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

Die Assoziation eines polygenen Scores mit dem Intelligenzquotienten Frühgeborener im Vergleich zu den Auswirkungen nicht-genetischer Faktoren

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

vorgelegt von
Miriam Valerie Burmester
aus Hamburg

Lübeck 2025

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

Kobetreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.11.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis iii

Abbildungsverzeichnis v

Tabellenverzeichnis vi

1 Einleitung 1

2 Theoretischer Hintergrund 2

2.1 Frühgeburtlichkeit 2
2.2 Intelligenz und Intelligenzentwicklung 3
2.3 Genomweite Assoziationsstudien und polygene Scores 6
2.4 Fragestellungen 9

3 Methoden 11

3.1 Studiendesign der GNN-Studie 11
3.2 Studienpopulation 12
3.3 Intelligenztestung 12
3.4 Endpunkt 13
3.5 Einflussfaktoren 13
3.6 Genetische Analyse 14
3.6.1 DNA-Isolierung 14
3.6.2 Chipgenotypisierung 15
3.6.3 Genotype Calling 15
3.6.4 Imputation 16
3.6.5 Bestimmung des unangepassten polygenen Scores 16
3.7 Statistische Analysen 16

4 Ergebnisse 18

4.1 Studienpopulation 18

4.2 Klinische Daten der Studienkohorte und ihre Ausprägung in den Dezilen des polygenen Scores . . . 20
4.3 Der genetische Einfluss auf den IQ . . . 20
4.4 Der nicht-genetische Einfluss auf den IQ . . . 21
4.5 Zusammenhang zwischen polygenem Score und nicht-genetischen Einflussfaktoren . . . 26
4.5.1 Zusammenhang zwischen polygenem Score und Geschlecht . . . 27
4.5.2 Zusammenhang zwischen polygenem Score und intraventrikulärer Hämorrhagie . . . 28

5 Diskussion **29**
5.1 Assoziation des polygenen Scores mit dem IQ bei VLBW-Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren . . . 29
5.2 Nicht-genetische Einflussfaktoren . . . 35
5.2.1 Herkunft der Mutter . . . 35
5.2.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie . . . 36
5.2.3 Small for Gestational Age . . . 38
5.2.4 Schulbildung der Mutter . . . 39
5.2.5 Geschlecht . . . 40
5.2.6 Gestationsalter bei Geburt . . . 42
5.2.7 Mehrlinge . . . 44
5.3 Stärken und Limitationen . . . 45
5.4 Ethik genetischer Intelligenzforschung . . . 46
5.5 Fazit und Ausblick . . . 48

6 Zusammenfassung **49**

Literatur **51**

Anhang **71**

Danksagung **76**

Abbildungsverzeichnis

4.1 Studienpopulation 19
4.2 Einfache lineare Regression des FSIQ in Abhängigkeit von den PGS-Dezilen 21
4.3 FSIQ in Abhängigkeit von den nicht-genetischen Einflussfaktoren . . 22
4.4 Effekt auf den FSIQ durch die verschiedenen Einflussfaktoren 23
4.5 FSIQ in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt 25
4.6 FSIQ nach Geschlecht in Abhängigkeit von den PGS-Dezilen 27
4.7 FSIQ von Kindern mit und ohne IVH in Abhängigkeit von den PGS-Dezilen 28

Tabellenverzeichnis

4.1 Ausprägung der klinischen Daten in den Dezilen des polygenen Scores 20
4.2 FSIQ für das erste und zehnte PGS-Dezil nach nicht-genetischem Einflussfaktor 26

1 FSIQ nach PGS-Dezilen 71
2 Verteilung des FSIQ auf die PGS-Dezile nach nicht-genetischen Parametern 72
3 FSIQ nach nicht-genetischen Parametern 73
4 FSIQ nach Gestationsalter 73
5 FSIQ der Mädchen nach PGS-Dezilen 74
6 FSIQ der Jungen nach PGS-Dezilen 74
7 FSIQ der Kinder ohne IVH nach PGS-Dezilen 74
8 FSIQ der Kinder mit IVH nach PGS-Dezilen 75

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for Gestational Age (dt.: dem Gestationsalter entsprechend)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (dt.: Desoxyribonukleinsäure)
FSIQ	Full Scale Intelligence Quotient (dt.: Gesamt-IQ-Score)
GA	Gestationsalter
GNN	German Neonatal Network
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
IQ	Intelligenzquotient
PGS	Polygener Score
PRS	Polygener Risikoscore
SGA	Small for Gestational Age (dt.: klein für das Gestationsalter)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (dt.: Einzelnukleotidpolymorphismus)
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very Low Birth Weight (dt.: sehr niedriges Geburtsgewicht)
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

1 Einleitung

In Folge großer Fortschritte in der genetischen Forschung ist es mit genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) möglich, immer mehr Gene und single nucleotide polymorphisms (SNP) zu ermitteln, die mit einer Merkmalsausprägung einhergehen. Nachfolgend können polygene Scores (PGS) entwickelt werden. Mit diesen kann das individuelle Risiko abgeschätzt werden, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken oder eine bestimmte Merkmalsausprägung zu entwickeln.
2018 wurde an einer großen Kohorte (n=269.876) eine GWAS zur Intelligenz durchgeführt und ein PGS entwickelt, der in dieser Kohorte ca. 5 % der Varianz der Intelligenz prädiziert. Auch im Kindesalter zeigte der PGS in dieser Studie eine Assoziation mit der Intelligenz (Savage et al., 2018).
Frühgeborene Kinder wurden bisher nicht auf die Assoziation des PGS mit der Intelligenz untersucht. Sie stellen eine besonders vulnerable Gruppe in unserer Gesellschaft dar, die trotz großer Fortschritte in der perinatalen Versorgung im Vergleich zu reifgeborenen Altersgenossen nach wie vor Defizite aufweist. Es sind viele nicht-genetische Risikofaktoren für die Intelligenzentwicklung bekannt wie zum Beispiel intrazerebrale Blutung, Bildung und Herkunft der Mutter, small for gestational age (SGA) und das männliche Geschlecht.
Diese Arbeit untersucht, ob der PGS wie bei Erwachsenen und reifgeborenen Kindern auch bei very low birth weight (VLBW) Frühgeborenen mit dem Intelligenzquotienten (IQ) im Alter von 5 Jahren assoziiert ist und welchen Stellenwert diese Assoziation im Vergleich zu den nicht-genetischen Einflussfaktoren hat.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Frühgeburtlichkeit

Als frühgeboren gelten alle Kinder, die vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (SSW) entbunden werden. Eine Einteilung der Frühgeborenen erfolgt anhand des Gestationsalters und des Geburtsgewichts. Als Very Preterm (VPT) werden Kinder bezeichnet, die vor der 32. SSW geboren werden, als Extremly Preterm (EPT) vor der 28. SSW geborene Kinder (World Health Organization (WHO), 2022). Low Birth Weight (LBW) bezeichnet Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g, Very Low Birth Weight (VLBW) sind Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und Extremely Low Birth Weight (ELBW) solche unter 1000g Geburtsgewicht (World Health Organization (WHO), 2019).
Die Frühgeburtlichkeit ist verbunden mit perinataler Morbidität und Mortalität. Je früher die Kinder geboren werden, umso größer ist ihre Gefährdung. Infolge der Frühgeburtlichkeit kann es aufgrund von beispielsweise zerebralen Blutungen, Hypoxämien und Infektionen zu Entwicklungsstörungen kommen (Berger et al., 2022). Es zeigt sich bei VLBW - auch ohne geistige Behinderung - im Schulalter ein deutlich niedrigerer IQ als bei Reifgeborenen (Bhutta et al., 2002).
Die Frühgeburtlichkeitsrate ist in Deutschland stabil und liegt seit 2008 bei ca. 8,0% (Berger et al., 2022). Durch die ständige Weiterentwicklung der intensivmedizinischen Versorgung Frühgeborener überleben immer mehr Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht und Gestationsalter (Humberg et al., 2019). Dabei bleibt die Morbidität unter den zunehmend kleineren Frühgeborenen stabil (Grisaru-Granovsky et al., 2014; Horbar et al., 2023).
Mehrlingsschwangerschaften haben im Verhältnis zu Einlingsschwangerschaften ein deutlich erhöhtes Risiko, in einer Frühgeburt zu enden. Hiermit einher geht eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität von Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen (Berger et al., 2022). Vergleicht man Mehrlinge und Einlinge des gleichen Gestationsalters, ist die Mortalität unter Very Preterm und Extremly Preterm Mehrlingen höher als die von Einlingen. Von der 32. bis zur 37. SSW kehrt sich dieser Effekt jedoch zu einem Überlebensvorteil von Mehrlingen um (Petit et al., 2011). Die Mor-

bidität zwischen Ein- und Mehrlingen des gleichen Gestationsalters ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Während häufig angegeben wird, dass es keinen nennenswerten Unterschied gibt (Fumagalli et al., 2015; Yeo et al., 2015), stellen andere Studien zwar einen Unterschied fest, der sich jedoch in Monochorionizität begründen lässt. Zwischen dichorionten Mehrlingen und Einlingen gleichen Gestationsalters wird auch hier kein Unterschied festgestellt (Melamed et al., 2023).
Die Versorgung Frühgeborener und die Therapie der Morbiditäten sind aufwändig und eine Belastung für das Gesundheitssystem. Eine optimale Versorgung ist daher notwendig und erfordert die weitere Erforschung der Entwicklung Frühgeborener und möglicher Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung unnötiger Morbidität und Kosten.

2.2 Intelligenz und Intelligenzentwicklung

Als Intelligenz wird die kognitive Leistungsfähigkeit eines Menschen bezeichnet. Sie setzt sich aus verschiedenen Bereichen des Lernens, Umsetzens und Denkens zusammen. Es werden ständig neue Theorien entwickelt, um Intelligenz genauer erfassen und beschreiben zu können, oder bereits bestehende Theorien weiterentwickelt (Schoenberg et al., 2018). Spearman stellte 1904 die Theorie auf, dass es einen generellen Intelligenzfaktor g gibt. g wirkt sich laut Spearman auf die kognitive Leistung eines Menschen in allen Bereichen aus und führt somit zu einer Korrelation verschiedener kognitiver Fähigkeiten (Plomin & Kovas, 2005; Spearman, 1904). Häufig werden heutzutage verschiedene Modelle von Intelligenz miteinander verknüpft und von einer multifaktoriellen Eigenschaft mit g als generellem Faktor ausgegangen (Schoenberg et al., 2018).

Wird die Intelligenz in Studien gemessen, können verschiedene Testverfahren mit variierenden Methoden eingesetzt werden. Zumeist bestehen Intelligenztests aus verschiedenen Untertests, die kognitive Fähigkeiten getrennt voneinander untersuchen - zum Beispiel verbale Intelligenz, räumliches Denken, Allgemeinwissen. Aus den erreichten Scores in den Untertests wird ein Gesamtscore ermittelt, zum Beispiel der Intelligenzquotient (IQ). Um eine Vergleichbarkeit zwischen Studien herzustellen, kann aus der Varianz der ermittelten Scores der Intelligenzfaktor g abgeschätzt werden (Carroll, 2003; Spearman, 1904). Das geschätzte g zeigt eine starke Korrelation zwischen verschiedenen Testverfahren (Johnson et al., 2008).
g ist bereits im frühen Kindesalter nachweisbar und als Maß der Intelligenz nutzbar (Spinath et al., 2003). Es gibt spezielle Tests, die zur Intelligenztestung bei Kin-

dern verschiedener Altersgruppen eingesetzt werden (zum Beispiel Bayley Scales of Infant Development (BSID), Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)). Der für diese Arbeit genutzte Test ist die WPPSI-III, welche in allen Untertests eine hohe Korrelation mit g zeigt (Warschausky & Raiford, 2018) und somit eine gut Vergleichbarkeit mit Studien ermöglicht, die ein anderes Testverfahren nutzen.

Auf die Intelligenzentwicklung wirken sich sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse aus, wobei auch der Einfluss der Umweltfaktoren zum Teil genetisch mediiert wird. Die genetischen Faktoren sorgen dabei für eine Stabilität der Intelligenz, während Umweltfaktoren eher für Veränderungen in der Intelligenzentwicklung verantwortlich sind (Franić et al., 2014; Plomin et al., 2016). In mehreren Studien zeigte sich, dass der genetische Effekt auf die Intelligenz von der Kindheit bis ins Jugend- und Erwachsenenalter zunimmt, während der Einfluss von Umweltfaktoren stetig abnimmt (Allegrini et al., 2019; Haworth et al., 2010; Spinath et al., 2003). Die Untersuchung der genetischen Einflüsse auf die Intelligenz wird in Abschnitt 2.3 genauer behandelt.
Umweltfaktoren, die für die Intelligenzentwicklung eine Rolle spielen, sind eng mit dem sozioökonomischen Status der Familie verbunden. Ein hoher sozioökonomischer Status geht mit besseren Wohnbedingungen, einem besseren Zugang zu Bildung und Förderungen, einem besseren Beruf und höheren Einkommen sowie mit einem gesünderen Verhalten während und nach der Schwangerschaft einher. Hinzu kommt häufig ein für die Entwicklung förderlicherer Erziehungsstil und die genetische Veranlagung für einen höheren IQ, die vererbt wird (Wolke, 2019). Insbesondere die Schulbildung der Eltern gilt als verlässliches Maß für den sozioökonomischen Status (Linsell et al., 2015) und zeigt einen deutlichen Einfluss auf den IQ (Joseph et al., 2022; Linsell et al., 2015; Serenius et al., 2016; Wolke et al., 2015). Auch die Herkunft der Mutter bzw. der Eltern haben in mehreren Studien einen deutlichen Einfluss auf den IQ gezeigt (Braid et al., 2012; Linsell et al., 2015; Serenius et al., 2016). Hierbei ist nicht relevant, in welchem Land die jeweilige Studie durchgeführt wird. Grundsätzlich schneiden Kinder anderer Ethnien als der in dem Studienland vorherrschenden oder mit Migrationshintergrund schlechter ab. Dieses erklärt sich zum Teil durch systemische Diskriminierung und dem daraus erwachsenden niedrigeren sozioökonomischen Status (Braid et al., 2012; Diehl & Fick, 2016; LeWinn et al., 2020).
Des Weiteren gibt es klinische Faktoren, die sich auf die Intelligenz eines Kindes auswirken. So zeigen viele Studien, dass Kinder mit intrauterinen Wachstumsstörungen

(small for gestational age, SGA) ein schlechteres neurokognitives Outcome haben als Kinder, die mit einer ihrem Gestationsalter entsprechenden Größe geboren werden (appropriate for gestational age, AGA) (Eves et al., 2020; Sacchi et al., 2020; Wolke et al., 2015). Dieser Einfluss zeigt sich sowohl bei früh- als auch bei reifgeborenen Kindern (Sacchi et al., 2020) und bleibt bis ins Erwachsenenalter bestehen (Eves et al., 2020).

Frühgeborene - als besonders vulnerable Gruppe - sind von den Umwelteinflüssen auf die Intelligenzentwicklung besonders betroffen (Wolke, 2018). Zum Zeitpunkt der Geburt befindet sich das Gehirn Frühgeborener in einer kritischen Entwicklungsphase, die normalerweise in utero unter optimalen Bedingungen stattfindet (Andescavage et al., 2017). In den ersten Wochen ihres Lebens sind Frühgeborene sehr vielen Stressoren ausgesetzt (respiratorischer Stress, Medikationen, Temperaturschwankungen, Operationen, etc.), welche die Hirnentwicklung beeinträchtigen (Bouyssi-Kobar et al., 2016). Das erklärt das schlechtere neurokognitive Outcome Frühgeborener mit bronchopulmonaler Dysplasie, nekrotisierender Enterokolitis und neonatalen Infektionen (Adams-Chapman & Stoll, 2006; Joseph et al., 2022; Twilhaar et al., 2018).
Ein sehr bedeutender Faktor für ein schlechtes neurokognitives Outcome sind höhergradige intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) (Graz et al., 2015; Hollebrandse et al., 2021; Rees et al., 2022). Bei niedriggradigen IVH wird der Effekt auf die Intelligenz kontrovers diskutiert (Linsell et al., 2015). Die schädigende Auswirkung einer IVH wird unter anderem genetisch beeinflusst. So zeigt sich der Genotyp APOE-ε3 protektiv gegenüber der Entwicklung einer Zerebralparese. Hingegen kommt es bei Trägern des Genotyps APOE-ε4 häufiger zu einer Zerebralparese (Humberg et al., 2022).
Auch das männliche Geschlecht wirkt sich negativ auf die Intelligenz Frühgeborener aus (Hintz et al., 2006; Linsell et al., 2015; Peacock et al., 2012; Serenius et al., 2016). Dabei wird diskutiert, ob dieser Effekt durch die erhöhte Vulnerabilität von frühgeborenen Jungen und der damit höheren Komplikationsrate mediiert wird (Pérez-Pereira et al., 2020; Romeo et al., 2022).
Reifgeborene schneiden kognitiv besser ab als ihre frühgeborenen Altersgenossen (Brydges et al., 2018; Joseph et al., 2022; Linsell et al., 2015; Serenius et al., 2016). Ein höheres Gestationsalter bei Geburt wirkt sich positiv auf die Intelligenz aus (Bhutta et al., 2002; Eves et al., 2021; Kerr-Wilson et al., 2012), da die Hirnentwicklung länger ungestört ablaufen kann und Komplikationen mit negativen Effekten auf das neurokognitive Outcome seltener werden (Siffel et al., 2021; Zhao et al., 2022).

Es zeigt sich, dass Umwelteinflüsse synergistisch miteinander interagieren und sich negative Effekte summieren (Appleton et al., 2016). Entsprechend relevant sind das Verhindern von Komplikationen und die kognitive Förderung von Risikogruppen, da die Intelligenz in engem Zusammenhang mit dem schulischen und beruflichen Erfolg steht und somit eine starke Auswirkung auf den Lebensverlauf eines Menschen hat (Hegelund et al., 2018). Insbesondere bei Frühgeborenen ist es enorm wichtig, optimale Lern- und Entwicklungsbedingungen zu schaffen, da sie Umwelteinflüssen gegenüber besonders empfindlich reagieren. Daher ist die Forschung zu Einflussfaktoren - sowohl genetischen als auch Umwelteinflüssen - auf die Intelligenz und zu möglichen Präventions- und Therapiemaßnahmen ein wichtiges wissenschaftliches Interesse.

2.3 Genomweite Assoziationsstudien und polygene Scores

Die Erforschung des menschlichen Erbguts steht im Fokus wissenschaftlichen Interesses. Im Laufe der letzten 100 Jahre wurden Meilensteine wie die Entdeckung der Doppelhelix-Struktur der Desoxyribonukleinsäure (DNA) (Watson & Crick, 1953) oder die Entwicklung von DNA-Sequenzierungsmethoden (bspw. Sanger et al., 1977) erreicht, die die Basis der heutigen genetischen Forschung bilden. 2003 konnte das Human Genome Project 99,9% des menschlichen Genoms sequenzieren und legte damit den Grundstein für die weitere Erforschung genetischer Strukturvarianten und ihrer Auswirkungen auf Merkmalsausprägungen und Krankheiten (National Human Genome Research Intitute, n. d.). In den folgenden Jahren wurde die Methode der genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) entwickelt. GWAS ermitteln genetische Varianten, die mit einem bestimmten Phänotyp assoziiert sind (Uffelmann et al., 2021). Sie dienen dazu, an komplexen Merkmalsausprägungen und Krankheiten beteiligte Gene zu identifizieren. Im weiteren Verlauf sollen die zugrundeliegenden genetisch-biologischen Prozesse aufgeklärt und folgend präventive oder therapeutische Maßnahmen entwickelt werden (Visscher et al., 2017).
Vor allem werden mit GWAS Einzelnukleotid Polymorphismen (engl.: single-nucleotide polymorphism, SNP) ermittelt, die mit einem bestimmtem Merkmal assoziiert sind. Darüber hinaus ist die Erforschung anderer genetischer Variationen möglich (Kopiezahlvariationen, Sequenzvariationen) (Uffelmann et al., 2021). SNPs sind Genorte, an denen die DNA-Sequenz bei gesunden Individuen für ein einzelnes Basenpaar variiert. Die Allel-Frequenz der Variante liegt bei >1% innerhalb einer Population (Brookes, 1999). Der genetische Effekt auf ein Merkmal wird als Heritabilität (h^2) bezeichnet. Die Heritabilität gibt an, welcher Anteil der Varianz eines Merkmals

durch genetische Effekte erklärt werden kann. Sie beschreibt also die Stärke des genetischen Effekts, nicht aber die Ausprägung des Merkmals (Visscher et al., 2008). Komplexe Merkmale - wie zum Beispiel Intelligenz - werden polygen vererbt. Das heißt, sie werden von einer Vielzahl von Genen beeinflusst (Visscher et al., 2017). Entsprechend ist die Effektstärke eines einzelnen SNP gering und erklärt nur einen sehr kleinen Bruchteil der Varianz des Merkmals(Uffelmann et al., 2021). Erst durch das Zusammenspiel vieler SNPs lässt sich ein relevanter Effekt auf die phänotypische Ausprägung des Merkmals erkennen (Visscher et al., 2017).
Zur Durchführung einer GWAS wird eine Kohorte detailliert phänotypisiert und mit Hilfe von Microarrays genotypisiert. Mit einem Microarray können mehrere 100.000 SNPs detektiert werden. Nach mehreren Schritten der Qualitätskontrolle können auf Basis des Kopplungsungleichgewichts (engl.: linkage disequilibrium, LD) aus den sequenzierten SNPs weitere SNPs imputiert werden. Das Kopplungsungleichgewicht sorgt dafür, dass bestimmte Allele nicht unabhängig voneinander vererbt werden, sondern häufiger als zufällig gemeinsam vorliegen. Mithilfe von Referenzgenomen - beispielsweise aus dem 1000 Genomes Project (»1000 Genomes Project«, n. d.) - kann entsprechend aus den sequenzierten SNPs auf weitere SNPs geschlossen werden. Im nächsten Schritt werden alle ermittelten SNPs auf ihre Assoziation mit der Merkmalsausprägung geprüft. Hierfür werden lineare oder logistische Regressionsanalysen verwendet. In der Analyse werden bestimmte Kovariablen wie Alter, Geschlecht und Abstammung mit einbezogen, um deren Einfluss nicht fehlzuinterpretieren. Da multiples Testen bei der Assoziationsanalyse notwendig ist, wird der p-Wert für genomweite Signifikanz nach Bonferroni korrigiert. Derzeit wird von 1.000.000 unabhängigen SNPs ausgegangen und $p < 5 * 10^{-8}$ für die genomweite Signifikanz vorausgesetzt. Außerdem wird die Effektstärke jedes Allels bestimmt (Uffelmann et al., 2021).
Für die statistische Teststärke/Power einer GWAS sind sowohl das Studiendesign als auch genetische Aspekte des untersuchten Merkmals relevant. Je größer eine Kohorte ist, desto mehr genomweit signifikante SNPs können auch bei niedrigerer minimaler Allelfrequenz (MAF) entdeckt werden. Des Weiteren können nur die auf dem Panel des zur SNP-Genotypisierung verwendete Microarrays markierten SNPs und jene, die im LD mit ihnen stehen, analysiert werden. Insbesondere SNPs mit sehr niedriger Allelfrequenz können über Microarrays nicht analysiert werden. Hierfür ist whole genome sequencing (WGS) notwendig. Außerdem beeinflusst die Anzahl der Loci, die einen Effekt auf die Merkmalsausprägung haben, und deren genetische Struktur das Ergebnis. Viele GWAS-Rohdaten stehen öffentlich zur Verfügung und können für Meta-Analysen genutzt werden. So kommen größere Stichprobenzahlen zusam-

men und ermöglichen die Replikation der primären GWAS sowie die Identifikation weiterer signifikanter SNPs (Visscher et al., 2017).
Aus den ermittelten Allelen und deren Effektstärken kann für einzelne Individuen ein polygener Score (PGS) für eine Merkmalsausprägung ermittelt werden. Bezieht sich der PGS auf eine Krankheit, spricht man von einem polygenen Risikoscore (PRS). Polygene Scores sind Summenscores. Berechnet werden sie anhand der Anzahl der Risikoallele, die das Individuum trägt. Die Risikoallele werden anhand ihrer Effektstärke gewichtet und aufsummiert (Torkamani et al., 2018). So können beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem genetisch hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus Typ 2, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Brustkrebs erkannt und gegebenenfalls präventive Maßnahmen ergriffen oder die Therapie angepasst werden. Ein klinischer Nutzen eines PGS/PRS besteht, wenn das bestimmte genetische Risiko eine Auswirkung auf das Einsetzen von Screeningverfahren, die Wahl von Therapiemethoden oder die persönliche Lebensplanung hat. Außerdem können PGS/PRS dazu genutzt werden, um neue Marker zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten zu erforschen (Khera et al., 2018; Torkamani et al., 2018). Zwar sind einzelne PGS/PRS schon weit entwickelt, derzeit dienen sie jedoch hauptsächlich zu Forschungszwecken. Der Nutzen der Implementierung in den klinischen Alltag und Faktoren, die es dabei zu berücksichtigen gilt, werden diskutiert (Adeyemo et al., 2021; Ding et al., 2021; Lewis & Vassos, 2020; Wray et al., 2021).

