte Myelinisierungsstörung, durch freie Radikale verursachten oxidativen Stress sowie Phagozytose durch Aktivierung der Mikroglia. Auch die der germinalen Matrix entstammenden Interneurone, die im Verlauf der Hirnentwicklung nach kortikal wandern, könnten betroffen sein und für die im MRT zum korrigierten Alter von 40 Schwangerschaftswochen identifizierten Unterschiede nach milder IVH verantwortlich sein (Volpe 2015). Auch strukturelle Änderungen in der weißen Substanz nach milder IVH konnten im MRT bestätigt werden und korrelierten ebenso mit einem schlechteren neurokognitiven Outcome (Tortora et al. 2018). Eine Fokussierung allein auf die höhergradigen Hämorrhagien erscheint damit nicht gerechtfertigt, da auch die niedriggradigen Hämorrhagien eine entscheidende Rolle für die jeweils betroffenen Kinder spielen.

Neben der höheren Wahrscheinlichkeit für eine intraventrikuläre Hämorrhagie tritt auch ein persistierender Ductus arteriosus, der medikamentös oder durch eine Operation verschlossen werden muss, häufiger bei genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck auf. Diese Assoziation zeigt sich unter anderem in den höheren Einsatzraten von Ibuprofen oder Indomethacin, aber auch in den höheren Zahlen für den chirurgischen Verschluss eines PDA. Es ist anzunehmen, dass sich ein PDA als hämodynamisch oder klinisch relevant darstellt, wenn sich für eine medikamentöse oder chirurgische Behandlung mit entsprechendem Risiko entschieden wird. Ein PDA selbst ist mit dem kombinierten Outcome einer erhöhten Mortalität oder schweren Morbidität assoziiert, ebenso wie mit dem Auftreten einer IVH (Sellmer et al. 2013). Insbesondere auch in dem Fall, dass das Surrogat „Entscheidung für die Behandlung eines PDA“ für einen klinisch relevanten PDA angewandt wird, was dem hier vorliegenden Ansatz gleicht, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine IVH (Khanafar-Larocque et al. 2019). Zusätzlich kann ein PDA durch Veränderung der hämodynamischen Situation zu weiteren negativen Auswirkungen für das unreife Gehirn führen: Aufgrund eines niedrigeren Blutdrucks und einer geringeren regionalen Sauerstoffsättigung bei Vorliegen eines PDA ist von einer verminderten zerebralen Sauerstoffversorgung auszugehen, was an den empfindsamen Nervenzellen zu Schädigungen auch ohne abgelaufene IVH führen kann (Lemmers et al. 2008). Zusammenfassend ist somit auch der PDA, möglicherweise aufgrund der zuvor erläuterten Auswirkungen, ebenso wie die IVH mit einem schlechteren neurokognitiven Langzeitoutcome assoziiert (El-Khuffash et al. 2011).

Neben den beschriebenen zerebralen ist auch das Auftreten weiterer Komplikationen vermutlich aufgrund der veränderten hämodynamischen Situation mit Einschränkung der systemischen und einer vermehrten pulmonalen Perfusion mit einem PDA assoziiert: Die längere Notwendigkeit einer Atemhilfe, die bronchopulmonale Dysplasie, die pulmonale Blutung, die nekrotisierende Enterokolitis und die Nierenfunktionsstörung (Benitz 2016). Keines der aktuell zum Verschluss eines PDA eingesetzten Medikamente war jedoch mit einem verbesserten Kurzzeitoutcome hinsichtlich Mortalität, IVH und NEC assoziiert (Mitra et al. 2018). Auch das Langzeitoutcome konnte durch die Therapie nicht eindeutig verbessert werden, obwohl der Verschluss des PDA zumeist erfolgreich war. Daher ist ungewiss, bei welcher Indikation und wie ein PDA behandelt werden sollte (Benitz 2016).

Zusammenfassend zeigen also die Frühgeborenen zwar den durch die Therapie angestrebten Effekt, jedoch ohne dass eine langfristige Verbesserung erreicht wird. Eine mögliche

Erklärung in Bezugnahme auf die hier vorliegenden Ergebnisse ist, dass der Effekt nicht durch den offenen Ductus an sich, sondern durch eine allgemeine, genetisch bedingte Veränderung von Gefäßwänden vermittelt wird. Dann ist nicht der PDA die Komplikation, die zu einem schlechteren Outcome führt, sondern dieser viel mehr Indikator für die allgemeine Instabilität der Hämodynamik der betroffenen Frühgeborenen. Dies würde auch erklären, warum durch Medikamente, die zum Verschluss eines PDA eingesetzt werden, das Outcome nicht veränderbar ist. Zur Bestätigung dieser These reichen die vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht aus.

Abschließend sollen die Hinweise für das Langzeitoutcome bei Frühgeburtlichkeit abhängig von der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks erläutert werden. Bekannt ist bereits, dass die arterielle Hypotonie einen Risikofaktor für ein schlechteres neurologisches Outcome zum korrigierten Geburtstermin darstellt (Martens et al. 2003). Dazu passen die beobachteten höheren Raten an IVH bei genetischer Prädisposition für niedrigen Blutdruck. Auch wenn keine expliziten Daten hinsichtlich der langfristigen Morbidität und dauerhafter neurokognitiver Einschränkungen abhängig von der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks analysiert wurden, lassen sich doch Hinweise für diese Parameter finden. So zeigt sich mit der ersten Entlassung aus dem Krankenhaus nicht nur eine höhere Überlebensrate der Kinder mit genetischer Prädisposition für hohen Blutdruck, sondern auch ein signifikant höherer Anteil überlebender Kinder ohne IVH und ohne höhergradige IVH.

Dieser Fakt ist klinisch von ebenso großem Interesse wie der reine Überlebensvorteil. In den letzten Jahrzehnten konnte zwar die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Frühgeburtlichkeit vor allem an der Grenze zur Lebensfähigkeit und abhängig von einem perinatalen Versorgungskonzept, das durch aktives Handeln geprägt ist, deutlich gesteigert werden (Humberg et al. 2020). Die Komplikationsraten, Komorbiditäten und neurokognitiven Einschränkungen betreffen aber weiterhin einen großen Anteil der Kinder (Horbar et al. 2012, Johnson und Marlow 2017). Da das Bestreben in der Verbesserung der Versorgung von Frühgeborenen nicht allein auf das reine Überleben abzielt, rücken immer mehr die Langzeitfolgen sowohl der Komplikationen der Frühgeburtlichkeit als auch die der durchgeführten Therapien und verabreichten Medikamente in den Vordergrund. Wie erläutert spielt die zerebrale Schädigung beim Langzeitoutcome eine besondere Rolle, da sie mit Einschränkung in der Teilhabe einhergehen kann und zusammen mit den steigenden Überlebensraten eine Herausforderung des Gesundheitssystems und aufgrund der sozialen

und wirtschaftlichen Konsequenzen auch der gesamten Gesellschaft darstellt (Allen et al. 2011, Johnson und Marlow 2017).

Zusammenfassend ist bei genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck aufgrund der höheren Überlebensraten ohne IVH und daneben der niedrigeren Raten an PDA ein besseres neurokognitives Outcome zu erwarten. Andererseits rückt es die Kinder mit genetischer Prädisposition für niedrigen Blutdruck als Risikogruppe nicht nur während des stationären Aufenthalts, sondern auch für alle folgenden Interventionen zur Entwicklungsförderung und Verbesserung des neurologischen Outcomes als gesamtgesellschaftliches Thema in den Fokus. Durch die Nachuntersuchungen mit fünf Lebensjahren der Frühgeborenen im GNN ist hierzu mit weiteren Erkenntnissen zu rechnen.

4.6 Jenseits der Neonatologie: Die genetische Prädisposition für hohen Blutdruck als möglicher evolutionärer Selektionsvorteil

Bei Erwachsenen wie auch bei Frühgeborenen beeinflussen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren die Höhe des arteriellen Blutdrucks, beziehungsweise die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (Oparil et al. 2018) oder, wie hier gezeigt, einer arteriellen Hypotonie. Die Genetik scheint somit über die gesamte Lebenszeit die Höhe des Blutdrucks zu beeinflussen. Dabei führt die gleiche Merkmalsausprägung zu stark divergierenden Auswirkungen und unterschiedlichen Konsequenzen für das jeweilige Individuum abhängig von seinem Lebensalter.

So ist die arterielle Hypertonie des Erwachsenen und des alten Menschen aktuell eine der größten Herausforderungen der Medizin. Etwa ein Drittel der deutschen Bevölkerung (Neuhauser et al. 2013) und weltweit über eine Milliarde Menschen sind davon betroffen (WHO 2019b). Sie ist somit ein führender Risikofaktor für die weltweite Mortalität und Morbidität (GBD 2013 Risk Factors Collaborators 2015). Vor allem durch die assoziierten kardiovaskulären Komplikationen stellt sie eine große Belastung dar und fordert die allgemeine Aufmerksamkeit und frühzeitige Interventionen (Olsen et al. 2016). Lange ist bekannt, dass es sich bei der arteriellen Hypertonie um eine multifaktorielle Erkrankung handelt und eine positive Familienanamnese das Auftreten wahrscheinlicher macht. In Bezug auf eine positive Familienanamnese konnte für Frühgeborene, deren Mütter an einem arteriellen Hypertonus litten, gezeigt werden, dass sie postnatal einen höheren minimalen systolischen Blutdruck hatten als eine gesunde Vergleichsgruppe (Hegyí et al. 1994). Auch

konnten in den letzten Jahren viele Bereiche des Genoms identifiziert werden, die Einfluss auf die Höhe des Blutdruckes haben (Warren et al. 2017).

Bei Beschäftigung mit der arteriellen Hypertonie und ihren Auswirkungen auf die Gesundheit kommt die Frage auf, warum sich ein Merkmal, das so viele Nachteile für seine Träger bereithält (Warren et al. 2017), sich weltweit so stark durchsetzen konnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweise, dass die genetische Prädisposition für einen hohen Blutdruck zum Zeitpunkt der Geburt einen Überlebensvorteil bietet. Sollte die für Frühgeborene nachgewiesene erniedrigte Mortalität bei Prädisposition für einen hohen Blutdruck auch für Reifgeborene gelten, ließe sich daraus ein deutlicher evolutionärer Selektionsvorteil für dieses Merkmal ableiten.

Es ist zu erwarten, dass genetische Merkmale, die sowohl bei Frühgeborenen als auch bei Erwachsenen den Blutdruck beeinflussen, die gleichen Auswirkungen auf reife Neugeborene und auch auf Kinder haben. So konnte zuvor gezeigt werden, dass sich der Blutdruck auch in der Kindheit abhängig von der Genetik präsentiert und dieser Effekt schon in jungen Jahren messbar ist (Oikonen et al. 2011, Howe et al. 2013). Es liegt also nahe, dass der genetische Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks, aber auch der gezeigte Vorteil in Bezug auf das Überleben demnach nicht nur für Frühgeborene, sondern auch für reife Neugeborenen gelten könnte. Geht man darüber hinaus davon aus, dass die genetische Prädisposition für einen hohen Blutdruck nicht nur in der Neonatalzeit, sondern wie hier gezeigt auch im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts, also im weiteren Verlauf des Lebens, mit verbesserten Überlebenschancen einhergeht, zum Beispiel dadurch, dass endogene oder exogene Katecholamine in lebensbedrohlichen Situationen einen besseren Effekt erzielen können, wäre dies ein weiterer Verstärker des Selektionsvorteils.

Auch der Fakt, dass Frühgeburtlichkeit einen Risikofaktor für Bluthochdruck und kardiovaskuläre Probleme im Erwachsenenleben darstellt (Bertagnolli et al. 2016, Edstedt et al. 2017), insbesondere bei Präeklampsie der Mutter (Hovi et al. 2016), ist kompatibel mit dieser These. Demnach haben nicht Frühgeborene eine Neigung zur Entwicklung der Hypertonie, sondern eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck. Dies könnte ein Beleg für den Selektionsvorteil der genetische Veranlagung für einen hohen Blutdruck sein.

Zusammenfassend gibt diese Arbeit also erstmals Hinweise für einen Selektionsvorteil der genetischen Prädisposition für einen hohen Blutdruck durch ein verbessertes neonatales

Überleben. Dies könnte ein Grund dafür sein, weshalb die arterielle Hypertonie trotz ihrer so eindeutig negativen Folgen im Erwachsenenalter so weit verbreitet ist.

4.7 Der Nutzen der Genetik

4.7.1 Förderung des pathophysiologischen und pharmakogenetischen Verständnisses

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks mit den verschiedenen Komplikationen der Frühgeburtlichkeit assoziiert ist, bei denen entweder die Vulnerabilität (IVH) oder aber die Regulationsfähigkeit von Blutgefäßen (arterielle Hypotonie, PDA) eine Rolle spielt. Passend dazu beschreiben Warren et al. 2017, dass viele der mit der Höhe des Blutdrucks assoziierten SNPs und der durch sie repräsentierten Loci innerhalb von Genen liegen, die vor allem im vaskulären, geringer im kardiovaskulären Gewebe exprimiert werden: So finden sich Bereiche, die im Endothel und an den Zellen der glatten Muskulatur in den Gefäßwänden bei Zellmigrations- und Reparaturvorgängen eine Rolle spielen (u.a. ADAMTS7-Gen), und andere, die an Signalwegen und Second-Messenger-Systemen beteiligt sind und somit Einfluss auf die Gefäßweite beziehungsweise Blutdruckregulation nehmen können (u.a. PDE5A- und PDE10A-Gen, sowie NOX4-Locus). Beim Versuch, aus den gewonnenen genetischen Erkenntnissen Rückschlüsse auf die dahinterstehende Pathophysiologie der Entstehung des Bluthochdrucks zu gewinnen, finden sich also Hinweise auf Gene und Loci, die in Zusammenhang mit Vulnerabilität und Reagibilität von Gefäßen stehen. Überträgt man diese Hinweise in der Theorie auf die besondere Situation der Frühgeburtlichkeit, passt einerseits eine erhöhte Vulnerabilität von Gefäßen zu der Genese der IVH, andererseits eine verminderte Reagibilität zu der Persistenz eines Ductus arteriosus postnatal. Die Ergebnisse der Untersuchung von Warren et al. 2017 und die Ergebnisse dieser Studie weisen also in die gleiche Richtung. Es lässt sich deuten, dass bei Frühgeborenen nicht nur dieselbe genetische Prädisposition für dieselbe Merkmalsausprägung verantwortlich ist, sondern dass möglicherweise auch die dahinterstehenden Abläufe der durch sie beeinflussten Pathophysiologie gleich oder ähnlich aussehen. Die Untersuchung der genetischen Ausprägung kann so das Verständnis für die Pathophysiologie erhöhen und damit einen Hinweis für therapeutische Ansätze und Ziele einer medikamentösen Therapie geben.

Ein bekanntes Beispiel für den Nutzen genetischer Erkenntnisse für neue therapeutische Optionen in der Pädiatrie sind die bei zystischer Fibrose eingesetzten CFTR-Modulatoren (Lopes-Pacheco 2016), die abhängig von der jeweiligen Mutation im CFTR-Gen genutzt

werden können. Auch bei der Therapie der Hypotonie bei Frühgeborenen gibt es Bestrebungen, solche pharmakogenetischen Effekte, die bei der Hypotonie das unterschiedliche Ansprechen auf Katecholamine erklären könnten, besser zu untersuchen und daraus Erkenntnisse zur Optimierung der Therapie zu generieren (Ounissi et al. 2015): Es spielen dabei unter anderem genetische Veränderungen eine Rolle, die die Expression und Funktionalität von Rezeptoren, Enzymen und Signalkaskaden beeinflussen.

