

Aus der Klinik für Neonatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité . Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Mentale Entwicklung von Frühgeborenen unter 1500 g  
Geburtsgewicht ohne neonatale Komplikationen im Alter von  
39 Monaten: Abschätzung durch standardisiert erhobene  
Testergebnisse der ersten beiden Lebensjahre**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité . Universitätsmedizin Berlin

von

Alice Catherin Lejeune  
aus Berlin

Datum der Promotion: 22.09.2017

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
Abstrakt .....	8
Abstract .....	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Frühgeburtlichkeit .....	11
1.2. Korrigiertes Alter .....	12
1.3. Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode bei VLBW-Frühgeborenen..	13
1.3.1. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) .....	14
1.3.2. Respiratory Distress Syndrome/ Atemnotsyndrom (RDS) .....	15
1.3.3. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).....	15
1.3.4. Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH) .....	16
1.3.5. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL).....	17
1.3.6. Retinopathia prematurorum (ROP) .....	18
1.3.7. Morbidität jenseits der Neonatalperiode.....	19
1.3.8. Psychomotorische Entwicklungsretardierung .....	20
1.4. Zielstellung dieser Arbeit.....	21
2. Methoden.....	22
2.1. Studiendesign .....	22
2.2. Rekrutierung .....	23
2.2.1. Fallzahlschätzung .....	23
2.2.2. Frühgeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht: Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
2.2.3. Kontrollgruppe .....	25
2.3. Perinatale Daten und sozioökonomische Parameter .....	25
2.4. Zeitlicher Ablauf der Studie.....	26
2.5. Untersuchte Endpunkte .....	26
2.6. Studienverlauf.....	27
2.7. Testmethoden .....	28
2.8. Drop-Outs .....	28
2.9. Statistische Verfahren.....	31
3. Ergebnisse.....	31

3.1.	Perinatale Faktoren.....	31
3.2.	Fetale Lungenreifeinduktion und postnatale Surfactantgabe .....	32
3.3.	Sozioökonomische Parameter .....	34
3.4.	Interpretation entwicklungsneurologischer Ergebnisse .....	36
3.5.	Ergebnisse der entwicklungsneurologischen Untersuchungen.....	37
3.5.1.	Entwicklungsneurologische Ergebnisse im 1. Lebensjahr .....	37
3.5.2.	Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 6 Monaten .....	38
3.5.2.1.	Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 6 Monaten.....	39
3.5.2.2.	Testergebnisse der Griffiths-Skalen mit 6 Monaten .....	39
3.5.2.3.	Vergleich der Testergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe.....	40
3.5.3.	Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 12 Monaten.....	42
3.5.3.1.	Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 12 Monaten.....	43
3.5.3.2.	Testergebnisse der Griffiths-Skalen mit 12 Monaten .....	43
3.5.3.3.	Vergleich der Testergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe.....	44
3.5.4.	Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 22 Monaten:.....	46
3.5.4.1.	Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 22 Monaten.....	48
3.5.4.2.	Vergleich der BSID Ergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe .....	49
3.5.4.3.	Testergebnisse der Griffiths-Skalen mit 22 Monaten .....	50
3.5.4.4.	Vergleich der Ergebnisse der Griffiths-Skalen mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe .....	51
3.5.5.	Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 39 Monaten.....	51
3.5.5.1.	Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 39 Monaten.....	52
3.5.5.2.	Vergleich der BSID Ergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe .....	54
3.5.5.3.	Zusammenfassung Testergebnisse der Griffiths- und Bayley-Skalen in den ersten 3 Lebensjahren .....	55
3.5.6.	Prädiktiver Wert der Griffiths und Bayley-Skalen .....	56
3.5.6.1.	Korrelation der Ergebnisse beider Testverfahren untereinander in der Frühgeborenenengruppe .....	60
3.5.6.2.	Vorhersagbarkeit einer mentalen Entwicklungsverzögerung mit 39 Monaten anhand der Testergebnisse innerhalb der ersten 2 Lebensjahre.....	61
3.5.6.3.	Sensitivität und Spezifität der mentalen Testergebnisse der Entwicklungsdiagnostik in den ersten 2 Lebensjahren.....	62