Vor dem Zeitalter der GWAS wurde die Heritabilität mittels Zwillingsstudien ermittelt (Rijsdijk & Sham, 2002). Durch die Erhebung phänotypischer Daten, deren Unterschiede bei einem Zwillingspaar und dem Vergleich monozygoter und dizygoter Zwillingspaare können genetische Faktoren von Umwelteinflüssen unterschieden werden (Haworth et al., 2010). Anders als bei GWAS können weder exakte Loci oder Gene identifiziert noch die biologisch hinter dem Effekt stehenden Prozesse ermittelt werden. Es kann lediglich ein allgemeiner genetischer Effekt nachgewiesen werden. GWAS ermitteln ausschließlich die Heritabilität durch die analysierten SNPs. Daher sind die Heritabilitäts-Werte in Zwillingsstudien zumeist höher als in GWAS (Friedman et al., 2021).

GWAS werden auch zur Erforschung des genetischen Hintergrunds der Intelligenz eingesetzt. Initial konnten nur wenige genomweit signifikante SNPs für den IQ ermittelt werden (Butcher et al., 2008; Davies et al., 2011; Posthuma et al., 2005). 2018 führten Savage et al. eine GWAS-Meta-Analyse zur Bestimmung von SNPs durch, die eine signifikante Assoziation mit der Intelligenz haben. Sie nutzten für diese Stu-

die die Daten von 269.867 Individuen. In 14 europäisch-stämmigen Kohorten wurde mithilfe verschiedener kognitiver Tests die Intelligenz der Teilnehmenden bestimmt. Um Vergleichbarkeit zu gewähren, wurde der zugrundeliegende g-Faktor ermittelt (Erläuterung siehe Abschnitt 2.2). Die genetische Analyse ergab 242 mit g assoziierte SNPs mit genomweiter Signifikanz an 205 Genloci. Die Replikationsanalyse erfolgte anhand des Bildungsniveaus, welches eine hohe phänotypische und genetische Korrelation mit der Intelligenz hat. Die genetische Korrelation konnte bestätigt werden und 48 der 205 Genloci waren auch mit dem Bildungsniveau korreliert. Mithilfe von Gen-Mapping wurden die durch die SNPs beeinflussten Gene sowie deren Expressionsorte untersucht. Außerdem erfolgten Funktionsanalysen, sodass zum Teil biologische und funktionelle Auswirkungen der SNPs ermittelt werden konnten. Aus den Daten ließen sich außerdem erste Rückschlüsse auf biologische und genetische Mechanismen schließen, die der Intelligenz zugrunde liegen und als Ausgangspunkt für weitere Forschung dienen können (Savage et al., 2018).
Zur Berechnung des polygenen Scores für Intelligenz wurde die Software „LDpred“ genutzt. Der PGS wurde anhand von vier verschiedenen Kohorten unterschiedlicher Altersgruppen (mittleres Alter: 6 Jahre, 17-18 Jahre, 56 Jahre und 66 Jahre) validiert. Er erklärte in diesen Kohorten bis zu 5,2% der Varianz der Intelligenz, wobei der Wert in der Kinderkohorte mit ca. 4% etwas niedriger lag. Wie sich der PGS auf die Intelligenz von Frühgeborenen auswirkt, wurde bisher nicht untersucht (Savage et al., 2018).

Der Intelligenz-PGS ist der bisher einzige bekannte genetische Faktor, der spezifisch und beständig im Laufe des Lebens mit der Intelligenz eines Individuums assoziiert ist. Außerdem kann er bereits in sehr jungem Alter oder sogar pränatal bestimmt werden. Je nach Studie können bisher nur 5-10% der Varianz durch einen PGS bestimmt werden. Dennoch ist der PGS ein wichtiger Prädiktor für die spätere Intelligenz und das damit verbundene Outcome eines Menschen (von Stumm & Plomin, 2021).

2.4 Fragestellungen

Diese Arbeit untersucht, ob in einer Kohorte von VLBW im Alter von 5 Jahren ein Zusammenhang zwischen dem gemessenen IQ und dem PGS der Intelligenz besteht und inwieweit sich die für reifgeborene Kinder und Erwachsene beschriebene Assoziation auch hier zeigt. Des Weiteren wird betrachtet, wie sich aus der Literatur bekannte nicht-genetische Faktoren auf den IQ in unserer Kohorte auswirken. Es

wird beleuchtet, ob es spezifische Interaktionen zwischen dem PGS und den nicht-genetischen Faktoren gibt. Außerdem werden die Effekte der verschiedenen Einflussfaktoren miteinander verglichen. Es wird diskutiert, inwieweit das Bestimmen des PGS für den IQ bei sehr kleinen Frühgeborenen sinnvoll ist.

3 Methoden

3.1 Studiendesign der GNN-Studie

Das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk (German Neonatal Network, GNN) ist eine prospektive Kohortenstudie, die die körperliche und geistige Entwicklung sehr kleiner Frühgeborener erforscht. Ziel ist es, klinische und genetische Risikofaktoren für die langfristige Entwicklung sehr kleiner Frühgeborener zu erkennen und gegebenenfalls zu eliminieren oder zu therapieren. In die Studie eingeschlossen werden Kinder mit einem Gestationsalter unterhalb der 37. Schwangerschaftswoche und mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (VLBW), die in einem der 67 teilnehmenden Perinatalzentren geboren wurden. Ausgeschlossen werden Kinder, die erst postnatal in eines der Studienzentren verlegt werden.
Nach der Geburt eines Kindes, das die Einschlusskriterien erfüllt, erfolgte zunächst die Aufklärung der Eltern über die Studieninhalte und -durchführung. Nach informierter Einwilligung der Eltern wurde durch das Studienzentrum im Dokumentationsbogen 1 Daten zu Mutter und Kind sowie zur Schwangerschaft und Geburt erhoben. Zudem wurden jeweils zwei Mundschleimhautabstriche von Kind und Mutter entnommen, ein kleines Stück Nabelschnur abgeschnitten und bei -20°C eingefroren. Diese Proben dienten später der DNA-Isolierung von Mutter und Kind. Im Laufe des Klinikaufenthaltes und bei Entlassung wurden die klinischen Daten zu Therapien, Medikamentengaben und Untersuchungen in Dokumentationsbogen 2 und 3 vermerkt. Alle gesammelten Daten und Proben wurden an die Studienzentrale in Lübeck geschickt, anonymisiert und gespeichert.
Die Nachbeobachtung der geistigen und körperlichen Entwicklung der Kinder erfolgte zu zwei Zeitpunkten. Im Alter von zwei Jahren wurde eine Nachuntersuchung durch geschultes Personal des zuständigen Perinatalzentrums durchgeführt. Im Alter von fünf Jahren wurden die Kinder zu einer weiteren ausführlicheren Nachuntersuchung in das entsprechende Studienzentrum eingeladen. Um den Beobachter-Bias möglichst gering zu halten, wurde diese Untersuchung durch ein festes Team der Lübecker Studienzentrale durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde sowohl die Fein- und Grobmotorik, die Lungenfunktion, die körperliche Fitness sowie

der Intelligenzquotient der Kinder getestet.
In regelmäßigen Abständen füllten die Eltern Fragebögen zum allgemeinen Gesundheitszustand ihrer Kinder, dem sozialen Umfeld, den Lebensbedingungen sowie dem Gesundheitsverhalten der Familie aus. Die gleichen Fragebögen wurden im Rahmen der vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie; ehemals: Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) verwendet. Die KiGGS-Studie untersuchte in bisher 3 Kohorten mit sehr großen Fallzahlen (ca. 10.000 bis 18.000) die körperliche und psychische Gesundheit wie auch das gesundheitsbezogene Verhalten und die Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 17 Jahren. Somit stand eine große Vergleichsgruppe für die von uns erhobenen Daten zur Verfügung.
Zur Gewährleistung einer hohen Datenqualität fand alle halbe Jahr eine Kontrolle der durch die Studienzentren erhobenen Daten statt. Hierbei wurden die Vollständigkeit der Daten, die Einschlussrate und die Einhaltung der Einschlusskriterien überprüft. Außerdem wurde ein anonymisierter Basisdatensatz für die Kinder erhoben, die nicht in die Studie eingeschlossen wurden, allerdings die Einschlusskriterien erfüllten.

3.2 Studienpopulation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von VLBW Frühgeborenen analysiert, die zwischen dem 01.01.2009 und dem 30.06.2015 in die GNN-Studie eingeschlossen wurden. Ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen kein Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III (WPPSI-III)-Score erhoben werden konnte. Gründe hierfür waren eine vorangegangene Intelligenztestung in den letzten 12 Monaten, eine Sprachbarriere, Lustlosigkeit des Kindes und schwere Einschränkungen, die nicht auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen waren, beispielsweise eine Trisomie 21. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Kinder, von denen keine genetischen Daten vorlagen.

3.3 Intelligenztestung

Die Intelligenztestung wurde mit der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III (WPPSI-III) durchgeführt. Die WPPSI-III ist ein Intelligenztest, der für Kinder im Alter von 3,0 bis 7,2 Jahre ausgelegt ist. Es wird sowohl ein Gesamt-IQ-Score (FSIQ, engl.: Full Scale Intelligence Quotient) ermittelt als auch Einzelwerte

für einen Verbal- und Handlungsteil, für die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Allgemeine Sprachskala. Die Reliabilität des Gesamttests beträgt r=0,95.

3.4 Endpunkt

Der primäre Endpunkt ist der mit Hilfe der WPPSI-III ermittelte Full-Scale-IQ-Wert (FSIQ) im Alter von 5 Jahren.

3.5 Einflussfaktoren

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss des Genotypen auf die Intelligenzentwicklung untersucht. Im Weiteren wurde dieser mit dem Einfluss verschiedener klinischer und sozialer, nicht-genetischer Faktoren verglichen. Auch wurden Interaktionen zwischen genetischen und nicht-genetischen Faktoren evaluiert. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt:

Genotyp
: Aus SNP-Genotypisierung bestimmter polygener Score für die Höhe des IQ. Untersucht wurden die SNPs, die in der GWAS von Savage et al. als signifikant für die Intelligenzentwicklung angesehen wurden.

Geschlecht
: nominal skaliert, dichotom. Kinder mit uneindeutigen Geschlechtsmerkmalen und nicht übereinstimmendem äußeren und genetischen Geschlecht wurden ausgeschlossen.

Gestationsalter
: metrisch skaliert, in ganzen Schwangerschaftswochen.

Herkunft der Mutter
: nominal skaliert, dichotom. Einteilung in europäische Herkunft ohne die Türkei und außereuropäische Herkunft. War keine Angabe zur Herkunft erfolgt, erfolgte die Zuteilung zur außereuropäischen Herkunft.

Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)
: nominal skaliert, dichotom. Bildgebend bestätigte IVH, der Grad der Hämorrhagie wurde nicht berücksichtigt.

Mehrling

nominal skaliert, dichotom. Die Anzahl der Mehrlinge wurde nicht berücksichtigt.

Schulbildung der Mutter

ordinal skaliert, dichotom. Einteilung in kein Abschluss/Hauptschulabschluss und höheren Schulabschluss als Hauptschulabschluss. War keine Angabe zur Schuldbildung erfolgt, erfolgte die Zuteilung zur Gruppe ohne Schulabschluss bzw. mit Hauptschulabschluss.

Small for gestational age (SGA)

nominal skaliert, dichotom. Frühgeborenes mit Geburtsgewicht unterhalb der zehnten Perzentile der Normalverteilung für das Gestationsalter.

3.6 Genetische Analyse

3.6.1 DNA-Isolierung

Die DNA-Isolierung erfolgte im GNN-Labor an der Universitätsklink Lübeck mit Hilfe des Gentra® Puragene® Tissue Kits von Qiagen®. Ein kleines Stück der gefrorenen Nabelschnur wurde per Skalpell zerkleinert und zur weiteren Verarbeitung in ein Zentrifugenröhrchen überführt. In mehreren Schritten sorgte die Zugabe von und Inkubation mit Cell Lysis Solution, Proteinase K und einer RNAse für den Abbau der Zellmembranen, Proteine und RNA in der Nabelschnurprobe. Die lysierten Bestandteile wurden durch die Zugabe einer Proteinprezipitationslösung ausgefällt und durch Zentrifugation zu einem Pellet gepresst. Dieser Schritt wurde zweimal durchgeführt. In ein neues Zentrifugenröhrchen wurde Isopropanol vorgelegt und der die DNA enthaltende Überstand aus dem ersten Röhrchen zugegeben. Das Proteinpellet im ersten Röhrchen wurde verworfen. Durch das Isopropanol fällte die DNA aus der Lösung aus. Bei erneuter Zentrifugation entstand ein DNA-Pellet am Boden des Zentrifugenröhrchens. Der Überstand wurde verworfen. Zum Reinigen des DNA-Pellets wurde 70-prozentiger Ethanol verwendet. Der Waschprozess aus Zugabe von Ethanol, Schütteln des Röhrchens, Zentrifugieren und Verwerfen des Überstandes wurde dreimal wiederholt. Nachdem das Pellet über zwei Stunden an der Luft getrocknet war, wurde DNA-Hydratationslösung hinzugegeben und das Pellet so gelöst. Zur Kontrolle der Probenqualität wurde spektrometrisch sowohl der DNA-Gehalt als auch das Verhältnis von DNA zu Protein in der Lösung bestimmt. Proben mit einem DNA-Gehalt unter 35ng/µl oder einem DNA-Proteinverhältnis

außerhalb von 1,65 bis 2,10 mussten verworfen und die Isolierung wiederholt werden. Gegebenenfalls wurde die Lösung mit DNA-Hydratationslösung verdünnt, bis eine DNA-Konzentration zwischen 50ng/µl und 70ng/µl erreicht war.

3.6.2 Chipgenotypisierung

Die Genotypisierung wurde für drei Batches (2011, 2013 und 2015) vom Cologne Centre for Genomics durchgeführt. Hierbei wurde der Chiptyp Affymetrix: Axiom® Genome-Wide CEU 1 Array Plate 2 verwendet. Drei weitere Batches (2017, 2018 und 2019) wurden in Kiel im Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) genotypisiert. Es wurden die Chips Infinium® Global Screening Array-24 v1.0 beziehungsweise v2.0 der Marke Illumina verwendet. Exemplarisch wird das Vorgehen bei der Genotypisierung mit dem Infinium® Global Screening Array-24 beschrieben. Die Genotypisierung fand in einem je dreitägigen Prozess statt. Pro Chip konnte die DNA von 24 Kindern untersucht werden. Es wurden jeweils 640.000 SNPs genotypisiert. Zunächst wurde die DNA über eine Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert. Die amplifizierte DNA wurde enzymatisch fragmentiert und in Lösung gebracht. Im nächsten Schritt wurde die DNA auf den Chip gegeben. Der Chip trägt Silikatkugeln, an die DNA-Fragmente gebunden sind. Diese DNA-Fragmente sind komplementär zu Abschnitten der Proben-DNA und enden jeweils eine Base vor dem Locus des SNPs. Die Proben-DNA hybridisierte mit den DNA-Fragmenten des Chips. Es wurden Nukleotide hinzugegeben, die mit einem Basen-spezifischen fluoreszierenden Farbstoff markiert waren. Durch die DNA-Polymerase wurden die Chip-DNA-Fragmente mit den markierten Nukleotiden komplementär zur Proben-DNA elongiert. Mit Hilfe des iScan-Systems wurde der Chip ausgelesen und die Intensität der Fluoreszenzen gemessen.

3.6.3 Genotype Calling

Mit Hilfe der Fluoreszenzintensitätsmessungen erfolgte die Bestimmung des Genotyps für jeden SNP. Das Genotype Calling der in Köln genotypisierten Proben erfolgte händisch mit den Programmen apt-geno-qc und apt_probeset_genotype. Ausgeschlossen wurden Proben mit einem Dish QC <0,82, einer Call Rate unter 97 Prozent sowohl auf SNP als auch auf Individuenebene, einer Abweichung von der Heterozygotenrate und einer Abweichung des genetisch bestimmten von dem in der Datenbank hinterlegten Geschlecht. Zur weiteren Qualitätskontrolle wurden SNPs mit einer niedrigen MAF ausgeschlossen.
Das Genotype Calling der in Kiel genotypisierten Proben erfolgte automatisiert mit

dem Programm GenomeStudio 2.0.3 von Illumina. Die Qualitätskontrolle erfolgte auf drei Ebenen. Auf Chip-Ebene wurden qualitativ schlechte Chips ausgeschlossen. Auf SNP-Ebene wurden SNPs mit unklarer Trennung zwischen den verschiedenen Genotypen, einer niedrigen Call Rate, einer niedrigen MAF und einem Locus abseits der autosomalen Chromosomen ausgeschlossen. Auf Individuen-Ebene wurde die Call Rate, das Geschlecht, Verwandschaftsbeziehungen, Abweichungen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht sowie Abweichungen von der Population mit Hilfe von Hauptkomponentenanalyse kontrolliert. Zusätzlich erfolgte ein zCall für SNPs mit niedriger MAF.

3.6.4 Imputation

Auf Basis des Kopplungsungleichgewichts (Linkage Disequilibrium) können aus den genotypiesierten SNPs weitere SNPs mithilfe von Algorithmen errechnet werden. Hierzu wird zunächst ein Phasing zum Ermitteln des Haplotypen durchgeführt und aus diesen Haplotypen auf nicht genotypisierte SNPs geschlossen. Die Imputation erfolgte für ein Teil der Kohorte in Kiel am Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB). Der andere Teil wurde in Lübeck imputiert. Für das Phasing wurde das Programm SHAPEIT (Version 1, Release 416) verwendent. Die Imputation erfolgte mit dem Programm IMPUTE2 (Version 2.3.0).

3.6.5 Bestimmung des unangepassten polygenen Scores

Wir bestimmten den polygenen Score für den IQ auf Basis der von Savage et al. durchgeführten GWAS. Von den dort ermittelten 242 für den IQ signifikanten SNPs wurden 222 SNPs in allen Batches unserer Kohorte genotypisiert. Aus den angegebenen Effektstärken (Betawerten) der SNPs wurde für jedes Kind ein Summenscore errechnet. Dieser unangepasste polygene Score gibt den Effekt in IQ-Punkten an, den das Zusammenspiel der 222 SNPs auf den IQ des jeweiligen Kindes haben sollte. Für die Analysen wurden die Kinder in Dezilengruppen anhand des PGS eingeteilt.

3.7 Statistische Analysen

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS® (Version 28). Die Unabhängigkeitstestungen erfolgten mithilfe des χ^2- oder des Exakten Tests nach Fisher. Es wurden Extremwertanalysen zwischen dem ersten und letzten Dezil durchgeführt. Zum Vergleich der Mittelwerte wurden T-Tests eingesetzt. Zur Analyse der Assoziation des PGS mit dem gemessenen IQ der Frühgeborenen (primärer Endpunkt)

wurde eine lineare Regression durchgeführt. Alle anderen berichteten p-Werte sind deskriptiv. Die weitere Analyse unter Berücksichtigung der nicht-genetischen Einflussfaktoren erfolgte mit einer multiplen linearen Regression. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Als Signifikanzniveau legten wir α von $p < 0{,}05$ fest. Alle Ergebnisse werden mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Diese Arbeit beschäftigt sich mit 2.076 ehemaligen VLBW-Frühgeborenen der GNN-Studie, zu denen sowohl genetische Daten vorliegen als auch die Follow-Up Untersuchung im Alter von 5 Jahren erfolgt war und mittels WPPSI-III der Full Scale Intelligenzquotient(FSIQ) bestimmt werden konnte.
Abbildung 4.1 veranschaulicht den Auswahlprozess der Studienpopulation. Für diese Arbeit wurden Kinder berücksichtigt, die bis zum 30.06.2015 in einem der teilnehmenden Studienzentren in die GNN-Studie eingeschlossen wurden (n=12.092). Aus verschiedenen Gründen konnten wir die Daten von 10.016 Kindern nicht für die Analyse in dieser Arbeit nutzen.
Zum einen verstarben 507 Kinder vor Erreichen des fünften Lebensjahres, des Follow-up-Alters, zum anderen war es zeitlich und finanziell nicht möglich, alle eingeschlossene Kinder zu einer Follow-up Untersuchung einzuladen. 5.372 Kinder wurden daher nicht zum Follow-up eingeladen. Bei weiteren 2.365 Kindern war eine Kontaktaufnahme mit den Familien und somit eine Einladung zum Follow-up nicht möglich, da die hinterlegten Kontaktadressen nicht korrekt waren. 214 Familien stimmten einer Teilnahme an der Follow-up-Untersuchung nicht zu. Gründe hierfür waren mangelndes Interesse, keine Zeit an den entsprechenden Terminen oder viele Therapie- und Arzttermine für die Kinder, sodass eine Teilnahme am Follow-up als zu große Belastung empfunden wurde. Außerdem erschienen 199 Kinder nicht zu dem vereinbarten Termin.
3.444 Kinder nahmen an den Follow-Up-Untersuchungen teil. Bei 380 Kindern konnte im Rahmen der Untersuchung keine Intelligenztestung mit der WPPSI-III erfolgen. Entweder war in den letzten 12 Monaten bereits ein entsprechender IQ-Test durchgeführt worden oder eine Schulreifeuntersuchung mit einem Intelligenztest sollte innerhalb der nächsten 12 Monate erfolgen. Es wird von einem Lerneffekt bei Intelligenztestungen ausgegangen. Daher wäre unser Ergebnis oder das der Schulreifeuntersuchung verfälscht worden, sodass wir unter diesen Umständen auf die WPPSI-III verzichten mussten. Außerdem konnte eine WPPSI nicht durchgeführt

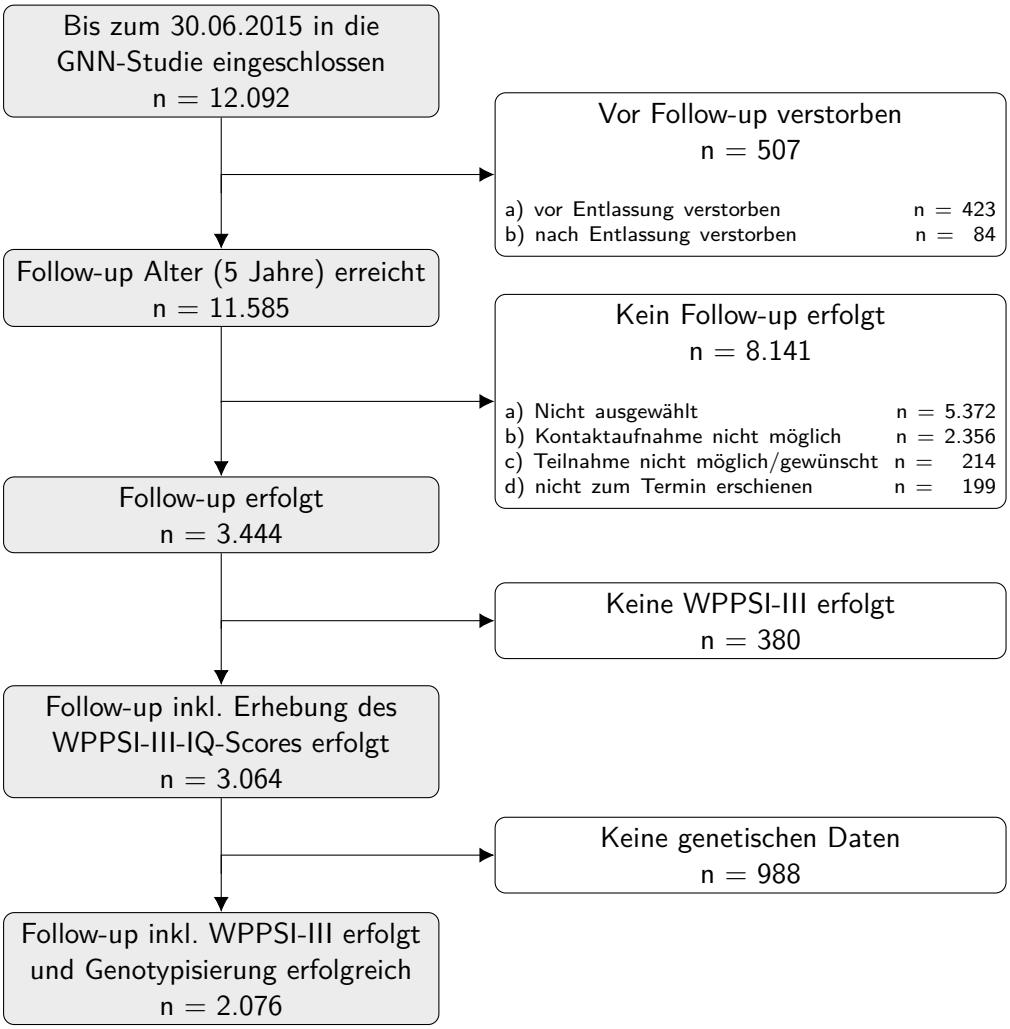

Abbildung 4.1: Zusammensetzung der Studienpopulation

werden bei einer Sprachbarriere, Lustlosigkeit des Kindes und schweren kognitiven Einschränkungen, die nicht auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen waren, beispielsweise eine Trisomie 21.