Erkenntnisse, die aus genetischen Untersuchungen gewonnen werden können, bedeuten insbesondere für bisher nicht eindeutig beantwortete Fragestellungen eine Chance: In den letzten Jahrzehnten ließen sich zwar insgesamt viele Fortschritte in der Behandlung der Komplikationen der Frühgeburtlichkeit erzielen (Stoll et al. 2015), dennoch gibt es weiterhin Komplikationen, deren Genese und Behandlungsoptionen zum jetzigen Zeitpunkt unzureichend geklärt sind. So konnte in den letzten Jahrzehnten einerseits durch die Entdeckung von Surfactant, andererseits durch die Entwicklung weniger invasiver Applikationsverfahren und durch den Einsatz nicht-invasiver Beatmungsstrategien die Behandlung des RDS deutlich verbessert werden (Sweet et al. 2019). Hingegen ist in Bezug auf die arterielle Hypotonie oder die IVH noch keine eindeutige oder durchschlagende Therapieoption gefunden worden (Horbar et al. 2012, Bolisetty et al. 2014, Dempsey 2017). Lediglich nachgewiesen ist ein positiver Effekt durch stetiges Monitoring bestehender Behandlungsstrategien auf die Häufigkeit der IVH (Schmidt et al. 2013) oder durch den prophylaktischen Einsatz von Indomethacin auf die Prävalenz einer therapiebedürftigen Hypotonie (Liebowitz et al. 2017).

Besonders für derartige noch offene Fragen der Medizin bieten genetische Analysen neue Möglichkeiten, um einerseits besondere Risikopopulationen zu identifizieren und andererseits mögliche Ansatzpunkte zukünftiger Therapien zu entdecken (Edwards et al. 2013, Warren et al. 2017).

4.7.2 Der personalisierte therapeutische Ansatz bei Frühgeburtlichkeit

Kinder haben entsprechend der Ergebnisse dieser Arbeit einerseits ein individuelles genetisches Risiko für eine Komplikation bei Frühgeburtlichkeit, beispielsweise für die arterielle Hypotonie oder die Persistenz eines Ductus arteriosus, andererseits möglicherweise aber auch ein genetisch bedingt unterschiedliches Ansprechen auf die jeweilig eingesetzte medikamentöse Therapie. Daraus folgt, dass ein personalisierter therapeutischer Ansatz nicht allein aufgrund eines veränderten Risikoprofils zu suchen ist,

sondern auch aufgrund der Notwendigkeit eines differenzierten Therapieregimes. Es ist denkbar, dass einerseits bei einer erniedrigten Enzymaktivität höhere Dosierungen notwendig sind. Andererseits muss bei fehlenden Signalwegen ein anderer Angriffspunkt der medikamentösen Therapie gewählt und ein anderer Wirkstoff eingesetzt werden. Ähnliches haben bereits Pellicer et al. 2005 und Valverde et al. 2006 beobachtet: Randomisiert untersuchten sie bei Frühgeborenen den Einsatz von Dopamin und Adrenalin hinsichtlich des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils bei arterieller Hypotonie am ersten Lebenstag. Interessant war, dass nur etwa 60 % der Kinder ein adäquates Therapieansprechen auf das initial eingesetzte Medikament zeigten, dabei aber zusammenfassend eine ähnliche Wirkungs- und Komplikationsrate aufwiesen. Die sogenannten Non-Responder hingegen, die kein ausreichendes Ansprechen auf die initiale Therapie zeigten, erhielten zusätzlich das jeweilig andere Medikament und gegebenenfalls ergänzend Hydrokortison, hatten aber ein deutlich schlechteres Outcome. Da dieser Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern nicht durch einen unterschiedlichen Wirkstoff außer eventuell Hydrokortison erklärbar war – die Non-Responder erhielten schlussendlich sowohl Dopamin als auch Adrenalin – ist eine mögliche Erklärung, dass durch die Definition der Non-Responder diejenigen Kinder selektiert wurden, bei denen die klassisch eingesetzten Medikamente nicht in geeigneter Weise wirken konnten. Geht man davon aus, dass vor allem Kinder mit einer gewissen genetischen Prädisposition ein schlechteres Medikamentenansprechen haben, könnte dies ein Erklärungsansatz für den Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern sein. Dies ist neben der von den Autoren formulierten These einer unterschiedlichen Krankheitsschwere zum Zeitpunkt der Geburt bei Respondern und Non-Respondern eine weitere mögliche Erklärung für das unterschiedliche Outcome. Passend dazu leiten auch Fanaroff et al. 2006 ab, dass die von ihnen beobachtete Assoziation zwischen einer behandelten Hypotonie und einer erhöhten Mortalität vor allem dadurch erklärt werden kann, dass bei den verstorbenen Frühgeborenen die Hypotonie therapierefraktär war. Dies wären die Non-Responder in der oben genannten Studie oder aber die Frühgeborenen mit genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck in dieser Arbeit.

Des Weiteren ist die uneindeutige Studienlage zur Notwendigkeit der Therapie der Hypotonie bei sonst guter Kreislauffunktion auch dadurch erklärbar, dass die permissive Hypotonie, wie von Dempsey et al. 2009 proklamiert, zwar ein Ansatz für Kinder mit genetischer Prädisposition für hohen Blutdruck sein könnte, da sie weniger durch ein Versterben durch Kreislaufversagen gefährdet sind, aber eben kein Therapiekonzept für alle

anderen. Die Kinder mit genetisch bedingt niedrigem Blutdruck könnten möglicherweise sogar von höheren Dosierungen oder von einem früheren Einsatz von Katecholaminen profitieren.

Auch die hier vorliegenden unterschiedlichen OP-Raten bei PDA abhängig von der genetischen Prädisposition könnten auf ein vermindertes Ansprechen auf die eingesetzten Medikamente hinweisen. Es ist davon auszugehen, dass bei allen Kindern vor Indikationsstellung zur OP aufgrund des hohen Risikos des Eingriffs insbesondere bei Frühgeborenen ein Versuch unternommen wurde, den PDA medikamentös zu verschließen. Hätten alle Frühgeborenen unabhängig ihrer genetischen Prädisposition gleich gut auf die medikamentöse Therapie angesprochen, wären zwar Unterschiede für den Einsatz von Indomethacin/Ibuprofen zu erwarten, aber eher die gleiche Häufigkeit an Operationen zum definitiven Verschluss.

Bevor aber über unterschiedliche Therapien gesprochen werden kann, beginnt ein personalisierter risikoadaptierter Ansatz schon im Monitoring der Kinder: Bei der Betrachtung der Kinder mit genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck als Risikopopulation ist es in erster Linie wichtig, ihren Blutdruck engmaschiger und genauer zu überwachen als bei anderen. So könnte die Prädisposition eine Indikation für das Legen eines arteriellen Katheters zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung darstellen, um früher auf eine arterielle Hypotonie aufmerksam zu werden und dieser entsprechend früher begegnen zu können. Zudem sollte der Fokus auch auf der Entwicklung differenzierter, langfristiger Surveillance- und Therapiekonzepte aufgrund eines unterschiedlichen Risikoprofils für die Entwicklung von Komorbiditäten und neurokognitiven Beeinträchtigung liegen. Sicher stellt dabei die Integration der Erforschung der personalisierten Medizin in die klassischen Methoden von randomisierten kontrollierten Studien eine Herausforderung dar. Als mögliche Lösungsansätze beschreibt Lorch 2017 die a priori Definition von Subgruppen, stratifizierte Randomisierung und das Kombinieren von sogenannten „N-of-1-studies“.

Bei jeder angestrebten Verbesserung für das Individuum durch personalisierte Medizin müssen aber auch die ethischen Bedenken Erwähnung finden. So birgt die Anwendung der personalisierten Medizin bei Neugeborenen und Kindern auch Gefahren hinsichtlich einer möglichen späteren Stigmatisierung oder Diskriminierung aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse und stellt Behandelnde und Forschende vor ethische Herausforderungen im

Sinne der informationellen Selbstbestimmung und des Rechts auf Nichtwissen (Schiavone et al. 2017).

4.8 Vergleich verschiedener Risikofaktoren für eine arterielle Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit

Neben der genetischen Prädisposition konnten in der Vergangenheit weitere klinische Risikofaktoren für das Auftreten einer arteriellen Hypotonie identifiziert werden. So korreliert ein niedriges Gestationsalter mit einem niedrigeren Blutdruck. Das wird auch in den Ergebnissen dieser Arbeit deutlich. Wichtig dabei ist aber, dass das Gestationsalter per se keinen Risikofaktor für eine Hypotonie darstellt, sondern dass vielmehr die Höhe des Blutdrucks an sich abhängig vom Gestationsalter (Been et al. 2009, Faust et al. 2015) und ebenso vom Lebensalter ist (Batton et al. 2007, Been et al. 2009). Aus dieser Beobachtung heraus wird immer wieder ein mittlerer arterieller Druck unterhalb des Gestationsalters zur Diagnose einer Hypotonie sowohl in Studien als auch in der Praxis herangezogen (Straňák et al. 2014). Dies ist aber, wie zu Beginn dieser Arbeit erläutert, nur eine unter mehreren verwendeten Definitionen. Ihr Vorteil liegt einerseits darin, dass sie die Korrelation zwischen Gestationsalter und Höhe des Blutdrucks widerspiegelt, andererseits aber auch in ihrer Praktikabilität im klinischen Alltag. Darüber, welche Definition der arteriellen Hypotonie allerdings die überlegene ist und für eine Therapieentscheidung herangezogen werden sollte, herrscht keine wissenschaftliche Klarheit (Batton et al. 2013). Neben dem Gestationsalter wurde auch das männliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten einer Hypotonie 1993 durch Emery et al. beschrieben, was aber in neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte (Faust et al. 2015).

Als bestätigter Risikofaktor für eine arterielle Hypotonie gilt die invasive Beatmung (Faust et al. 2015). Auch ist bekannt, dass unter Beatmung ein höherer mittlerer Atemwegsdruck mit einem niedrigeren Blutdruck assoziiert ist (Kluckow und Evans 1996). Die respiratorische Verschlechterung unter Beatmung geht zudem mit einer Verschlechterung der Kreislaufsituation im Sinne eines erniedrigten rechts- und linksventrikulären Outputs einher (Evans und Kluckow 1996b). Passend dazu finden sich in dieser Studie in mehreren Analysen Hinweise, dass die invasive Beatmung am ersten Lebenstag der klinische Faktor mit dem höchsten Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks ist.

Dementsprechend ist zu erwarten, dass Strategien zur Vermeidung der invasiven Beatmung auch einen Einfluss auf das Auftreten einer arteriellen Hypotonie haben. Zu nennen ist an dieser Stelle neben der raschen Etablierung einer CPAP-Atemhilfe und der frühen Gabe von Coffein (Sweet et al. 2019) die Gabe von Surfactant über die kurzfristige Intubation unter Verzicht auf eine mechanische Ventilation, die so genannte INSURE-Technik für INtubate-SURfactant-Extubate (Verder et al. 1994, Rojas et al. 2009) oder die Gabe von Surfactant mittels dünner Sonde unter Spontanatmung, bezeichnet als Less Invasive Surfactant Administration (LISA). Für die LISA-Prozedur konnte gezeigt werden, dass sowohl die Anzahl der Kinder, die jemals während des stationären Aufenthalts beatmet werden mussten, als auch die Zahl der kumulativen Beatmungstage aller Kinder nahezu halbiert werden konnten (Göpel et al. 2011). Über die Blutdruckwerte der Kinder wurde in dieser Studie nicht berichtet, jedoch zeigten sich keine signifikant niedrigeren Raten für den Einsatz inotroper Medikamente. Ob diese aber einen sinnvollen Surrogatparameter für die reine Hypotonie darstellen, ist unklar (Batton et al. 2013). Für die INSURE-Technik beschrieben Lakkundi et al. 2014 hingegen direkt, dass eine Hypotonie nur bei 16% der Kinder auftrat, die Surfactant mittels INSURE erhielten, und somit deutlich seltener als in anderen Kohorten von Frühgeborenen zuvor in der Literatur beschrieben. Erwähnenswert ist diesbezüglich, dass die invasive Beatmung zwar einen großen Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks hat, jedoch bei der hier durchgeführten Analyse der Faktoren, die die Mortalität beeinflussen, keine unabhängige Assoziation mit dieser vorweist.

Weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für eine arterielle Hypotonie sind die Mehrlingsgeburt und die Notsektio als Geburtsmodus (Faust et al. 2015). In Bezug auf die Notsektio weisen verschiedene Arbeiten auch anhand anderer Parameter wie einem niedrigeren Nabelarterien-pH (Been et al. 2009) oder einer erschwerten Anpassung mit einem 5-Minuten-APGAR-Wert unter 7 (Faust et al. 2015) darauf hin, dass unter Geburt deprimierte Kinder ein erhöhtes Risiko haben, postnatal niedrigere Blutdruckwerte aufzuweisen. Die Mehrlingsgeburt und die Notsektio konnten hier als Risikofaktoren bestätigt werden, ein niedriger APGAR-Wert hingegen nicht.

Diesen Risikofaktoren stehen Faktoren gegenüber, die mit einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks einhergehen. Hier ist die pränatale Gabe von Kortikosteroiden als unabhängiger Faktor zu nennen. Diese Korrelation ist bereits mehrfach beschrieben worden: So konnte ein erhöhter Blutdruck und der seltenere Einsatz blutdrucksteigernder Medikamente beobachtet werden (Moïse et al. 1995, Demarini et al. 1999, Been et al. 2009). Auch bereits die

einmalige Gabe einer RDS-Prophylaxe ging mit einem niedrigeren Einsatz von Katecholaminen einher (Elimian et al. 2003), auch wenn dieser Zusammenhang nicht zuverlässig zu beobachten war. So beschreiben LeFlore et al. 2000 keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des Blutdrucks abhängig von der Gabe von Steroiden. Allerdings nutzten sie als Vergleichsgruppe eine historische Kohorte vor Beginn des regulären Einsatzes der Lungenreifebehandlung. Been et al. 2009 haben zudem gezeigt, dass auch der Zeitpunkt der pränatalen Steroidgabe entscheidend für die Wirkung auf den postnatalen Blutdruck ist. Sie beobachteten einen Effekt vor allem bei Medikamentengabe zwischen 24 Stunden und sieben Tagen, aber auch im geringeren Maße innerhalb der 24 Stunden vor der Geburt.

Auch das verzögerte Abnabeln ist mit einem signifikant höheren Blutdruck assoziiert (Rabe et al. 2012 und 2019, Tarnow-Mordi et al. 2017). Zum meist ebenso genannten Ausstreichen der Nabelschnur – beides soll einer vermehrten Transfusion von Blutvolumen aus der Plazenta auf das Neugeborene dienen und so für ein höheres zirkulierendes Blutvolumen sorgen – zeigte sich aber kein vergleichbarer Effekt (Rabe et al. 2019). Hingegen konnte bei dieser Prozedur zuletzt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schweren IVH nachgewiesen werden. Daher wird sich zeigen, inwieweit das Ausstreichen der Nabelschnur zukünftig noch eine Rolle in der Versorgung von Frühgeborenen spielen wird (Katheria et al. 2019).

Zusammenfassend lassen sich sowohl anhand der genetischen Prädisposition als auch anhand klinischer Risikofaktoren bestimmte Gruppen definieren, die besonders gefährdet sind, eine Hypotonie zu erleiden. Da aktuell die Genotypisierung nur in Forschungsfragen angewandt wird und als Point-of-Care-Testung noch nicht einsatzfähig ist, stehen momentan die klinischen Risikoprofile im Vordergrund. Sie dienen dazu, Kinder zu identifizieren, die zunächst von einer engmaschigen und gegebenenfalls auch invasiven Blutdrucküberwachung profitieren könnten, damit hämodynamische Instabilitäten rascher erkannt und, sofern die Frage nach dem Nutzen und der Sicherheit wissenschaftlich beantwortet ist, frühzeitig therapiert werden können. Aufgrund der Größe der Studie ließen sich hier erstmals die kombinierten Effekte der klinischen Risikofaktoren untersuchen. Da die invasive Beatmung am ersten Lebenstag in dieser Studie den größten Risikofaktor für die arterielle Hypotonie darstellt und weitere, zusätzliche Faktoren als Minorrisikofaktoren definiert werden können (fehlende pränatale Steroide, Mehrlingsgeburt, Notsektio), ist eine Unterteilung in mindestens vier Risikogruppen möglich. Dabei müssen vor allem die invasiv

beatmeten Kinder mit einem weiteren vorliegenden Risikofaktor als besonders gefährdet angesehen werden.