3.5.6.4. Sensitivität und Spezifität der angewendeten Testverfahren bezogen auf die Testnorm.....	63
3.5.6.4.1.BSID MDI mit 6 Monaten .....	63
3.5.6.4.2.BSID MDI mit 12 Monaten .....	64
3.5.6.4.3.BSID MDI mit 22 Monaten .....	65
3.5.6.4.4.Sensitivität und Spezifität Griffiths-Skalen .....	65
3.5.6.4.5.Griffiths-Skalen mit 6 Monaten.....	66
3.5.6.4.6.Griffiths-Skalen mit 12 Monaten.....	66
3.5.6.4.7.Griffiths-Skalen mit 22 Monaten.....	67
3.5.6.4.8.Zusammenfassung Griffiths-Skalen:.....	68
3.5.6.4.9.Vergleich Griffiths- und Bayley-Skalen: .....	68
3.5.6.5. Sensitivität und Spezifität der angewendeten Testverfahren bezogen auf die Testergebnisse der Kontrollgruppe .....	68
3.5.6.5.1 BSID MDI mit 6 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe.....	68
3.5.6.5.2.BSID MDI mit 12 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe.....	69
3.5.6.5.3.BSID MDI mit 22 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe.....	70
3.5.6.5.4.Griffiths EQ mit 6 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe .....	70
3.5.6.5.5.Griffiths EQ mit 12 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe .....	71
3.5.6.5.6.Griffiths EQ mit 22 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe .....	72
3.5.6.5.7.Vergleich Griffiths- Bayley-Skalen: .....	73
3.5.7. Einfluss der maternalen Schulbildung und perinataler Faktoren auf den MDI mit 39 Monaten: .....	74
4. Diskussion .....	76
4.1. Mentale Entwicklung VLBW-Frühgeborener ohne neonatale Komplikationen .....	77
4.2. Flynn- Effekt.....	84
4.3. Prädiktiver Wert der entwicklungsneurologischen Tests innerhalb der ersten beiden Lebensjahre .....	87
4.4. Problematische Differenzen in der Einschätzung der kindlichen Entwicklung zwischen den breit genutzten BSID II und der neueren Version BSID III.....	93
4.5. Einfluss sozioökonomischer und perinatale Faktoren auf die Entwicklung mit 39 Monaten.....	94

5.	Zusammenfassung .....	95
6.	Literaturverzeichnis.....	98
7.	Eidesstattliche Versicherung.....	110
8.	Lebenslauf .....	112

Drei Dinge sind uns aus dem Paradies geblieben: Die Sterne der Nacht,  
die Blumen des Tages und die Augen der Kinder.

(Dante Alighieri)

## Abkürzungsverzeichnis

BSID-II	Bayley Scales of Infant Development, Zweite Edition
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
ELBW	Geburtsgewicht unter 1000 g (Extremely low birth weight)
CRIB	Clinical risk index for babies
EQ	Entwicklungsquotient der Griffiths Skalen
GA	Gestationsalter
IVF	Assistierte Reproduktion (In vitro Fertilisation)
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
MDI	Mentaler Entwicklungsindex (Testergebnis BSID-II)
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PDI	Psychomotorischer Entwicklungsindex (Testergebnis BSID-II)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Atemnotsyndrom bei Neugeborenen (sRespiratory Distress Syndrome%)
ROP	Frühgeborenen-Retinopathie (sRetinopathy Of Prematurity%)
SD	Standardabweichung/en
SIMV	Intermittierend maschinelle Beatmung (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation)
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Geburtsgewicht unter 1500 g (Very low birth weight)
VP	Sehr früh (<32 SSW) geborene Kinder (Very preterm)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

## **Abstrakt**

In Deutschland stellen etwa 1% aller Neugeborenen als Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g ein Hochrisikokollektiv für postnatale Komplikationen und Entwicklungseinschränkungen dar. Vergleichsstudien zu dem Outcome dieser extremen Frühgeborenen kommen überwiegend zu dem Ergebnis eines deutlichen Entwicklungsrückstandes der Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen. Die aktuelle Studienlage ergibt zudem für entwicklungsneurologische Untersuchungsergebnisse aus den ersten beiden Lebensjahren einen eingeschränkten prognostischen Wert für die spätere Entwicklung. Die meisten Kohorten enthalten hierbei auch Frühgeborene mit postnatalen Komplikationen, welche schon für sich Risikofaktoren für spätere Beeinträchtigungen darstellen.

In der hier vorliegenden longitudinalen Kohortenstudie wurden 49 Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht ohne postnatale Komplikationen mit 90 Reifgeborenen bis zu einem korrigierten Alter von 39 Monaten verglichen. Entwicklungsdiagnostische Untersuchungen erfolgten mit 6, 12, 22 und 39 Monaten mit den Bayley Scales of Infant Development (II. Edition), bis 22 Monate zeitgleich ebenfalls mit den Griffiths-Skalen. Es erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse beider Kohorten untereinander sowie eine Evaluation des prognostischen Wertes der Testergebnisse innerhalb der ersten 2 Lebensjahre bezogen auf das Endergebnis mit 39 Monaten.

Die Frühgeborenen zeigten zu jedem Testzeitpunkt eine altersentsprechende Entwicklung. Verglichen mit dem Ergebnis der Reifgeborenen lagen sie jedoch in der mentalen Entwicklung in den Bayley-Skalen außer mit 6 Monaten kontinuierlich 6-9 Punkte zurück. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich mit 12 Monaten in der mentalen Skala beider Testverfahren sowie in der motorischen Skala der Bayley-Skalen mit 6 und 39 Monaten. Insgesamt war die Vorhersagekraft des Endergebnisses mit 39 Monaten gering. Der positive prädiktive Wert zeigte sich mit zunehmendem Alter ansteigend, blieb aber insgesamt gering bei jedoch auch sehr geringer Fallzahl an moderat/ schweren Entwicklungsverzögerungen.