Für weitere 988 Kinder lagen keine genetischen Daten vor, sodass sie für diese Arbeit nicht in die Analyse einbezogen werden konnten. Zum Teil wurde kein bzw. zu wenig Nabelschnurmaterial für die Genotypisierung eingeschickt. Andere Proben mussten auf Grund von Qualitätsmängeln in der Qualitätskontrolle ausgeschlossen werden.

klinischer Parameter		PGS-Dezil 1	2-9	10	Gesamt
Gestationsalter (in Wochen)	Mittelwert	28,06	28,16	28,01	28,14
	SD	2,39	2,31	2,28	2,31
Geburtsgewicht (in Gramm)	Mittelwert	980	1013	1000	1008
	SD	302	286	299	289
Geschlecht					
männlich	Anzahl	91	855	101	1047
	Anteil an Dezil	44,0%	51,4%	48,8%	50,4%
weiblich	Anzahl	116	807	106	1029
	Anteil an Dezil	56,0%	48,6%	51,2%	49,6%
Mehrling	Anzahl	71	633	80	784
	Anteil an Dezil	34,3%	38,1%	38,6%	37,8%
SGA	Anzahl	37	241	26	304
	Anteil an Dezil	17,9%	14,5%	12,6%	14,6%
IVH	Anzahl	26	277	28	331
	Anteil an Dezil	12,6%	16,7%	13,5%	15,9 %
Mutter außereuropäischer Herkunft	Anzahl	12	70	6	88
	Anteil an Dezil	5,8 %	4,2 %	2,9%	4,2 %
mütterlicher Schulabschluss höher als Hauptschule	Anzahl	155	1267	152	1574
	Anteil an Dezil	74,9%	76,2%	73,4%	75,8%

Tabelle 4.1: Ausprägung der klinischen Daten in den Dezilen des polygenen Scores. Aufgeführt sind jeweils die vom jeweiligen Merkmal betroffenen Kinder.

4.2 Klinische Daten der Studienkohorte und ihre Ausprägung in den Dezilen des polygenen Scores

Tabelle 4.1 zeigt die Ausprägung beziehungsweise die Verteilung der klinischen Daten in den und auf die Dezilen des polygenen Scores. Für keinen der untersuchten Parameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Dezilen des PGS. Es besteht eine annähernde Gleichverteilung der Parameter auf die Dezile.

4.3 Der genetische Einfluss auf den IQ

Abbildung 4.2 zeigt den WPPSI-III-ermittelten FSIQ in Abhängigkeit von den PGS-Dezilen. Die einfache lineare Regressionsanalyse zeigt eine signifikante Assoziation des PGS mit dem Intelligenzquotienten im Alter von 5 Jahren (p=0,037). Der Effekt liegt bei +0,22 (95%-KI: 0,01 bis 0,43) IQ-Punkte pro Dezil. Die Effektstärke liegt bei $R^2 = 0,002$. Zwischen dem ersten und der zehnten Dezil zeigt sich eine Mittelwertdifferenz von 2,07 IQ-Punkten.

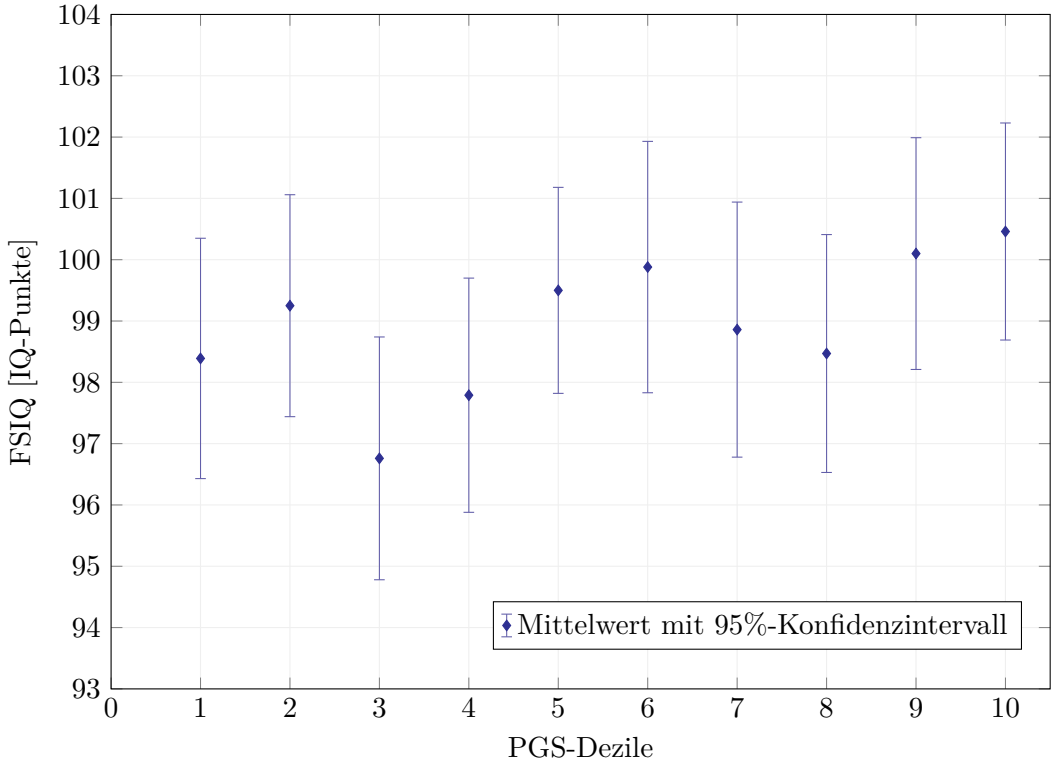

Abbildung 4.2: Einfache lineare Regression mit den Dezilen des PGS als unabhängige Größe und dem FSIQ als abhängige Größe. Die tabellarische Darstellung (Tabelle 1) befindet sich im Anhang.

Die Assoziation des PGS mit dem FSIQ bleibt auch in der multiplen Regressionsanalyse signifikant (p=0,011). Ein Dezilenschritt zeigt hier einen Effekt von +0,25 IQ-Punkten (95%-KI: +0,06 bis +0,44).

4.4 Der nicht-genetische Einfluss auf den IQ

Wir untersuchten den Einfluss durch die von uns untersuchten, aus der Literatur bekannten Einflussfaktoren auf den FSIQ. Hierzu betrachteten wir zunächst die FSIQ-Mittelwerte, die die Kinder in Abhängigkeit von den vorliegenden Einflussfaktoren erreichten. Veranschaulicht wird dieses in Abbildung 4.3. Des Weiteren führten wir eine multiple Regressionsanalyse mit dem WPPSI-III-ermittelten FSIQ als abhängige Variable und den nicht-genetischen Einflussfaktoren sowie dem polygenen Score als unabhängige Variablen durch, um das Zusammenspiel der Einflussfaktoren miteinander und mit der Genetik beurteilen zu können. Den mittels multipler

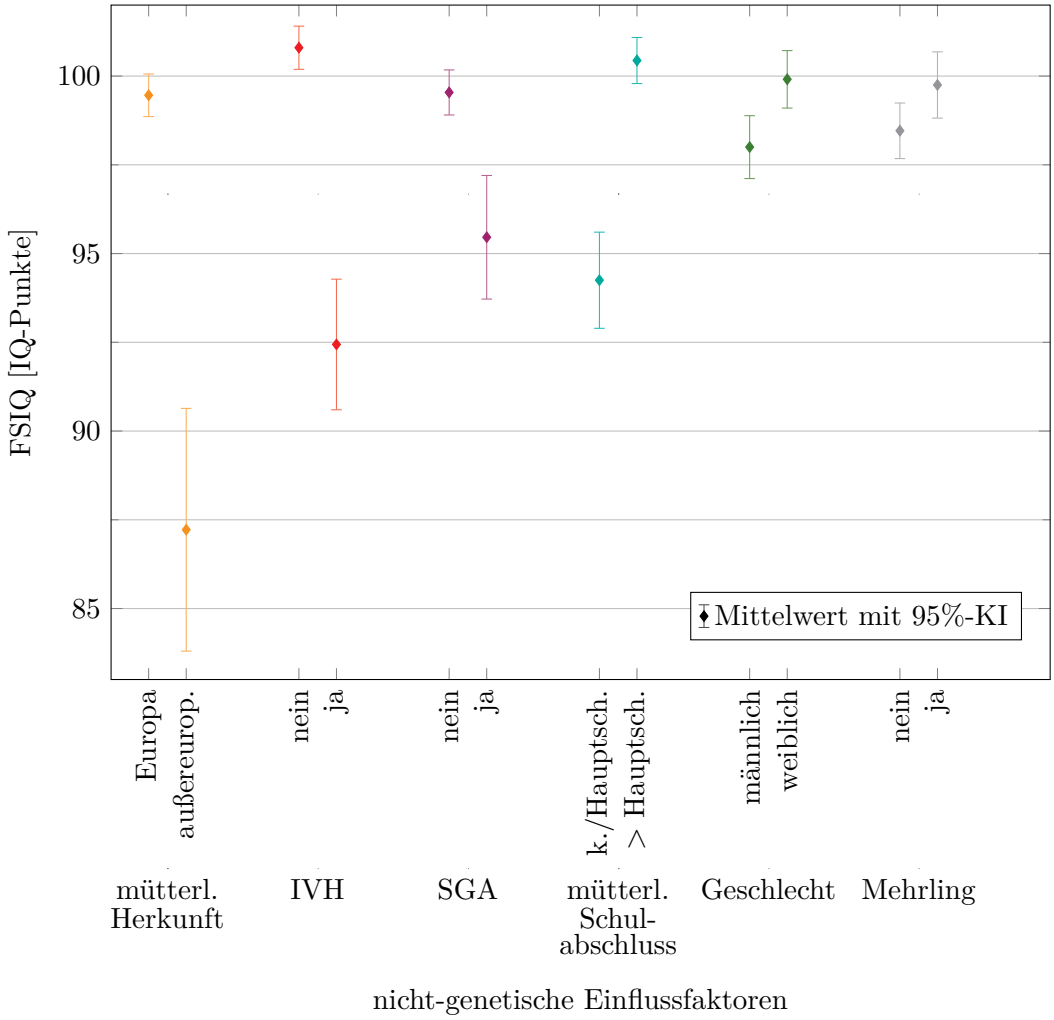

Abbildung 4.3: FSIQ in Abhängigkeit von den nicht-genetischen Einflussfaktoren. Dargestellt sind die Mittelwerte und die 95%-Konfidenzintervalle. Die tabellarische Darstellung (Tabelle 3) befindet sich im Anhang.

Regression ermittelten Effekt der einzelnen Parameter auf den FSIQ zeigt Abbildung 4.4. Das Modell erklärt 15,7% der Varianz des FSIQ (korrigiertes $R^2 = 0,157$).

Einen negativen Einfluss auf den FSIQ zeigten die außereuropäische Herkunft der Mutter, das Vorliegen einer IVH sowie eine Wachstumsretardierung bei Geburt (SGA).
Kinder nicht-europäischer Mütter hatten eine FSIQ von 87,22 IQ-Punkten (95%-KI: 83,80 - 90,63). Auf Grund der niedrigen Anzahl an Kindern mit außereuro-

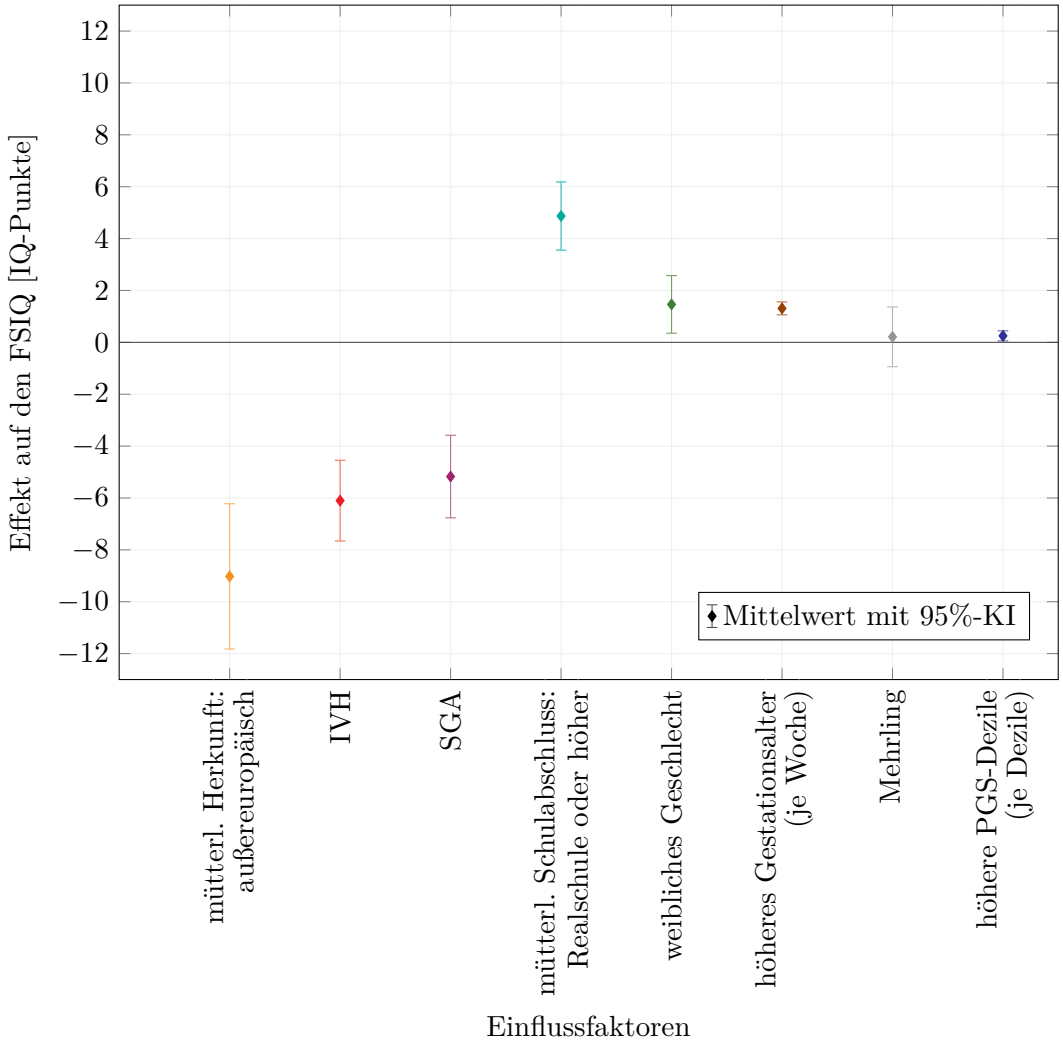

Abbildung 4.4: Effekt auf den FSIQ-Score durch die verschiedenen Einflussfaktoren. Die Effekte wurden mit einer multiplen Regressionsanalyse ermittelt. Für das Gestationsalter ist der Effekt einer vollen Woche höheren Gestationsalters bei Geburt angegeben. Für den PGS ist der Effekt eines Dezilenschrittes angegeben. Für das Geschlecht, den Mehrlingsstatus, SGA, dem mütterlichen Schulabschluss und der IVH ist der Effekt für das Vorliegen des entsprechenden Merkmals angegeben.

päischer Herkunft (n= 86) ist die Streuung und somit das Konfidenzintervall groß. Kinder europäischer Mütter erreichten einen deutlich höheren FSIQ mit 99,46 Punkten (95%-KI: 98,86 - 100,06). Die Mittelwertdifferenz beträgt 12,25 IQ-Punkte. In der multiplen Regressionsanalyse bleibt der Effekt deutlich. Die außereuropäische

Herkunft beeinflusst in unserer Stichprobe den IQ mit -9,02 IQ-Punkte (95%-KI: -11,82 bis -6,22).
Während Kinder ohne IVH einen FSIQ von 100,18 (95%-KI: 99,57 - 100,79) erreichten, schnitten Kinder, die eine IVH erlitten, deutlich schlechter ab. Ihr IQ liegt bei 92,44 IQ-Punkten (95%-KI: 90,59 - 64,28). Die Mittelwertdifferenz beträgt 7,75 Punkte. Auch in Zusammenschau der Effekte in der multiplen Regressionsanalyse zeigten Kinder mit IVH einen deutlich niedrigeren FSIQ mit -6,10 IQ-Punkten (95%-KI: -7,65 bis - 4,55).
War ein Kind bei Geburt wachstumsretardiert (SGA), erreichte es im Alter von 5 Jahren einen mittleren FSIQ von 95,46 IQ-Punkten (95%-KI: 93,72 - 97,20). Hingegen zeigten Kinder ohne Wachstumsretardierung (AGA) einen IQ von 99,54 Punkten (95%-KI: 98,91 - 100,18). Dies entspricht einer Mittelwertdifferenz von 4,08 IQ-Punkten. Auch in der multiplen Regressionsanalyse bestand ein eindeutiger Effekt durch SGA auf den IQ. (-5,17 IQ-Punkte, 95%-KI: -6,76 bis -3,58).

Positiv auf den FSIQ wirken sich hingegen ein höherer Schulabschluss der Mutter, das weibliche Geschlecht und ein höheres Gestationsalter aus.
Schloss die Mutter die Schule ohne Abschluss oder mit dem Hauptschulabschluss ab, erreichte das Kind einen IQ von 94,25 Punkten (95%-KI: 92,89 - 95,60). Die Altersgenossen mit Müttern mit einem höheren Schulabschluss zeigten einen deutlich höheren FSIQ mit 100,44 Punkten (95%-KI: 99,80 - 101,09). Somit besteht eine Differenz der Mittelwerte von 6,20 IQ-Punkten. In der multiplen Regressionsanalyse ergab sich ein um +4,87 IQ-Punkten (95%-KI: +3,56 bis +6,19) erhöhter FSIQ für Kinder, deren Mütter mindestens einen Realschulabschluss angaben.
Für Jungen wurde ein IQ von 98,00 Punkten (95%-KI:97,11 - 98,88) ermittelt. Mädchen schnitten besser ab mit einem IQ von 99,91 Punkten (95%-KI: 99,10 - 100,72). Die Mittelwerte unterscheiden sich um 1,92 IQ-Punkte. Auch dieser Effekt ließ sich mit der multiplen Regressionsanalyse bestätigen. Das weibliche Geschlecht wirkt sich mit +1,46 IQ-Punkten (95%-KI: +0,35 bis 2,57) in unserem Modell positiv auf den IQ aus.
Abbildung 4.5 veranschaulicht den Effekt jeder Woche höheren Gestationsalters bei Geburt. Es zeigt sich bei einem Gestationsalter von 22 bis 29 Wochen ein deutlicher Aufwärtstrend (+2,21 IQ-Punkte pro volle Woche), welcher bei einem höheren Gestationsalter abflacht (+0,63 IQ-Punkte pro volle Woche). Sowohl in den sehr niedrigen Wochen als auch in den sehr hohen ist das 95%-KI sehr groß, da sich in diesen Gruppen nur sehr wenige Kinder befinden. Mit einem Gestationsalter von 35 Wochen konnte lediglich ein Kind für diese Arbeit eingeschlossen werden, weshalb

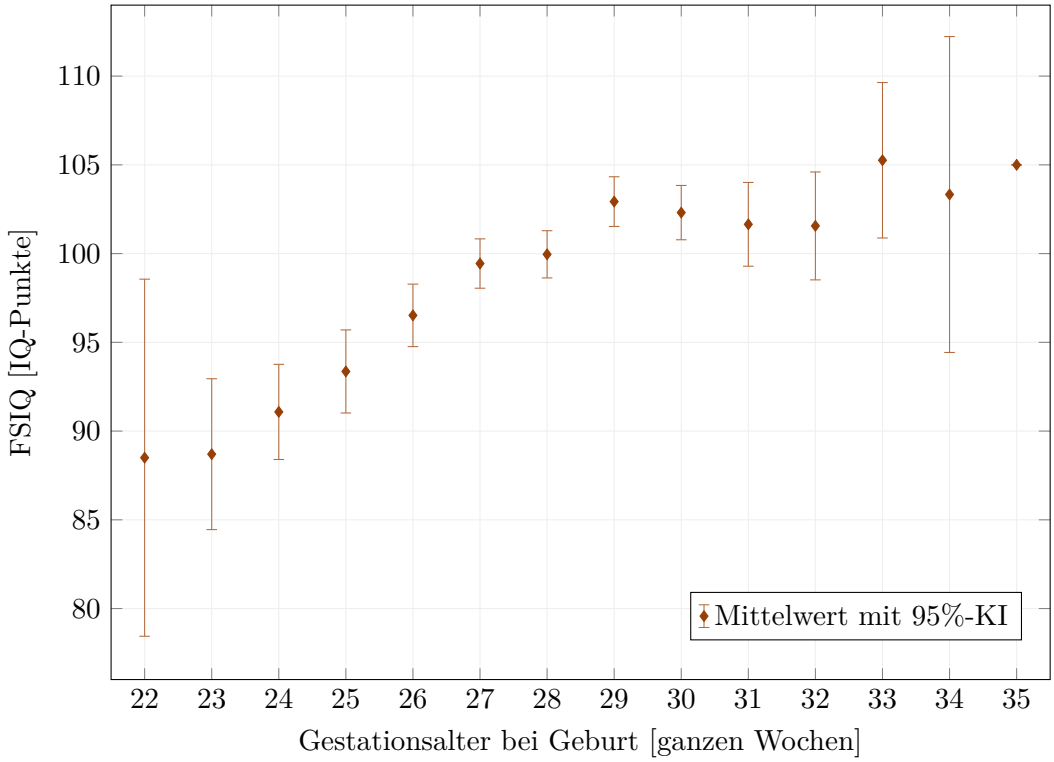

Abbildung 4.5: FSIQ in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt. Dargestellt sind die Mittelwerte und die 95%-Konfidenzintervalle. Die tabellarische Darstellung (Tabelle 4) befindet sich im Anhang.

kein KI im Diagramm angegeben ist. Die genauen Angaben zu Standardabweichungen und Gruppengröße finden sich in Tabelle 4. Jede vollendete Woche höheren Gestationsalter geht laut multipler Regressionsanalyse mit einem FSIQ-Anstieg um 1,31 IQ-Punkte (95%-KI: +1,06 bis +1,56) einher.