4.9 Aspekte für das Design künftiger Studien zur arteriellen Hypotension bei Frühgeburtlichkeit

Die uneindeutige Datenlage und das Fehlen randomisierter kontrollierter Studien in Bezug auf die Therapie der arteriellen Hypotonie bei Frühgeborenen wird schon seit langem beklagt (Dempsey und Barrington 2006, Evans 2006). Auch nach dieser Untersuchung bleiben weiter viele Fragen gerade in Hinblick auf den klinischen Alltag offen. 2016 forderten Barrington und Janaillac bezüglich dieser offenen Fragen: “[...] The lack of certainty should enable us, indeed force us, to perform the research we need to reduce that uncertainty and improve care for our babies.“ Zwei groß angelegte Studien der letzten zehn Jahre (The HIP Trail (Dempsey et al. 2014) und NEOCIRC-003 (Rabe 2019)) zur weiteren Erforschung der arteriellen Hypotonie und insbesondere ihrer medikamentösen Behandlung haben aus verschiedenen Gründen keinen Abschluss gefunden. Dieser Fakt mildert aber keineswegs die fortbestehende Notwendigkeit dieser Studien, sodass einige Überlegungen zum Design künftiger Studien diskutiert werden sollen.

Eine allgemeine Voraussetzung künftiger randomisierter Studien zum Umgang mit der arteriellen Hypotonie des Frühgeborenen ist die sichere Identifikation dieses Zustandes. So sollte eindeutig geklärt sein, wie der Blutdruck zu überwachen ist. Hier scheint die invasive Blutdruckmessung, beispielsweise über einen Nabelarterienkatheter, den peripheren Einzelmessungen überlegen zu sein, um möglichst akkurate Blutdruckwerte zu erzeugen, aber auch um durch die kontinuierliche Überwachung bei allen Kindern die gleiche Wahrscheinlichkeit zu haben, eine Hypotonie überhaupt detektieren zu können (König et al. 2012). Die nicht-invasive Blutdruckmessung überschätzt den Blutdruck vor allem bei kleineren und kränkeren Kindern (Dasnadi et al. 2015), die als besonders gefährdet angesehen werden müssten. Jedoch müssen auch die Risiken einer invasiven Messung abgewogen werden und gegebenenfalls in einem Studienprotokoll definiert werden, dass nur Kinder, die auch ein hohes Risiko für eine Hypotonie haben, einer invasiven Überwachung bedürfen.

Hier schließt sich nun die viel diskutierte Frage an, wie die arterielle Hypotonie zu definieren und wann sie als behandlungsbedürftig einzuschätzen ist. Dies ist bisher wissenschaftlich nicht eindeutig beantwortet (Dempsey et al. 2009, Durrmeyer et al. 2017). Es gibt Hinweise

dafür, dass nicht allein der Blutdruckwert entscheidend für das Überleben und die Gesundheit eines frühgeborenen Kindes und somit als behandlungsbedürftig einzuschätzen ist, sondern dass auch bei noch normotensiven Werten bereits eine eingeschränkte Kreislauffunktion bestehen kann (Kluckow 2018). Die Antwort auf die Frage nach der korrekten Definition einer behandlungsbedürftigen arteriellen Hypotonie muss demnach lauten, dass es derjenige Blutdruck ist, bei dem eine ausreichende Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht mehr sichergestellt werden kann – unter anderem zerebral, kardial, gastrointestinal und renal. Es könnte sich also um einen Grenzwert mit großen interindividuellen Schwankungen handeln, wie die Ergebnisse dieser Studie nahelegen. Ein personalisierter Ansatz der Definition der Hypotonie müsste demnach in künftigen Studien evaluiert und nicht eine statische Definition genutzt werden, die für alle Frühgeborenen gleichermaßen gilt. Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen dennoch, dass der höhere Blutdruck, vor allem aber die genetische Veranlagung dazu, mit einer größeren Überlebenschance einhergeht. Die absolute Höhe des Blutdrucks sollte daher auch in zukünftigen Studien neben anderen Parametern weiterhin eine Rolle spielen, um vor allem dann zu therapieren, wenn auf einen Vorteil durch die Therapie zu hoffen ist.

Sollte die genetische Prädisposition künftig bei einem personalisierten therapeutischen Ansatz eine Rolle spielen, könnte der Blutdruck der Eltern erfasst und darüber zunächst untersucht werden, ob die Höhe des elterlichen Blutdrucks als Surrogat für die genetische Prädisposition des Kindes dienen könnte. Um mögliche schwangerschaftsinduzierte Effekte auf den Blutdruck so gering wie möglich zu halten, könnte ein bei Feststellen der Schwangerschaft gemessener Blutdruck der Mutter und ein in Ruhe gemessener Blutdruck des Vaters genutzt werden. Aber auch der mütterliche Blutdruck in der Schwangerschaft und bei Vorliegen einer Präeklampsie ist assoziiert mit dem späteren kindlichen Blutdruck (Reveret et al. 2015). Wären die elterlichen Werte prädiktiv für den Blutdruck des frühgeborenen Kindes und seine genetische Prädisposition, sollte im nächsten Schritt auch betrachtet werden, ob der hier beschriebene Mortalitätsunterschied ebenso nachweisbar ist und ob es Unterschiede im Therapieansprechen gibt. Zusammenfassend könnte so indirekt die genetische Prädisposition innerhalb weniger Minuten festgestellt werden, ohne eine aufwendige Genotypisierung durchführen zu müssen. Das kindliche Risikoprofil für eine arterielle Hypotonie könnte durch diese Information dann schon in naher Zukunft ergänzt werden und ein differenzierter Therapiealgorithmus Anwendung finden.

Bei der Frage, ab welchem absoluten Wert eine Hypotonie behandelt werden sollte, sollte nicht der Einzelwert, sondern die Dynamik des Blutdrucks eine Rolle spielen (Cordero et al. 2002). Dies würde dem beobachteten physiologischen Anstieg des Blutdrucks postnatal Rechnung tragen (Hegyí et al. 1996, Cunningham et al. 1999, Been et al. 2009). So gilt ein fehlender Blutdruckanstieg bis zur sechsten Lebensstunde als Marker für die kränkeren Frühgeborenen (Cordero et al. 2002, Kuint et al. 2009). Eine Therapieindikation bestünde also eher nicht bei einem einzelnen niedrigen Blutdruckwert und vielleicht auch nicht bei einem eindeutigen Blutdruckanstieg trotz mäßig hypotensiver Werte, dafür aber bei einem fehlenden Anstieg nur grenzwertig niedriger Blutdruckwerte oder aber bereits bei einem eindeutigen Abfall normotensiver Werte, bevor hypotensive Werte überhaupt erreicht werden. Auch das Ansprechen auf eine initiierte Therapie sollte erfasst und ein fehlendes Ansprechen als Risikofaktor bewertet werden (Valverde et al. 2006), was eine Anpassung der Therapie nach sich ziehen sollte. Allgemein sollte der Grenzwert für eine behandlungsbedürftige Hypotonie zudem die Abhängigkeit vom Gestationsalter widerspiegeln (Faust et al. 2015). Gleiche Überlegungen sollten dann auch für die Wahl eines geeigneten Endpunktes gelten: Auch hier ist wahrscheinlich die medikamentös induzierte Dynamik der Blutdrucksteigerung mehr als das Erreichen eines fixen Grenzwertes wegweisend. Es sollten zudem gestationsalterspezifische Werte angelegt werden.

Wie oben erläutert könnte die geringere Mortalität bei genetisch bedingt hohem Blutdruck auf ein verbessertes Ansprechen auf Medikamente oder endogene Botenstoffe – beispielsweise endogene und exogene Katecholamine oder Kortisol – hinweisen. Daraus ergibt sich Folgendes für das Studiendesign: Es sollten Eskalationspläne mit rasch höheren Dosierungen untersucht werden, sofern die Kinder kein promptes Ansprechen auf die Medikamente zeigen oder man aufgrund ihres Profils von einem erhöhten Risiko ausgehen muss. Sollten Frühgeborene mit genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck eine höhere Mortalität aufweisen, weil sie eben nicht das gleiche Medikamentenansprechen haben, wäre es möglich, dass sie von diesen höheren Dosierungen der Medikamente profitieren. Im Gegensatz dazu können dieser These folgend hohe Medikamentendosen bei Frühgeborenen mit genetischer Prädisposition für hohen Blutdruck vermieden werden und somit konsekutiv auch deren mögliche Nebenwirkungen. Daher sollten auch zügig greifende Deeskalationspläne berücksichtigt werden.

Zudem kommt die Frage auf, ob der Blutdruck allein wirklich ausreichend und somit als einziger Screeningparameter für eine mangelhafte Kreislaufsituation nutzbar ist oder ob es

andere Parameter gibt, die diese Situation besser repräsentieren und daher eher mit einer antihypotensiven Therapie behandelt werden sollten als ein niedriger Blutdruck. In der Literatur wurden bereits weitere Parameter diskutiert, die auf eine mangelhafte Kreislaufsituation mit unzureichender Sauerstoffversorgung des Gewebes hinweisen können, welche nicht zwangsläufig ihren Ausdruck in einem niedrigen Blutdruck finden (Escourrou et al. 2017). Hier zu nennen sind die Rekapillarierungszeit (Osborn et al. 2004), die Urinausscheidung, das Serumlaktat, die regionale Sauerstoffsättigung gemessen mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) zerebral (Hyttel-Sorensen et al. 2015) oder im Splanchnikusgebiet (Martini und Corvaglia 2018), das rechts- und linksventrikuläre Output (Evans und Kluckow 1996b) und der Fluss in der oberen Hohlvene als Stellvertreter für den systemischen Blutfluss (Kluckow und Evans 2000, Miletin und Dempsey 2008). Bei der Auswahl dieser Screeningparameter für das Erkennen einer eingeschränkten Kreislauffunktion sollten einerseits lange und aufwendige Untersuchungsvorgänge vermieden werden, um die Stressexposition des Frühgeborenen zu mindern, und andererseits sollte auf ihre Nutzbarkeit im klinischen Alltag geachtet werden. So sind der Fluss in der oberen Hohlvene oder andere echokardiographische Messungen sicherlich äußerst wichtige Parameter zur Beurteilung der Kreislaufsituation, aber schlussendlich nur hilfreich, wenn sie durch jede neonatologisch tätige Ärztin und jeden neonatologisch tätigen Arzt zu jeder Tageszeit rasch evaluiert werden können. Hierfür sind spezifische Kenntnisse der Echokardiographie und Training notwendig, aber nicht unbedingt eine kinderkardiologische Ausbildung (de Boode et al. 2018). Auch den Vorteilen eines kontinuierlichen Monitorings gegenüber Einzelmessungen eines ausgewählten Parameters sollte Beachtung geschenkt werden. Dies wird im Vergleich der echokardiographischen Flussmessungen mit der Messung der regionalen Sauerstoffsättigung mittels NIRS deutlich. Bezüglich der Überwachung per NIRS ließ sich eine Abhängigkeit zwischen einer niedrigen regionalen Sauerstoffsättigung und einem schlechteren neurokognitiven Outcome mit 18 Monaten nachweisen (Alderliesten et al. 2014). In Bezug auf die abschließende Bewertung des Nutzens der NIRS müssen aber aktuell noch ausstehende Studienergebnisse abgewartet werden, bevor ein genereller Einsatz empfohlen werden kann (Hansen et al. 2019, Pichler et al. 2019).

Zusammengefasst sollte also in einer randomisierten kontrollierten Studie zwischen zwei Zuständen unterschieden werden, die einer Therapie bedürfen, nämlich einer reinen arteriellen Hypotonie und einer deprimierten Kreislaufsituation mit oder ohne arterielle Hypotonie.

Auch sollte versucht werden, die Frühgeborenen anhand ihres spezifischen Risikoprofils in verschiedenen Gruppen zu betrachten, da es grundsätzlich möglich ist, in Subgruppen die Wirksamkeit einer randomisiert verabreichten Therapie belegen zu können, obwohl sich diese im Gesamtergebnis einer Studie nicht darstellen lässt. Es ist dabei wichtig, die Studienpopulation nicht im Vorhinein für bestimmte zu untersuchende Biomarker wie der genetischen Prädisposition für einen hohen oder niedrigen Blutdruck zu selektionieren, sondern vielmehr in der Auswertung verschiedene Biomarker zur Definition von Subgruppen zu nutzen, um den Einfluss des Markers beweisen zu können. Dies konnte beispielsweise sehr überzeugend im Fall des schweren Asthmas für die Untergruppe mit hohen Eosinophilenzahlen in Blut und Sputum und die Wirksamkeit der Therapie mit Interleukin-5-Antikörpern gezeigt werden (Pavord et al. 2018).

Dass die genetische Prädisposition für einen niedrigen oder hohen Blutdruck, beschrieben durch den genetischen Blutdruckscore, zukünftig genutzt werden könnte, legt auch die fortlaufende Weiterentwicklung dieses Markers nahe, sodass mittlerweile genomweit weitere 535 Loci zu Verfügung stehen, die mit der Höhe des Blutdrucks assoziiert sind (Evangelou et al. 2018). Zudem gibt es auch Ansätze, zur Berechnung eines polygenetischen Scores sogar sämtliche genetischen Varianten, deren Effekt nicht gleich Null ist, einzubeziehen. Dies konnte zum Beispiel erfolgreich für die Assoziation für einen polygenetischen Score mit über 2 Millionen SNPs und den Body-Mass-Index gezeigt werden (Khera et al. 2019).

Im nächsten Schritt schließt sich die Erörterung der möglichen Medikation zur Behandlung einer arteriellen Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit an. Beschränkt man sich hierbei zunächst auf die Gabe von Katecholaminen, ist aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nicht kausal darauf zu schließen, dass die Gabe von Katecholaminen und insbesondere Adrenalin eine erhöhte Mortalität bedingt. Adrenalin wird aktuell in der Neonatologie vor allem dann eingesetzt, wenn andere Katecholamine nicht zu einer ausreichenden Stabilisierung einer kritischen Erkrankungssituation führen, oder im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation. Dies sind von vorneherein Situationen, die mit einer deutlich erhöhten Mortalität der Frühgeborenen assoziiert sind, also beispielsweise ein septischer oder hämorrhagischer Schock (Kermorvant-Duchemin et al. 2008). Dies wird jedoch im GNN nicht einzeln erfasst und konnte daher in der Regressionsanalyse nicht beachtet werden. Trotz der Assoziation ist davon auszugehen, dass die Frühgeborenen in einer solchen Situation von der Gabe von Katecholaminen profitieren (Rizk et al. 2018). Zudem sind die

Mortalitätsunterschiede abhängig von der genetischen Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks auch bei denjenigen Kindern zu finden, die mit Katecholaminen behandelt wurden. Dies spricht eher dafür, dass eine genetisch bedingt schlechtere Kreislauffunktion für die Mortalität verantwortlich sein kann und nicht unbedingt der Einsatz der Medikamente. Die Möglichkeit, dass der Einsatz der Katecholamine also nur die besondere Schwere der Erkrankung widerspiegelt, ist demnach gegeben und die Wirksamkeit und Sicherheit ihrer Gabe muss weiterhin untersucht werden. Es bleibt also für zukünftige randomisierte kontrollierte Studien nicht aus, die unterschiedlichen Katecholamine mit ihren unterschiedlichen Wirkungen über die verschiedenen Adrenozeptoren gegeneinander, aber auch gegebenenfalls in Kombination zu testen. Auf eine weitere Ausführung zur Auswahl eines geeigneten Medikamentes für eine Studie wird an dieser Stelle aber verzichtet, da die hier durchgeführte Untersuchung nicht das Ziel hatte, diesen Aspekt näher zu beleuchten. Dennoch bleibt zu beachten, dass die Ergebnisse nahelegen, dass behandlungsbedürftige Kinder sich grundsätzlich unterscheiden und es demnach ratsam ist, nicht nur die einzelnen Katecholamine, sondern vielmehr auch verschiedene Dosierungen der jeweiligen Medikamente zu untersuchen.