Die Frühgeburtlichkeit als alleiniger Faktor ohne postnatale Komplikationen scheint in den ersten 3 Lebensjahren kein klarer Prädiktor für Entwicklungsverzögerungen zu sein, verglichen mit Reifgeborenen erreichen Frühgeborene jedoch ein niedrigeres Testergebnis. Den entwicklungsneurologischen Testergebnissen in den ersten 2 Lebensjahren kann zudem nur ein eingeschränkter prognostischer Wert für die spätere mentale Entwicklung zugesprochen werden.

## **Abstract**

Preterm infants with a birth weight below 1,500 g comprise about 1% of all newborn infants in Germany. These infants are at increased risk for postnatal complications and developmental delay. Comparative studies often find a significant developmental delay of the extremely preterm infants versus their full-term peers. Previous studies show a limited predictive power of early neurological examinations in the first two years of life for later development. However, most of these studies include preterm infants with postnatal complications which are intrinsically at risk for developmental delay.

In this study, a group of 49 preterm infants below 1,500 g birth weight without neonatal complications were followed longitudinally up to 39 months of corrected age and compared with a full-term cohort. Examinations were performed using the Bayley Scales of Mental and Motor Development (II. Edition) at 6, 12, 22 and 39 months of age as well as parallel testing with the Griffiths-Scales until 22 months of age. The cohorts were compared, and the predictive power of early examinations by both standardized tests for the developmental status at 39 months was evaluated.

The preterm infants showed a normal developmental state at every time point, however their mental developmental results of the Bayley-Scales were 6-9 points lower than those of the full-term cohort at 12, 22 and 39 months. Significant differences emerged only in both test methods at 12 months, and in the motor developmental scale of the Bayley Scales at 6 and 39 months. Overall, the predictive power of early examination

was poor. The positive predictive value showed a rising tendency with increasing age, but remained low in this cohort of infants that included only few cases of moderate/severe developmental delay.

The results of this study suggest that prematurity itself, without postnatal complications, does not seem to be associated with significant developmental delay but preterm infants show lower test results than full-term infants. Early neurological test results during the first two years of life seem to have poor predictive power for a developmental delay in later life.

## 1. Einleitung

### 1.1. Frühgeburtlichkeit

Normalerweise erfolgt die Geburt eines Kindes nach einer Schwangerschaftsdauer von etwa 40 Wochen bzw. 280 - 286 Tagen. Das Gestationsalter wird hierbei angegeben als postmenstruelles Alter in vollendeten Wochen plus Tage, berechnet ab dem ersten Tag der letzten Regelblutung. Ultraschallmessungen aus der frühen Schwangerschaft spielen ebenfalls eine Rolle in der Berechnung bzw. Anpassung des voraussichtlichen Geburtstermins. Säuglinge, die vor dem 259. Tag bzw. der vollendeten 37 Schwangerschaftswoche (37+0) geboren werden, gelten per Definition als Frühgeborene. Durch steigendes maternales Alter bei Erstentbindung und Fortschritte in der Reproduktionsmedizin hat der Anteil der Frühgeburten in den letzten Jahren stark zugenommen, mit einem weiteren Anstieg ist zu rechnen. Frühgeborenen Kindern und ihren gesundheitlichen Beeinträchtigungen sowie einer angemessenen Nachsorge wird daher in Zukunft ein weiter wachsender Stellenwert in der Pädiatrie zukommen. [1, 2].

Weltweit schwankt die Frühgeburtenrate zwischen 5 und 18%, in Deutschland liegt sie bei etwa 9%. [3] Dabei haben etwa 1% aller Lebendgeborenen ein Geburtsgewicht von weniger als 1500 g (im Weiteren VLBW=very low birthweight). Diese kleine Gruppe Kinder trägt jedoch mit fast 50% einen wesentlichen Anteil an der Säuglingssterblichkeit [1]. Während die Rate an Kindern mit einem Geburtsgewicht <1500 g bei Einlingen bei 1,1% liegt, beträgt sie bei Zwillingen schon 10,1%, bei Drillingen gar 31,9% [4]. Der Zwillingsanteil an allen Schwangerschaften liegt in Deutschland bei etwa 1,5%, aber ungefähr 25% aller Frühgeborenen sind Zwillinge. Die Überlebenschancen dieser viel zu früh den schützenden Mutterleib verlassenden Kinder betragen in den späten 70er Jahren etwa 65% bei VLBW-Kindern und 40% bei ELBW-Kindern (ELBW=extremely low birthweight <1000 g), wovon 70-90% bereits in der frühen Kindheit starke Beeinträchtigungen aufwiesen [5]. Während die Überlebensrate von Frühgeborenen, die mit einem Gestationsalter von weniger als 26 Schwangerschaftswochen geboren wurden, zwischen 1995 und 2001 bei 33-62% lag, so liegt sie heute bei 67-87% [6, 7]. Die Angaben der Überlebensraten dieser sehr unreifen Neugeborenen differieren je nach Zentrum in dem die Kinder geboren werden um bis zu 30% [7-9]. In der

Neonatologie des Virchow- Klinikums der Charité Berlin lag sie im Jahr 2014 bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 1000. 1499 g bei etwa 96% und bei Kindern zwischen 500 und 999 g bei etwa 83,5%. Berücksichtigt man hierbei nur die Kinder, die ab einem Gestationsalter von 24 Wochen geboren wurden, so betrug die Überlebensrate von Kindern zwischen 500 und 999 g Geburtsgewicht 94,1% [10]. Diese dank der modernen Intensivmedizin kontinuierlich ansteigenden Überlebenszahlen von extrem unreifen Frühgeborenen lenken das medizinische Interesse zunehmend auf die Langzeitergebnisse und die Frage, mit welchen Untersuchungen, Maßnahmen und Hilfestellungen in der Entwicklung es am sichersten gelingt, für diese kleinen Patienten ein Maximum an Lebensqualität zu erreichen und Förderungsbedarf rechtzeitig zu erkennen.