Keinen signifikanten Einfluss zeigte der Mehrlingsstatus der Kinder. Einlinge erreichten einen IQ von 98,46 Punkten (95%-KI:97,67 - 99,24) und Mehrlinge einen IQ von 99,75 Punkten (95%-KI:98,82 - 100,68). Die Mittelwertdifferenz beträgt 1,29 Punkte. Auch in der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich ein leicht positiver Effekt für Mehrlingskinder (+0,21 IQ-Punkte). Das Konfidenzintervall dehnt sich jedoch bis in den negativen Bereich aus (95%-KI:-0,94 bis +1,36).

nicht-genet. Parameter	Aus-prägung	PGS-Dezilengruppe 1(95%-KI)		10 (95%-KI)		p-Wert Dez.vergl.
mütterliche Herkunft	Europa	99,11	(97,19 - 101,03)	100,98	(99,22 - 102,74)	0,156
	außereuropäisch	86,75	(74,02 - 99,48)	83,17	(70,38 - 95,96)	0,695
IVH	nein	99,79	(97,83 - 101,75)	100,61	(98,72 - 102,51)	0,550
	ja	88,65	(81,85 - 95,45)	99,50	(94,11 - 104,89)	0,012
SGA	nein	99,36	(97,35 - 101,38)	101,13	(99,32 - 102,94)	0,198
	ja	93,92	(88,07 - 99,77)	95,81	(89,31 - 102,31)	0,665
mütterlicher Schulabschluss	keiner/Hauptsch.	91,13	(86,65 - 95,62)	95,33	(91,36 - 99,29)	0,162
	höher a. Hauptsch.	100,83	(98,80 - 102,85)	102,32	(100,44 - 104,21)	0,287
Geschlecht	männlich	94,69	(91,39 - 98,00)	100,65	(98,01 - 103,30)	0,005
	weiblich	101,29	(99,05 - 103,53)	100,28	(97,87 - 102,70)	0,543
Mehrling	nein	97,76	(95,19 - 100,32)	99,70	(97,47 - 101,94)	0,262
	ja	99,61	(96,65 - 102,56)	101,68	(98,72 - 104,63)	0,371

Tabelle 4.2: FSIQ-Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen der nicht-genetischen Einflussfaktoren für das erste und zehnte Dezil des PGS. Die p-Werte sind für die Unterschiede zwischen dem ersten und zehnten Dezil angegeben.

4.5 Zusammenhang zwischen polygenem Score und nicht-genetischen Einflussfaktoren

Tabelle 4.2 zeigt, wie die nicht-genetischen Einflussfaktoren und die Genetik miteinander interagieren. Aufgetragen sind die gemessenen IQ Werte gruppiert nach nicht-genetischen Parametern und deren Ausprägung gegen die PGS-Dezile. Ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Ausprägung des IQ konnte für das männliche Geschlecht und Kinder mit IVH nachgewiesen werden.

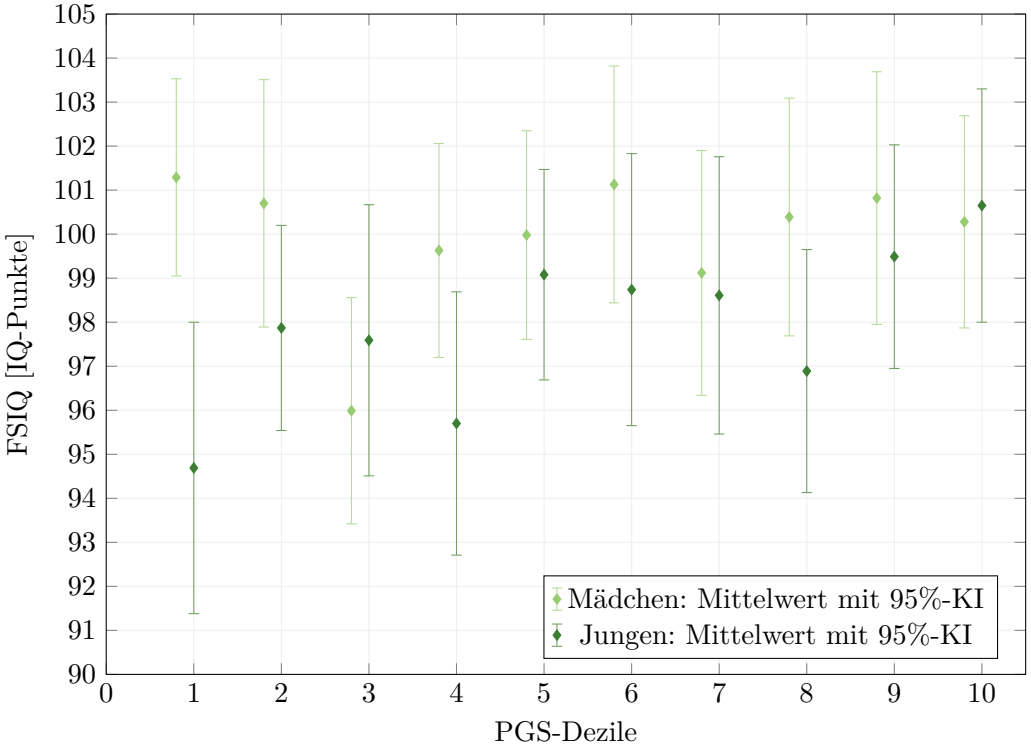

Abbildung 4.6: FSIQ nach Geschlecht in Abhängigkeit von den PGS-Dezilen. Dargestellt sind die Mittelwerte und die 95%-Konfidenzintervalle. Die tabellarische Darstellung (Tabelle 5, Tabelle 6) befindet sich im Anhang

.

4.5.1 Zusammenhang zwischen polygenem Score und Geschlecht

Der FSIQ bei den männlichen Frühgeborenen unterscheidet sich signifikant zwischen der ersten und der zehnten Dezilengruppe des PGS (p=0,005). Dieser Effekt ist bei den weiblichen Frühgeborenen nicht zu beobachten (p=0,543), wie in Abbildung 4.6 zu sehen ist. Die Auswirkung des Geschlechts ist in der ersten Dezilengruppe mit einer Mittelwertdifferenz zwischen den Jungen und Mädchen von 6,60 IQ-Punkten zum Vorteil der Mädchen ausgeprägter als in der zehnten Dezilengruppe. In der zehnten Dezilengruppe erzielten die Jungen etwas höhere IQ-Werte als die Mädchen (Mittelwertdifferenz: 0,37 IQ-Punkte).

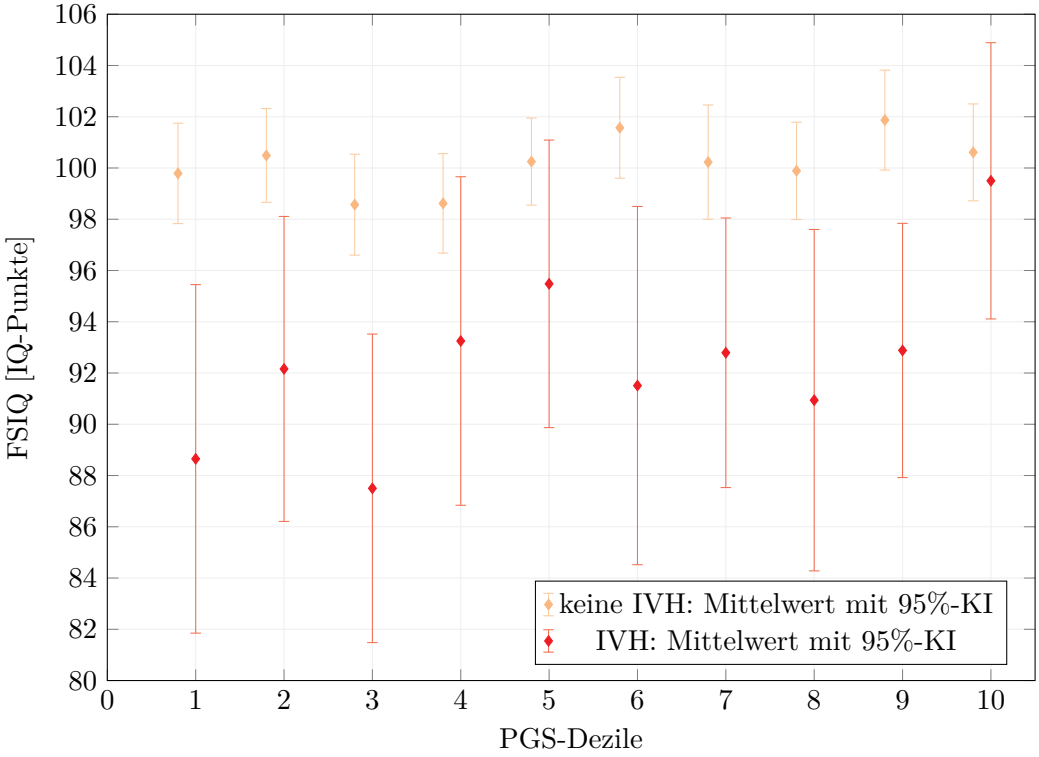

Abbildung 4.7: FSIQ von Kindern mit und ohne IVH aufgetragen in Abhängigkeit von den PGS-Dezilen. Die tabellarische Darstellung (Tabelle 7, Tabelle 8) befindet sich im Anhang.

4.5.2 Zusammenhang zwischen polygenem Score und intraventrikulärer Hämorrhagie

Abbildung 4.7 zeigt den FSIQ in Abhängigkeit vom PGS für Kinder mit und ohne IVH. Bei Kindern mit IVH konnte ein signifikanter Unterschied des FSIQ zwischen dem ersten und zehnten Dezil des PGS (p=0,012) festgestellt werden. Ohne eine IVH zeigte sich dieser Unterschied nicht (p=0,550). Die Mittelwertdifferenz zwischen Kindern mit und ohne IVH beträgt in der ersten Dezilengruppe 11,14 IQ-Punkte. In der zehnten Dezilengruppe hingegen sind es 1,11 IQ-Punkte jeweils zum Vorteil der Kinder ohne IVH.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Assoziation eines polygenen Scores mit dem IQ von VLBW-Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren betrachtet und in Bezug zu dem Effekt nicht-genetischen Einflussfaktoren gesetzt. Bisherige Kohortenstudien zeigten, dass sich über den PGS 5-7% der Varianz des IQ im Kindes- und Erwachsenenalter erklären lassen (Allegrini et al., 2019; Savage et al., 2018). Ob und in welcher Ausprägung sich diese Assoziation des PGS mit dem IQ bei Frühgeborenen zeigt, wird in dieser Arbeit erstmalig untersucht.
Darüber hinaus wird analysiert, welchen Einfluss bestimmte nicht-genetische Faktoren unabhängig vom PGS auf die Entwicklung des IQ ausüben und in welchem Zusammenhang diese mit dem PGS stehen. Die Einflussfaktoren werden in der Diskussion separat diskutiert.

5.1 Assoziation des polygenen Scores mit dem IQ bei VLBW-Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Daten bestätigen eine Assoziation des aus den von Savage et al. ermittelten SNPs errechneten PGS mit dem IQ auch bei Frühgeborenen. Bei reifgeborenen Kindern im Alter von 6 Jahren erklärt der PGS bis zu 4,1% der Varianz von g und im Erwachsenenalter bis zu 5,2% (Savage et al., 2018). Bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren sind es 5,3% und im Alter von 16 Jahren 6,7% (Allegrini et al., 2019). In der GNN-Kohorte ließen sich jedoch nur 0,2% der Varianz des IQ durch den PGS erklären. Damit ist die Heritabilität in dieser Kohorte deutlich niedriger als bei Reifgeborenen. Auch der absolute Effekt auf den gemessenen IQ ist mit +0,22 IQ-Punkten pro PGS-Dezilengruppe deutlich geringer. Die Mittelwertdifferenz des IQ bei Reifgeborenen zwischen der ersten und letzten PGS-Dezile wurde zuvor als 15 IQ-Punkten entsprechend angegeben (Allegrini et al., 2019). Bei den Frühgeborenen der GNN-Kohorte liegt sie mit 2,07 IQ-Punkten deutlich niedriger.

Die GWAS von Savage et al. wurde an insgesamt fast 300.000 Menschen gemischten

Alters (5-98 Jahre) durchgeführt. Nur ein kleiner Teil der Proband*innen (n=1929) war im gleichen Alter wie die Kinder der GNN-Kohorte (Savage et al., 2018). Der ermittelte PGS ist entsprechend hauptsächlich für Erwachsene aussagekräftig. Es ist möglich, dass sich im Kindesalter andere genetische Faktoren auf die Intelligenz auswirken als im Erwachsenenalter. Da Kinder einen geringen Anteil der Kohorte von Savage et al. ausmachten, könnten SNPs, die stärker oder ausschließlich bei Kindern mit dem IQ assoziiert sind, dort nicht signifikant gewesen sein. Beispielsweise könnten im Erwachsenenalter vermehrt genetische Komponenten zum Tragen kommen, die sich protektiv gegenüber dem kognitiven Abbau im Alter auswirken. Diese sind im Kindesalter noch nicht relevant. Im Kindesalter hingegen sind Faktoren relevant, die sich auf die Neuroplastizität und strukturelle Hirnentwicklung auswirken. Es kann sinnvoll sein, eine GWAS im Kindesalter durchzuführen und so einen PGS für die Intelligenz zu entwickeln, der speziell für diese Altersgruppe relevante SNPs beinhaltet.

Interessant wäre auch, jeweils eine GWAS mit reifgeborenen und frühgeborenen Kindern durchzuführen und die ermittelten SNPs miteinander zu vergleichen. Es ist durchaus möglich, dass sich unterschiedliche SNPs als relevant für den IQ herausstellen, da sich bei Frühgeborenen zusätzlich Faktoren auswirken, die protektiv gegenüber den Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind. Aufgrund der erhöhten Vulnerabilität von Frühgeborenen ist es möglich, dass gerade diese Faktoren eine stärkere Assoziation mit dem IQ haben. Das würde erklären, warum bei reifgeborenen Kindern sowohl Savage et al. als auch Allegrini et al. einen größeren Teil der IQ-Varianz durch den hier genutzten PGS erklären können als wir in der GNN-Kohorte (Allegrini et al., 2019; Savage et al., 2018).

Eine weitere mögliche Erklärung für die geringe Assoziation des PGS mit dem IQ in der GNN-Kohorte ist der Anstieg des genetischen Einflusses auf den IQ mit steigendem Alter. In Zwillingsstudien wurde ein linearer Anstieg der Heritabilität von g von der frühen Kindheit (20-30%) und Kindheit (42%) über die Jugend (55%) bis ins Erwachsenenalter (66%) nachgewiesen (Haworth et al., 2010; Spinath et al., 2003). Savage et al. stellten über die verschiedenen Altersgruppen hinweg jedoch keinen signifikanten Unterschied der PGS-Heritabilität fest (Savage et al., 2018). Allegrini et al. hingegen bestätigten den Anstieg der Heritabilität mit steigendem Alter auch für den Intelligenz-PGS. Sie untersuchten mit den von Savage et al. ermittelten SNPs in einer Stichprobe von 7.026 Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren die Assoziation des Intelligenz-PGS mit dem IQ. Hierbei zeigte sich, dass im Alter von 12 Jahren 5,3% der IQ-Varianz durch den PGS zu erklären sind, im Alter von 16 Jahren 6,7% (Allegrini et al., 2019). Ausgehend von diesen Daten und einem

linearen Anstieg der PGS-Heritabilität wären im Alter von 5 Jahren ca. 3% der Varianz des IQ durch den PGS erklärbar. Auch unter diesen Annahmen läge der für die Frühgeborenen der GNN-Kohorte ermittelte R^2-Wert unter dem zu erwartenden Effekt.

Interessanterweise ist die Ausprägung der PGS-Assoziation mit dem IQ bei den Kindern in der hier untersuchten Kohorte sehr unterschiedlich. Wir untersuchten, ob der PGS in Abhängigkeit von bestimmten nicht-genetischen Einflussfaktoren in unterschiedlichem Maße mit dem IQ assoziiert ist. Für die Jungen und für Kinder, die eine IVH erlitten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der gemessenen IQ-Werte zwischen dem ersten und zehnten PGS-Dezil. Wie in Abbildung 4.6 gezeigt, erreichten Jungen des zehnten Dezils im Mittel einen 5,96 IQ-Punkte höheren IQ-Wert als die Jungen des ersten Dezils. Bei Kindern mit IVH zeigte sich eine Mittelwertdifferenz zwischen dem ersten und zehnten Dezil von 11,14 IQ-Punkten (Abbildung 4.7). Diese signifikante Assoziation des PGS zeigte sich weder bei Mädchen noch bei Kindern ohne IVH. Sie absolvierten den WPPSI-III im Vergleich des ersten und zehnten PGS-Dezils im Mittel mit nahezu identischen IQ-Werten. Bei den anderen untersuchten nicht-genetischen Einflussfaktoren konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den PGS-Dezilen und dem IQ hergestellt werden. Die einzelnen Einflussfaktoren wurden unabhängig von einander untersucht, sodass keine Aussagen zu Interaktionen der Einflussfaktoren untereinander im Zusammenhang mit dem PGS getroffen werden können.
Aufgrund eines niedrigeren Risikoprofils sind Mädchen und Kinder ohne IVH den Reifgeborenen ähnlicher. Entsprechend wäre bei ihnen ein mit dem bei Reifgeborenen gezeigten Effekt vergleichbarer Zusammenhang zwischen IQ und PGS zu erwarten gewesen. Dies zeigt sich in den für diese Arbeit analysierten Daten jedoch nicht. Möglicherweise erklärt sich die stärkere Ausprägung der PGS-Assoziation bei vulnerableren Kindern (Jungen, IVH) durch eine Addition negativer Einflussfaktoren, da das Gehirn, je vulnerabler es ist, empfindlicher auf weitere negative Faktoren reagiert - in diesem Fall die genetische Ausstattung für einen niedrigeren IQ (Wolke, 2018). Nachfolgend wird der Zusammenhang von dem PGS mit dem Geschlecht beziehungsweise einer IVH im Einzelnen betrachtet.

Das Zusammenspiel von PGS und Geschlecht wurde von Allegrini et al. an zwei jugendlichen Kohorten untersucht. Die über den PGS erklärte Varianz des IQ war in beiden Altersgruppen bei den beiden Geschlechtern (12 und 16 Jahre) ungefähr gleich groß (Allegrini et al., 2019) und steht damit im Gegensatz zu unseren Daten.

Hieraus ergeben sich zwei mögliche Szenarien:
Erstens: Erst im Jugendalter ist die PGS-Assoziation mit dem IQ zwischen den Geschlechtern ausgeglichen. Im Alter von 5 Jahren unterscheidet sie sich auch bei Reifgeborenen. Bisher gibt es für Kinder in diesem jungen Alter keine weiteren Studien, die die geschlechtsspezifische Assoziation des PGS mit dem IQ untersuchen. Somit ist dieses Szenario weder auszuschließen noch zu bestätigen.
Zweitens: Der beobachtete fehlende PGS-Effekt bei den Mädchen der GNN-Kohorte ist für Frühgeborene spezifisch und das weibliche Geschlecht wirkt sich bei Frühgeborenen gegenüber der genetischen Prädisposition für einen niedrigen IQ protektiv aus. Ebenfalls möglich wäre, dass der Effekt des PGS für einen hohen IQ bei frühgeborenen Mädchen nicht zum Tragen kommt und von anderen Faktoren überlagert wird. Da die Mädchen jedoch über alle Dezile hinweg einen für die Allgemeinbevölkerung durchschnittlichen IQ zeigen, ist der protektive Einfluss des weiblichen Geschlechts wahrscheinlicher. Worin sich dieser protektive Effekt begründet, kann nur spekuliert werden. Es ist bekannt, dass es bei allen Neugeborenen zu einer Minipubertät kommt (Bizzarri & Cappa, 2020), welche bei frühgeborenen Jungen stärker ausgeprägt ist als bei reifgeborenen Jungen (Kuiri-Hänninen et al., 2011). Möglicherweise gibt es bestimmte SNPs, die sich aufgrund dieser hormonellen Einflüsse bei Mädchen protektiv auswirken. Vielleicht zeigen Mädchen mit einem niedrigen PGS einen Phänotyp, mit dem sie eine spezielle Förderung erhalten, sodass der negative Effekt des PGS ausgeglichen wird. Ebenso ist es möglich, dass Mädchen besser auf positive Einflussfaktoren ansprechen und der negative Effekt des PGS daher besser ausgeglichen werden kann. Auch ein Einfluss der Gonosomen ist nicht auszuschließen. Der Sonderforschungsbereich „Sexdiversity“ der Universität zu Lübeck wird unter anderem die Interaktion von Geschlecht - insbesondere den postnatalen Hormonspiegeln - und IQ-Entwicklung weiter erforschen (»SFB Sexdiversity«, 2024). Bisher ist zu wenig über die Funktionsweise der untersuchten SNPs bekannt, um deren beobachteten Effekt genauer erklären zu können. Zusätzlich zur Lokalisation der SNPs im Genom ist relevant, welche Gene sie beeinflussen, welche Funktion diese Gene haben, welche Prozesse sie im menschlichen Körper steuern und wie sich diese Prozesse durch einen SNP verändern. Diese funktionellen Fragestellungen sind bisher nicht detailliert geklärt.
Der geschlechtsspezifische Unterschied bei Frühgeborenen wird erstmalig in dieser Arbeit gezeigt und wurde für Reifgeborene in der Studie von Allegrini et al. nicht beobachtet. Es ist möglich, dass es sich in dieser Arbeit oder bei Allegrini et al. um einen Bias handelt. Es sind weitere Studien notwendig, um zu evaluieren, ob und in welchem Ausmaß sich eine geschlechtsspezifische Assoziation des PGS bei Früh-

und Reifgeborenen zeigt.

Der Zusammenhang zwischen dem PGS und einer IVH für den IQ wird hier erstmalig untersucht. Es gibt keine anderen publizierten Daten, die die vorliegenden Ergebnisse unterstützen oder widerlegen könnten. Ein PGS für einen hohen IQ scheint sich protektiv gegenüber den Folgen einer IVH auszuwirken. Eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse ist, dass Kinder in den unteren PGS-Dezilen höhergradige IVH erleiden als Kinder mit einem höheren PGS. Hierzu ist eine genauere Analyse der GNN-Daten notwendig, da der Schweregrad der IVH nicht in die Auswertung einbezogen wurde. Des Weiteren ist es möglich, dass die SNPs für den IQ beziehungsweise die assoziierten funktionalen genetischen Regionen zum Teil die Hirnentwicklung und -regenerationsfähigkeit beeinflussen und so langfristigen Schädigungen nach einer zerebralen Läsion entgegenwirken.
So ist beispielsweise der Genotyp APOE-ε4 für das Apolipoprotein E sowohl mit einer erhöhten Rate an intrazerebralen Blutungen als auch mit dem kognitiven Abbau im Alter und der Entstehung von Alzheimer-Demenz vergesellschaftet (Biffi et al., 2010; Lim et al., 2017; Rosenich et al., 2022). Im Kindesalter ist der Effekt des APOE-Genotyps auf die Intelligenz bisher nicht eindeutig geklärt. Am ehesten zeigt sich bei Reifgeborenen kein Unterschied in der Kognition in Abhängigkeit vom APOE-Genotypen (Remer et al., 2020; Taylor et al., 2011; Weissberger et al., 2018). Bei Frühgeborenen beeinflusst er jedoch in einer vorangegangenen Studie die Häufigkeit von Zerebralparesen nach einer zerebralen Hämorrhagie. Am seltensten traten Zerebralparesen bei Kindern mit IVH beim Genotyp APOE-ε3, am häufigsten beim Genotyp APOE-ε4 auf (Humberg et al., 2022). In dieser Studie wurde die Auswirkung auf den IQ nicht untersucht. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die APOE-Genotypen die Regeneration des Gehirns nach Blutungen beeinflussen und so die unterschiedliche Häufigkeit von Zerebralparesen erklärt ist. Entsprechend ist es möglich, dass es auch einen Effekt auf den IQ durch den APOE-Genotypen gibt. Dies kann zum Beispiel an der Pleiotropie liegen, also der Fähigkeit von Genen, mehrere phänotypische Merkmale - in diesem Fall Apolipoprotein E und Intelligenz - zu beeinflussen, oder an einem Kopplungsungleichgewicht, welches zu einer gehäuft gemeinsamen Vererbung bestimmter SNPs führt. Somit könnte der protektive Genotyp APOE-ε3 in den höheren PGS-Dezilen häufiger vertreten sein und sich neuroprotektiv - auch in Bezug auf den IQ - auswirken.
Auf die gleiche Art und Weise könnten andere neuroprotektive Faktoren vermehrt in den höheren PGS-Dezilen und Genotypen für hirnschädigende Faktoren eher in den unteren PGS-Dezilen auftreten. Wie oben bereits erwähnt, ist ein tiefgreifenderes

Verständnis der durch die SNPs bedingten Veränderungen in den Genfunktionen und der durch die Gene gesteuerten Prozesse notwendig, um den beobachteten Zusammenhang zwischen IVH und PGS zu verstehen. Hier bietet sich ein spannendes Feld für weitere Forschung.
Auch zeigte eine Studie, dass sich ein hohes Bildungsniveau der Mutter protektiv gegenüber dem negativen Effekt einer IVH auswirkt (Benavente-Fernández et al., 2019). Da ein enger Zusammenhang zwischen Bildungsniveau und Intelligenz besteht (Savage et al., 2018), liegt der Rückschluss nahe, dass sich auch ein hoher PGS protektiv gegenüber dem Effekt einer IVH auswirkt und dadurch das Angleichen des IQ für Kinder mit und ohne IVH in den hohen PGS-Dezilen erklärt wird. Dagegen spricht jedoch, dass das Bildungsniveau der Mütter in der GNN-Kohorte in keinem Zusammenhang mit dem PGS steht. Die Kinder sind unabhängig vom Bildungsniveau gleichmäßig auf die PGS-Dezile verteilt (Tabelle 4.1). Entsprechend ist der oben beschriebene Effekt der mütterlichen Bildung in der untersuchuten Kohorte nicht auf die hohen PGS-Dezilen beschränkt.