Zuletzt muss vor dem Hintergrund der nicht abgeschlossenen großen Studien in den letzten Jahren etwas ganz Grundsätzliches Erwähnung finden: Bei einer Studie an Frühgeborenen ist der Patienteneinschluss ein relevantes Problem. Dieses verstärkt sich im Falle der arteriellen Hypotonie dadurch, dass diese vornehmlich bereits am ersten Lebenstag auftritt (Laughon et al. 2007). Eine Einwilligung der Eltern zur Durchführung einer Studie muss also in einer emotional hoch belastenden Situation mit großer zeitlicher Dringlichkeit eingeholt werden. Außerdem ist die Einwilligungsfähigkeit der Eltern als gesetzliche Vertreter zu diesem Zeitpunkt teils nicht gegeben, da die Mütter selbst schwer erkrankt sein können und die Väter gegebenenfalls aufgrund der ungeplanten Geburt nicht anwesend oder erreichbar sind. Ein möglicher Weg kann daher sein, bei drohender Frühgeburt die Eltern bereits pränatal aufzuklären und die Einwilligung einzuholen. Zu diesem Zeitpunkt haben die Eltern bestenfalls mehr Zeit, das Für und Wider abzuwägen und alle offenen Fragen zu klären. Der hohe Zeit- und Personalaufwand dieses Vorgangs muss dabei aber berücksichtigt werden (Rich et al. 2010). Ein anderer Weg zur Durchführung der Studien kann sein, die Behandlung der arteriellen Hypotonie des Frühgeborenen als unaufschiebbare Notfallmaßnahme eines nicht-einwilligungsfähigen Patienten zu bewerten und ohne Einwilligung des gesetzlichen Vertreters nach Arzneimittelgesetz und entsprechend der Grundsätze der Deklaration von Helsinki durchzuführen (Raspe et al. 2012). Schlussendlich

scheint es medizinisch und ethisch nicht vertretbar, dass weiterhin allein der Ort, an dem ein Kind geboren wird, und somit der Zufall darüber entscheidet, wann und welche Therapie es erhält (Laughon et al. 2007). Randomisierte kontrollierte Studien müssen daher dringend erfolgen.

4.10 Limitationen der Studie

Es gibt Limitationen der hier durchgeführten Studie. Hierbei fällt zunächst bei Betrachtung der genetischen Analyse auf, dass keine Testung einzelner SNPs auf ihre Assoziationen hin erfolgte. Frühgeborene haben deutlich niedrigere absolute Blutdruckwerte im Vergleich zu Erwachsenen. Zwangsläufig zeigen sich daher die Effektstärken der einzelnen Allele der SNPs auch sehr gering. In der vorliegenden Studie ist die Kohorte zu klein, um bei solch geringen Effektstärken entsprechende Assoziationen untersuchen zu können. Es wäre eine deutlich größere Kohorte zur Durchführung einer vollständigen GWAS inklusive der notwendigen Replikation notwendig gewesen. Trotzdem bleibt zukünftig genau diese Untersuchung zu fordern, um besonders bedeutsame Loci innerhalb des Genoms zu identifizieren, die Rückschlüsse auf mögliche Angriffspunkte von Therapien zulassen oder auch für eine Bedside- oder Point-of-Care-Testung zur Verbesserung der Entscheidung über Überwachung und Therapie der arteriellen Hypotonie genutzt werden können. Außerdem ist die hier durchgeführte Studie an Kindern europäischer Abstammung erfolgt. Daher ist abschließend nicht klar, ob die hier getätigten Aussagen auch für andere Ethnizitäten und somit weltweit ihre Gültigkeit behalten.

Zudem ist bei der Betrachtung der genetischen Prädisposition die familiäre Häufung des Bluthochdruckes von Interesse, da sie ein unmittelbar bestimmbares Surrogat für die Prädisposition darstellen kann. Die elterlichen Blutdruckwerte standen hier nicht zur Verfügung. Bei einem signifikanten Einfluss der genetischen Prädisposition auf die Höhe des Blutdrucks, wäre zu erwarten, dass auch die Väter und Mütter der Kinder mit höherem Blutdruck unabhängig von schwangerschaftsassozierten Erkrankungen mit Bluthochdruck höhere Blutdruckwerte aufweisen.

Zur Stärkung der These des evolutionären Vorteils der genetischen Prädisposition für einen hohen Blutdruck bei Geburt fehlt die Betrachtung reifer Neugeborener. Es ist unklar, ob die für Frühgeburtlichkeit getroffenen Thesen auf reife Neugeborene zu übertragen sind, auch wenn es dafür, wie oben erläutert, einige Grundlagen gibt.

Auch ist darauf hinzuweisen, dass lediglich ein gemessener Blutdruckwert pro Kind, der minimale MAD der ersten 24 Lebensstunden, betrachtet wurde und keine Differenzierung der Art und Häufigkeit der Blutdruckmessung vorgenommen wurde. Es ist bekannt, dass die Art der Blutdruckmessung Einfluss auf die Höhe des Blutdrucks hat (Werther et al. 2018). Hier würden kontinuierliche, möglichst invasive Messungen deutlich mehr Aussagekraft haben als ein punktueller, nicht-invasiv gemessener Wert (König et al. 2012). Auch wurde nicht betrachtet, inwieweit dieser Wert zum Zeitpunkt der Messung durch innere, beispielsweise die Höhe des endogenen Kortisols im Blut, oder äußere Einflüsse, wie eine Therapie mit Katecholaminen und ihre Art der Applikation und Dosierung, beeinflusst war. Bei der Betrachtung der sekundären Endpunkte fehlen in Bezug auf den PDA genauere Kategorisierungen. So ist von Interesse, ob die hier gemessene Behandlung eines PDA auch mit der echokardiographischen Diagnose eines hämodynamisch wirksamen PDA einhergeht. Vor allem der sichere Zusammenhang mit einer hämodynamischen Wirksamkeit ist wegweisend für die Bedeutung der genetischen Prädisposition, da in diesem Fall von einer vor allem funktional unzureichenden Regulation der Gefäßweite auszugehen ist. Denn davon ist bei genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck auszugehen (Warren et al. 2017). Entsprechende Kinder profitieren möglicherweise von einer großzügigeren Indikation für die Therapie eines PDA. Sie könnten dann zu einem Zeitpunkt behandelt werden, bevor negative Auswirkungen des PDA auftreten. In der klinischen Praxis kann die genetische Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck zudem als Indikation für die prophylaktische Gabe von Medikamenten dienen. Bisher ist nicht klar, inwieweit eine prophylaktische Gabe von Medikamenten zur Verhinderung einer hämodynamischen oder klinischen Relevanz eines PDA sinnvoll ist (Jain und Shah 2015), auch wenn positive Effekte (Verhinderung von hämodynamisch relevanten PDA und der chirurgischen Therapie, niedrigere Rate an IVH) gezeigt werden konnten (Fowlie et al. 2010).

Ein wichtiger Aspekt, der zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht untersucht werden konnte, ist das Langzeitoutcome. Dies ist aber in der Neonatologie aufgrund deutlich verbesserter Überlebensraten von wachsender Bedeutung. Insbesondere die neurokognitive und die motorische Entwicklung, Behinderungen und chronische Erkrankungen spielen dabei eine Rolle. Im Fall der genetischen Prädisposition ist dies besonders interessant, da sie lebenslang wirkt und somit auch lebenslang Auswirkungen haben kann. Da im Deutschen Frühgeborenenetzwerk die Kinder mit fünf Lebensjahren nachuntersucht werden, wird dies in naher Zukunft zu analysieren sein.

Als letzter Punkt sollte darüber hinaus erwähnt werden, dass diese Studie keine direkten Rückschlüsse auf die klinisch so drängenden Fragen der Definition und Therapie der Hypotonie bei Frühgeburtlichkeit ermöglicht. Das Design der Kohortenstudie ist dafür nicht geeignet und kann stets nur hinweisend sein auf offene Fragen und Ansatzpunkte künftiger Studien. Hier fehlen weiterhin randomisierte kontrollierte Studien zur Identifikation wegweisender klinischer Marker einer relevanten Kreislaufeinschränkung, des richtigen Zeitpunkts und des geeigneten Medikaments zur Therapie. Schlussendlich muss so auch die Antwort auf die Frage gefunden werden, welches das in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit zu bevorzugende Medikament zur Behandlung einer arteriellen Hypotonie ist.

5. Zusammenfassung

Die arterielle Hypotonie des Frühgeborenen ist ein weltweites und häufiges Problem der Neonatologie, das einen relevanten Einfluss auf die Kindersterblichkeit hat. Leider ist es trotz wiederkehrender Bemühungen nicht gelungen, eine Definition der Hypotonie, die Prädiktionskraft für eine eingeschränkte Gewebepfusion und -sauerstoffversorgung hat, zu finden. Trotz des Wissens um das mit der arteriellen Hypotonie einhergehende erhöhte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko gibt es keine konsistente wissenschaftliche Meinung zu der korrekten und sinnvollen Behandlung – weder im Hinblick auf die Indikation noch im Hinblick auf die Wahl der geeigneten Medikamente. Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, einen neuen Blickwinkel zu wählen und über die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks Mortalität und Morbidität zu betrachten und im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses zu bewerten.

Hierzu wurde die Ausprägung von aus dem Erwachsenenalter bekannten Markern für die genetische Prädisposition der Höhe des Blutdrucks bei Frühgeborenen aus der Kohorte des Deutschen Frühgeborenennetzwerks bestimmt und daraus ein Schätzwert für die erwartete Höhe des Blutdrucks gebildet. Dies ermöglichte den Vergleich von Frühgeborenen mit genetischer Prädisposition für einen hohen Blutdruck mit denen mit genetischer Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck.

Es konnte gezeigt werden, dass die genetische Veranlagung für einen hohen Blutdruck mit einer niedrigeren Mortalität und niedrigeren Raten an intraventrikulären Hämorrhagien und an persistierenden Ductus arteriosi einhergeht. Der Mortalitätsunterschied besteht vor allem innerhalb der ersten 28 Lebenstage und ist auch unter den mit Katecholaminen behandelten Kindern zu finden. Außerdem zeigen sich höhere Überlebensraten ohne intraventrikuläre Hämorrhagien als Hinweis auf das zu erwartende Langzeitoutcome. Somit besteht die berechtigte Hoffnung auf eine bessere neurokognitive Entwicklung dieser Kinder im weiteren Leben. Wird die genetische Prädisposition für einen niedrigen Blutdruck als isolierte Hypotonie gewertet, so könnte das mit ihr assoziierte schlechtere Outcome dafür sprechen, auch den niedrigen Blutdruck bei ansonsten guter Kreislauffunktion als Therapieindikation zu betrachten. Außerdem unterstreicht das Vorliegen der unterschiedlichen genetischen Prädisposition mit der Assoziation zu einem unterschiedlichen Outcome die Notwendigkeit eines personalisierten therapeutischen Ansatzes in der Neonatologie, möglicherweise aufgrund eines unterschiedlichen Ansprechens auf Medikamente und Dosierungen.

Da eine Genotypisierung für den klinischen Alltag aktuell aufgrund fehlender Möglichkeiten zur standardisierten technischen Durchführung aber noch nicht als Entscheidungshilfe dienen kann, wurden weitere Risikofaktoren identifiziert und verglichen, die mit dem Auftreten einer arteriellen Hypotonie einhergehen. Hieraus lassen sich unterschiedliche Risikoprofile ableiten, die genutzt werden könnten, um Kinder risikoadaptiert zu überwachen und gegebenenfalls frühzeitiger zu behandeln als andere. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn neben dem Risikofaktor der invasiven Beatmung am ersten Lebenstag noch ein weiterer der folgenden vorliegt: Fehlende pränatale Gabe von Steroiden, Mehrlingsgeburt oder Notsektio als Geburtsmodus.

Das wichtigste Fazit ist jedoch, dass zuletzt gescheiterte randomisierte klinische Studien zur Behandlung der arteriellen Hypotonie dringend erforderlich und ethisch gerechtfertigt sind, weil die arterielle Hypotonie eine so relevante Frage mit großen Auswirkungen für die Frühgeborenen, aber auch für unsere Gesellschaft als Ganzes darstellt. Bei der Konzeption künftiger Studien sollte die genetische Prädisposition für die Höhe des Blutdrucks berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol.* 2001; 21: 272-278
- Alderliesten T, Lemmers PM, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJ, Baerts W, van Bel F. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2014; 164: 986-991
- Allen MC, Cristofalo EA, Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol.* 2011; 38: 441-454
- AMBOSS GmbH. Abbildung: Fetales und postnatales Kreislaufsystem. Kapitel: Physiologische Aspekte prä- und postnatal [zuletzt aktualisiert am 29.12.2020]. https://www.amboss.com/de/wissen/Physiologische_Aspekte_pra-_und_postnatal (Zugriff am 30.12.2020)
- Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W 3rd, Somes GW, Clark FC. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1990; 117: 607-614
- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010; 67: 1-8
- Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13: 16-23
- Barrington KJ, Janailac M. Treating hypotension in extremely preterm infants. The pressure is mounting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101: F188-F189
- Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol.* 2007; 24: 107-115
- Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, Faix RG, Laughon MM, Stoll BJ, Van Meurs KP, Carlo WA, Poindexter BB, Bell EF, Sánchez PJ, Ehrenkranz RA, Goldberg RN, Laptook AR, Kennedy KA, Frantz ID 3rd, Shankaran S, Schiebler K, Higgins RD, Walsh MC, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2013; 131: e1865-e1873
- Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, Faix RG, Laughon MM, Stoll BJ, Higgins RD, Walsh MC, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2014; 34: 301-305
- Been JV, Kornelisse RF, Rours IG, Lima Passos V, De Krijger RR, Zimmermann LJ. Early postnatal blood pressure in preterm infants: effects of chorioamnionitis and timing of antenatal steroids. *Pediatr Res.* 2009; 66: 571-576
- Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 137: e20153730
- Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link?. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18: 28
- Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2418-2425

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379: 2162-2172.
- 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. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133: 55-62
- Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, McMahon A, Morales J, Mountjoy E, Sollis E, Suveges D, Vrousseau O, Whetzel PL, Amode R, Guillen JA, Riat HS, Trevanion SJ, Hall P, Junkins H, Flicek P, Burdett T, Hindorff LA, Cunningham F, Parkinson H. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47: D1005-D1012
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, 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. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019; 7: e37-e46
- Cordero L, Timan CJ, Waters HH, Sachs LA. Mean arterial pressures during the first 24 hours of life in \leq 600-gram birth weight infants. *J Perinatol*. 2002; 22: 348-353
- Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev*. 1999; 56: 151-165
- Dasnadi S, Aliaga S, Laughon M, Warner DD, Price WA. Factors Influencing the Accuracy of Noninvasive Blood Pressure Measurements in NICU Infants. *Am J Perinatol*. 2015; 32: 639-644
- de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, Austin T, El-Khuffash A, European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatr Res*. 2018; 84: 57-67
- Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M, Donovan EF. Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol*. 1999; 19: 419-425
- Dempsey EM, Barrington KJ. Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *J Perinatol*. 2006; 26: 677-681
- Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol*. 2007; 27: 469-478
- Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: F241-F244
- Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, Cheung PY, Corcoran D, Pons G, Straňák Z, Van Laere D, HIP Consortium. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology*. 2014; 105: 275-281