Als Risikofaktoren für eine Frühgeburt gelten [10-12]:

- mütterliches Alter <18 oder >40 Jahre
- Infektionen, Erkrankungen der Mutter
- Stress, Depressionen, schwierige soziale Verhältnisse
- Sehr niedriger Body Mass Index der Mutter
- Nikotinkonsum, Drogenabhängigkeit
- Schwangerschaft durch Reproduktionsmaßnahmen
- Mehrlingsschwangerschaften
- Vorangegangene Frühgeburten/ Aborte

## **1.2. Korrigiertes Alter**

Für ein frühgeborenes Kind stellt nicht der tatsächliche Geburtstag, aus welchem sich das chronologische Alter ergibt, den Referenzpunkt für Wachstum und Entwicklung dar, sondern das Datum des ursprünglich errechneten und im Mutterpass angegebenen Geburtstermins. Aus ihm errechnet sich das sogenannte korrigierte Alter jedes Frühgeborenen, d.h. von dem eigentlichen Alter des Kindes werden die Wochen, die es zu früh geboren wurde, abgezogen, Referenzpunkt ist der ursprünglich vorgesehene Entbindungstermin. Diese Korrektur ergibt einen großen Unterschied in der Bewertung der Entwicklung eines Frühgeborenen, besonders in den ersten 3 Lebensjahren, im

späteren Verlauf gleichen sich die Ergebnisse zunehmend an. Es resultiert demnach aus der Hinzuziehung des korrigierten Alters als Referenzpunkt eine bessere Vorhersagbarkeit eines späteren Entwicklungsstandes im Schulalter [13, 14].

### **1.3. Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode bei VLBW-Frühgeborenen**

Durch die vorzeitige Geburt endet die schützende intrauterine Versorgung und das Kind ist meist überraschend und viel zu früh auf ein eigenständiges%extrauterines Leben angewiesen, die unreifen Organsysteme müssen bereits volle Funktion erzielen. Besonders das empfindliche kardiorespiratorische System und das Gehirn müssen hierbei trotz ihrer Unreife viele Wochen zu früh eine volle Funktion erfüllen. Daraus ergibt sich eine Vielzahl an Schwierigkeiten und Herausforderungen bei der Versorgung dieser kleinen Patienten. Frühgeburtlichkeit ist ein bedeutender Faktor für perinatale und neonatale Mortalität sowie verschiedener leichter bis schwerer Behinderungen der frühgeborenen Kinder im Verlauf [15]. Perinatale Mortalität ist hierbei definiert als Sterblichkeit vor, während und bis 7 Tage nach der Geburt bezogen auf 1000 Geburten (WHO), ca. 70% der in Deutschland versterbenden Neugeborenen sind Frühgeborene [15, 16]. Die neonatale Mortalität beschreibt die Sterblichkeit bis zum 28. Lebenstag des Neugeborenen bezogen auf 1000 Lebendgeburten (WHO). Weltweit stellen Komplikationen aufgrund von Frühgeburtlichkeit die Hauptursache der neonatalen Mortalität und, nach Pneumonien, die zweithäufigste Todesursache bei Kinder unter 5 Jahren dar. Ungefähr 1 Millionen Kinder sterben jährlich als Folge der zu frühen Geburt. Insgesamt ist die Frühgeborenenrate über die letzten 20 Jahre steigend [17].

Die wichtigste pränatale Maßnahme zur Prophylaxe von Komplikationen und zur Verbesserung der Überlebenschance stellt die intrauterine Verlegung des Risikokindes in ein spezialisiertes Perinatalzentrum mit erfahrenen Neonatologen dar. Schon so können Mortalität und Morbidität signifikant gesenkt werden [8, 10, 18, 19]. Des Weiteren kann durch antenatale Steroidgabe zur Induktion der pulmonalen Surfactantproduktion die Rate an Hirnblutungen und ebenfalls die Mortalität deutlich

gesenkt werden. Die wichtigste postnatale Therapie stellt derzeit die Surfactantgabe (surface active agent) zur Vermeidung eines Respiratory Distress Syndrome (RDS) und dessen Folgen, wie das Auftreten einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) mit sekundär pulmonaler Hypertension und Hirnblutung (IVH) dar [1, 20].