Unsere Untersuchungen zeigen eine marginale Assoziation des PGS mit dem IQ ehemaliger Frühgeborener im Alter von 5 Jahren. Aus dieser Datenlage ergibt sich kein klinischer Nutzen für das Testen des IQ-PGS bei Frühgeborenen im Allgemeinen. Auf Basis des genetischen IQ klinische Entscheidungen zu treffen, wie zum Beispiel spezielle Förderungsmaßnahmen zu ergreifen, ist für Frühgeborene als Gesamtkohorte nicht sinnvoll, da ein relevanter Einfluss auf den IQ nicht zu erwarten ist.
Bei männlichen Frühgeborenen und Frühgeborenen mit IVH kann ein Testen des IQ-PGS zu Forschungszwecken sinnvoll sein, da sich hier ein deutlicherer Einfluss der Genetik auf den IQ zeigt. Es ist notwendig, die hinter diesem Effekt stehenden Prozesse zu verstehen. Diese müssen durch klinische Maßnahmen (z.B. spezielle Förderung, Vermeidung bestimmter Medikamente, frühzeitige Therapieeinleitung, ...) so beeinflussbar sein, dass sich dadurch ein relevanter Einfluss auf den IQ zeigt. Sonst ist eine genetische Testung nicht zu rechtfertigen (»Gendiagnostikgesetz«, 2009).

In der Zusammenschau der Daten ist davon auszugehen, dass der genetische Effekt auf den IQ durch Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber negativen Umweltfaktoren geschmälert und überlagert wird. Die nicht-genetischen Einflussfaktoren werden im nächsten Abschnitt besprochen.

5.2 Nicht-genetische Einflussfaktoren

Frühgeborene sind von Umwelteinflüssen auf die Intelligenzentwicklung aufgrund einer erhöhten Vulnerabilität stärker betroffen als Reifgeborene (Wolke, 2018). Darüber hinaus wirken sich auch bestimmte Komplikationen der Frühgeburtlichkeit negativ auf die neurokognitive Entwicklung aus. n diesem Kapitel werden die nicht-genetischen Einflussfaktoren sortiert nach ihrer Effektstärke in der GNN-Kohorte diskutiert.

5.2.1 Herkunft der Mutter

In der untersuchten Kohorte zeigte die außereuropäische Herkunft der Mutter einen starken negativen Einfluss auf den IQ. Diese Ergebnisse stehen somit im Einklang mit der bisherigen Studienlage. Die Herkunft der Eltern zeigte zuvor unabhängig von den perinatalen Umständen einen Einfluss auf den IQ eines Kindes, ist also nicht spezifisch für Frühgeborene. Dieser Effekt ist auch unabhängig vom Land, in dem die Studien durchgeführt wurden. Menschen ausländischer Abstammung oder Angehörige einer nicht mehrheitlich in dem Studienland lebenden Ethnie schneiden mit einem niedrigeren IQ ab (Schweden: Månsson et al., 2015; Serenius et al., 2016, Meta-Analyse (USA, UK, Niederlande, Deutschland): Linsell et al., 2015). Es ist entsprechend davon auszugehen, dass es sich nicht um einen universal höheren IQ einer bestimmten Ethnie oder einer bestimmten Nationalität handelt. Viel mehr mediieren andere Faktoren den negativen Einfluss der Herkunft auf den gemessenen IQ.

Die meisten Intelligenztestungen - so auch die WPPSI-III - sind zumindest in Teilen sprachbasiert. Ein Kind ausländischer Eltern lernt meist als Erstsprache die Sprache seiner Eltern, bevor es die Landessprache erlernt. Dadurch spricht es die Landessprache schlechter als ein Kind ohne Migrationshintergrund. Das schlechtere Sprachverständnis sowie der geringere Wortschatz verfälschen das Testergebnis und es wird ein niedrigerer IQ für Kinder mit Migrationshintergrund ermittelt. Eine Testung der Kinder in ihrer Erstsprache könnte diesem Bias entgegenwirken und einen besseren Vergleich von Kindern mit und ohne Migrationshintergrund ermöglichen. Hinzu kommt, dass Intelligenztests anhand einer Durchschnittspopulation genormt werden, weshalb es bei von der Norm abweichenden Subgruppen auch zu abweichenden IQ-Werten kommen kann (Wicherts, 2016).

Menschen mit Migrationshintergrund haben einen schlechteren Zugang zu Bildung und sind gefährdeter, soziale Benachteiligung zu erleiden. Sie leben häufiger in Armut oder sind durch Armut bedroht und erwirtschaften ein niedrigeres Einkommen

(Blaeschke & Freitag, 2021; Metzing, 2021). Diese sozioökonomischen Faktoren beeinflussen die Möglichkeit zur Unterstützung und Förderung der Kinder durch die Eltern, die eine wesentliche Rolle bei der kognitiven Entwicklung eines Kindes spielt. Dabei kommen sowohl die finanzielle Situation als auch der Erziehungsstil und die mit dem Kind verbrachte Zeit zum Tragen (Hou et al., 2020; Larson et al., 2015). Werden die Ergebnisse von Intelligenztestungen nach diesen sozioökonomischen Faktoren korrigiert, gleichen sich die IQ-Werte von Kindern unterschiedlicher Ethnien nahezu vollständig an (Braid et al., 2012; Brooks-Gunn et al., 1996; LeWinn et al., 2020). Eine spezielle Förderung von Kindern mit niedrigem sozioökonomischen Status ist unabhängig von der Herkunft sinnvoll und führt zu einem besseren Outcome von sozial benachteiligten Kindern (Christensen et al., 2014). Ein entsprechendes Angebot sollte Eltern mit einem Risikoprofil frühzeitig unterbreitet werden. Insbesondere für Frühgeborene ist dies bedeutend, da so das Zusammenspiel aus erhöhter Vulnerabilität und ungünstigem Risikoprofil aufgrund des niedrigeren Sozialstatus positiv beeinflusst werden kann.
In der Zusammenschau der bisherigen Studienlage ist es nicht überraschend, dass die Herkunft der Mutter in dieser Kohorte den stärksten Effekt auf den IQ zeigt. Ursächlich hierfür sind am ehesten das ausgewählte Testverfahren und sozioökonomische Faktoren. Die Gleichverteilung der Kinder der GNN-Kohorte auf die PGS-Dezile unabhängig von der mütterlichen Herkunft unterstreicht, dass eine genetisch höhere oder niedrigere Intelligenz bestimmter Ethnien unwahrscheinlich ist.
Der Einfluss der Ethnie und Herkunft auf die Intelligenz ist ein höchst sensibles Thema. Die Grenzen zwischen korrekten, wissenschaftlichen Schlüssen und rassistisch motivierten Aussagen verschwimmen hier immer wieder und viele Studien zu diesem Themenbereich werden deshalb kritisch diskutiert. Aktuell wird, wie oben beschrieben, von mediierenden sozioökonomischen Faktoren des ethnischen Einflusses auf Intelligenztestungen ausgegangen.

5.2.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie

In der GNN-Kohorte zeigte sich eindeutig ein negativer Effekt durch eine IVH auf den IQ (-6,10 IQ-Punkte in der multivariaten Analyse). Die Ergebnisse stehen in Einklang mit der vorherigen Studienlage, wobei der Effekt auf den IQ für die einzelnen IVH-Schweregrade im Rahmen dieser Arbeit nicht getrennt betrachtetet wurde wie in vorangegangener Literatur häufig.
In der Meta-Analyse von Rees et al. wurden IVH Grad 1-2 getrennt von Grad 3-4 untersucht. Die Evaluation der Frühgeborenen mit einem GA zwischen 22 und 34

Wochen erfolgte zwischen 6 Monaten und 3 Jahren mittels Bayley Scale, Griffiths Mental Development Scales und Stanford Binet Intelligence Scale. Es zeigte sich für Kinder mit IVH Grad 1-2 ein erhöhtes Risiko für einen niedrigeren kognitiven Score als für GA-gematchte Kontrollen ohne IVH. Auch das Risiko für geistige Behinderung (Mental Development Index <70) war erhöht (Rees et al., 2022). Einzelne Studien widersprechen diesen Ergebnissen. Sie stellten ein annähernd normales kognitives Outcome für Kinder mit niedriggradigen IVH fest (Ann Wy et al., 2015; Hollebrandse et al., 2021; Legge et al., 2022).

Kinder mit einer IVH Grad 3-4 zeigen sowohl im Verhältnis zu Kindern ohne IVH als auch zu Kindern mit IVH Grad 1-2 ein deutlich schlechteres kognitives Outcome. Das Risiko für schwere kognitive Defizite im Vergleich zu Kindern ohne IVH ist ungefähr 3-fach erhöht (Rees et al., 2022). In weiteren Studien bestätigt sich der negative Effekt von höhergradigen IVH auf den IQ (Graz et al., 2015; Hollebrandse et al., 2021). Linsell et al. konnten in ihrer Meta-Analyse hingegen keine eindeutige Aussage zum Einfluss von IVH auf den IQ treffen. Zwar zeigten viele Studien einen linearen Zusammenhang zwischen niedrigem IQ und steigendem Grad der IVH, dieser konnte jedoch in der multivariaten Analyse hier nicht bestätigt werden. Grund hierfür war vermutlich der unterschiedliche Umgang mit Kindern mit Zerebralparese und geistigen Behinderungen, die in manchen Studien ausgeschlossen wurden (Linsell et al., 2015).

Der Effekt von IVH auf den IQ beruht auf der strukturellen Schädigung des Gehirns zum einen durch die Blutung selbst, zum anderen durch ggf. erhöhten Hirndruck bei Liquor-Abflussbehinderungen (Rees et al., 2022; Vohr, 2022). Kinder mit IVH zeigen außerdem eine verzögerte Hirnentwicklung, die zu kognitiven Defiziten führt. Positive Umwelt- und soziale Faktoren wirken sich mildernd auf den Effekt von IVH aus (Kidokoro et al., 2014).

Risikofaktoren für eine IVH sind ein niedriges GA, ein niedriger APGAR Score, ein niedriges Geburtsgewicht, neonatale Sepsis und invasive Beatmung (Egwu et al., 2019; Kidokoro et al., 2014; Siffel et al., 2021; Zhao et al., 2022). Auch der SGA-Status stellt ein Risiko für eine IVH dar (Gleissner et al., 2000). Uneinigkeit herrscht über den Einfluss des Geschlechts und des Mehrlingsstatus (Gleissner et al., 2000; Kidokoro et al., 2014). Es ist somit von einem additiven Effekt verschiedener Risikofaktoren für ein schlechtes kognitives Outcome bei Kindern mit einer IVH auszugehen, der sich auch in der GNN-Kohorte zeigt. Eine Korrektur nach Confoundern ist notwendig, um den alleinigen Effekt von IVH auf die Intelligenz bestimmen zu können.

5.2.3 Small for Gestational Age

Frühgeborene, die SGA geboren wurden, haben in der hier untersuchten Kohorte einen deutlich niedrigeren IQ (-5,17 IQ-Punkte) als AGA geborene Frühgeborene. Die erhobenen Daten stehen damit im Einklang mit einem Großteil vorangegangener Studien. Eine 2020 durchgeführte Meta-Analyse von 60 Studien mit insgesamt über 50.000 Kindern, deren IQ im Alter von 1-12 Jahren bestimmt wurde, ergab sowohl für frühgeborene als auch für reifgeborene SGA einen niedrigeren IQ als für AGA. Dieser Effekt war für Reifgeborene ausgeprägter als für Frühgeborene. Der Effekt auf den IQ Frühgeborener zeigte sich unabhängig vom Gestationsalter (Sacchi et al., 2020). In der GNN-Kohorte ist der Effekt auf den IQ durch SGA ausgeprägter als dort beschrieben.

Ein ähnlich ausgeprägter Effekt auf den IQ zeigte sich bei Wolke et al. mit einem IQ-Defizit von 5,48 IQ-Punkten für Kinder, die SGA geboren wurden. Der IQ wurde im Alter von 8/11 Jahren in zwei unabhängigen Studien aus verschiedenen Ländern (DE,UK) und 10 Jahren auseinanderliegenden Geburtsjahren (1985/86 und 1995) untersucht. Der Einfluss von SGA auf den IQ wurde für Kinder mit einem Gestationsalter von 27-41 Wochen erhoben, wobei das GA keinen Einfluss auf die Effektstärke des SGA-Status hatte. Diese Studie bestätigt entsprechend eine Beeinflussung des IQ durch SGA sowohl für Reifgeborene als auch für Frühgeborene (Wolke et al., 2015).

Der negative Effekt verwächst sich nicht mit der Zeit. Auch im Erwachsenenalter schneiden ehemalige SGA schlechter ab als ihre AGA-Altersgenossen. Allerdings ist das IQ-Defizit im Kindesalter (4 und 6 Jahre) deutlich ausgeprägter. Ein mediierender Effekt durch sozioökonomischen Status, Geschlecht und Eltern-Kind-Beziehung konnte nicht beobachtet werden (Eves et al., 2020).

Unserem Ergebnis entgegen stehen die Studien von Leppänen et al. und Graz et al. Beide untersuchten das neurokognitive Outcome von frühgeborenen SGA im Alter von 5 Jahren. Sie stellten ähnliche IQ-Werte für SGA und AGA fest (Graz et al., 2015; Leppänen et al., 2014). Ein ähnliches neurokognitives Outcome zeigte sich auch im Erwachsenenalter für GA-gematchte VLBW (Pyhälä et al., 2011).

Insgesamt scheint ein frühes Aufholwachstum für die kognitive Entwicklung von SGA-Kindern von Vorteil zu sein (Varella & Moss, 2015). Eine gute Ernährungseinstellung und Wachstumsförderung ist daher sinnvoll. Ob sich der Einsatz von Wachstumshormonen positiv auf den IQ und die neurokognitive Entwicklung auswirkt, wird kontrovers diskutiert (Dunger et al., 2020).

Bei ehemaligen SGA-Kindern im Alter von 4-7 Jahren lässt sich eine veränderte

Hirnstruktur mit verringertem Hirnvolumen und verringerter Kortexoberfläche erkennen. Selbst bei vollständigem Aufholwachstum bleibt eine gewisse Differenz bestehen (De Bie et al., 2011). Dies erklärt möglicherweise einen Teil des schlechteren Outcomes, das auch in der GNN-Kohorte zu beobachten ist.
Die Auswirkungen des Aufholwachstums auf den IQ wurde in der GNN-Kohorte für diese Arbeit nicht untersucht. Eine bisher nicht beantwortete Frage ist, ob sich der SGA-Status auf den IQ unterschiedlich auswirkt, je nach Ursache des Untergewichts bei Geburt (zum Beispiel Plazentainsuffizienz, genetische Ursachen). Hier bietet sich eine interessante Möglichkeit zur weiteren Analyse der GNN-Daten.

5.2.4 Schulbildung der Mutter

Kinder von Müttern mit höheren Schulabschlüssen schnitten in der WPPSI-III mit höheren IQ-Werten ab als Kinder, deren Mütter die Schule ohne Abschluss oder mit einem Hauptschulabschluss beendeten. In der multivariaten Analyse zeigte der höhere Schulabschluss der Mutter einen Effekt von + 4,87 IQ-Punkten.
Hiermit können wir den aktuellen Stand der Wissenschaft zu diesem Thema bestätigen. Ein höherer elterlicher Bildungsabschluss geht unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Intelligenzmessung mit höheren Intelligenzwerten bei Frühgeborenen einher (Eves et al., 2020; Graz et al., 2015; Joseph et al., 2022; Linsell et al., 2015; Wolke et al., 2015). Häufig wurde die Schulbildung beider Elternteile berücksichtigt und mit anderen Faktoren zu einem Maß für den sozioökonomischen Status zusammengefasst. Dieses zeigte, im Vergleich zu unseren Ergebnissen, eine größere Auswirkung auf den IQ von bis zu 14 IQ-Punkten zwischen niedrigem und hohem sozioökonomischen Status (Eves et al., 2020; Graz et al., 2015; Joseph et al., 2022; Wolke et al., 2015). Zu erklären ist dieser größere Effekt durch das sich verstärkende Zusammenspiel aus negativen Einflussfaktoren, die im Rahmen dieser Studien in Betracht gezogen wurden.
Der Intelligenzvorsprung von Kindern gebildeter Mütter bleibt bis ins Erwachsenenalter bestehen (Church et al., 2016). Auch nach der Korrektur auf verschiedene neonatale Risikofaktoren ist der Einfluss durch die elterliche Schulbildung relevant (Church et al., 2016; Graz et al., 2015; Joseph et al., 2022; Wolke et al., 2015).
Begründet liegt der positive Einfluss der höheren elterlichen Bildung in verschiedenen Faktoren. Gebildetere Eltern schaffen oft eine anregendere Lernumgebung, um ihre Kinder optimal zu fördern. Außerdem führt eine höhere Schulbildung zu besseren Kenntnissen und Ressourcen, die insbesondere in schulischen Belangen eine bessere Unterstützung der Kinder ermöglicht. Hinzu kommt, dass, wie oben erwähnt,

eine höhere Schulbildung häufig mit einem höheren sozioökonomischen Status einhergeht (Kott, 2021). Es können Berufe mit höherem Einkommen gewählt werden und den Kindern auch finanziell der Zugang zu zusätzlichen Lernmöglichkeiten geboten werden. Außerdem kann die Arbeitszeit einfacher reduziert und entsprechend mehr Zeit in die emotionale und intellektuelle Förderung der Kinder investiert werden. So wird zudem eine sichere Eltern-Kind-Bindung gefördert, die sich unabhängig vom Bildungsstand positiv auf den IQ von Kindern auswirkt (Eves et al., 2020).
Bemerkenswert ist, dass sich die Kinder der GNN-Kohorte unabhängig von der Schulbildung ihrer Mütter gleichmäßig auf die Dezilen des PGS verteilen. Schulbildung ist genetisch und phänotypisch eng mit der Intelligenz verbunden (Savage et al., 2018). Es wäre daher zu erwarten, dass Mütter mit höherer Schulbildung einen höheren PGS für den IQ haben, diesen an ihre Kinder vererben und sich entsprechend eine Ungleichverteilung auf die PGS-Dezilen zeigt. Diese Annahme bestätigt sich in der aktuellen Datenlage der GNN-Studie nicht. Die Kinder sind unabhängig vom Bildungsstand ihrer Mutter gleichmäßig auf die Dezilen verteilt. Möglicherweise spielen andere genetische sowie nicht-genetische Einflussfaktoren bereits bei den Müttern der untersuchten Kohorte eine größere Rolle und überlagern den positiven/negativen Einfluss des PGS. Es wäre ein spannender Ansatz für weitere Forschungsprojekte, an diesem Punkt weiter in die Tiefe zu gehen und zu ermitteln, warum die erwartete Verteilung auf die PGS-Dezilen nicht zu beobachten ist.

5.2.5 Geschlecht

In der GNN-Kohorte zeigte das weibliche Geschlecht einen positiven Einfluss auf den IQ. Für Mädchen ergab die multivariate Analyse einen 1,5 IQ-Punkte höheren IQ als für Jungen. Diese Ergebnisse bestätigen einen Großteil der vorangegangenen Studien. In der Studie von Serenius et al. wurde bei Jungen in einer Kohorte extrem Frühgeborener ein 4,3 Punkte niedrigerer IQ gemessen als bei Mädchen (Serenius et al., 2016). In weiteren Studien wird ein negativer Einfluss des männlichen Geschlechts auf das neurokognitive Outcome von Frühgeborenen beschrieben, ohne dass der IQ bestimmt wurde (Hintz et al., 2006; Peacock et al., 2012). Linsell et al. bestätigen in ihrer Meta-Analyse einen negativen Einfluss des männlichen Geschlechts auf den IQ. Allerdings war dieser dort nur bei Kindern unter 5 Jahren nachzuweisen. Anders als in der GNN-Kohorte zeigte sich bei Kindern im Alter von 5 Jahren und auch bei älteren Kindern keine IQ-Differenz zwischen den Geschlechtern (Linsell et al., 2015). Dieses Ergebnis bestätigen Wolke et al. In den von ihnen untersuchten Kohorten stellten sie im Alter von 8 und 11 Jahren keinen

Intelligenzunterschied zwischen Jungen und Mädchen fest. Es zeigte sich sogar eine leicht negative Tendenz für Mädchen. Dabei ist zu beachten, dass die Kohorte nicht ausschließlich frühgeboren war (Wolke et al., 2015).
Keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte außerdem in einer Kohorte gesunder, niedrig-Risiko Frühgeborener festgestellt werden. Der Ausschluss von hoch-Risiko- und morbiden Frühgeborenen führte allerdings zu einer erhöhten Mädchen:Jungen-Ratio, da Jungen häufiger von Komplikationen betroffen sind (Romeo et al., 2022). Hieraus lässt sich schließen, dass frühgeborene Jungen nicht per se ein erhöhtes Risiko für einen schlechten IQ haben. Vielmehr ergibt sich aus der erhöhten Rate klinisch schlechterer und komplikationsreicherer Verläufe ein niedrigerer IQ. Andere Studien bestätigen diese Schlussfolgerung (Pérez-Pereira et al., 2020).
Für die Allgemeinbevölkerung ist die Literatur zu Geschlechtsunterschieden bei der Intelligenz uneins. Einen Intelligenzvorteil für Frauen bzw. Mädchen sehen jedoch nur wenige Studien (Arden & Plomin, 2006; Keith et al., 2008; Reynolds et al., 2008). Arden und Plomin wiesen eine höhere Intelligenz für Mädchen im Alter von 2-4 Jahren nach, Reynolds et al. im Alter von 6-7 Jahren (Arden & Plomin, 2006; Reynolds et al., 2008). Deutlich häufiger wird kein Effekt des Geschlechtes auf die Intelligenz beschrieben (Aluja-Fabregat et al., 2000; Deary et al., 2003; Keith et al., 2011; Strand et al., 2006). Dies zeigte sich auch im Altern von 5 Jahren in einer rumänischen Kohorte (Iliescu et al., 2016). Im Erwachsenenalter wird in vielen Studien sogar eine höhere Intelligenz bei Männern festgestellt (Irwing, 2012; Jackson & Rushton, 2006; Nyborg, 2003). Allerdings scheint sich dieser Vorteil erst mit der Pubertät auszuprägen. Unter 15 Jahren konnte meist kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (Bakhiet et al., 2015; Lynn, 1994; Lynn & Irwing, 2004). Nur in sehr wenigen Studien zeigte sich ein Intelligenzvorteil für Jungen bereits im jüngeren Alter (Arden & Plomin, 2006; Dykiert et al., 2009; Kim et al., 2022). Die Auswirkung des Geschlechts auf die Intelligenz scheint sich somit in der Zusammenschau der bisherigen Forschung zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen zu unterscheiden. Ein Vergleich VLBW-Kohorte mit der reifgeborenen Kontrollgruppe der GNN-Studie könnte diesen Effekt differenziert analysieren.
Dass die Jungen in der untersuchten Kohorte deutlich schlechter abschneiden als die Mädchen, ist am ehesten auf die erhöhte frühgeburtlichkeitsbedingte Komplikationsrate, sowohl perinatal als auch im weiteren Verlauf, zurückzuführen. Sowohl die Morbiditäts- als auch die Mortalitätsrate ist unter frühgeborenen Jungen erhöht. Sie haben häufiger niedrigere APGAR-Scores und Nabelschnur-pH-Werte, erleiden IVH, erfahren respiratorischen Stress und entwickeln eine bronchopulmonale Dysplasie. Auch besteht ein erhöhter Bedarf an Corticosteroiden (Galjaard et al., 2019;

Neubauer et al., 2012; Nissen et al., 2023; Peacock et al., 2012; Townsel et al., 2017). Inwieweit sich die postnatale Gabe von Corticosteroiden, insbesondere bei Verzicht auf Dexamethason, auf das neurokognitive Outcome auswirkt, ist nicht eindeutig geklärt und Bestandteil weiterer Forschung (Boscarino et al., 2024; Melan et al., 2023). Auch ob Jungen häufiger an einer neonatalen Sepsis erkranken, wird in der bisherigen Literatur widersprüchlich beantwortet (Flannery et al., 2021; Neubauer et al., 2012). Die Ursache für die erhöhte Vulnerabilität von Jungen ist nicht geklärt und eröffnet spannende Forschungsansätze (O'Driscoll et al., 2017). Eine genauere Analyse und Korrektur der von uns erhobenen IQ-Werte auf weitere Einflussfaktoren (Medikation, bronchopulmonale Dysplasie, Sepsis, etc.) könnte erwogen werden zur Evaluation der Frage, ob in der GNN-Kohorte das männliche Geschlecht einen unabhängigen, negativen Einfluss auf den IQ hat, oder ob die mit dem männlichen Geschlecht vergesellschaftete höhere Vulnerabilität und Morbiditätsrate den Effekt auf den IQ mediieren, wie aus den Studien von Romeo et al. und Pérez-Pereira et al. abgeleitet werden kann.