- Dempsey EM. What Should We Do about Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017; 111: 402-407
- Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze JC, Storme L, Favrais G, Ancel PY, Cambonie G, Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102: 490-496
- Dzietko M, Schulz S, Preuss M, Haertel C, Stein A, Felderhoff-Mueser U, Goepel W. Apolipoprotein E gene polymorphisms and intraventricular haemorrhage in infants born preterm: a large prospective multicentre cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61: 337-342
- Edstedt Bonamy AK, Mohlkert LA, Hallberg J, Liuba P, Fellman V, Domellöf M, Norman M. Blood Pressure in 6-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005858
- Edwards SL, Beesley J, French JD, Dunning AM. Beyond GWASs: illuminating the dark road from association to function. *Am J Hum Genet*. 2013; 93: 779-797
- El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96: F133-F137
- Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:352-355
- Emery EF, Greenough A, Yuksel B. Effect of gender on blood pressure levels of very low birthweight infants in the first 48 hours of life. *Early Hum Dev*. 1993; 31: 209-216
- Escourrou G, Renesme L, Zana E, Rideau A, Marcoux MO, Lopez E, Gascoin G, Kuhn P, Tournoux P, Guellec I, Flamant C. How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life?. *J Perinatol*. 2017; 37: 987-993
- Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H, Ntritsos G, Dimou N, Cabrera CP, Karaman I, Ng FL, Evangelou M, Witkowska K, Tzanis E, Hellwege JN, Giri A, Velez Edwards DR, Sun YV, Cho K, Gaziano JM, Wilson PWF, Tsao PS, Kovesdy CP, Esko T, Mägi R, Milani L, Almgren P, Boutin T, Dobbie S, Ding J, Giulianini F, Holliday EG, Jackson AU, Li-Gao R, Lin WY, Luan J, Mangino M, Oldmeadow C, Prins BP, Qian Y, Sargurupremraj M, Shah N, Surendran P, Thériault S, Verweij N, Willems SM, Zhao JH, Amouyel P, Connell J, de Mutsert R, Doney ASF, Farrall M, Menni C, Morris AD, Noordam R, Paré G, Poulter NR, Shields DC, Stanton A, Thom S, Abecasis G, Amin N, Arking DE, Ayers KL, Barbieri CM, Batini C, Bis JC, Blake T, Bochud M, Boehnke M, Boerwinkle E, Boomsma DI, Bottinger EP, Braund PS, Brumat M, Campbell A, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chauhan G, Ciullo M, Cocca M, Collins F, Cordell HJ, Davies G, de Borst MH, de Geus EJ, Deary IJ, Deelen J, Del Greco M F, Demirkale CY, Dörr M, Ehret GB, Elosua R, Enroth S, Erzurumluoglu AM, Ferreira T, Frånberg M, Franco OH, Gandin I, Gasparini P, Giedraitis V, Gieger C, Girotto G, Goel A, Gow AJ, Gudnason V, Guo X, Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Harris SE, Hartman CA, Havulinna AS, Hicks AA, Hofer E, Hofman A, Hottenga JJ, Huffman JE, Hwang SJ, Ingelsson E, James A, Jansen R, Jarvelin MR, Joehanes R, Johansson Å, Johnson AD, Joshi PK, Jousilahti P, Jukema JW, Jula A, Kähönen M, Kathiresan S, Keavney BD, Khaw KT, Knekt P, Knight J, Kolcic I, Kooner JS, Koskinen S, Kristiansson K, Kutalik Z, Laan M, Larson M, Launer LJ, Lehne B, Lehtimäki T,

- Liewald DCM, Lin L, Lind L, Lindgren CM, Liu Y, Loos RJF, Lopez LM, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mahajan A, Mamasoula C, Marrugat J, Marten J, Milaneschi Y, Morgan A, Morris AP, Morrison AC, Munson PJ, Nalls MA, Nandakumar P, Nelson CP, Niiranen T, Nolte IM, Nutile T, Oldehinkel AJ, Oostra BA, O'Reilly PF, Org E, Padmanabhan S, Palmas W, Palotie A, Pattie A, Penninx BWJH, Perola M, Peters A, Polasek O, Pramstaller PP, Nguyen QT, Raitakari OT, Ren M, Rettig R, Rice K, Ridker PM, Ried JS, Riese H, Ripatti S, Robino A, Rose LM, Rotter JI, Rudan I, Ruggiero D, Saba Y, Sala CF, Salomaa V, Samani NJ, Sarin AP, Schmidt R, Schmidt H, Shrine N, Siscovick D, Smith AV, Snieder H, Söber S, Sorice R, Starr JM, Stott DJ, Strachan DP, Strawbridge RJ, Sundström J, Swertz MA, Taylor KD, Teumer A, Tobin MD, Tomaszewski M, Toniolo D, Traglia M, Trompet S, Tuomilehto J, Tzourio C, Uitterlinden AG, Vaez A, van der Most PJ, van Duijn CM, Vergnaud AC, Verwoert GC, Vitart V, Völker U, Vollenweider P, Vuckovic D, Watkins H, Wild SH, Willemsen G, Wilson JF, Wright AF, Yao J, Zemunik T, Zhang W, Attia JR, Butterworth AS, Chasman DI, Conen D, Cucca F, Danesh J, Hayward C, Howson JMM, Laakso M, Lakatta EG, Langenberg C, Melander O, Mook-Kanamori DO, Palmer CNA, Risch L, Scott RA, Scott RJ, Sever P, Spector TD, van der Harst P, Wareham NJ, Zeggini E, Levy D, Munroe PB, Newton-Cheh C, Brown MJ, Metspalu A, Hung AM, O'Donnell CJ, Edwards TL, Psaty BM, Tzoulaki I, Barnes MR, Wain LV, Elliott P, Caulfield MJ; Million Veteran Program. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018; 50(10): 1412-1425.
- Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996a; 75: F183-F186
- Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996b; 74: F88-F94
- Evans N. Which inotrope for which baby?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: F213-F220
- Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: 1131-1135
- Faust K, Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, Wieg C, Szabo M, Herting E, Göpel W, Neocirculation project and the German Neonatal Network (GNN). Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100: F388-F392
- Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20: 210-216
- Fischer N, Soraisham A, Shah PS, Synnes A, Rabi Y, Singhal N, Ting JY, Creighton D, Dewey D, Ballantyne M, Lodha A, Canadian Neonatal Network™ (CNN) and the Canadian Neonatal Follow-up Network (CNFUN) Canadian Neonatal Network (CNN) Site Investigators. Extensive cardiopulmonary resuscitation of preterm neonates at birth and mortality and developmental outcomes. *Resuscitation.* 2019; 135: 57-65
- Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218: 1-18
- Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD000174

- Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21: 68-73
- Garvey AA, Kooi EMW, Dempsey EM. Inotropes for Preterm Infants: 50 Years on Are We Any Wiser?. *Front Pediatr.* 2018; 6: 88
- GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386: 2287-2323
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371: 75-84
- Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E, German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011; 378: 1627-1634
- GWAS Catalog. Trait: Blood Pressure. 2020. https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0004325 (Zugriff am 12.08.2020)
- Hansen ML, Pellicer A, Glud C, Dempsey E, Mintzer J, Hyttel-Sørensen S, Heuchan A M., Hagemann C, Ergenekon E, Dimitriou G, Pichler G, Naulaers G, Cheng G, Guimarães H, Tkaczyk J, Kreutzer KB, Fumagalli M, Claris O, Lemmers P, Fredly S, Szczapa T, Austin T, Jakobsen JC, Greisen, G. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: a protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials.* 2019; 20: 811
- Hegy T, Carbone MT, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. *J Pediatr.* 1994; 124:627-633
- Hegy T, Anwar M, Carbone MT, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. Blood pressure ranges in premature infants: II. The first week of life. *Pediatrics.* 1996; 97: 336-342
- Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 9362-9367
- Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012; 129: 1019-1026
- Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, Evensen KA, van der Pal S, Grunau RE, APIC Adults Born Preterm International Collaboration, Brubakk AM, Andersson S, Saigal S, Kajantie E. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension.* 2016; 68: 880-887
- Howe LD, Parmar PG, Paternoster L, Warrington, NM, Kemp JP, Briollais L, Newnham JP, Timpson NJ, Smith GD, Ring SM, Evans DM, Tilling K, Pennell CE, Beilin LJ, Palmer LJ, Lawlor DA. Genetic influences on trajectories of systolic blood pressure across childhood and adolescence. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013; 6: 608-614

- Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS Genet.* 2009; 5: e1000529
- Humberg A, Härtel C, Rausch TK, Stichtenoth G, Jung P, Wieg C, Kribs A, von der Wense A, Weller U, Höhn T, Olbertz DM, Felderhoff-Müser U, Rossi R, Teig N, Heitmann F, Schmidtke S, Bohnhorst B, Vochem M, Segerer H, Möller J, Eichhorn JG, Wintgens J, Böttger R, Hubert M, Dördelmann M, Hildebrandt G, Roll C, Jensen R, Zemlin M, Mögel M, Werner C, Schäfer S, Schaible S, Franz A, Heldmann M, Ehlers S, Kannt O, Orlikowsky T, Gerleve H, Schneider K, Haase R, Böckenholt K, Linnemann K, Herting E, Göpel W. Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105: 190-195
- Hunter DJ, Kraft P. Drinking from the fire hose--statistical issues in genomewide association studies. *N Engl J Med.* 2007; 357: 436-439
- Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, Franz AR, Fumagalli M, Gluud C, Grevstad B, Hagmann C, Lemmers P, van Oeveren W, Pichler G, Plomgaard AM, Riera J, Sanchez L, Winkel P, Wolf M, Greisen G. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015; 350: g7635
- Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 863-872
- Johnson S, Marlow N. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Arch Dis Child.* 2017; 102: 97-102
- Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 1221-1227
- Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, Carlo W, Tita A, Truong G, Davis-Nelson S, Schmölzer G, Chari R, Kaempf J, Tomlinson M, Yanowitz T, Beck S, Simhan H, Dempsey E, O'Donoghue K, Bhat S, Hoffmann M, Faksh, Arnell K, Rich W, Finer N, Vaucher Y, Khanna P, Meyers M, Varner M, Allmann P, Szychowski J, Cutter G. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA.* 2019; 322: 1877-1886
- Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2008; 9:186-191
- Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, Kamaluddeen M, Scott JN, Mohammad K. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2019; 7: 408
- Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, Distefano M, Senol-Cosar O, Haas ME, Bick A, Aragam KG, Lander ES, Smith GD, Mason-Suares H, Fornage M, Lebo M, Timpson NJ, Kaplan LM, Kathiresan S. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell.* 2019; 177(3): 587-596.e9.
- Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1996; 129: 506-512

- Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82: F182-F187
- Kluckow M. The Pathophysiology of Low Systemic Blood Flow in the Preterm Infant. *Front Pediatr.* 2018; 6: 29
- König K, Casalaz DM, Burke EJ, Watkins A. Accuracy of non-invasive blood pressure monitoring in very preterm infants. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 670-676
- Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA.* 2000; 284(7):843-9
- Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A. Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology.* 2009; 95: 311-316
- Lakkundi A, Wright I, de Waal K. Transitional hemodynamics in preterm infants with a respiratory management strategy directed at avoidance of mechanical ventilation. *Early Hum Dev.* 2014; 90: 409-412
- Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea, TM, Van Marter LJ, Bednarek F, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics.* 2007; 119: 273-280
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J Hypertens.* 2006; 24: 413-422
- Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81: F168-F170
- LeFlore JL, Engle WD, Rosenfeld CR. Determinants of blood pressure in very low birth weight neonates: lack of effect of antenatal steroids. *Early Hum Dev.* 2000; 59: 37-50
- Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008; 121:142-147
- Liebowitz M, Koo J, Wickremasinghe A, Allen IE, Clyman RI. Effects of Prophylactic Indomethacin on Vasopressor-Dependent Hypotension in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 2017; 182: 21-27.e2
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006; 368: 1271-1283
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black, RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388: 3027-3035
- Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 275
- Lorch SA. Determining the Optimal Neonatal Care for Preterm Infants in the Era of Personalized Medicine. *Pediatrics.* 2017; 139: e20162442
- Low JA, Froese AB, Smith JT, Galbraith RS, Sauerbrei EE, Karchmar EJ. Hypotension and hypoxemia in the preterm newborn during the four days following delivery identify infants at risk of echosonographically demonstrable cerebral lesions. *Clin Invest Med.* 1992; 15: 60-65

- Low JA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE, Derrick EJ. The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta Paediatr.* 1993; 82: 433-437
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Executive Summary. In: World Health Organization (Hrsg.). *Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth.* 1 – 8, Genf, 2012.
- Marchini J, Howie B. Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2010; 11: 499-511
- Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GM, van Zwieten PH, Zwinderman AH, Wit JM, Hadders-Algra M, Veen S, Leiden Follow-Up Project on Prematurity, The Netherlands. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants?. *Early Hum Dev.* 2003; 75: 79-89
- Martini S, Corvaglia L. Splanchnic NIRS monitoring in neonatal care: rationale, current applications and future perspectives. *J Perinatol.* 2018; 38: 431-443
- McCarthy S, Das S, Kretzschmar W, Delaneau O, Wood AR, Teumer A, Kang HM, Fuchsberger C, Danecek P, Sharp K, Luo Y, Sidore C, Kwong A, Timpson N, Koskinen S, Vrieze S, Scott LJ, Zhang H, Mahajan A, Veldink J, Peters U, Pato C, van Duijn CM, Gillies CE, Gandin I, Mezzavilla M, Gilly A, Cocca M, Traglia M, Angius A, Barrett J, Boomsma DI, Branham K, Breen G, Brummet C, Busonero F, Campbell H, Chan A, Chen S, Chew E, Collins FS, Corbin L, Smith GD, Dedoussis G, Dorr M, Farmaki AE, Ferrucci L, Forer L, Fraser RM, Gabriel S, Levy S, Groop L, Harrison T, Hattersley A, Holmen OL, Hveem K, Kretzler M, Lee J, McGue M, Meitinger T, Melzer D, Min J, Mohlke KL, Vincent J, Nauck M, Nickerson D, Palotie A, Pato M, Pirastu N, McInnis M, Richards B, Sala C, Salomaa V, Schlessinger D, Schoenheer S, Slagboom PE, Small K, Spector T, Stambolian D, Tuke M, Tuomilehto J, Van den Berg L, Van Rheenen W, Volker U, Wijmenga C, Toniolo D, Zeggini E, Gasparini P, Sampson MG, Wilson JF, Frayling T, de Bakker P, Swertz MA, McCarroll S, Kooperberg C, Dekker A, Altshuler D, Willer C, Iacono W, Ripatti S, Soranzo N, Walter K, Swaroop A, Cucca F, Anderson C, Boehnke M, McCarthy MI, Durbin R, Abecasis G, Marchini J, The Haplotype Reference Consortium. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet.* 2016; 48: 1279-1283
- Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 1068-1069
- Miletin J, Dempsey EM. Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F368-F371
- Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, Zea AM, Zhang Y, Sadeghirad B, Thabane L. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; 319:1221-1238
- Moïse AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics.* 1995; 95: 845-850.
- Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* 2016; 43: 395-407
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008; 359: 262-273

- Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 136: 1132-1143
- Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008-2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013; 56: 795-801
- Ng PC, Lee CH, Lam CW, Ma KC, Fok TF, Chan IH, Wong E. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F119-F126
- Nyaga DM, Vickers MH, Jefferies C, Perry JK, O'Sullivan JM. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 477: 70-80
- Oikonen M, Tikkanen E, Juhola J, Uovinen T, Seppälä I, Juonala M, Taittonen L, Mikkilä V, Kähönen M, Ripatti S, Viikari J, Lehtimäki T, Havulinna AS, Kee F, Newton-Cheh C, Peltonen L, Schork NJ, Murray SS, Berenson GS, Chen W, Srinivasan SR, Salomaa V, Raitakari OT. Genetic variants and blood pressure in a population-based cohort: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Hypertension*. 2011; 58: 1079-1085
- Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, Damasceno A, Delles C, Gimenez-Roqueplo AP, Hering D, López-Jaramillo P, Martínez F, Perkovic V, Rietzschel ER, Schillaci G, Schutte AE, Scuteri A, Sharman JE, Wachtell K, Wang JG. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016; 388: 2665-2712
- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18014
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F168-F173
- Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics*. 2007; 120: 372-380
- Ounissi M, Benkirane A, Dempsey E, Soares R, Jullien V, Pons G, Chhun S. A review of potential pharmacogenetic effects on catecholamine responses. *Drug Metab Rev*. 2015; 47: 558-564
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978; 92: 529-534
- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, Cullinan P, Custovic A, Ducharme FM, Fahy JV, Frey U, Gibson P, Heaney LG, Holt PG, Humbert M, Lloyd CM, Marks G, Martinez FD, Sly PD, von Mutius E, Wenzel S, Zar HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018; 391(10118): 350-400.
- Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. 2005; 115: 1501-1512
- Pichler G, Baumgartner S, Biermayr M, Dempsey E, Fuchs H, Goos TG, Lista G, Lorenz L, Karpinski L, Mitra S, Kornhauser-Cerar L, Avian A, Urlesberger B, Schmölzer GM.