Häufige postnatal auftretende Komplikationen bei frühgeborenen Säuglingen sind Körpertemperaturinstabilitäten, Störungen der Atmung, Intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH), Hypoglykämie, persistierender Ductus arteriosus (PDA), Frühgeborenenretinopathie (ROP), Infektionen/ Sepsis und die Nekrotisierende Enterocolitis (NEC). Das Risiko aller genannten Komplikationen nimmt hierbei mit steigendem Gestationsalter rapide ab [18]. Die Inzidenz von ROP und NEC unterscheidet sich bei Mehrlingen zu keinem Zeitpunkt von Einlingsfrühgeborenen, eine intrauterine Wachstumsretardierung ist zu jedem Gestationszeitpunkt mit deutlich erhöhten Mortalitätsraten assoziiert [21].

### **1.3.1. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)**

Die Nekrotisierende Enterokolitis ist eine akute fulminante Entzündung der Darmwand mit Nekrotisierung und der Komplikation der Darmperforation. Die Inzidenz beträgt 1-3 auf 1000 Lebendgeburten, die Letalität 25-40%. [22] Betroffen sind vor allem Frühgeborene (90%), besonders mit einem Gestationsalter von weniger als 28 SSW und mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g. Die Letalität bei Kindern unter 1000 g, die wegen einer NEC operiert werden müssen, beträgt bis zu 70% [23]. Bei den Überlebenden treten im Verlauf in 50% der Fälle Komplikationen auf [16, 17]. Frühgeborene, die eine NEC ab Stadium 2 erlitten haben, haben ein erhöhtes Risiko für eine Entwicklungsverzögerung, bedarf die NEC einer operativen Versorgung steigt das Risiko weiter an. [24-26] Nach einer Literaturrecherche von Rees et al. zeigten von 821 Frühgeborenen, die wegen einer NEC behandelt wurden, 45% mit im Median 20 Monaten eine Entwicklungsverzögerung. VLBW-Frühgeborene ohne NEC zeigten nach diesen Daten in 35% der Fälle eine Entwicklungsverzögerung [24, 27]. In den letzten Jahren konnten Präventivmaßnahmen wie antenatale Steroidgabe, langsamer

Kostaufbau, orale Probiotikagabe [22, 28], Gabe von Muttermilch und strikte Behandlung Risikofrühgeborener in Perinatalzentren des Levels 1 die Inzidenz der NEC deutlich senken. Probiotikagabe und die Gabe von Muttermilch scheinen aktuell die sicherste Evidenz zu haben. Für die Empfehlung der anderen Interventionen sind weitere Studien notwendig [29].

### **1.3.2. Respiratory Distress Syndrome/ Atemnotsyndrom (RDS)**

Das Atemnotsyndrom beim Neugeborenen basiert auf der Unreife der pulmonalen Surfactant-Produktion. Surfactant wird in der Lunge von Pneumozyten Typ II gebildet und in den Alveolarraum sezerniert. Bei Kindern mit einem RDS ist das Surfactant quantitativ vermindert. Der Mangel an Surfactant führt zu einem Kollaps der Alveolen, daraus resultiert eine atelektatische Minderbelüftung, was zu Hypoxämie/ Hypoxie und zu einem Anstieg des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks führt. Als Folge zeigen sich systemische Hypotension, eine pulmonale Minderperfusion aufgrund des Euler-Liljestrand-Mechanismus bis hin zur Ausbildung eines Rechts-Links-Shunts auf Vorhofebene über das Foramen ovale. Im Verlauf kommt es zur Exkretion von unreifen Proteinen, die sich membranartig in den Alveolen ablagern (Bildung hyaliner Membranen). Röntgenologisch zeigt sich eine weiße Lunge in den Stadien I-IV in aufsteigender Ausprägung. Eine ausreichende eigene Surfactantsynthese besteht in der Regel ab einem Gestationsalter von 34 SSW. Etwa 60% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 30 Schwangerschaftswochen entwickeln ein RDS. Das entspricht ungefähr 1% aller Neugeborenen. Das RDS stellt die häufigste Todesursache in der Neonatalperiode dar [30, 31].

### **1.3.3. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)**

Die BPD ist eine schwere chronische inflammatorische Atemwegserkrankung Frühgeborener und eine der häufigsten Komplikationen bei Frühgeburtlichkeit [32]. Betroffen sind besonders kleine Kinder mit Geburt nach einem Gestationsalter von weniger als 30 SSW [1, 31], bei den VLBW-Frühgeborenen beträgt die BPD-Rate 25-45% [33]. Ursächlich sind multiple Noxen wie eine erhöhte Sauerstoffzufuhr,

mechanische Beatmungstraumen, prä- und postnatale Infektionen und pulmonale Hyperperfusion bei PDA. Diese führen zu einer Störung der physiologischen Reparaturprozesse der Lunge, es kommt zur Fibrosebildung und Lungenemphysem [2], was zum Cor pulmonale führen kann. Diagnose und Schweregrad der BPD richten sich nach persistierendem Sauerstoffbedarf über den 28. Lebenstag oder 36 Gestationswochen hinaus. 15% aller Kinder mit einem RDS, die mehr als 3 Tage künstlich beatmet wurden, entwickeln hierbei im Verlauf eine BPD. Eingeteilt wird die BPD in eine milde, moderate und schwere Form.