5.2.6 Gestationsalter bei Geburt

Über die gesamte Spanne des Gestationsalters in der GNN-Kohorte (22-35 Wochen) ergab sich in der multiplen Regressionsanalyse ein Anstieg des IQ pro volle Woche von 1,31 IQ-Punkten. Der Anstieg ist bei einem Gestationsalter von 22 Wochen bis 29 Wochen deutlich ausgeprägter als in Woche 30 bis 35, wo dieser deutlich geringer ausfällt (Abbildung 4.5).

Die bisherige Studienlage zum Zusammenhang zwischen IQ und Gestationsalter ist uneindeutig. Einige Meta-Analysen stellten einen linearen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter je Woche und dem IQ fest (Bhutta et al., 2002; Kerr-Wilson et al., 2012). In beiden Studien wurde jedoch nicht nach weiteren Risikofaktoren für einen niedrigeren IQ korrigiert. In der Studie von Eves et al. wurde nach mütterlichem Bildungsniveau und weiteren neonatalen Risikofaktoren korrigiert. Es bestätigte sich auch unter Berücksichtigung dieser Aspekte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen IQ und Gestationsalter (Eves et al., 2021).

Andere Meta-Analysen zeigen diesen Zusammenhang nicht. Bei Linsell et al. zeigte sich nur ein geringer Einfluss des Gestationsalters je Woche auf den IQ in multivariaten Analysen (Linsell et al., 2015). Brydges et al. bestätigten zwar einen Einfluss des Gestationsalters auf die exekutive Funktion, nicht aber auf die Intelligenz (Brydges et al., 2018). Dieses Ergebnis ist unerwartet, da die exekutive Funktion und die Prozessierungsgeschwindigkeit eng mit der Intelligenz verbunden und prädiktiv für

diese sind (Anderson, 1992).
Unbestritten ist, dass Frühgeborene, betrachtet in ihrer Gesamtheit, im Verhältnis zu ihren reifgeborenen Altersgenossen einen niedrigeren IQ haben und somit das Gestationsalter zumindest in diesem Vergleich eine klare Auswirkung auf den IQ hat (Bhutta et al., 2002; Brydges et al., 2018; Eves et al., 2020; Joseph et al., 2022; Kerr-Wilson et al., 2012; Linsell et al., 2015; Serenius et al., 2016; Wolke et al., 2015).
Im Einklang mit unseren Ergebnissen steht die Studie von Wolke et al. Der IQ Frühgeborener wurde in zwei unabhängigen Kohorten aus verschiedenen Ländern (DE,UK) und 10 Jahren auseinanderliegenden Geburtsjahren (1985/86 und 1995) untersucht. Es zeigte sich ein Anstieg des IQ von 2,34 IQ-Punkten pro Woche vor der 34. SSW, also ein noch ausgeprägterer Effekt als bei der GNN-Kohorte. Eine Geburt nach der 34. SSW zeigte keinen Einfluss auf den IQ. Korrigiert wurden die Daten nach sozioökonomischen Status (anhand der elterlichen Bildung und Beruf ermittelt), Geschlecht und SGA-Status bei Geburt, nicht aber nach Komplikationen wie IVH (Wolke et al., 2015). Ebenfalls demonstrierten Graz et al. ähnliche Ergebnisse. In einer Kohorte Frühgeborener mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen zeigten sie einen Anstieg des IQ um ca. 2 Punkte für jede vollendete SSW in einem multivariaten Modell. Der IQ wurde im Alter von 5 Jahren erhoben (Graz et al., 2015).
Einen deutlichen Anstieg des IQ je volle Woche zeigte sich für extrem Frühgeborene auch in anderen Studien (4,1 IQ-Punkte (Serenius et al., 2016), 3,1 Punkte (Joseph et al., 2022)). Der Effekt in der GNN-Kohorte ist im Bereich der extrem Frühgeborenen etwas weniger stark ausgeprägt.
Ein Großteil des Einflusses des Gestationsalters auf den IQ kann auf Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zurückzuführen sein. Bei der Untersuchung gesunder niedrig-Risiko Frühgeborener lässt sich kein kognitives Defizit feststellen, sie entwickeln sich unabhängig von ihrem Gestationsalter bis zum Vorschulalter normal (Pérez-Pereira et al., 2020; Romeo et al., 2022). Im Widerspruch hierzu steht die Studie von Joseph et al. Es zeigte sich bei extrem Frühgeborenen im Alter von 15 Jahren ein IQ-Anstieg um 3,1 IQ-Punkte mit jeder vollendeten Schwangerschaftswoche bei Geburt. Von dieser Differenz ließen sich nur 37,2% durch Morbiditäten erklären (Joseph et al., 2022). Somit lässt sich auf einen unabhängigen Einfluss des Gestationsalters auf die Intelligenz schließen. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte keine Korrektur nach Morbiditäten und Komplikationen. Somit ist nicht sicher festzustellen, ob das Gestationsalter in der untersuchten Kohorte unabhängig von Komplikationen und Morbiditäten einen Einfluss auf den IQ hat.

Die IQ-Defizite präsentieren sich in longitudinalen Studien stabil. Es ist davon auszugehen, dass es sich entsprechend nicht um eine Entwicklungsverzögerung durch die Frühgeburtlichkeit handelt sondern um tatsächliche Defizite, die bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben (Brydges et al., 2018; Eves et al., 2021).

Im dritten Trimester der Schwangerschaft findet eine kritische Phase der Hirnentwicklung statt mit einer deutlichen Zunahme des Hirnvolumens und Ausdifferenzierung des Hirngewebes (Andescavage et al., 2017). Bei Frühgeborenen findet diese Phase ex utero unter suboptimalen äußeren Bedingungen statt, was ein Grund für das schlechtere neurokognitive Outcome von Kindern mit niedrigerem Gestationsalter ist. Temperaturunterschiede, Sauerstoffmangel, Infektionen und bestimmte Medikamente wie Dexamethason führen zu einer verzögerten und gestörten Hirnentwicklung (Bouyssi-Kobar et al., 2016) und einem verringerten Hirnvolumen (Kidokoro et al., 2014; Ma et al., 2022). Außerdem ist die Prävalenz an Hirnblutungen bei Kindern mit sehr niedrigem Gestationsalter höher (Siffel et al., 2021; Zhao et al., 2022). Wie in Unterabschnitt 5.2.2 dargestellt, wirkt sich eine IVH negativ auf den IQ aus.
Das Zusammenspiel aus erhöhter Vulnerabilität, höherer Komplikationsrate und suboptimalen Entwicklungsbedingungen ex utero erklärt, wie sich das GA negativ auf den IQ auswirkt.

5.2.7 Mehrlinge

Zwischen Mehrlingen und Einlingen der GNN-Kohorte zeigte sich kein wesentlicher Unterschied der IQ-Werte. Es zeichnete sich lediglich eine leichte Tendenz der Mittelwerte in Richtung höherer IQ-Werte bei Mehrlingen ab. Die Entwicklung dieser Tendenz lässt sich erst mit steigender Kohortengröße beurteilen.
Bisher durchgeführte Studien sind uneins zu diesem Thema. Der IQ von Zwillingen im Alter von 5 Jahren zeigte sich mit dem von Einlingen mit ähnlichen perinatalen Umständen (VLBW) vergleichbar (Ylijoki et al., 2020). Auch im Alter von 10 Jahren konnte diese Einschätzung bestätigt werden. Im Einklang mit unseren Daten zeigte sich ebenfalls ein leichter nicht-signifikanter Intelligenzvorsprung von Mehrlingen gegenüber Einlingen (Logan et al., 2018). Weitere Studien zeigen ein vergleichbares neurokognitives Outcome im Alter von 1-3 Jahren, erhoben jedoch keinen IQ (Eras et al., 2013; Gnanendran et al., 2015).
Im Widerspruch hierzu steht die Studie von Bodeau-Livinec et al. Sie stellte ein minimal schlechteres Abschneiden von Mehrlingen im Vergleich mit Einlingen fest.

Signifikant wurde dieser Unterschied jedoch erst, nachdem nach weiteren Einflussfaktoren wie sozioökonomischen Status und SGA korrigiert wurde (Bodeau-Livinec et al., 2013).
Bei Mehrlingen haben entgegengesetzt wirkende Einflussfaktoren einen Einfluss auf den IQ. Positiv wirkt sich ein häufig höherer sozioökonomischer Status von Mehrlingsfamilien aus, negativ das erhöhte klinische Risiko von Mehrlingsschwangerschaften. Einerseits entstehen Mehrlingsschwangerschaften deutlich häufiger durch eine assistierte Befruchtung als durch eine natürliche Befruchtung (Sunderam et al., 2019). Fertilitätsbehandlungen sind teuer und können daher häufiger von wohlhabenden Menschen in Anspruch genommen werden, welche einen höheren sozioökonomischen Status aufweisen (Galic et al., 2021; Räisänen et al., 2013). Da sich dieser Status, wie in Unterabschnitt 5.2.4 und Unterabschnitt 5.2.1 dargestellt, positiv auf die Intelligenz eines Kindes auswirkt, lässt sich die positive Tendenz für Mehrlinge hierdurch begründen. Andererseits enden Mehrlingsschwangerschaften häufiger in einer frühen Frühgeburt (Berger et al., 2022). Dadurch ist die Komplikationsrate entsprechend dem niedrigen Gestationsalter wie in Unterabschnitt 5.2.6 diskutiert, erhöht und hat einen negativen Einfluss auf den IQ. Somit gleichen sich die positiven und negativen Einflussfaktoren aus und können das ähnliche Outcome von VLBW-Einlingen und -Mehrlingen in der GNN-Kohorte erklären.

5.3 Stärken und Limitationen

Die GNN-Studie ist eine etablierte, prospektive Kohortenstudie zur Beurteilung der Entwicklung Frühgeborener in Deutschland. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse für diese Arbeit waren 12.092 Kinder in die GNN-Studie eingeschlossen. Für die Auswertung wurde auf die Daten von 2.076 ehemaligen VLBW-Frühgeborenen zugegriffen (Abbildung 4.1). Aufgrund der hohen Fallzahl war eine valide Bewertung des Einflusses des polygenen Scores auf den IQ von VLBW im Alter von 5 Jahren möglich. Zu dieser expliziten Fragestellung lagen bisher keine weiteren Forschungsarbeiten vor.
Mit der Datenerhebung deutschlandweit kann einem regionalen Bias vorgebeugt werden. Des Weiteren erfolgten die Follow-Up-Untersuchungen durch gut geschultes Personal, was die hohe Qualität der Datenerhebung sichert. Vorgegeben durch das Studienprotokoll sind die Frühgeborenen sehr genau phänotypisiert.

Vor- wie nachteilig kann sich die Erhebung des WPPSI-III-Scores durch verschiedene Untersuchende auswirken. Ein individueller Untersucher-Bias hat dadurch einen

geringeren Einfluss. Andererseits erfolgte die Motivation der Kinder in unterschiedlichem Maße und unterschiedliche Erwartungshaltungen an die Kinder können trotz guter Schulung nicht ausgeschlossen werden.

Limitierend ist, dass das WPPSI-III-Testverfahren zur Ermittlung des IQ teilweise sprachbasiert ist. Kinder, die im Bereich der Sprachentwicklung verzögert sind oder die deutsche Sprache nicht ihrem Alter entsprechend beherrschen, erzielen ggf. schlechtere IQ-Werte als ihrer tatsächlichen Intelligenz entsprechend. Außerdem wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht alle Faktoren mit einem relevanten Einfluss auf den IQ in die Analyse einbezogen (z.B. Grad der IVH, Infektionen, bronchopulmonale Dysplasie, Medikation).
Zusätzlich ist es möglich, dass das neurokognitive Outcome für Frühgeborene im Rahmen dieser Arbeit zu positiv geschätzt wird. Möglicherweise waren Familien mit Kindern mit positivem Outcome eher zur Teilnahme an den Follow-Up-Untersuchungen bereit, während belastete Familien die Einladung aufgrund von häufigen ärztlichen Vorstellungen und Therapieterminen eher ablehnten.

5.4 Ethik genetischer Intelligenzforschung

Die genetische Erforschung der menschlichen Intelligenz ist ein ethisch hochsensibles Thema. Wie aus der vorangegangenen Diskussion hervorgeht, wird die Intelligenz auf komplexe Art und Weise durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst. Derzeit kann der polygene Score nur 5-7% der Varianz des IQ erklären; bei Frühgeborenen sind es mit 0,2% noch weniger. Obwohl der PGS theoretisch verwendet werden könnte, um Vorhersagen über die kognitive Leistungsfähigkeit zu treffen, ist auf Grund des geringen Vorhersagewertes die klinische Anwendung begrenzt.
Ein wesentliches Ziel der Wissenschaft ist es, die Lebensqualität des Menschen zu verbessern. In der heutigen Gesellschaft hängt das gesellschaftliche Outcome (sozioökonomischer Status, Teilhabe) wesentlich vom Bildungserfolg ab. Der Bildungserfolg korreliert mit dem IQ (Savage et al., 2018), sodass ein IQ-PGS einen Anhalt bieten könnte, um Menschen mit einem PGS für einen niedrigeren IQ gezielt zu fördern und so das gesellschaftliche Outcome zu verbessern. Allerdings sind Bildungserfolg und IQ weder phänotypisch noch genetisch miteinander gleichzusetzen. Dies zeigt sich unter anderem daran, dass bereits mehrere PGS für den Bildungserfolg ermittelt wurden, welche nicht mit den IQ-PGS identisch sind (Lee et al., 2018; Rietveld et al., 2013). Entsprechend ist zu diskutieren, ob ein IQ-PGS ein valider Evaluationspunkt für das gesellschaftliche Outcome ist.

Zudem können rassistische Motive in der wissenschaftlichen Forschung leider nicht ausgeschlossen werden. In der Vergangenheit gab es immer wieder Forschungsansätze zum Zusammenhang zwischen Ethnie, Hirnvolumen und Intelligenz, die versuchten, rassistische Ideologien zu rechtfertigen. Transparenz, strenge ethische Richtlinien und die Förderung eines wissenschaftlichen, faktenbasierten Diskurses sind wesentlich, um die Integrität der Forschung zu gewährleisten und Diskriminierung und Vorurteilen vorzubeugen.

Wird einem Menschen seine genetische Prädisposition für eine niedrige oder hohe Intelligenz mitgeteilt, kann dies negative psychologische Folgen haben und zu Stigmatisierung führen. Es kann zu einem Minderwertigkeitsgefühl kommen oder ein großer Erwartungsdruck entstehen. Entsprechend muss die Kommunikation der Ergebnisse umsichtig und erst nach ausführlicher Aufklärung erfolgen. Ein hoher Datenschutzstandard ist außerdem wichtig, um einen Datenmissbrauch und folglich Diskriminierung zum Beispiel im Krankenversicherungssystem oder am Arbeitsplatz zu verhindern.

Seit Beginn der genetischen Forschung ist die Sorge vor „Designer-Babys“ groß. Theoretisch ist es bereits möglich, Embryonen auf ihren Intelligenz-PGS zu testen und vermeintlich intelligentere Kinder zu selektieren. Wie zuvor bereits dargestellt, ist der aktuelle PGS hierzu nicht geeignet. Wären er oder ein anderer Marker es jedoch, so würde eine frühzeitige Testung einerseits die Möglichkeit bieten, bestmögliche Startbedingungen für ein gutes gesellschaftliches Outcome zu schaffen. Andererseits birgt die genetisch bedingte Selektion große Risiken für Diskriminierung und verletzt Grundsätze der Menschenwürde. Die langfristigen gesellschaftlichen Auswirkungen einer weitverbreiteten Nutzung genetischer Selektion zur Verbesserung der Intelligenz - oder auch anderer Merkmale - sind schwer abzuschätzen. Es könnte zu einer Homogenisierung der Gesellschaft kommen. Zudem könnte der Druck steigen, genetische Optimierungen durchzuführen, was das menschliche Leben und die Reproduktion grundlegend verändern könnte.

Entsprechend ist Vorsicht bei der klinischen Implementierung von genetischen Intelligenzscores geboten. Ihre Aussagekraft darf nicht überschätzt werden. Auf keinen Fall sollten sie zur Selektion besonders begabter Individuen genutzt werden, die zu einer Benachteiligung genetisch weniger intelligenter Menschen führen könnte. Viel mehr sollte eine Förderung weniger intelligenter Menschen erfolgen, was einen nachweislich positiven Effekt für das Individuum und somit auch für die Gesellschaft hat.

5.5 Fazit und Ausblick

Der polygene Score zeigt eine signifikante, aber nicht relevante Assoziation mit dem IQ von VLBW-Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren. Diese Assoziation mit dem neurokognitiven Outcome ist jedoch deutlich geringer als die Auswirkung der untersuchten nicht-genetischen Faktoren. Klinische Entscheidungen auf Basis des PGS zu treffen, kann auf Basis dieser Arbeit nicht empfohlen werden. Möglichkeiten für weitere Forschung bieten folgende Fragen:

- Weshalb ist die Assoziation des PGS mit dem IQ Frühgeborener deutlich geringer ausgeprägt als in der Allgemeinbevölkerung?
- Wie wirkt sich das weibliche Geschlecht protektiv gegenüber einem niedrigen PGS aus?
- Was schützt Kinder ohne IVH vor dem negativen Einfluss eines niedrigen PGS?
- Warum zeigt sich eine Gleichverteilung auf die PGS-Dezilen bei Kindern von Müttern unterschiedlicher Bildungsniveaus?

Grundlegend für die Beantwortung dieser Fragen ist das tiefgreifendere Verständnis der genetischen Prozesse, die an den PGS gekoppelt sind. Auch die Analyse der Interaktion des PGS mit weiteren für den IQ relevanten Einflussfaktoren bietet ein breites Feld für zukünftige Forschungsprojekte.

6 Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit ist mit großen Risiken für die Entwicklung eines Kindes verbunden, die sich auch auf die Intelligenz auswirken können. Hierbei spielen sowohl genetische als auch nicht primär genetische (Umwelt-)Faktoren eine Rolle, die sowohl Reif- als auch Frühgeborene betreffen. Frühgeborene reagieren jedoch aufgrund der durch die Frühgeburtlichkeit bedingten erhöhten Vulnerabilität empfindlicher auf negative Einflussfaktoren.

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die GWAS von Savage et al., mit der ein PGS ermittelt wurde, der im Kindesalter ca. 4% der IQ-Varianz erklärt. Ziel war es zu ermitteln, ob sich diese Assoziation auch bei VLBW-Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren zeigt. Unsere Untersuchung zeigte eine signifikante Assoziation des PGS mit dem IQ, die jedoch mit 0,2% erklärter IQ-Varianz deutlich geringer ausfiel als bei Reifgeborenen. Bei Jungen und Kindern mit IVH war die PGS-Assoziation stärker ausgeprägt, am ehesten bedingt durch die hohe Vulnerabilität dieser Gruppen. Bei allen anderen untersuchten Subgruppen war die PGS-Assoziation nicht signifikant. Um dies und die geringe Assoziation des PGS mit dem IQ bei Frühgeborenen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu verstehen, ist ein tiefgreifenderes Verständnis der zugrunde liegenden Gene und biologischen Prozesse notwendig.

Es ist davon auszugehen, dass ein Teil des genetischen Effekts durch Umwelteinflüsse überlagert wird. Insbesondere die nicht-europäische Herkunft und die Schulbildung der Mutter zeigten einen starken Einfluss auf den IQ. Dieser ist am ehesten durch den sozioökonomischen Status und die damit einhergehenden, ungleichen Förderungs- und Erziehungsmöglichkeiten bedingt. Kinder außereuropäischer Abstammung und von Müttern mit niedrigerer Schulbildung verteilten sich gleichmäßig auf die PGS-Dezilen. Das heißt, genetisch haben diese Kinder kein erhöhtes Risiko für einen niedrigeren IQ.

Des Weiteren wurden einige in der Literatur vorbeschriebene Einflussfaktoren auf den IQ untersucht. Einen negativen Effekt auf den IQ zeigten ein frühes Gestationsalter, das männliche Geschlecht, eine IVH und SGA. Keinen Einfluss auf den IQ hatte der Mehrlingsstatus.

Zusammenfassend kann eine signifikante, aber geringe, am ehesten nicht bedeuten-

de Assoziation des PGS mit dem IQ Frühgeborener im Alter von 5 Jahren gezeigt werden. Ein standardmäßiges Testen des IQ-PGS bei Frühgeborenen ist nicht zu empfehlen, da aufgrund der geringen Effektstärke keine klinischen Entscheidungen aus dem PGS abgeleitet werden können. Trotzdem bietet die weitere Forschung zum genetischen Hintergrund der Intelligenz spannende Möglichkeiten, die zum Beispiel zum besseren Verständnis der erhöhten Vulnerabilität von frühgeborenen Jungen beitragen können. Es ist zu berücksichtigen, dass es sich bei genetischer Intelligenzforschung um ein ethisch sensibles Thema handelt und differenzierte Richtlinien notwendig sind, um einem Missbrauch von Forschungsergebnissen vorzubeugen.
Es zeigt sich, dass Umweltfaktoren eine größere Rolle spielen und die weitere Verbesserung der medizinischen Versorgung Frühgeborener zur Vermeidung von Komplikationen sowie eine gezielte Förderung besonders vulnerabler Gruppen notwendig ist, um ein optimales neurokognitives Outcome und somit eine gute soziale Teilhabe und einen adäquaten sozioökonomischen Status für alle zu gewährleisten, wie es auch eine Cochrane-Analyse von Orton et al. zeigt (Orton et al., 2024).

Literatur

1000 Genomes Project [https://www.internationalgenome.org/ Letzter Zugriff: 08.07.2025]. (n. d.).

Adams-Chapman, I., & Stoll, B. J. (2006). Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Current Opinion in Infectious Diseases*, *19*, 290–297.

Adeyemo, A., Balaconis, M. K., Darnes, D. R., Fatumo, S., Moreno, P. G., Hodonsky, C. J., Inouye, M., Kanai, M., Kato, K., Knoppers, B. M., Lewis, A. C. F., Martin, A. R., McCarthy, M. I., Meyer, M. N., Okada, Y., Richards, J. B., Richter, L., Ripatti, S., Rotimi, C. N., Sanderson, S. C., Sturm, A. C., Verdugo, R. A., Widen, E., Willer, C. J., Wojcik, G. L., & Zhou, A. (2021). Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*, *27*, 1876–1884.

Allegrini, A. G., Selzam, S., Rimfeld, K., Stumm, S. v., Pingault, J. B., & Plomin, R. (2019). Genomic prediction of cognitive traits in childhood and adolescence. *Molecular Psychiatry*, *24*, 819–827.

Aluja-Fabregat, A., Colom, R., Abad, F., & Juan-Espinosa, M. (2000). Sex differences in general intelligence defined as g among young adolescents. *Personality and Individual Differences*, *28*, 813–820.

Anderson, M. (1992). *Intelligence and development: A cognitive theory.* Blackwell Publishing, Oxford.

Andescavage, N. N., du Plessis, A., McCarter, R., Serag, A., Evangelou, I., Vezina, G., Robertson, R., & Limperopoulos, C. (2017). Complex Trajectories of Brain Development in the Healthy Human Fetus. *Cerebral Cortex*, *27*, 5274–5283.

Ann Wy, P., Rettiganti, M., Li, J., Yap, V., Barrett, K., Whiteside-Mansell, L., & Casey, P. (2015). Impact of intraventricular hemorrhage on cognitive and behavioral outcomes at 18 years of age in low birth weight preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, *35*, 511–515.