- Cerebral regional tissue Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III): an investigator-initiated, randomized, multi-center, multi-national, clinical trial on additional cerebral tissue oxygen saturation monitoring combined with defined treatment guidelines versus standard monitoring and treatment as usual in premature infants during immediate transition: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20: 178
- Poggi C, Giusti B, Gozzini E, Sereni A, Romagnuolo I, Kura A, Pasquini E, Abbate R, Dani C. Genetic Contributions to the Development of Complications in Preterm Newborns. *PLoS One*. 2015; 10: e0131741
- Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2006; 38: 904-909
- Produktdetails Genra Pure Gene Tissue Kit. Quiagen. <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/genra-puregene-tissue-kit/?clear=true#productdetails> (Zugriff am 23.07.2020)
- Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; CD003248.
- Rabe H, Rojas-Anaya H. Inotropes for preterm babies during the transition period after birth: friend or foe?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102: F547-F550
- Rabe H. Final Report Summary - NEO-CIRC (Dobutamine for NEOnatal CIRCulatory failure defined by novel biomarkers) [zuletzt aktualisiert am 03.07.2019]. <https://cordis.europa.eu/project/id/282533/reporting> (Zugriff am 12.06.2020)
- Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; CD003248.
- Raspe H, Hüppe A, Strech D, Taupitz J, Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit). In: Wiesing U, Doppelfeld E, Hasford J, Helm J, Richter H, Taupitz J, Wessler I, (Hrsg.). Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2012; 105-156
- Reubsæet P, Brouwer AJ, van Haastert IC, Brouwer MJ, Koopman C, Groenendaal F, de Vries LS. The Impact of Low-Grade Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage on Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2017; 112: 203-210
- Reveret M, Boivin A, Guignonis V, Audibert F, Nuyt AM. Preeclampsia: effect on newborn blood pressure in the 3 days following preterm birth: a cohort study. *J Hum Hypertens*. 2015; 29: 115-121
- Rich WD, Auten KJ, Gantz MG, Hale EC, Hensman AM, Newman NS, Finer NN, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment. *Pediatrics*. 2010; 126: e215-e221
- Rizk MY, Lapointe A, Lefebvre F, Barrington KJ. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock. *Acta Paediatr*. 2018; 107: 408-413

- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML, Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009; 123: 137-142
- Schiavone S, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Trabace L, Turillazzi E. Personalized Medicine in the Paediatric Population: The Balance Between Pharmacogenetic Progress and Bioethics. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017; 18: 253-262
- Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110: 489-496
- Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, Bech BH, Henriksen TB. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98: F505-F510
- Shrine N, Portelli MA, John C, Soler Artigas M, Bennett N, Hall R, Lewis J, Henry AP, Billington CK, Ahmad A, Packer RJ, Shaw D, Pogson ZEK, Fogarty A, McKeever TM, Singapuri A, Heaney LG, Mansur AH, Chaudhuri R, Thomson NC, Holloway JW, Lockett GA, Howarth PH, Djukanovic R, Hankinson J, Niven R, Simpson A, Chung KF, Sterk PJ, Blakey JD, Adcock IM, Hu S, Guo Y, Obeidat M, Sin DD, van den Berge M, Nickle DC, Bossé Y, Tobin MD, Hall IP, Brightling CE, Wain LV, Sayers I. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7: 20-34
- 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. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314: 1039-1051
- Straňák Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, Dempsey E, HIP consortium. International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr*. 2014; 173: 793-798
- Straňák Z, Feyereislová S, Korček P, Dempsey E. Placental Transfusion and Cardiovascular Instability in the Preterm Infant. *Front Pediatr*. 2018; 6: 39
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019; 115: 432-450
- Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, Evans N, Finlayson S, Fogarty M, GebSKI V, Ghadge A, Hague W, Isaacs D, Jeffery M, Keech A, Kluckow M, Popat H, Sebastian L, Aagaard K, Belfort M, Pammi M, Abdel-Latif M, Reynolds G, Ariff S, Sheikh L, Chen Y, Colditz P, Liley H, Pritchard M, de Luca D, de Waal K, Forder P, Duley L, El-Naggar W, Gill A, Newnham J, Simmer K, Groom K, Weston P, Gullam J, Patel H, Koh G, Lui K, Marlow N, Morris S, Sehgal A, Wallace E, Soll R, Young L, Sweet D, Walker S, Watkins A, Wright I, Osborn D, Simes J; Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2445-2455

- Tortora D, Martinetti C, Severino M, Uccella S, Malova M, Parodi A, Brera F, Morana G, Ramenghi LA, Rossi A. The effects of mild germinal matrix-intraventricular haemorrhage on the developmental white matter microstructure of preterm neonates: a DTI study. *Eur Radiol.* 2018; 28: 1157-1166
- United Nations. Goal 4 Reduce Child Mortality. In: United Nations (Hrsg.). *The Millennium Development Goals Report.* New York City, 2015; 32-37
- Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics.* 2006; 117: e1213-e1222
- van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet.* 2014; 30: 418-426
- Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1051-1055
- Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Mohammed Rahim O, Passera S, Cavallaro G, Degraeuwe P, Mosca F, Villamor E. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2018; 9: 1253
- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 52: 3-12
- Voigt M, Rochow N, Guthmann F, Hesse V, Schneider KT, Schnabel D. Geburtsgewichtszentilwerte für Mädchen und Knaben unter Berücksichtigung der Körperhöhe der Mutter. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2012; 216(5):212-9.
- Volpe JJ. Impaired Neurodevelopmental Outcome After Mild Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage. *Pediatrics.* 2015; 136: 1185-1187
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004; 114: 1305-1311
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, Ghandour G, Perkins N, Winchester E, Spencer J, Kruglyak L, Stein L, Hsie L, Topaloglou T, Hubbell E, Robinson E, Mittmann M, Morris MS, Shen N, Kilburn D, Rioux J, Nusbaum C, Rozen S, Hudson TJ, Lipshutz R, Chee M, Lander ES. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science.* 1998; 280: 1077-1082
- Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, Ntalla I, Surendran P, Liu C, Cook JP, Kraja AT, Drenos F, Loh M, Verweij N, Marten J, Karaman I, Lepe MP, O'Reilly PF, Knight J, Snieder H, Kato N, He J, Tai ES, Said MA, Porteous D, Alver M, Poulter N, Farrall M, Gansevoort RT, Padmanabhan S, Mägi R, Stanton A, Connell J, Bakker SJ, Metspalu A, Shields DC, Thom S, Brown M, Sever P, Esko T, Hayward C, van der Harst P, Saleheen D, Chowdhury R, Chambers JC, Chasman DI, Chakravarti A, Newton-Cheh C, Lindgren CM, Levy D, Kooner JS, Keavney B, Tomaszewski M, Samani NJ, Howson JM, Tobin MD, Munroe PB, Ehret GB, Wain LV, International Consortium of Blood Pressure (ICBP) 1000G Analyses, BIOS Consortium, Lifelines Cohort Study,

- Understanding Society Scientific group, CHD Exome+ Consortium, ExomeBP Consortium T2D-GENES Consortium, GoT2DGenes Consortium, Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology (CHARGE) BP Exome Consortium, International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium, UK Biobank CardioMetabolic Consortium BP working group. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017; 49: 403-415
- Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 1989; 19: 103-110
- Werther T, Aichhorn L, Baumgartner S, Berger A, Klebermass-Schrehof K, Salzer-Muhar U. Discrepancy between invasive and non-invasive blood pressure readings in extremely preterm infants in the first four weeks of life. *PLoS One.* 2018; 13: e0209831
- WHO. Fact Sheet: Preterm Birth. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (Zugriff am 22.07.2020)
- WHO. International statistical classification of diseases and related health problems, eleventh revision. World Health Organization. 2019a. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Zugriff am 14.07.2020)
- WHO. Fact Sheet Hypertension. 2019b. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (Zugriff am 14.06.2020)
- Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B, Euro-Peristat Preterm Study Group. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG.* 2013; 120: 1356-1365
- Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, Miller DE, Litterman N, Jiang PP, Russell L, Hinds DA, Hu Y, Weirauch MT, Chen X, Chavan AR, Wagner GP, Pavličev M, Nnamani MC, Maziarz J, Karjalainen MK, Rämetsä M, Sengpiel V, Geller F, Boyd HA, Palotie A, Momany A, Bedell B, Ryckman KK, Huusko JM, Forney CR, Kottyan LC, Hallman M, Teramo K, Nohr EA, Davey Smith G, Melbye M, Jacobsson B, Muglia LJ. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1156-1167
- Ziegler A, König IR, Erdmann J. Genetic Markers. In: Ziegler A, König IR (Hrsg.). *A Statistical Approach to Genetic Epidemiology.* 2. Auflage, 47-66, Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- Ziegler A, König IR. Data Quality. In: Ziegler A, König IR (Hrsg.). *A Statistical Approach to Genetic Epidemiology.* 2. Auflage, 7-112, Wiley-VCH, Weinheim, 2010a.
- Ziegler A, König IR. Genome-wide Association Studies. In: Ziegler A, König IR (Hrsg.). *A Statistical Approach to Genetic Epidemiology.* 2. Auflage, 367-391, Wiley-VCH, Weinheim, 2010b.
- Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol.* 1995; 15: 470-479.

7. Anhänge

Anhang 1: Liste der Ende 2016 am GNN teilnehmenden Kliniken

1. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik RWTH Aachen
2. Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau
3. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Vivantes Klinikum Neukölln in Berlin
4. Kinderzentrum des Evangelischen Klinikums Bethel in Bielefeld
5. Kinderklinik des St. Josef-Hospital und des Universitätsklinikums der Ruhr-Universität Bochum
6. Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin am Standort St. Marien der GFO-Kliniken Bonn
7. Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn
8. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Krankenhauses Links der Weser in Bremen
9. Kinder- und Jugendklinik der Christophorus Kliniken in Coesfeld
10. Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
11. Kinder und Jugendmedizin des Klinikums Lippe in Detmold
12. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Dortmund
13. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden
14. Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf
15. Klinik für Kinderheilkunde am Florence-Nightingale-Krankenhaus Düsseldorf
16. Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen
17. Klinik für Kinderheilkunde I/Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Essen
18. Kinderklinik Eutin
19. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Diakonissenhospitals Flensburg
20. Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin des Bürgerhospitals Frankfurt am Main
21. Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg
22. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen
23. Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Greifswald
24. Department für operative und konservative Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Halle (Saale)
25. Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin des Altonaer Kinderkrankenhauses in Hamburg
26. Neonatologie der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg
27. Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult in Hannover
28. Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover
29. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Westküstenklinikums Heide

30. Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes und der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar
31. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin des Klinikums Itzehoe
32. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena
33. Klinik für Neonatologie und allgemeine Pädiatrie des Klinikums Kassel
34. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
35. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Köln
36. Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße in Köln
37. Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Leipzig
38. Klinik für Kinder und Jugendliche des Klinikums Leverkusen
39. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
40. Universitätskinderklinik Magdeburg
41. Klinik für Neonatologie des Kinderzentrums der Universitätsmedizin Mannheim
42. Klinik für Kinder und Jugendliche des Elisabeth-Krankenhauses Rheydt der Städtischen Kliniken Mönchengladbach
43. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Münster
44. Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin des St. Franziskus-Hospitals Münster
45. Kinder- und Jugendmedizin der Sankt Elisabeth KJF Klinik in Neuburg an der Donau
46. Klinik für Neugeborene, Kinder und Jugendliche des Klinikums Nürnberg Süd
47. KinderUniKlinik Ostbayern (KUNO) an der Barmherzige Brüder Klinik St. Hedwig in Regensburg
48. Abteilung für Neonatologie und Neonatologische Intensivmedizin am Klinikum Südstadt in Rostock
49. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Saarbrücken
50. Kinder- und Jugendmedizin der Helios Kliniken Schwerin
51. Kinderklinik Siegen
52. Neonatologie und neonatologische Intensivmedizin des Olgahospitals des Klinikums Stuttgart
53. Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin des Kinder- und Jugendzentrums am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier
54. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen
55. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm
56. Kinder- und Jugendmedizin des Helios Universitätsklinikum Wuppertal

Anhang 2: Case Report Forms des GNN

Stand: 01.01.2017

	Name Kind:										
	Name Mutter:										
Straße; Nr.:											
PLZ; Wohnort:											
Einschluss 1 / 3		Geb. Kind:		PE Labor:		EV ?:		Klinik:			
								HL		1	

1. Einschluss ja nein

Nabelschnurrest eingefroren? Einschluss nur bei

Outborn? → Übernahme am 1. LT!

2. Geschlecht: weiblich männlich

3. Mehrling nein ja

Nr. des Mehrlings: von Mehrlingen

Fetofetales Transfusionsynd. ? nein ja ja, mit Laser

4. Informationen zur Geburt nein ja

Blasensprung vor Wehen? ↓

falls "ja": Datum: Uhrzeit: :

Geburtsmodus:

Spontangeburt Sectio Notsectio

APGAR 5 Minuten

APGAR 10 Minuten

Nabelarterien-ph: ;

Nabelarterien BE (+/-): ;

(+/-)

5. Geburtsdaten / Gestationsalter (GA)

GG: g Körpertemp.: °C

KL: cm GA: +

KU: cm

6. Erstversorgung - Uhrz. Geb.: :

Versorgung in den ersten 60 Minuten:

Sustained Inflation Pufferung

LISA Volumensubstitut. (10 ml/kg KG)

Surfactant über Tubus Adrenalin

Intubation Herzdruckmassage

Keine d. Maßnahmen

7. CRIB-Score (erste 12h)

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

→ Wenn "N.-BE" > 0, dann eine "98" dokumentieren.

8. Schwere Fehlbildungen oder Chromosomopathien

nein ja

9. Niedrigster MAD (innerhalb der ersten 24 h)

Manschette Arterie mmHg

10. Katecholamine in d. ersten 24h? nein ja

Von Lübeck auszufüllen:	FB1V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

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

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "/") neben das Textfeld setzen !!!

11. Lungenreifebeh. v. Geburt nein ja

Betamethason

Dexamethason

Vollständiger Zyklus (2 Dosen + 12h nach 2. Dosis) nein ja

12. Tokolysebehandlung v. Geburt nein ja

Magnesium intravenös Nifedipin (Adalat®)

Fenoterol (Partusisten®) Sonstiges:

Atosiban (Tractocile®)

Tokolyse seit (Datum): . .

13. Weitere Maßnahmen? nein ja

Cerclage in SSW:

Pessar in SSW:

Progesteron seit SSW:

stationärer Aufenthalt der Mutter > 1 Woche SSW:

14. Antenat. Antibiotische Therapie nein ja

Cephalosporine

Metronidazol (Clont®)

Ampicillin und andere Penicilline

Imipenem/Meropenem

15. Ursache der zu frühen Geburt

unhemmbare Wehen patholog. CTG

V.a. Amnioninfektion Wachstumsretard./patholog. Doppler

EPH-Gestose Placentalösung

HELLP Anhydramnie / BS > 5 Tage

Fruchtblasenprolaps

16. Alter und Herkunft der Mutter Alter: Jahre

Deutschland Asien

übriges Europa Afrika

einschl. Russland Naher Osten, einschl. Türkei u. Nordafrika

17. Schulabschluss der Mutter

Hochschulreife Realschule Sonstiges/ Kein Abschluss

18. Vorausgegangene Geburten? nein ja

Wenn ja: keine römischen Zahlen

Gravida: (ohne diese Geburt)

Para: (ohne diese Geburt)

Frühgeburten vor 37 + 0 SSW?: nein ja

(ohne diese Geburt)

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben.

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

	<h2 style="margin: 0;">Behandlung 2 / 3</h2>	Name Kind: _____	
Geburtstag: _____		Klinik: HL	Nr.: 1

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

Erythropoetin zur Anämie-Prophylaxe

Vorgegebene Auswahl nicht streichen!
-> Textfeld verwenden

2. Antibiotische Therapie nein ja

Amikacin <input type="checkbox"/>	Clarithromycin <input type="checkbox"/>	Meropenem <input type="checkbox"/>
AmphotericinB <input type="checkbox"/>	Erythromycin <input type="checkbox"/>	Metronidazol <input type="checkbox"/>
Ampi/Amoxicillin <input type="checkbox"/>	Floxacillin <input type="checkbox"/>	Mezlocillin <input type="checkbox"/>
Ampi/Subactam <input type="checkbox"/>	Fluconazol <input type="checkbox"/>	Piperacillin <input type="checkbox"/>
Cefazolin <input type="checkbox"/>	Fosfomycin <input type="checkbox"/>	Tazobactam <input type="checkbox"/>
Cefotaxim <input type="checkbox"/>	Gentamicin <input type="checkbox"/>	Teicoplanin <input type="checkbox"/>
Ceftazidim <input type="checkbox"/>	Imipenem <input type="checkbox"/>	Tobramycin <input type="checkbox"/>
Cefuroxim <input type="checkbox"/>	Linezolid <input type="checkbox"/>	Vancomycin <input type="checkbox"/>

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder " / ") neben das Textfeld setzen !!!