Bei einer BPD kommt es zu einer Kombination von obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung. Bronchiale Hyperreagibilität und eine Neigung zu Asthma bronchiale bleiben meist bis zur Adoleszenz bestehen. Die BPD stellt eine der bedeutendsten Komplikation der VLBW-Frühgeborenen dar und hat eine Mortalität von 5-10%, meist jenseits der Neonatalperiode. Kinder mit einer schweren BPD zeigen im Verlauf häufig mentale und psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, Wachstumsretardierungen und Schulschwierigkeiten [34, 35]. Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung einer BPD ist, wann immer möglich, die Nutzung einer nichtinvasiven Beatmungsform, Gabe von Surfactant und die pränatale Steroidgabe.

#### **1.3.4. Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH)**

Die IVH ist eine häufige Komplikation bei VLBW-Kindern und kommt vor allem bei Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 30 SSW vor. Als Risikofaktoren gelten die starke Unreife der Kinder und Schwankungen der Hirndurchblutung, wie sie z.B. durch einen PDA oder andere Shunts, eine perinatale Asphyxie, vaginale Geburt, niedrigen Apgar-Score, ein schweres RDS, eine Hypoxie oder Hyperkapnie sowie neonatale Krampfanfälle entstehen und zu einer Ruptur der vulnerablen Gefäße führen [36-38]. Thrombozytenfunktions- oder Gerinnungsstörungen stellen einen weiteren Risikofaktor dar. Als Ausgangsort der Blutung gilt die subependymal in den Seitenventrikeln gelegene, reich vaskularisierte, germinale Matrix. Aus der germinalen Matrix entwickeln sich in der Embryogenese die graue Substanz des Gehirns sowie



diverse nervöse und gliöse Elemente. Die subependymale germinale Matrix ist stark vaskularisiert und sehr anfällig für Hämorrhagien. Kommt es zu einer gravierenden Blutung der subependymalen Matrix, so erfolgt ein Durchbruch des angrenzenden ependymalen Gewebes und ein Einbruch in den Seitenventrikel. Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer kommt es zu einer Regression der germinalen Matrix, wodurch Blutungen mit zunehmendem Gestationsalter seltener vorkommen. Bei reifen Kindern ist sie zum Zeitpunkt der Geburt in der Regel komplett zurückgebildet. Die Hirnblutungswahrscheinlichkeit ist bei Mehrlingen signifikant erhöht und beträgt 9,6% gegenüber 2% bei Einlingen. Da über 90% aller Hirnblutungen in den ersten 3 Lebenstagen auftreten, ist eine frühzeitige sonographische Kontrolle in diesem Zeitraum notwendig [39].

Schweregrade nach Papile/ Burstein:

- Grad I . subependymale Blutung
- Grad II . partieller Einbruch ins Ventrikelsystem ohne Ventrikeldilatation
- Grad III . Ventrikeltamponade mit Erweiterung des Ventrikelsystems
- Grad IV . (zusätzliche) parenchymale Blutung

Grad I + II gelten hierbei als leichte, Grad III als mittelschwere und Grad IV als schwere intraventrikuläre Blutung. Bei Blutungen ab Grad III kann es zu einem Hydrozephalus kommen, periventrikuläre Schädigungen können im Verlauf zu Bewegungsstörungen, besonders der Beine im Sinne einer infantilen Zerebralparese führen [10, 40-43].

### **1.3.5. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)**

Bei der Periventrikulären Leukomalazie handelt es sich um eine zystische Umwandlung der weißen Substanz des Gehirns mit konsekutivem Abbau von Nervenzellen dorsal und lateral der Seitenventrikel nach vorangegangener Nekrose. Dies führt zur Zystenbildung, zum Teil mit Anschluss an die Ventrikel. Hauptentstehungsorte sind auf Höhe der Foramina Monroi sowie im Trigonumbereich, da dort die Grenzgebiete der vaskulären Versorgung langer penetrierender Arterien liegen. Mit zunehmendem Gestationsalter bilden sich vermehrt Anastomosen aus, so dass bei Reifgeborenen eine

PVL quasi nicht mehr vorkommt. Die PVL hat einen Häufigkeitsgipfel bei einem Gestationsalter um 28 SSW und zeigt bei einem Gestationsalter von weniger als 32 Schwangerschaftswochen eine Inzidenz von 3-9 %, ursächlich sind häufig auch perinatale Infektionen.

Spätfolgen einer PVL können eine spastische Diplegie der unteren Extremitäten sein, zum Teil mit Ausdehnung auf die oberen Extremitäten [18]. Die kognitiven Leistungen betroffener VLBW-Kinder unterscheiden sich in der Regel nicht zu VLBW-Kindern ohne PVL, Auswirkungen auf den Intellekt der Kinder ergeben sich in der Regel erst bei massiver Ausprägung mit lateraler Ausdehnung. Befindet sich die PVL im okzipitalen Bereich, kann es zur Rindenblindheit kommen. [18, 40, 42]