Appleton, A. A., Holdsworth, E. A., & Kubzansky, L. D. (2016). A Systematic Review of the Interplay Between Social Determinants and Environmental Exposures for Early-Life Outcomes. *Current Environmental Health Reports*, *3*, 287–301.

Arden, R., & Plomin, R. (2006). Sex differences in variance of intelligence across childhood. *Personality and Individual Differences*, *41*, 39–48.

Bakhiet, S. F. A., Haseeb, B.-W. M., Seddieg, I. F., Cheng, H., & Lynn, R. (2015). Sex differences on Raven's Standard Progressive Matrices among 6 to 18year olds in Sudan. *Intelligence*, *50*, 10–13.

Benavente-Fernández, I., Synnes, A., Grunau, R. E., Chau, V., Ramraj, C., Glass, T., Cayam-Rand, D., Siddiqi, A., & Miller, S. P. (2019). Association of Socioeconomic Status and Brain Injury With Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Children. *JAMA Network Open*, *2*, e192914.

Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Doubek, K., Felderhoff-Müser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka, S., Hayward, A., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hösli, I., Hoyme, U., Kuon, R., Lütje, W., Mader, S., Maul, H., Mendling, W., Mitschdörfer, B., Olbertz, D., Ramsell, A., Rath, W., Roll, C., Schlembach, D., Schleußner, E., Schütz, F., Seifert-Klauss, V., & Surbek, D. (2022). Prevention and therapy of preterm labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/025).

Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm. *JAMA*, *288*, 728–737.

Biffi, A., Sonni, A., Anderson, C. D., Kissela, B., Jagiella, J. M., Schmidt, H., Jimenez-Conde, J., Hansen, B. M., Fernandez-Cadenas, I., Cortellini, L., Ayres, A., Schwab, K., Juchniewicz, K., Urbanik, A., Rost, N. S., Viswanathan, A., Seifert-Held, T., Stoegerer, E.-M., Tomás, M., Rabionet, R., Estivill, X.,

Brown, D. L., Silliman, S. L., Selim, M., Worrall, B. B., Meschia, J. F., Montaner, J., Lindgren, A., Roquer, J., Schmidt, R., Greenberg, S. M., Slowik, A., Broderick, J. P., Woo, D., & Rosand, J. (2010). Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. *Annals of Neurology*, *68*, 934–943.

Bizzarri, C., & Cappa, M. (2020). Ontogeny of Hypothalamus-Pituitary Gonadal Axis and Minipuberty: An Ongoing Debate? *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 187.

Blaeschke, F., & Freitag, H.-W. (2021). 3.1 Bildungsbeteiligung, Bildungsniveau und Bildungsbudget. In Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB) & Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) (Hrsg.), *Datenreport 2021 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland*. 101-120. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn.

Bodeau-Livinec, F., Zeitlin, J., Blondel, B., Arnaud, C., Fresson, J., Burguet, A., Subtil, D., Marret, S., Rozé, J.-C., Marchand-Martin, L., Ancel, P.-Y., Kaminski, M., & On behalf of the EPIPAGE group. (2013). Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *98*, F480–F487.

Boscarino, G., Cardilli, V., Conti, M. G., Liguori, F., Repole, P., Parisi, P., & Terrin, G. (2024). Outcomes of postnatal systemic corticosteroids administration in ventilated preterm newborns: a systematic review of randomized controlled trials. *Frontiers in Pediatrics*, *12*.

Bouyssi-Kobar, M., du Plessis, A. J., McCarter, R., Brossard-Racine, M., Murnick, J., Tinkleman, L., Robertson, R. L., & Limperopoulos, C. (2016). Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses. *Pediatrics*, *138*, e20161640.

Braid, S., Donohue, P. K., & Strobino, D. M. (2012). The Impact of Wealth on the Cognitive Development of Children Who Were Preterm Infants. *Advances in Neonatal Care*, *12*, 225–231.

Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, *234*, 177–186.

Brooks-Gunn, J., Klebanov, P. K., & Duncan, G. J. (1996). Ethnic Differences in Children's Intelligence Test Scores: Role of Economic Deprivation, Home Environment, and Maternal Characteristics. *Child Development*, *67*, 396–408.

Brydges, C. R., Landes, J. K., Reid, C. L., Campbell, C., French, N., & Anderson, M. (2018). Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *60*, 452–468.

Butcher, L., Davis, O., Craig, I., & Plomin, R. (2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes, brain, and behavior*, *7*, 435–446.

Carroll, J. B. (2003). Chapter 1 - The Higher-stratum Structure of Cognitive Abilities: Current Evidence Supports g and About Ten Broad Factors. In H. Nyborg (Hrsg.), *The Scientific Study of General Intelligence*. 5-21. Pergamon, Oxford.

Christensen, D. L., Schieve, L. A., Devine, O., & Drews-Botsch, C. (2014). Socioeconomic status, child enrichment factors, and cognitive performance among preschool-age children: Results from the Follow-Up of Growth and Development Experiences study. *Research in Developmental Disabilities*, *35*, 1789–1801.

Church, P., Riley, P., Fajardo, C., Shah, P., & Asztalos, E. (2016). Association between Primary Caregiver Education and Cognitive and Language Development of Preterm Neonates. *American Journal of Perinatology*, *34*, 364–371.

Davies, G., Tenesa, A., Payton, A., Yang, J., Harris, S. E., Liewald, D., Ke, X., Hellard, S. L., Christoforou, A., Luciano, M., McGhee, K., Lopez, L., Gow, A. J., Corley, J., Redmond, P., Fox, H. C., Haggarty, P., Whalley, L. J., McNeill, G., Goddard, M. E., Espeseth, T., Lundervold, A. J., Reinvang, I., Pickles, A., Steen, V. M., Ollier, W., Porteous, D. J., Horan, M., Starr, J. M., Pendleton, N., Visscher, P. M., & Deary, I. J. (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Molecular psychiatry*, *16*, 996–1005.

De Bie, H. M. A., Oostrom, K. J., Boersma, M., Veltman, D. J., Barkhof, F., Delemarre-van de Waal, H. A., & van den Heuvel, M. P. (2011). Global and Regional Differences in Brain Anatomy of Young Children Born Small for Gestational Age. *PLOS ONE*, *6*, e24116.

Deary, I. J., Thorpe, G., Wilson, V., Starr, J. M., & Whalley, L. J. (2003). Population sex differences in IQ at age 11: the Scottish mental survey 1932. *Intelligence*, *31*, 533–542.

Diehl, C., & Fick, P. (2016). Ethnische Diskriminierung im deutschen Bildungssystem. In C. Diehl, C. Hunkler & C. Kristen (Hrsg.), *Ethnische Ungleichheiten im Bildungsverlauf.* 243-286. Springer VS, Wiesbaden.

Ding, Y., Hou, K., Burch, K. S., Lapinska, S., Privé, F., Vilhjálmsson, B., Sankararaman, S., & Pasaniuc, B. (2021). Large uncertainty in individual polygenic risk score estimation impacts PRS-based risk stratification. *Nature Genetics*, *54*, 30–39.

Dunger, D., Darendeliler, F., Kandemir, N., Harris, M., Rabbani, A., & Kappelgaard, A.-M. (2020). What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *33*, 53–70.

Dykiert, D., Gale, C. R., & Deary, I. J. (2009). Are apparent sex differences in mean IQ scores created in part by sample restriction and increased male variance? *Intelligence*, *37*, 42–47.

Egwu, C. C., Ogala, W. N., Farouk, Z. L., Tabari, A. M., & Dambatta, A. H. (2019). Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Neonates in Aminu Kano Teaching Hospital. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, *22*, 298–304.

Eras, Z., Ozyurt, B. M., Kanmaz, G., Erdeve, O., Sakrucu, E. D., Oguz, S. S., Canpolat, F. E., Uras, N., & Dilmen, U. (2013). Neurodevelopmental Outcome Among Multiples and Singletons: A Regional Neonatal Intensive Care Unit's Experience in Turkey. *Twin Research and Human Genetics*, *16*, 614–618.

Eves, R., Mendonça, M., Bartmann, P., & Wolke, D. (2020). Small for gestational age - cognitive performance from infancy to adulthood: an observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *127*, 1598–1606.

Eves, R., Mendonça, M., Baumann, N., Ni, Y., Darlow, B. A., Horwood, J., Woodward, L. J., Doyle, L. W., Cheong, J., Anderson, P. J., Bartmann, P., Marlow, N., Johnson, S., Kajantie, E., Hovi, P., Nosarti, C., Indredavik, M. S., Evensen, K.-A. I., Räikkönen, K., Heinonen, K., Zeitlin, J., & Wolke, D. (2021). Association of Very Preterm Birth or Very Low Birth Weight With Intelligence in Adulthood: An Individual Participant Data Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, *175*, e211058.

Flannery, D. D., Edwards, E. M., Puopolo, K. M., & Horbar, J. D. (2021). Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*, *148*, e2021052456.

Franić, S., Dolan, C. V., van Beijsterveldt, C. E. M., Pol, H. E. H., Bartels, M., & Boomsma, D. I. (2014). Genetic and Environmental Stability of Intelligence in Childhood and Adolescence. *Twin Research and Human Genetics*, *17*, 151–163.

Friedman, N. P., Banich, M. T., & Keller, M. C. (2021). Twin studies to GWAS: there and back again. *Trends in Cognitive Sciences*, *25*, 855–869.

Fumagalli, M., Schiavolin, P., Bassi, L., Groppo, M., Uccella, S., De Carli, A., Passera, S., Sirgiovanni, I., Dessimone, F., Consonni, D., Acaia, B., Ramenghi, L., & Mosca, F. (2015). The Impact of Twin Birth on Early Neonatal Outcomes. *American Journal of Perinatology*, *33*, 63–70.

Galic, I., Negris, O., Warren, C., Brown, D., Bozen, A., & Jain, T. (2021). Disparities in access to fertility care: who's in and who's out. *F&S Reports*, *2*, 109–117.

Galjaard, S., Ameye, L., Lees, C. C., Pexsters, A., Bourne, T., Timmerman, D., & Devlieger, R. (2019). Sex differences in fetal growth and immediate birth outcomes in a low-risk Caucasian population. *Biology of Sex Differences*, *10*, 48.

Gendiagnostikgesetz [https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/BJNR25-2900009.html Letzter Zugriff: 07.07.2025]. (2009).

Gleissner, M., Jorch, G., & Avenarius, S. (2000). Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *Journal of Perinatal Medicine*, *28*, 104–110.

Gnanendran, L., Bajuk, B., Oei, J., Lui, K., Abdel-Latif, M. E., & NICUS Network. (2015). Neurodevelopmental outcomes of preterm singletons, twins and higher-order gestations: a population-based cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *100*, F106–F114.

Graz, M. B., Tolsa, J.-F., & Fumeaux, C. J. F. (2015). Being Small for Gestational Age: Does it Matter for the Neurodevelopment of Premature Infants? A Cohort Study. *PLOS ONE*, *10*, e0125769.

Grisaru-Granovsky, S., Reichman, B., Lerner-Geva, L., Boyko, V., Hammerman, C., Samueloff, A., & Schimmel, M. S. (2014). Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Human Development*, *90*, 821–827.

Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Luciano, M., Martin, N. G., de Geus, E. J. C., van Beijsterveldt, C. E. M., Bartels, M., Posthuma, D., Boomsma, D. I., Davis, O. S. P., Kovas, Y., Corley, R. P., DeFries, J. C., Hewitt, J. K., Olson, R. K., Rhea, S.-A., Wadsworth, S. J., Iacono, W. G., McGue, M., Thompson, L. A., Hart, S. A., Petrill, S. A., Lubinski, D., & Plomin, R. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Molecular Psychiatry*, *15*, 1112–1120.

Hegelund, E. R., Flensborg-Madsen, T., Dammeyer, J., & Mortensen, E. L. (2018). Low IQ as a predictor of unsuccessful educational and occupational achievement: A register-based study of 1,098,742 men in Denmark 1968–2016. *Intelligence*, *71*, 46–53.

Hintz, S. R., Kendrick, D. E., Vohr, B. R., Poole, W. K., Higgins, R. D., & The Nichd Neonatal Research Network. (2006). Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatrica*, *95*, 1239–1248.

Hollebrandse, N. L., Spittle, A. J., Burnett, A. C., Anderson, P. J., Roberts, G., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. Y. (2021). School-age outcomes following

intraventricular haemorrhage in infants born extremely preterm. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *106*, 4–8.

Horbar, J. D., Greenberg, L. T., Buzas, J. S., Ehret, D. E. Y., Soll, R. F., & Edwards, E. M. (2023). Trends in Mortality and Morbidities for Infants Born 24 to 28 Weeks in the US: 1997–2021. *Pediatrics*, *153*, e2023064153.

Hou, W.-P., Tan, T. X., Wen, Y.-J., Wang, X.-Q., Li, X.-B., & Wang, C.-Y. (2020). The effect of increased family finance and dual-parental absence since infancy on Children's cognitive Abilities. *Social Science and Medicine*, *266*, 113361.

Humberg, A., Dzietko, M., Schulz, S., Felderhoff-Müser, U., Hüning, B., Stein, A., Fortmann, M. I., Marissen, J., Rausch, T. K., Herting, E., Härtel, C., & Göpel, W. (2022). Association of ApoE Genotypes and Recovery From Intracerebral Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants. *Stroke*, *53*, 514–522.

Humberg, A., Härtel, C., Rausch, T. K., Stichtenoth, G., Jung, P., Wieg, C., Kribs, A., von der Wense, A., Weller, U., Höhn, T., Olbertz, D. M., Felderhoff-Müser, U., Rossi, R., Teig, N., Heitmann, F., Schmidtke, S., Bohnhorst, B., Vochem, M., Segerer, H., Möller, J., Eichhorn, J. G., Wintgens, J., Böttger, R., Hubert, M., Dördelmann, M., Hillebrand, G., Roll, C., Jensen, R., Zemlin, M., Mögel, M., Werner, C., Schäfer, S., Schaible, T., Franz, A., Heldmann, M., Ehlers, S., Kannt, O., Orlikowsky, T., Gerleve, H., Schneider, K., Haase, R., Böckenholt, K., Linnemann, K., Herting, E., & Göpel, W. (2019). Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *105*, 190–195.

Iliescu, D., Ilie, A., Ispas, D., Dobrean, A., & Clinciu, A. I. (2016). Sex differences in intelligence: A multi-measure approach using nationally representative samples from Romania. *Intelligence*, *58*, 54–61.

Irwing, P. (2012). Sex differences in g: An analysis of the US standardization sample of the WAIS-III. *Personality and Individual Differences*, *53*, 126–131.

Jackson, D. N., & Rushton, J. P. (2006). Males have greater g: Sex differences in general mental ability from 100,000 17- to 18-year-olds on the Scholastic Assessment Test. *Intelligence*, *34*, 479–486.

Johnson, W., Nijenhuis, J. t., & Bouchard, T. J. (2008). Still just 1 g: Consistent results from five test batteries. *Intelligence*, *36*, 81–95.

Joseph, R. M., Hooper, S. R., Heeren, T., Santos, H. P., Frazier, J. A., Venuti, L., Foley, A., Rollins, C. K., Kuban, K. C. K., Fry, R. C., O'Shea, T. M., Shah, B., Singh, R., Vaidya, R., Marter, L. V., Martin, C., Ware, J., Rollins, C., Cole, C., Perrin, E., Sakai, C., Bednarek, F., Frazier, J., Ehrenkranz, R., Benjamin, J., Montgomery, A., O'Shea, T. M., Washburn, L., Gogcu, S., Bose, C., Warner, D., Engelke, S., Higginson, A., Higginson, J., Bear, K., Poortenga, M., Pastyrnak, S., Karna, P., Paneth, N., Lenski, M., Schreiber, M., Hunter, S., Msall, M., Batton, D., Klarr, J., Lee, Y. A., Obeid, R., Christianson, K., Klein, D., Wagner, K., Pimental, M., Hallisey, C., Coster, T., Dolins, M., Mittleman, M., Haile, H., Rohde, J., Pujols, K. H., Nylen, E., Neger, E., Mattern, K., Ma, C., Toner, D., Vitaro, E., Merk, B. P. T., Williams, J., Romano, E., Henry, C., Hiatt, D., Peters, N., Brown, P., Ansusinha, E., James, J., Yang, N., Bose, G., Wereszczak, J., Bernhardt, J., Adams, J., Wilson, D., Darden-Saad, N., Williams, B., Jones, E., Morris, H., Sutton, D., Rathbun, J., Fagerman, S., Boshoven, W., Johnson, J., James, B., Gile, C., Miras, K., Solomon, C., Weiland, D., Yoon, G., Ramoskaite, R., Wiggins, S., Washington, K., Martin, R., Prendergast, B., Lynch, E., Hajdarovic, S., & Kring, B. (2022). Maternal social risk, gestational age at delivery, and cognitive outcomes among adolescents born extremely preterm. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *36*, 654–664.

Keith, T. Z., Reynolds, M. R., Patel, P. G., & Ridley, K. P. (2008). Sex differences in latent cognitive abilities ages 6 to 59: Evidence from the Woodcock–Johnson III tests of cognitive abilities. *Intelligence*, *36*, 502–525.

Keith, T. Z., Reynolds, M. R., Roberts, L. G., Winter, A. L., & Austin, C. A. (2011). Sex differences in latent cognitive abilities ages 5 to 17: Evidence from the Differential Ability Scales—Second Edition. *Intelligence*, *39*, 389–404.

Kerr-Wilson, C. O., Mackay, D. F., Smith, G. C. S., & Pell, J. P. (2012). Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *Journal of Public Health*, *34*, 209–216.

Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., Natarajan, P., Lander, E. S., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., & Kathiresan,

S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, *50*, 1219–1224.

Kidokoro, H., Anderson, P. J., Doyle, L. W., Woodward, L. J., Neil, J. J., & Inder, T. E. (2014). Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. *Pediatrics*, *134*, e444–e453.

Kim, K., Joo, Y. Y., Ahn, G., Wang, H.-H., Moon, S.-Y., Kim, H., Ahn, W.-Y., & Cha, J. (2022). The sexual brain, genes, and cognition: A machine-predicted brain sex score explains individual differences in cognitive intelligence and genetic influence in young children. *Human Brain Mapping*, *43*, 3857–3872.

Kott, K. (2021). 6.2 Armutsgefährdung und materielle Entbehrung. In Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB) & Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) (Hrsg.), *Datenreport 2021 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland*. 222-228. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn.

Kuiri-Hänninen, T., Seuri, R., Tyrväinen, E., Turpeinen, U., Hämäläinen, E., Stenman, U.-H., Dunkel, L., & Sankilampi, U. (2011). Increased Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis in Infancy Results in Increased Androgen Action in Premature Boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*, 98–105.

Larson, K., Russ, S. A., Nelson, B. B., Olson, L. M., & Halfon, N. (2015). Cognitive Ability at Kindergarten Entry and Socioeconomic Status. *Pediatrics*, *135*, e440–e448.

Lee, J. J., Wedow, R., Okbay, A., Kong, E., Maghzian, O., Zacher, M., Nguyen-Viet, T. A., Bowers, P., Sidorenko, J., Karlsson Linnér, R., Fontana, M. A., Kundu, T., Lee, C., Li, H., Li, R., Royer, R., Timshel, P. N., Walters, R. K., Willoughby, E. A., Yengo, L., Alver, M., Bao, Y., Clark, D. W., Day, F. R., Furlotte, N. A., Joshi, P. K., Kemper, K. E., Kleinman, A., Langenberg, C., Mägi, R., Trampush, J. W., Verma, S. S., Wu, Y., Lam, M., Zhao, J. H., Zheng, Z., Boardman, J. D., Campbell, H., Freese, J., Harris, K. M., Hayward, C., Herd, P., Kumari, M., Lencz, T., Luan, J., Malhotra, A. K., Metspalu, A., Milani, L., Ong, K. K., Perry, J. R. B., Porteous, D. J., Ritchie, M. D., Smart, M. C., Smith, B. H., Tung, J. Y., Wareham, N. J., Wilson,

J. F., Beauchamp, J. P., Conley, D. C., Esko, T., Lehrer, S. F., Magnusson, P. K. E., Oskarsson, S., Pers, T. H., Robinson, M. R., Thom, K., Watson, C., Chabris, C. F., Meyer, M. N., Laibson, D. I., Yang, J., Johannesson, M., Koellinger, P. D., Turley, P., Visscher, P. M., Benjamin, D. J., & Cesarini, D. (2018). Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature Genetics*, *50*, 1112–1121.

Legge, N., Lutz, T., Wocadlo, C., & Rieger, I. (2022). Long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants with intraventricular haemorrhage. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *58*, 1797–1802.

Leppänen, M., Lapinleimu, H., Lind, A., Matomäki, J., Lehtonen, L., Haataja, L., & Rautava, P. (2014). Antenatal and Postnatal Growth and 5-Year Cognitive Outcome in Very Preterm Infants. *Pediatrics*, *133*, 63–70.

LeWinn, K. Z., Bush, N. R., Batra, A., Tylavsky, F., & Rehkopf, D. (2020). Identification of Modifiable Social and Behavioral Factors Associated With Childhood Cognitive Performance. *JAMA Pediatrics*, *174*, 1063–1072.

Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, *12*, 44.

Lim, Y. Y., Williamson, R., Laws, S. M., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Fowler, C., Rainey-Smith, S., Salvado, O., Martins, R. N., Rowe, C. C., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Effect of APOE Genotype on Amyloid Deposition, Brain Volume, and Memory in Cognitively Normal Older Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*, *58*, 1293–1302.

Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2015). Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA pediatrics*, *169*, 1162–1172.

Logan, J. W., Allred, E. N., Msall, M. E., Joseph, R. M., O'Shea, T. T. M., Heeren, T., Leviton, A., & Kuban, K. C. K. (2018). Neurocognitive function of 10-year-old multiples born less than 28 weeks of gestational age. *Journal of Perinatology*, *39*, 237–247.

Lynn, R. (1994). Sex differences in intelligence and brain size: A paradox resolved. *Personality and Individual Differences*, *17*, 257–271.

Lynn, R., & Irwing, P. (2004). Sex differences on the progressive matrices: A meta-analysis. *Intelligence*, *32*, 481–498.

Ma, Q., Wang, H., Rolls, E. T., Xiang, S., Li, J., Li, Y., Zhou, Q., Cheng, W., & Li, F. (2022). Lower gestational age is associated with lower cortical volume and cognitive and educational performance in adolescence. *BMC Medicine*, *20*, 424.

Månsson, J., Fellman, V., Stjernqvist, K., & EXPRESS Study Group (authors). (2015). Extremely preterm birth affects boys more and socio-economic and neonatal variables pose sex-specific risks. *Acta Paediatrica*, *104*, 514–521.

Melamed, N., Weitzner, O., Church, P., Banihani, R., Barrett, J., Yang, J., Wong, J., Piedboeuf, B., & Shah, P. S. (2023). Neonatal and Early Childhood Outcomes of Preterm Twin and Singleton Infants. *The Journal of Pediatrics*, 113377.

Melan, N., Pradat, P., Godbert, I., Pastor-Diez, B., Basson, E., & Picaud, J.-C. (2023). Neurodevelopment at 24 months corrected age in extremely preterm infants treated with dexamethasone alternatives during the late postnatal period: a cohort study. *European Journal of Pediatrics*, *183*, 677–687.

Metzing, M. (2021). 8.3 Lebenssituation von Migrantinnen und Migranten, deren Nachkommen und Geflüchteten in Deutschland. In Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB) & Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) (Hrsg.), *Datenreport 2021 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland.* 286-294. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn.

National Human Genome Research Intitute. (n. d.). The Human Genome Project [https://www.genome.gov/human-genome-project Letzter Zugriff: 08.07.2025].

Neubauer, V., Griesmaier, E., Ralser, E., & Kiechl-Kohlendorfer, U. (2012). The effect of sex on outcome of preterm infants – a population-based survey. *Acta Paediatrica*, *101*, 906–911.

Nissen, G., Hinsenbrock, S., Rausch, T. K., Stichtenoth, G., Ricklefs, I., Weckmann, M., Franke, A., Herting, E., König, I. R., Kopp, M. V., Rabe, K. F., & Göpel, W. (2023). Lung Function of Preterm Children Parsed by a Polygenic Risk Score for Adult COPD. *NEJM Evidence*, *2*, EVIDoa2200279.

Nyborg, H. (2003). Chapter 10 - Sex Differences in g. In H. Nyborg (Hrsg.), *The Scientific Study of General Intelligence*. 187-222. Pergamon, Oxford.