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

→ _____

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"/>		Pulmicort <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

Wenn "ja", dann auch "Keine" angeb., da freie Felder als "keine Angabe" geführt werden.

9. Atemanalept. Medikamente nein ja

Coffein Theophyllin Doxapram

10. Sonstige Medikamente nein ja

Acetylcystein <input type="checkbox"/>	Hydrocortison <input type="checkbox"/>	Omeprazol <input type="checkbox"/>
Ambroxol <input type="checkbox"/>	Ibuprofen <input type="checkbox"/>	Phosphat <input type="checkbox"/>
Ca-Gluconat <input type="checkbox"/>	Indomethacin <input type="checkbox"/>	Prednisolon <input type="checkbox"/>
Ca-Glycerolph. <input type="checkbox"/>	Insulin <input type="checkbox"/>	Ranitidin <input type="checkbox"/>
Calcium <input type="checkbox"/>	L_Thyroxin <input type="checkbox"/>	Sildenafil <input type="checkbox"/>
Ca-Phosph. <input type="checkbox"/>	Na-Gluconat <input type="checkbox"/>	Ursodesoxych.-Säure <input type="checkbox"/>
Dexamethason <input type="checkbox"/>	Na-Glyceroph. <input type="checkbox"/>	Vitamine-nicht D <input type="checkbox"/>
Eisen <input type="checkbox"/>	Na-bicarbonat <input type="checkbox"/>	Zink <input type="checkbox"/>
Glucose <input type="checkbox"/>	NaCl <input type="checkbox"/>	Kalium/KCl <input type="checkbox"/>

11. Probiotika nein ja

Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B. Inflanor®)

Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®)

E-coli (z.B. Mutaflor®)

12. Impfungen (stationär) nein ja

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

Pneumokokken-Konjugat

RSV passiv (Palivizumab)

Rotaviren: → Rotarix

→ RotaTeq

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

bei Entlassung	während des Aufenth.
Nahrung	
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"/>

Verwenden Sie zur Angabe v. z.B. "Neocate" das Textfeld "andere Nahrung" unten.

Nahrungszusätze : ↓ ↓

Zusätze auf Station: _____

Zusätze bei Entlassung: _____

andere Nahrung (Entl. | St.) _____

→ Felder frei lassen, wenn keine Zusätze !

Von Lübeck auszufüllen:	FB2V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

Bitte nicht über die Bezeichnung FB2V6 stempeln!

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

	Verlauf 3 / 3	Name Kind: _____
_____	Geburtstag: _____	Klinik: HL Nr.: 1

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn : . .

Endg. Beendigung: . .

Wenn das Kind mit O2-Bedarf entlassen wurde, dann entspricht "Endg. Beendigung" dem Entlassungsdatum.

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ja

- 2. Atemhilfe** nein ja
- CPAP
- CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)
- HFO - CPAP Endg. Beendigung dieser Atemhilfen bitte unten bei Punkt 4 angeben.
- Highflow

3. Beatmungsmodus nein ja

- Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.)
- Hochfrequenzoszillation (HFO)

4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmung bei OP) nein ja

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

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "7") neben das Textfeld setzen !!!

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

Beatmung bei Entlassung? nein ja

5. Pneumothorax / PIE nein ja

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| | nein | ja | |
| PIE | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pneumothorax mit Drainage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lebenstag |
| - unter trachealer Beatmung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| - unter CPAP | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| - Spontanatmung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

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

Beginn innerhalb 72h ?

!!! Erreger in Blutkultur? ↓

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

Andere Sepsiserreger: _____ →

Erregerkatalog:

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. feacium/ E. feacalis Vancomycin resist.	VRE	52
Serratia	SER	40
Listeria monocytogenese	LMO	43
Candida	CAN	46
Streptokoko Gruppe B	BST	33

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**

7. Pneumonie / NEC (Kriterien NEO-KISS)

	nein	ja	vor 72 h	nach 72h
Pneumonie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEC II / III (auch ohne OP):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

8. Schädelsonogramm nein ja

	nein	ja		Grad:	I	II	III	IV
IVH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PVL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

9. Hüftsono nein ja

Hüftgelenksdyspl. >= 2 nach Graf nein ja

10. Ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: _____ → Ziffern 0 bis 5 ; 0 entspricht 0

	nein	ja		links	rechts	bds.
Bevacizumab (Bsp.: Avastin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Datum:	<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"/>

11. Apparatives Hörscreening nein ja

unauffällig → auffällig →

12. 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 (Freitext in Druckbuchstaben):

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ja

O2-Bedarf < 30% (moderat)

O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer)

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:	FB3V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Verlauf nach Verlegung (4)	Name Kind: _____				
	Geburtstag: _____	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Klinik:</td> <td style="text-align: center;">Nr.:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">HL</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </table>	Klinik:	Nr.:	HL
Klinik:	Nr.:				
HL	1				

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn : _____
Endg. Beendigung: _____

Wenn das Kind mit O2-Bedarf entlassen wurde, dann entspricht "Endg. Beendigung" dem Entlassungsdatum.

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ja

2. Atemhilfe nein ja

- CPAP
- CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)
- HFO - CPAP
- Highflow

Endg. Beendigung dieser Atemhilfen bitte unten bei Punkt 4 angeben.

3. Beatmungsmodus nein ja

- Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.)
- Hochfrequenzoszillation (HFO)

4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmng. bei OP) nein ja

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

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

Beatmung bei Entlassung? nein ja

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

Beginn innerhalb 72h ?
!!! Erreger in Blutkultur?

Erreger-Nr.: Datum Erregernachweis:

- 1. Sepsis: _____ → _____ . _____ . _____
- 2. Sepsis: _____ → _____ . _____ . _____
- 3. Sepsis: _____ → _____ . _____ . _____

Andere Sepsiserreger: _____ → _____

Erregerkatalog:

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. feacium/ E. feacalis Vancomycin resist.	VRE	52
Serratia	SER	40
Listeria monocytogenese	LMO	43
Candida	CAN	46
Strepokoko Gruppe B	BST	33

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. Schädelsonogramm nein ja

	nein	ja	Grad:	I	II	III	IV
IVH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PVL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					

10. Ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: _____ → Ziffern 0 bis 5; 0 entspricht 0

	nein	ja	Datum:	links	rechts	bds.
Bevacizumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Bsp.: Avastin)						
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"/>

11. Apparatives Hörscreening nein ja

unauffällig → auffällig →

12. 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 (Freitext in Druckbuchstaben): _____

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ja

- O2-Bedarf < 30% (moderat)
- O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer)

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

Tod in Klinik → Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen:	FB4V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

Bitte nicht über die Bezeichnung FB4V6 stempeln!
Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Anhang 3: Modifiziertes Protokoll zur Anwendung des Genra Puregene Tissue Kits der Firma Quiagen, Hilden, Deutschland

1	Etwa 100 mg Nabelschnur (klein geschnitten) mit 3ml Cell Lysis Solution und 15 µl Puregene Proteinase K in einem Röhrchen (Größe 15 ml) zusammengeben und vortexen, bis das Gewebe komplett in Lösung ist. Anschließend über Nacht bei 55°C im Thermoschüttler (Speed 600) inkubieren.
2	15 µl RNase A Solution hinzugeben und erneut vortexen. Anschließend für 1 Stunde bei 37 °C im Thermoschüttler (Speed 600) inkubieren und für etwa 3 Minuten im Gefrierfach bei -20 °C abkühlen.
3	1 ml Protein Precipitation Solution hinzugeben und sofort 20 Sekunden hochtourig vortexen und anschließend auf Eis pipettieren.
4	10 Min bei 5000 rpm zentrifugieren. Die Proteine sollten jetzt in Form eines festen Pellets am Boden des Röhrchens sein, die DNA im Überstand.
5	Überstand in ein neues Röhrchen überführen und die Proteinfällung (Schritt 3 und 4) wiederholen, anschließend den Überstand erneut in ein neues Röhrchen überführen und auf Eis lagern.
6	3 ml Isopropanol 100% in ein neues Röhrchen geben und den Überstand hinzupipettieren. Das Röhrchen vorsichtig über Kopf schwenken, bis die DNA in Form eines Fadens komplett ausgefallen ist.
7	5 Minuten bei 5000 rpm zentrifugieren. Die DNA sollte jetzt als Pellet am Boden des Röhrchens sein. Überstand vorsichtig abgießen und das Röhrchen kopfüber auf sauberes Papier abtropfen lassen, dabei auf das DNA-Pellet achten.
8	3 ml Ethanol 70% (gemischt aus 700 ml Ethanol 100% plus 300 ml Aqua dest.) hinzugeben, Probe vorsichtig durchspülen, um das DNS-Pellet zu waschen. 5 Minuten bei 5000 rpm zentrifugieren.
9	Überstand vorsichtig abgießen und das Röhrchen kopfüber auf sauberes Papier abtropfen lassen, dabei auf das DNA-Pellet achten. Ethanolwaschung (Schritt 8) wiederholen.
10	Überstand vorsichtig abgießen und das Röhrchen kopfüber auf sauberes Papier abtropfen lassen, dabei auf das DNA-Pellet achten. Röhrchen kopfüber auf sauberem Papier für etwa 2 Stunden lufttrocknen lassen.
11	150 – 1000 µl DNS Hydration Solution zum Pellet geben (bei kleinem Pellet 150µl, ansonsten 300 – 1000 µl) und vorsichtig mit Pipette durchspülen. Die DNA-Lösung nun über Nacht bei 25°C im Thermoschüttler (Speed 300) inkubieren.
12	DNA-Lösung, sofern zu dickflüssig, noch mit DNA Hydration Solution verdünnen. DNS-Konzentrationsmessung, Einstellung auf 50-70 ng/µl.

Anhang 4: Ausgewählte SNPs

In der vorliegenden Tabelle sind die betrachteten SNPs, ihre jeweiligen Effektstärken (beta-Werte) für den systolischen und diastolischen Blutdruck in der Erwachsenenpopulation von Warren et al. 2017, sowie die Ausprägung der Allele ebenso wie die Häufigkeit der jeweiligen Effektallele in der Erwachsenen- und der Frühgeborenenpopulation dargestellt (SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, EAF = Effect Allele Frequency).

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs10057188	A	G	-0.2396	-0.0855	0.4504	0.497
rs10059921	T	G	-0.4173	-0.2802	0.0804	0.08
rs10078021	T	G	-0.0474	-0.1051	0.6251	0.6485
rs1008058	A	G	0.256116	0.185098	0.116406871	0.1145
rs10164833	G	C	0.0167674	0.0529545	0.780216256	0.797
rs10224002	G	A	0.423253	0.216886	0.288837467	0.286
rs10260816	G	C	-0.349578	0.193476	0.438800202	0.4415
rs1036477	G	A	-0.614259	0.0648865	0.101532264	0.1065
rs1060105	T	C	-0.172343	-0.203124	0.2019456	0.2075
rs1063281	T	C	-0.2631	-0.1716	0.6024	0.6075
rs10760117	G	T	-0.212257	-0.0744702	0.583818373	0.6075
rs10826995	T	C	-0.1117	0.0129	0.7268	0.722
rs10922502	A	G	-0.3068	-0.1632	0.6458	0.6305
rs10943605	A	G	0.356031	0.260324	0.48779617	0.498
rs10948071	T	C	-0.214771	-0.0992519	0.609818068	0.5785
rs10995311	G	C	-0.422986	-0.239827	0.445479195	0.403
rs11030119	A	G	-0.1929	-0.1194	0.2936	0.2745
rs110419	G	A	-0.109862	-0.1184	0.530440369	0.5095
rs11084240	T	C	0.192	0.2344	0.922	0.9205
rs111245230	C	T	0.86886	0.413153	0.035128689	0.039
rs11128722	A	G	-0.20844	-0.115395	0.570480615	0.565
rs11154027	T	C	0.0513	-0.0688	0.4408	0.4355
rs11191548	C	T	-1.324	-0.592728	0.075950086	0.098
rs112184198	A	G	-0.5318	-0.2455	0.1058	0.114
rs11222084	T	A	0.389748	-0.226511	0.370533496	0.355
rs11229457	T	C	-0.468781	-0.181679	0.212120782	0.214
rs112557609	A	G	0.2927	0.0825	0.3381	0.35
rs1126464	C	G	0.0679082	0.151907	0.240871793	0.231
rs11537751	T	C	0.344505	0.137743	0.056799012	0.0455
rs11556924	T	C	-0.183467	-0.21449	0.389148365	0.3855
rs11639856	A	T	-0.391694	-0.162561	0.195525333	0.1865

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs11643209	T	G	-0.2216	-0.0791	0.459	0.4115
rs11689667	T	C	0.1056	-0.0277	0.5548	0.5595
rs11690961	A	C	0.0621	-0.1981	0.887	0.8975
rs117006983	A	G	0.6954	-0.1711	0.0334	0.0115
rs11719057	C	G	-0.1969	-0.1162	0.3562	0.365
rs1173771	G	A	0.737785	0.323915	0.60133658	0.591
rs12374077	C	G	0.1327	0.1272	0.3464	0.367
rs12405515	T	G	-0.0314	-0.118	0.5731	0.575
rs12408022	T	C	0.2274	0.1721	0.2629	0.2675
rs1250259	A	T	-0.2457	-0.0342	0.7387	0.7315
rs12521868	T	G	0.0377962	-0.0902427	0.42833719	0.3955
rs12627651	A	G	0.246549	0.144417	0.28234267	0.272
rs12628032	T	C	0.2675	0.057	0.3236	0.311
rs12731740	T	C	-0.1218	0.1016	0.1181	0.1165
rs1275988	T	C	-0.550967	-0.270543	0.615451229	0.618
rs12906962	T	C	-0.2631	-0.1551	0.672	0.659
rs12921187	T	G	-0.2341	-0.1467	0.4208	0.4275
rs12940887	T	C	0.241631	0.18101	0.362980367	0.355
rs12941318	T	C	-0.2263	-0.096	0.4952	0.4795
rs12946454	T	A	0.430148	0.192238	0.268093156	0.2655
rs12958173	C	A	-0.32563	-0.177854	0.705331057	0.7
rs13082711	C	T	0.270467	0.171669	0.243618773	0.224
rs13107325	T	C	-0.751388	-0.668255	0.075016681	0.0655
rs13112725	C	G	0.4501	0.2578	0.7676	0.766
rs13139571	A	C	-0.410025	-0.313775	0.233695575	0.24
rs13205180	T	C	0.0361	0.1232	0.4841	0.4935
rs13209747	T	C	0.591832	0.328076	0.437769552	0.4545
rs1322639	A	G	0.1574	-0.1036	0.7694	0.785
rs13238550	A	G	0.2117	0.1136	0.3971	0.385
rs1327235	G	A	0.359196	0.25765	0.477310799	0.461
rs13333226	G	A	-0.365994	-0.345143	0.182890646	0.178
rs13359291	A	G	0.455211	0.293887	0.149951733	0.154
rs13420463	A	G	0.2441	0.0847	0.7752	0.779
rs1344653	G	A	0.339278	-0.046404	0.499992547	0.5175
rs1378942	A	C	-0.535678	-0.432687	0.67765222	0.5065
rs138643143	A	G	0.4304	0.0412	0.0485	0.058
rs143112823	A	G	-0.5601	-0.2948	0.073	0.086
rs1438896	T	C	0.2707	0.1865	0.3039	0.3145
rs1458038	T	C	0.994191	0.560607	0.291183402	0.3105
rs1530440	T	C	-0.693345	-0.463388	0.186507148	0.185
rs1563788	T	C	0.308038	0.105707	0.280658636	0.31
rs1566497	A	C	0.0993	-0.06	0.4109	0.417