### **1.3.6. Retinopathia prematurorum (ROP)**

Die Frühgeborenenretinopathie (ROP) ist eine multifaktorielle vasoproliferative Retinaerkrankung, deren Inzidenz und Schwere mit zunehmender Schwangerschaftsdauer abnimmt. Eine ROP tritt bei 20-50% aller VLBW-Kinder auf, bei 4-19% treten schwere Verläufe, Stadium 3-5 auf [44, 45]. Nach derzeitiger Theorie führt eine Hyperoxie, wie sie z.B. durch endotracheale Beatmung entstehen kann, zu einer Vasokonstriktion und Vasoobliteration der retinalen Gefäße, wodurch die Angiogenese zum Stillstand kommt. Folge ist eine Gewebshypoxie mit resultierender ischämischer Phase. Hypoxisches Gewebe schüttet vermehrt VEGF (*vascular endothelial growth factor*) und weitere angiogenetische Faktoren aus, die eine sekundäre Neovaskularisierung auslösen. Nach der internationalen Klassifizierung ist eine ROP umso schwerer, je zentraler und ausgedehnter die Läsion ist [44, 46].

Schweregrade einer ROP:

- Grad I - Dünne weiße Demarkationslinie zwischen vaskularisierter und avaskulärer Retina
- Grad II - rosa erhabene Proliferationsleiste
- Grad III -fibrovaskuläre Proliferationen außerhalb der Netzhaut

- Grad IV - partielle Netzhautablösung
  - a: ohne Beteiligung der Makula
  - b: mit Beteiligung der Makula
- Grad V- komplette Netzhautablösung

Stadium I und II zeigen meist eine Spontanregression, ab Stadium IV, besonders Stadium IVb ist die Prognose schlecht [44].

Die Häufigkeit ist abhängig von dem Grad der Unreife der Kinder und der Erfahrung der behandelnden Ophthalmologen. Die ROP ist eine der häufigsten Ursachen für Blindheit bei Kindern unter 6 Jahren [46]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer ROP stellen zögerliche Gewichtszunahme, Sepsis, Erythrozytentransfusionen und Hyperoxie dar [45]. In den vergangenen Jahren ist die Inzidenz der ROP durch niedrigere Oxygenierungszielgrenzen bei der Beatmung und Sauerstoffsupplementation von Frühgeborenen deutlich zurückgegangen. Der optimale Bereich der Sauerstoffsättigung ist jedoch weiter unklar [47].

### **1.3.7. Morbidität jenseits der Neonatalperiode**

10-20% aller VLBW-Frühgeborenen weisen schon im Kleinkindalter bedeutende Beeinträchtigungen, wie mentale Retardierung, Zerebralpareesen, Hörschwierigkeiten und Blindheit auf. Kinder mit geringeren Beeinträchtigungen fallen meist nicht so deutlich und erst sehr viel später durch ihr Verhalten auf, so dass der Beginn einer Beeinträchtigung oft verkannt wird. Gerade für Frühgeborene mit weniger deutlichen Schwierigkeiten ist daher die regelmäßige Untersuchung und Entwicklungsdiagnostik von spezialisierten Kinderärzten von großer Bedeutung, um auch hier bei auftretenden Problemen rechtzeitig intervenieren zu können und den Kindern ein Maximum an individueller Förderung für eine normale Entwicklung zu bieten [48].

Die verschiedenen Behinderungen der überlebenden Kinder werden in der Literatur in *major disabilities*‰, welche mittlere und schwere geistige Retardierung, neurosensorische Störungen (Blindheit, Taubheit), Epilepsie und Zerebralpareesen umfasst sowie in *minor disabilities*‰(high prevalence/ low severity dysfunctions), wie Lernschwierigkeiten, ADHS, spezifische neuropsychologische Defizite und Verhaltensstörungen, die sich häufig erst im Schulalter manifestieren, unterteilt [30, 48-51].

Sehr früh geborene (VP= Gestationsalter unter 32SSW) und VLBW-Kinder zeigen im Schulalter häufiger Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Probleme als ihre reifgeborenen Altersgenossen. Die größte Differenz zeigte sich bei Aufmerksamkeitsproblemen und in der sozialen Kompetenz (13,2% vs. 8%). [52]

### **1.3.8. Psychomotorische Entwicklungsretardierung**

Eine mentale Retardierung liegt vor, wenn die Leistung eines Kindes in entwicklungsdiagnostischen Tests unterhalb von 2 Standardabweichungen (SD) des normierten Mittelwertes der Normalpopulation liegt. Liegt das Ergebnis zwischen 1 und 2 SD unter der Norm spricht man von einer leichten Entwicklungsverzögerung. Die Häufigkeitsangaben von mentalen Retardierungen bei VLBW-Frühgeborenen variieren zwischen 6% und 15-36% [31, 42, 53-55].

In verschiedenen Langzeitstudien, die VLBW-Kinder zu mehreren Zeitpunkten im Kleinkindalter mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe verglichen, zeigten die frühgeborenen Kinder kontinuierlich ein signifikant um 8-13 Punkte geringeres Ergebnis in Entwicklungstests. Dies galt auch für Kinder ohne neurologische Behinderungen [34, 42, 48, 56].

Signifikante Risikofaktoren für neuromotorische Entwicklungsretardierung [53, 57-60]:

- Geburt <30 SSW
- VLBW
- IVH Grad 3 oder 4
- PVL
- BPD
- männliches Geschlecht
- niedriger mütterlicher Bildungsstatus.