O'Driscoll, D. N., Greene, C. M., & Molloy, E. J. (2017). Immune function? A missing link in the gender disparity in preterm neonatal outcomes. *Expert Review of Clinical Immunology*, *13*, 1061–1071.

Orton, J., Doyle, L. W., Tripathi, T., Boyd, R., Anderson, P. J., & Spittle, A. (2024). Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2024*, CD005495.

Peacock, J. L., Marston, L., Marlow, N., Calvert, S. A., & Greenough, A. (2012). Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatric Research*, *71*, 305–310.

Pérez-Pereira, M., Fernández, M. P., Gómez-Taibo, M. L., Martínez-López, Z., & Arce, C. (2020). A Follow-Up Study of Cognitive Development in Low Risk Preterm Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*, 2380.

Petit, N., Cammu, H., Martens, G., & Papiernik, E. (2011). Perinatal Outcome of Twins Compared to Singletons of the Same Gestational Age: A Case-Control Study. *Twin Research and Human Genetics*, *14*, 88–93.

Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S., & Neiderhiser, J. M. (2016). Top 10 Replicated Findings From Behavioral Genetics. *Perspectives on Psychological Science*, *11*, 3–23.

Plomin, R., & Kovas, Y. (2005). Generalist Genes and Learning Disabilities. *Psychological Bulletin*, *131*, 592–617.

Posthuma, D., Luciano, M., de Geus, E. J. C., Wright, M. J., Slagboom, P. E., Montgomery, G. W., Boomsma, D. I., & Martin, N. G. (2005). A Genomewide

Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6p. *The American Journal of Human Genetics*, *77*, 318–326.

Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Strang-Karlsson, S., Hovi, P., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J. G., Andersson, S., Kajantie, E., & Räikkönen, K. (2011). Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*, *77*, 2052–2060.

Räisänen, S., Randell, K., Nielsen, H. S., Gissler, M., Kramer, M. R., Klemetti, R., & Heinonen, S. (2013). Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *28*, 3118–3125.

Rees, P., Callan, C., Chadda, K. R., Vaal, M., Diviney, J., Sabti, S., Harnden, F., Gardiner, J., Battersby, C., Gale, C., & Sutcliffe, A. (2022). Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *150*, e2022057442.

Remer, J., Dean, D. C., Chen, K., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., Reiman, E. M., & Deoni, S. C. L. (2020). Longitudinal white matter and cognitive development in pediatric carriers of the apolipoprotein 4 allele. *NeuroImage*, *222*, 117243.

Reynolds, M. R., Keith, T. Z., Ridley, K. P., & Patel, P. G. (2008). Sex differences in latent general and broad cognitive abilities for children and youth: Evidence from higher-order MG-MACS and MIMIC models. *Intelligence*, *36*, 236–260.

Rietveld, C. A., Medland, S. E., Derringer, J., Yang, J., Esko, T., Martin, N. W., Westra, H.-J., Shakhbazov, K., Abdellaoui, A., Agrawal, A., Albrecht, E., Alizadeh, B. Z., Amin, N., Barnard, J., Baumeister, S. E., Benke, K. S., Bielak, L. F., Boatman, J. A., Boyle, P. A., Davies, G., de Leeuw, C., Eklund, N., Evans, D. S., Ferhmann, R., Fischer, K., Gieger, C., Gjessing, H. K., Hägg, S., Harris, J. R., Hayward, C., Holzapfel, C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Ingelsson, E., Jacobsson, B., Joshi, P. K., Jugessur, A., Kaakinen, M., Kanoni, S., Karjalainen, J., Kolcic, I., Kristiansson, K., Kutalik, Z., Lahti, J., Lee, S. H., Lin, P., Lind, P. A., Liu, Y., Lohman, K., Loitfelder, M., McMahon, G., Vidal, P. M., Meirelles, O., Milani, L., Myhre, R., Nuotio, M.-L., Oldmeadow, C. J., Petrovic, K. E., Peyrot, W. J., Polašek, O., Quaye, L., Reinmaa, E., Rice, J. P., Rizzi, T. S., Schmidt, H., Schmidt, R., Smith, A. V., Smith,

J. A., Tanaka, T., Terracciano, A., van der Loos, M. J. H. M., Vitart, V., Völzke, H., Wellmann, J., Yu, L., Zhao, W., Allik, J., Attia, J. R., Bandinelli, S., Bastardot, F., Beauchamp, J., Bennett, D. A., Berger, K., Bierut, L. J., Boomsma, D. I., Bültmann, U., Campbell, H., Chabris, C. F., Cherkas, L., Chung, M. K., Cucca, F., de Andrade, M., De Jager, P. L., De Neve, J.-E., Deary, I. J., Dedoussis, G. V., Deloukas, P., Dimitriou, M., Eiríksdóttir, G., Elderson, M. F., Eriksson, J. G., Evans, D. M., Faul, J. D., Ferrucci, L., Garcia, M. E., Grönberg, H., Guðnason, V., Hall, P., Harris, J. M., Harris, T. B., Hastie, N. D., Heath, A. C., Hernandez, D. G., Hoffmann, W., Hofman, A., Holle, R., Holliday, E. G., Hottenga, J.-J., Iacono, W. G., Illig, T., Järvelin, M.-R., Kähönen, M., Kaprio, J., Kirkpatrick, R. M., Kowgier, M., Latvala, A., Launer, L. J., Lawlor, D. A., Lehtimäki, T., Li, J., Lichtenstein, P., Lichtner, P., Liewald, D. C., Madden, P. A., Magnusson, P. K. E., Mäkinen, T. E., Masala, M., McGue, M., Metspalu, A., Mielck, A., Miller, M. B., Montgomery, G. W., Mukherjee, S., Nyholt, D. R., Oostra, B. A., Palmer, L. J., Palotie, A., Penninx, B. W. J. H., Perola, M., Peyser, P. A., Preisig, M., Räikkönen, K., Raitakari, O. T., Realo, A., Ring, S. M., Ripatti, S., Rivadeneira, F., Rudan, I., Rustichini, A., Salomaa, V., Sarin, A.-P., Schlessinger, D., Scott, R. J., Snieder, H., St Pourcain, B., Starr, J. M., Sul, J. H., Surakka, I., Svento, R., Teumer, A., Tiemeier, H., van Rooij, F. J. A., Van Wagoner, D. R., Vartiainen, E., Viikari, J., Vollenweider, P., Vonk, J. M., Waeber, G., Weir, D. R., Wichmann, H.-E., Widen, E., Willemsen, G., Wilson, J. F., Wright, A. F., Conley, D., Davey-Smith, G., Franke, L., Groenen, P. J. F., Hofman, A., Johannesson, M., Kardia, S. L. R., Krueger, R. F., Laibson, D., Martin, N. G., Meyer, M. N., Posthuma, D., Thurik, A. R., Timpson, N. J., Uitterlinden, A. G., van Duijn, C. M., Visscher, P. M., Benjamin, D. J., Cesarini, D., & Koellinger, P. D. (2013). GWAS of 126,559 Individuals Identifies Genetic Variants Associated with Educational Attainment. *Science*, *340*, 1467–1471.

Rijsdijk, F. V., & Sham, P. C. (2002). Analytic approaches to twin data using structural equation models. *Briefings in bioinformatics*, *3*, 119–133.

Romeo, D. M., Ricci, M., Mirra, F., Venezia, I., Mallardi, M., Pede, E., & Mercuri, E. (2022). Longitudinal Cognitive Assessment in Low-Risk Very Preterm Infants. *Medicina*, *58*, 133.

Rosenich, E., Bransby, L., Yassi, N., Fripp, J., Laws, S. M., Martins, R. N., Fowler, C., Rainey-Smith, S. R., Rowe, C. C., Masters, C. L., Maruff, P., & Lim,

Y. Y. (2022). Differential Effects of APOE and Modifiable Risk Factors on Hippocampal Volume Loss and Memory Decline in A and A+ Older Adults. *Neurology*, *98*, e1704–e1715.

Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., Vieno, A., Visentin, S., & Simonelli, A. (2020). Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes. *JAMA Pediatrics*, *174*, 772–781.

Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *74*, 5463–5467.

Savage, J. E., Jansen, P. R., Stringer, S., Watanabe, K., Bryois, J., de Leeuw, C. A., Nagel, M., Awasthi, S., Barr, P. B., Coleman, J. R. I., Grasby, K. l., Hammerschlag, A. R., Kaminski, J. A., Karlsson, R., Krapohl, E., Lam, M., Nygaard, M., Reynolds, C. A., Trampush, J. W., Young, H., Zabaneh, D., Hägg, S., Hansell, N. K., Karlsson, I. K., Linnarsson, S., Montgomery, G. W., Muñoz-Manchado, A. B., Quinlan, E. B., Schumann, G., Skene, N. G., Webb, B. T., White, T., Arking, D. E., Avramopoulos, D., Bilder, R. M., Bitsios, P., Burdick, K. E., Cannon, T. D., Chiba-Falek, O., Christoforou, A., Cirulli, E. T., Congdon, E., Corvin, A., Davies, G., Deary, I. J., DeRosse, P., Dickinson, D., Djurovic, S., Donohoe, G., Conley, E. D., Eriksson, J. G., Espeseth, T., Freimer, N. A., Giakoumaki, S., Giegling, I., Gill, M., Glahn, D. C., Hariri, A. R., Hatzimanolis, A., Keller, M. C., Knowles, E., Koltai, D., Konte, B., Lahti, J., Le Hellard, S., Lencz, T., Liewald, D. C., London, E., Lundervold, A. J., Malhotra, A. K., Melle, I., Morris, D., Need, A. C., Ollier, W., Palotie, A., Payton, A., Pendleton, N., Poldrack, R. A., Räikkönen, K., Reinvang, I., Roussos, P., Rujescu, D., Sabb, F. W., Scult, M. A., Smeland, O. B., Smyrnis, N., Starr, J. M., Steen, V. M., Stefanis, N. C., Straub, R. E., Sundet, K., Tiemeier, H., Voineskos, A. N., Weinberger, D. R., Widen, E., Yu, J., Abecasis, G., Andreassen, O. A., Breen, G., Christiansen, L., Debrabant, B., Dick, D. M., Heinz, A., Hjerling-Leffler, J., Ikram, M. A., Kendler, K. S., Martin, N. G., Medland, S. E., Pedersen, N. L., Plomin, R., Polderman, T. J. C., Ripke, S., van der Sluis, S., Sullivan, P. F., Vrieze, S. I., Wright, M. J., & Posthuma, D. (2018). Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nature genetics*, *50*, 912–919.

Schoenberg, M. R., Saklofske, D. H., Hindes, Y., & Nelson, R. L. (2018). Intelligence. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca & B. Caplan (Hrsg.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* 1818-1825. Springer International Publishing, Cham.

Serenius, F., Ewald, U., Farooqi, A., Fellman, V., Hafström, M., Hellgren, K., Maršál, K., Ohlin, A., Olhager, E., Stjernqvist, K., Strömberg, B., Ådén, U., Källén, K., & Extremely Preterm Infants in Sweden Study Group. (2016). Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Preterm Infants 6.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA pediatrics*, *170*, 954–963.

SFB Sexdiversity: Determinanten, Bedeutungen und Implikationen der Geschlechtervielfalt in soziokulturellen, medizinischen und biologischen Kontexten [Sonderforschungsbereich 1665 der Universität zu Lübeck] [https://www.sfb1665.uni-luebeck.de/sfb-1665 Letzter Zugriff: 11.07.2025]. (2024).

Siffel, C., Kistler, K. D., & Sarda, S. P. (2021). Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: a systematic literature review. *Journal of Perinatal Medicine*, *49*, 1017–1026.

Spearman, C. (1904). "General Intelligence", Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology*, *15*, 201–292.

Spinath, F. M., Ronald, A., Harlaar, N., Price, T. S., & Plomin, R. (2003). Phenotypic g early in life: On the etiology of general cognitive ability in a large population sample of twin children aged 2–4 years. *Intelligence*, *31*, 195–210.

Strand, S., Deary, I. J., & Smith, P. (2006). Sex differences in Cognitive Abilities Test scores: A UK national picture. *British Journal of Educational Psychology*, *76*, 463–480.

Sunderam, S., Kissin, D. M., Zhang, Y., Folger, S. G., Boulet, S. L., Warner, L., Callaghan, W. M., & Barfield, W. D. (2019). Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*, *68*, 1–23.

Taylor, A. E., Guthrie, P. A. I., Smith, G. D., Golding, J., Sattar, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J. E., & Day, I. N. M. (2011). IQ, Educational Attainment, Memory and Plasma Lipids: Associations with Apolipoprotein E Genotype in 5995 Children. *Biological Psychiatry*, *70*, 152–158.

Torkamani, A., Wineinger, N. E., & Topol, E. J. (2018). The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*, *19*, 581–590.

Townsel, C. D., Emmer, S. F., Campbell, W. A., & Hussain, N. (2017). Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. *Frontiers in Pediatrics*, *5*, 6.

Twilhaar, E. S., Wade, R. M., de Kieviet, J. F., van Goudoever, J. B., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatrics*, *172*, 361–367.

Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, *1*, 1–21.

Varella, M. H., & Moss, W. J. (2015). Early growth patterns are associated with intelligence quotient scores in children born small-for-gestational age. *Early Human Development*, *91*, 491–497.

Visscher, P. M., Hill, W. G., & Wray, N. R. (2008). Heritability in the genomics era — concepts and misconceptions. *Nature Reviews Genetics*, *9*, 255–266.

Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *The American Journal of Human Genetics*, *101*, 5–22.

Vohr, B. R. (2022). Neurodevelopmental outcomes of premature infants with intraventricular hemorrhage across a lifespan. *Seminars in Perinatology*, *46*, 151594.

von Stumm, S., & Plomin, R. (2021). Using DNA to predict intelligence. *Intelligence*, *86*, 101530.

Warschausky, S., & Raiford, S. E. (2018). Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca & B. Caplan (Hrsg.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. 3705-3709. Springer International Publishing, Cham.

Watson, J. D., & Crick, F. H. C. (1953). The structure of DNA. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *18*, 123–131.

Weissberger, G. H., Nation, D. A., Nguyen, C. P., Bondi, M. W., & Han, S. D. (2018). Meta-analysis of cognitive ability differences by apolipoprotein e genotype in young humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *94*, 49–58.

Wicherts, J. M. (2016). The importance of measurement invariance in neurocognitive ability testing. *The Clinical Neuropsychologist*, *30*, 1006–1016.

Wolke, D. (2018). Preterm birth: high vulnerability and no resiliency? Reflections on van Lieshout et al. (2018). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *59*, 1201–1204.

Wolke, D. (2019). Is Social Inequality in Cognitive Outcomes Increased by Preterm Birth–Related Complications? *JAMA Network Open*, *2*, e192902.

Wolke, D., Strauss, V. Y.-C., Johnson, S., Gilmore, C., Marlow, N., & Jaekel, J. (2015). Universal Gestational Age Effects on Cognitive and Basic Mathematic Processing: 2 Cohorts in 2 Countries. *The Journal of Pediatrics*, *166*, 1410–1416.e2.

World Health Organization (WHO). (2019). International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [https://icd.who.int/browse11 Letzter Zugriff: 08.07.2025].

World Health Organization (WHO). (2022). Fact Sheet: Preterm Birth [https://www.-who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth Letzter Zugriff: 09.07.2025].

Wray, N. R., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., Murray, G. K., & Visscher, P. M. (2021). From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry*, *78*, 101–109.

Yeo, K. T., Lee, Q. Y., Quek, W. S., Wang, Y. A., Bolisetty, S., Lui, K., & for the Australian and New Zealand Neonatal Network. (2015). Trends in Morbidity and Mortality of Extremely Preterm Multiple Gestation Newborns. *Pediatrics*, *136*, 263–271.

Ylijoki, M., Haataja, L., Lind, A., Ekholm, E., & Lehtonen, L. (2020). Neurodevelopmental outcome of preterm twins at 5 years of age. *Pediatric Research*, *87*, 1072–1080.

Zhao, Y., Zhang, W., & Tian, X. (2022). Analysis of risk factors of early intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight premature infants: a single center retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *22*, 890.

Anhang

PGS-Dez.gr.	FSIQ		n
1	98,39	(96,44 - 100,35)	207
2	99,25	(97,43 - 101,06)	208
3	96,76	(94,78 - 98,74)	208
4	97,79	(95,88 - 99,69)	207
5	99,50	(97,82 - 101,17)	208
6	99,88	(97,83 - 101,93)	208
7	98,86	(96,78 - 100,95)	207
8	98,47	(96,53 - 100,41)	208
9	100,10	(98,21 - 101,98)	208
10	100,46	(98,69 - 102,24)	207
Gesamt	98,95	(98,34 - 99,55)	2076

Tabelle 1: FSIQ nach PGS-Dezilen. Daten für die einfache lineare Regression in Abbildung 4.2

nicht-genet. Parameter	Aus-prägung	FSIQ PGS-Dezil 1		2-9		10		n
mütterliche Herkunft	Europa	99,11	(97,19 - 101,03)	99,32	(98,64 - 99,99)	100,98	(99,22 - 102,74)	1988
	außereuropäisch	86,75	(74,02 - 99,48)	87,64	(83,86 - 91,43)	83,17	(70,38 - 95,96)	88
IVH	nein	99,79	(97,83 - 101,75)	100,18	(99,49 - 100,86)	100,61	(98,72 - 102,51)	1745
	ja	88,65	(81,85 - 95,45)	92,08	(90,04 - 94,11)	99,50	(94,11 - 104,89)	331
SGA	nein	99,36	(97,35 - 101,38)	99,36	(98,64 - 100,08)	101,13	(99,32 - 102,94)	1772
	ja	93,92	(88,07 - 99,77)	95,66	(93,75 - 97,57)	95,81	(89,31 - 102,31)	304
mütterlicher Schulabschluss	keiner/Hautpsch.	91,13	(86,65 - 95,62)	94,50	(92,97 - 96,03)	95,33	(91,36 - 99,29)	502
	höher a. Hauptsch.	100,83	(98,80 - 102,85)	100,17	(99,44 - 100,91)	102,32	(100,44 - 104,21)	1574
Geschlecht	männlich	94,69	(91,39 - 98,00)	98,03	(97,06 - 99,01)	100,65	(98,01 - 103,30)	1047
	weiblich	101,29	(99,05 - 103,53)	99,67	(98,73 - 100,60)	100,28	(97,87 - 102,70)	1029
Mehrling	nein	97,76	(95,19 - 100,32)	98,40	(97,51 - 99,28)	99,70	(97,47 - 101,94)	1292
	ja	99,61	(96,65 - 102,56)	99,52	(98,48 - 100,57)	101,68	(98,72 - 104,63)	784

Tabelle 2: Verteilung des FSIQ auf die PGS-Dezile nach nicht-genetischen Parametern. Erweiterte Tabelle zu Tabelle 4.2

nicht-genet. Parameter	**Aus-prägung**	**FSIQ**		**n**
mütterliche Herkunft	Europa	99,46	(98,86 - 100,06)	1988
	außereurop.	87,22	(83,80 - 90,63)	88
Hirnblutung	nein	100,18	(99,57 - 100,79)	1745
	ja	92,44	(90,59 - 94,28)	331
SGA	nein	99,54	(98,91 - 100,18)	1772
	ja	95,46	(93,72 - 97,20)	304
mütterlicher Schulabschluss	keiner/Hauptsch.	94,25	(92,89 - 95,60)	502
	höher a. Hauptsch.	100,44	(99,80 - 101,09)	1574
Geschlecht	Junge	98,00	(97,11 - 98,88)	1047
	Mädchen	99,91	(99,10 - 100,72)	1029
Mehrling	nein	98,46	(97,67 - 99,24)	1292
	ja	99,75	(98,82 - 100,68)	784

Tabelle 3: FSIQ nach nicht-genetischen Parametern. Grundlage für Abbildung 4.3

Gestationsalter	**FSIQ**		**n**
22	88,50	(78,44 - 98,56)	6
23	88,70	(84,45 - 92,95)	57
24	91,08	(88,40 - 93,76)	136
25	93,36	(91,03 - 95,70)	184
26	96,52	(94,76 - 98,28)	243
27	99,44	(98,05 - 100,83)	312
28	99,96	(98,63 - 101,29)	352
29	102,93	(101,54 - 104,33)	337
30	102,31	(100,78 - 103,84)	215
31	101,65	(99,29 - 104,01)	134
32	101,56	(98,52 - 104,60)	57
33	105,26	(100,88 - 109,64)	27
34	103,33	(94,43 - 112,23)	15
35	105,00		1

Tabelle 4: FSIQ nach Gestationsalter. Grundlage für Abbildung 4.5

PGS-Dezil	FSIQ		n
1	101,29	(99,05 - 103,53)	116
2	100,70	(97,89 - 103,52)	101
3	95,99	(93,42 - 98,56)	108
4	99,63	(97,20 - 102,05)	110
5	99,98	(97,60 - 102,35)	96
6	101,13	(98,44 - 103,82)	99
7	99,12	(96,33 - 101,90)	104
8	100,39	(97,70 - 103,09)	94
9	100,82	(97,95 - 103,69)	95
10	100,28	(97,87 - 102,70)	106

Tabelle 5: FSIQ der Mädchen nach PGS-Dezilen. Daten für die lineare Regression in Abbildung 4.6

PGS-Dezil	FSIQ		n
1	94,69	(91,39 - 98,00)	91
2	97,87	(95,54 - 100,20)	107
3	97,59	(94,51 - 100,67)	100
4	95,70	(92,71 - 98,69)	97
5	99,08	(96,69 - 101,47)	112
6	98,74	(95,66 - 101,83)	109
7	98,61	(95,46 - 101,76)	103
8	96,89	(94,13 - 99,64)	114
9	99,49	(96,95 - 102,02)	113
10	100,65	(98,01 - 103,30)	101

Tabelle 6: FSIQ der Jungen nach PGS-Dezilen. Daten für die lineare Regression in Abbildung 4.6

PGS-Dezil	FSIQ		n
1	99,79	(97,83 - 101,75)	181
2	100,49	(98,66 - 102,31)	177
3	98,57	(96,60 - 100,54)	174
4	98,62	(96,68 - 100,55)	175
5	100,25	(98,55 - 101,95)	175
6	101,57	(99,60 - 103,54)	173
7	100,23	(98,00 - 102,46)	169
8	99,89	(97,99 - 101,79)	175
9	101,87	(99,92 - 103,81)	167
10	100,61	(98,72 - 102,51)	179

Tabelle 7: FSIQ der Kinder ohne IVH nach PGS-Dezilen. Daten für die lineare Regression in Abbildung 4.7

PGS-Dezil	**FSIQ**		**n**
1	88,65	(81,85 - 95,45)	26
2	92,16	(86,21 - 98,12)	31
3	87,50	(81,48 - 93,52)	34
4	93,25	(86,84 - 99,66)	32
5	95,48	(89,88 - 101,09)	33
6	91,51	(84,52 - 98,50)	35
7	92,79	(87,52 - 98,05)	38
8	90,94	(84,28 - 97,60)	33
9	92,88	(87,92 - 97,84)	41
10	99,50	(94,11 - 104,89)	28

Tabelle 8: FSIQ der Kinder mit IVH nach PGS-Dezilen. Daten für die lineare Regression in Abbildung 4.7

Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, die mich beim Anfertigen dieser Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Als erstes gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Wolfgang Göpel für dieses spannende Thema. Danke für Ihre Betreuung und die Geduld, die sie über 6 Jahre mit mir hatten. Ich konnte mich jederzeit mit meinen Fragen an Sie wenden und stieß stets auf offene Ohren. Es war ein spannender Einblick in die medizinische Forschung, den Sie mir mit dieser Arbeit ermöglicht haben.

Vielen Dank auch an das ganze GNN-Team; allen voran an meine Reisegefährt*innen bei den Follow-Up-Untersuchungen Birgit Schröder, Petra Sperner, Liane Triebwasser und Olaf Teckenburg, die mich stets mit warmem Tee und einem Ladekabel versorgten und mit denen auch die ausgefallenen Untersuchungstermine mit einer Runde Wizard oder einem guten Gespräch nie langweilig wurden. Danke an Stefanie Prien für die Einarbeitung und Betreuung im Labor und an Tanja Rausch für all die geduldigen Erklärungen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Vater fürs kritische Hinterfragen und meiner Mutter für die stundenlange Rechtschreib- und Grammatikkorrektur. Ihr habt immer an mich geglaubt und ohne eure Unterstützung wäre diese Arbeit niemals fertig geworden.

Zu Guter Letzt danke ich J. S. fürs Ertragen auch der schlechtesten Laune nach einem langen Schreibtischtag und für die unermüdlichen Aufmunterungsversuche.