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs167479	T	G	-0.675064	-0.389489	0.47215755	0.491
rs16823124	A	G	0.172011	0.245305	0.309249585	0.3005
rs16833934	G	A	0.0843713	-0.00164343	0.269198691	0.2165
rs16849225	T	C	-0.392625	-0.0743433	0.2406553	0.2165
rs16851397	G	A	0.445703	0.330477	0.047022696	0.0415
rs17010957	C	T	0.320708	0.0607271	0.149534104	0.1375
rs17030613	C	A	0.516119	0.411936	0.203006772	0.2015
rs17059668	C	G	-0.2019	0.077	0.9222	0.933
rs17080102	C	G	-0.790247	-0.508927	0.06994419	0.0565
rs17249754	A	G	-0.842269	-0.394326	0.170933831	0.157
rs17477177	C	T	0.910665	-0.0832514	0.198861459	0.204
rs17608766	C	T	0.821521	0.195549	0.146629804	0.129
rs17638167	T	C	-0.298807	-0.186469	0.041453131	0.044
rs1799945	G	C	0.524919	0.413209	0.149951733	0.1485
rs1813353	C	T	-0.646935	-0.354429	0.334436858	0.3625
rs1886773	A	G	-0.3543	0.1299	0.0439	0.039
rs1925153	T	C	-0.147755	0.0899907	0.44988611	0.4365
rs1953126	C	T	-0.136611	0.0414429	0.648138158	0.654
rs1975487	G	A	0.148816	0.0895412	0.523250664	0.5425
rs2004776	T	C	0.382914	0.233104	0.240477276	0.24
rs2014408	T	C	0.475639	0.295008	0.211963203	0.2
rs2071518	T	C	0.372302	-0.199995	0.263365795	0.2555
rs2107595	A	G	0.479332	-0.0804341	0.153233451	0.158
rs217727	A	G	0.439479	0.17692	0.181997113	0.2075
rs2240736	T	C	0.34834	0.145481	0.735365767	0.634
rs2270860	T	C	0.290385	0.100829	0.292933093	0.323
rs2282978	C	T	-0.448983	0.00484285	0.324966994	0.3425
rs2289081	C	G	-0.1263	0.076	0.3657	0.3705
rs2289125	A	C	-0.1581	0.1344	0.2308	0.2185
rs2291435	T	C	-0.295204	-0.106903	0.539460329	0.545
rs2302061	C	G	0.23424	-0.0500163	0.123869621	0.116
rs2304130	G	A	0.154366	0.150935	0.084240712	0.076
rs2306374	T	C	-0.2313	-0.1545	0.844	0.834
rs2467099	T	C	-0.2162	-0.0711	0.2158	0.219
rs2493292	T	C	0.303541	0.185354	0.13989367	0.128
rs2521501	T	A	0.73719	0.372526	0.322813293	0.5035
rs2760061	A	T	0.2892	0.2245	0.4727	0.509
rs2782980	C	T	0.361888	0.305199	0.720022785	0.7075
rs2854275	A	C	-0.149172	-0.412237	0.146004233	0.115
rs2898290	C	T	-0.358636	-0.16728	0.527666436	0.5265
rs2932538	G	A	0.380584	0.304108	0.744222115	0.7255
rs2969070	A	G	-0.272432	-0.154526	0.628478798	0.643

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs2972146	T	G	0.165733	0.076686	0.646768217	0.627
rs2978098	A	C	0.1623	0.1215	0.5626	0.5445
rs2978456	T	C	-0.1884	-0.0648	0.5555	0.559
rs3184504	C	T	-0.597525	-0.532	0.516598998	0.5015
rs319690	C	T	-0.356888	-0.263563	0.304141764	0.4175
rs33063	G	A	-0.247251	0.0445454	0.847540886	0.866
rs34591516	T	C	0.529147	0.365843	0.046120157	0.0515
rs347591	T	G	0.373337	0.148323	0.661068483	0.66
rs34923683	A	C	0.3459	-0.1014	0.0219	0.021
rs35199222	A	G	0.2979	0.1683	0.4391	0.446
rs35479618	A	G	1.451	0.815828	0.017074573	0.009
rs3741378	T	C	-0.426811	-0.23014	0.13707216	0.1285
rs3771371	T	C	-0.1771	-0.0517	0.5045	0.5865
rs3774372	C	T	-0.434928	0.315361	0.159051547	0.17
rs381815	T	C	0.249563	0.104942	0.278346418	0.2815
rs3820068	A	G	0.3666	0.1801	0.7978	0.815
rs3889199	A	G	0.2329	-0.0664	0.7113	0.732
rs3918226	T	C	0.869127	0.674368	0.081427122	0.0795
rs419076	C	T	-0.444502	-0.315875	0.526653511	0.525
rs4245739	A	C	0.0749155	0.137021	0.723630414	0.741
rs4247374	T	C	-0.769531	-0.401125	0.142424156	0.1465
rs4308	A	G	0.256	0.1862	0.3793	0.375
rs4360494	C	G	0.1471	-0.0743	0.549	0.5505
rs4364717	A	G	-0.1246	-0.1362	0.5387	0.543
rs4373814	C	G	0.506873	0.232869	0.417569313	0.4385
rs4387287	C	A	-0.330638	-0.169602	0.84363155	0.819
rs4454254	A	G	-0.2267	-0.0244	0.6351	0.627
rs4494250	A	G	0.365084	0.216617	0.362535668	0.337
rs449789	C	G	0.2589	-0.0194	0.1349	0.135
rs4511593	T	C	-0.2578	-0.1401	0.6504	0.6485
rs452036	A	G	-0.212201	0.138969	0.358555387	0.3565
rs4530754	A	G	-0.0734193	0.110055	0.545570052	0.558
rs4601790	G	A	-0.202853	-0.155338	0.271669908	0.2515
rs4660293	G	A	0.0161236	0.0588398	0.235487855	0.255
rs470113	G	A	0.33801	0.0687675	0.177187291	0.1885
rs4728142	A	G	-0.119776	-0.0504695	0.448524297	0.427
rs4746172	T	C	-0.224334	-0.0837615	0.736929685	0.753
rs4823006	G	A	-0.197275	-0.090671	0.450522423	0.4185
rs4952611	T	C	-0.1895	-0.1143	0.5862	0.6005
rs5219	C	T	-0.409501	-0.13055	0.640862566	0.6405
rs5417	A	C	0.3207	0.2068	0.5839	0.5985
rs55701159	T	G	0.3261	0.1928	0.8898	0.8875

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs55780018	T	C	-0.3601	-0.1686	0.5568	0.564
rs564699	T	C	-0.149	0.0296	0.5347	0.522
rs6015450	G	A	0.756935	0.612697	0.119969827	0.139
rs6081613	A	G	0.1769	-0.0664	0.2724	0.292
rs6095241	A	G	-0.25078	-0.200195	0.441583737	0.416
rs6108168	A	C	-0.1761	-0.1274	0.258	0.225
rs61760904	T	C	1.659	0.796369	0.007580108	0.0065
rs62012628	T	C	-0.0704	-0.1474	0.2986	0.2915
rs62080325	A	G	-0.1705	-0.026	0.672	0.678
rs62104477	T	G	0.028	0.1484	0.33	0.3285
rs62270945	T	C	0.1149	-0.2928	0.0318	0.0245
rs62524579	A	G	-0.1304	-0.1398	0.5267	0.5415
rs6271	T	C	-0.6199	-0.504536	0.074853423	0.0475
rs633185	C	G	0.743115	0.427773	0.714520308	0.475
rs6487543	A	G	0.2792	0.1315	0.7716	0.762
rs6588634	T	C	0.281	0.0142	0.8957	0.9035
rs6595838	A	G	0.2358	0.131	0.2884	0.275
rs661348	C	T	0.5409	0.248208	0.417384052	0.4315
rs6686889	T	C	0.08	0.143	0.2617	0.2585
rs66887589	T	C	-0.1889	-0.1399	0.5154	0.5185
rs6712094	G	A	-0.65221	-0.288628	0.271541077	0.2675
rs6722745	C	T	0.0219925	0.0338875	0.267035533	0.268
rs67330701	T	C	-0.4589	-0.3138	0.0983	0.1065
rs6797587	G	A	0.389687	0.260072	0.666281001	0.679
rs6825911	T	C	-0.442523	-0.267342	0.794567552	0.794
rs6891344	G	A	-0.291373	-0.17967	0.178432665	0.1815
rs6911827	T	C	0.1904	0.1393	0.4627	0.46
rs6969780	C	G	0.269091	0.230449	0.088772874	0.0905
rs709209	G	A	-0.151065	0.0733656	0.341924447	0.552
rs7103648	G	A	0.429197	0.284818	0.387484562	0.4005
rs7126805	A	G	0.2048	0.0204	0.7371	0.6895
rs7129220	A	G	0.627377	0.305146	0.115472523	0.108
rs7178615	A	G	-0.171	-0.1522	0.3957	0.386
rs7236548	A	C	0.2517	-0.0473	0.1819	0.182
rs7248104	A	G	-0.321165	-0.0772576	0.417249897	0.4065
rs72765298	T	C	-0.4263	-0.0411	0.8851	0.876
rs72812846	A	T	-0.2958	-0.186	0.2717	0.2865
rs7302981	G	A	-0.306399	-0.228381	0.628884456	0.611
rs73046008	A	C	-0.0968	0.0763	0.7379	0.7265

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs740406	G	A	0.421657	-0.0407624	0.056547216	0.077
rs7406910	C	T	0.318041	0.100579	0.912245709	0.9175
rs740698	T	C	-0.1401	0.0296	0.5775	0.5875
rs743757	C	G	0.2611	0.1841	0.1459	0.1395
rs74439044	T	C	-0.4745	-0.3807	0.9039	0.9045
rs745821	T	G	0.1961	0.1496	0.7439	0.7245
rs7500448	A	G	0.2088	-0.0853	0.7452	0.7365
rs7515635	C	T	-0.263748	-0.129411	0.542327267	0.521
rs751984	C	T	-0.514495	-0.455674	0.113849498	0.13
rs7562	T	C	0.1818	0.0921	0.5267	0.556
rs757081	G	C	0.447886	0.145543	0.335298335	0.3255
rs7592578	T	G	-0.3505	-0.2117	0.2127	0.174
rs76206723	A	G	-0.2358	0.033	0.1093	0.111
rs76326501	A	C	0.6863	0.4126	0.9119	0.9225
rs78378222	T	G	-0.2218	-0.7595	0.9825	0.986
rs78648104	T	C	-0.3291	-0.2041	0.9119	0.922
rs79089478	T	C	0.5491	0.1571	0.9735	0.9735
rs79146658	T	C	0.1073	-0.2454	0.9174	0.902
rs8016306	A	G	0.2502	0.1434	0.7939	0.7795
rs805303	A	G	-0.233844	-0.169344	0.372244148	0.3675
rs8059962	T	C	-0.0898	-0.1025	0.4217	0.407
rs8068318	T	C	0.34965	0.146069	0.734149856	0.566
rs8258	T	C	0.0814	-0.0943	0.366	0.365
rs867186	G	A	0.00155469	-0.1409	0.087917548	0.1145
rs871606	C	T	-0.289662	0.302018	0.104090657	0.104
rs880315	C	T	0.500876	0.241354	0.340373504	0.3645
rs891511	A	G	-0.427107	-0.259213	0.323458639	0.2975
rs894344	A	G	-0.1628	-0.0623	0.5904	0.5965
rs900145	T	C	0.184834	0.183106	0.703691742	0.7115
rs918466	A	G	-0.0492034	-0.155504	0.40777956	0.4085
rs9306160	C	T	0.26583	0.167133	0.578906461	0.607
rs9323988	T	C	-0.2166	-0.0546	0.6181	0.602
rs932764	G	A	0.419647	0.191508	0.4212426	0.4445
rs9337951	A	G	0.1478	-0.1339	0.329	0.2995
rs9349379	G	A	-0.300474	0.0554075	0.405506026	0.3975
rs9372498	A	T	0.4119	0.2314	0.0843	0.0905
rs953492	A	G	0.1555	0.1531	0.4807	0.502
rs9662255	A	C	-0.156	0.0096	0.4337	0.417
rs9687065	G	A	-0.458015	-0.302259	0.185490339	0.207

rsID	Effect- allel	Non- Effect- allel	SBP-beta Erwachsene	DBP-beta Erwachsene	EAF Erwachsene	EAF Frühgeb.
rs9827472	T	C	-0.1772	-0.1483	0.3593	0.3375
rs9888615	T	C	-0.236	-0.0898	0.2977	0.3115

8. Danksagung

Bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich zu jeder Zeit unterstützt haben, möchte ich mich herzlich bedanken. An erster Stelle möchte ich Herr Prof. Dr. med. Egbert Herting nennen und ihm für die Möglichkeit danken, an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein promovieren zu dürfen, ebenso wie für das Bereitstellen von Ressourcen und Materialien.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel für das äußerst interessante Thema dieser Arbeit mit Bezug zu meinem klinischen Arbeitsalltag. Er ermöglichte mir so den Zugang in die bis dahin für mich unverständliche Welt der Forschung. Ich danke ihm für seine vorbildhafte Leidenschaft und Begeisterungsfähigkeit für das wissenschaftliche Arbeiten sowie den festen Glauben an das Gelingen meiner Dissertation.

Auch möchte ich mich beim großen Team des Deutschen Frühgeborenennetzwerks bedanken, das mir die Freude an der Mitarbeit in einer solchen Studie lehrte; im Speziellen Dipl.-Stat. Tanja K. Rausch für die Hilfe zum Verständnis der Grundlagen der genetischen Epidemiologie, Stefanie Prien für ihre Hilfe zum Verständnis der Arbeiten im Labor, ebenso Petra Sperner, Liane Triebwasser, Birgit Schröder und Tim Rönckendorf für alle weiteren Erklärungen und Hilfestellungen.

Des Weiteren danke ich dem von Prof. Dr. rer. nat. Peter Nürnberg, Ph. D., geleiteten Cologne Center for Genomics der Universität zu Köln und dem von Prof. Dr. rer. nat. Andre Franke, Prof. Dr. med. Philip Rosenstiel und Prof. Dr. med. Stefan Schreiber geleiteten Institut für klinische Molekularbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die Durchführung der Genotypisierungen.

Meine Familie, das sogenannte Team *Promotion2020*, möchte ich in ihrer besonderen, vor allem mentalen und emotionalen Unterstützung hervorheben und bedanke mich für das unnachgiebige Lektorat zwischen Wind und Wellen.

Abschließend gebührt mein größter Dank den am Deutschen Frühgeborenennetzwerk teilnehmenden frühgeborenen Kindern, Eltern und Kliniken, ohne deren Bereitschaft, die Wissenschaft voranzubringen, die Durchführung solch einer Studie nicht möglich wäre.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Mirja Müller

Alter 32 Jahre



Schulische und universitäre Ausbildung

2001 – 2008 Besuch des Gymnasiums Ernestinum in Celle

2008 – 2015 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang

2012 – 2013 Studentische Hilfskraft im Studienzentrum der Dermatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck

2013 – 2016 Studentische Hilfskraft im chirurgischen Dienst der Klinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck

2014 – 2015 Praktisches Jahr (Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie und Orthopädie, Innere Medizin)

2016 – 2020 Weiterbildung in der Kinder- und Jugendmedizin als Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck

2017 – 2018 Studienärztin des Deutschen Frühgeborenenetzwerks

seit 2017 Arbeit an der Dissertation

seit 2020 Weiterbildung in der Kinder- und Jugendmedizin als Assistenzärztin an der Kinderklinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Würzburg

Publikationen

Göpel, W., Müller, M., Rabe, H., Borgmann, J., Rausch, T. K., Faust, K., Kribs, A., Dötsch, J., Ellinghaus, D., Härtel, C., Roll, C., Szabo, M., Nürnberg, P., Franke, A., König, I. R., Turner, M. A., Herting, E. Genetic background of high blood pressure is associated with reduced mortality in premature neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020; 105(2), 184–189 (aus der vorliegenden Arbeit entstanden)