Als wesentlicher Prädiktor in der Neugeborenenperiode für spätere neurosensorische Auffälligkeiten wird für Kinder nach extrem kurzer Gestationsdauer ( $\leq 28$  SSW) ein abnormer kranialer Ultraschall und eine postnatale Steroidtherapie benannt [31].

#### **1.4. Zielstellung dieser Arbeit**

Bisherige Studien zum Langzeit-Outcome von VLBW-Frühgeborenen und daraus resultierende prognostische Werte für die spätere Entwicklung eines Kindes unterscheiden nicht zwischen Frühgeborenen mit und Frühgeborenen ohne eine oder mehrere der oben genannten Komplikationen in der Neonatalzeit. Sie können somit nicht zur Prognosestellung von im Verlauf unkomplizierten VLBW-Frühgeborenen herangezogen werden, deren einziger Risikofaktor für eine eingeschränkte Entwicklung die Frühgeburtlichkeit an sich darstellt. Da die aufgeführten Krankheiten in der Neugeborenenperiode dieser Kinder eine erhebliche Prävalenz aufweisen, wird die Langzeitprognose häufig auf alle Frühgeborenen übertragen, was nur eine eingeschränkte Risikoeinschätzung für Frühgeborene ohne Komplikationen ermöglicht. Derzeit gibt es nur wenige Langzeitstudien zur mentalen und motorischen Entwicklung einer homogenen, postnatal komplett unauffälligen Frühgeborenenkohorte mit ausschließlich Einlingskindern, die im Verlauf mit einer Kontrollgruppe zeitgleich reifgeborener Kinder verglichen werden, um mögliche Fehlerquellen zu minimieren und den alleinigen Faktor Frühgeburtlichkeit für das entwicklungsneurologische Outcome dieser Kinder zu sondieren. Als Zweites stellt sich die Frage nach dem prognostischen Wert frühzeitiger Untersuchungen für das Langzeitoutcome dieser Kinder.

Verschiedene Studien zeigten hierbei divergente Ergebnisse für die frühzeitige Vorhersagbarkeit späterer Beeinträchtigungen.

Ziel dieser Studie war die Evaluation der Vorhersagbarkeit einer Entwicklungsverzögerung zum definierten Endpunkt mit 39 Monaten anhand der Ergebnisse entwicklungsneurologischer Untersuchungen in den ersten zwei Lebensjahren.

Wir stellten zudem die Hypothese auf, dass die mentale Entwicklung von monolingual aufwachsenden VLBW-Frühgeborenen im Alter von 24 und 39 Monaten im Vergleich zu monolingualen Reifgeborenen retardiert ist.

Wir untersuchten die Entwicklung von zwei Neugeborenenkohorten longitudinal, die postnatal keine wesentliche Morbidität aufwiesen. Als Marker für den Sozialstatus wurde die Schulbildung der Mutter herangezogen. Diese Arbeit stellt die Ergebnisse der Longitudinalstudie im Alter von 24 und 39 Monaten dar sowie den prädiktiven Wert der Untersuchungen in den ersten beiden Lebensjahren bezogen auf das Ergebnis mit 39 Monaten. Die Ergebnisse mit 6 und 12 Monaten wurden bereits in der Dissertation von Dr. Tanja Chaudhary (geb. Weber) detailliert dargestellt, zu finden online auf dem Dissertationsserver der FU Berlin unter dem Titel [„Entwicklung unkomplizierter mono- und bilingual aufwachsender Frühgeborener im Alter von 6 und 12 Monaten“](#).

## **2. Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Zum Auffinden bereits durchgeführter Studien und Daten wurden computerisierte Datenbanken wie MEDLINE (Pubmed) und DIMDI im Zeitraum vom 01.05.2016 bis 03.09.2016 systematisch durchsucht. Dabei wurden Einträge von August 1980 bis September 2016 ohne Einschränkungen berücksichtigt.

Gesucht wurde nach den Begriffen `preterm birth`, `VLBW`, `neonatal outcome`, `mental/ psychomotor outcome` und `outcome` `VLBW preterm` `development`, `Bayley Skalen of infant development`, `BSID` und `Flynn-Effect`, in verschiedenen Verknüpfungen.

Die gefundenen Artikel wurden gelesen und ausgewertet. Globale Daten der WHO wurden ebenfalls einbezogen.

## **2.2. Rekrutierung**

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive longitudinale Kohortenstudie. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse mit 22 und 39 Monaten vorgestellt und der prognostische Wert der gesamten entwicklungsneurologischen Ergebnisse in den ersten 2 Lebensjahren für das Ergebnis mit 39 Monaten ermittelt.

### **2.2.1. Fallzahlschätzung**

Im Jahr 2003 erfolgte vor Beginn der Studie eine Einschätzung der erforderlichen Patientenzahl durch die Universität Potsdam. Die erforderliche Anzahl an auswertbaren Untersuchungen in der Frühgeborenenkohorte für eine statistisch zuverlässige Analyse wurde mit 27 zu jedem Untersuchungszeitpunkt berechnet. Um diese Anzahl nutzbarer Testergebnisse zu gewährleisten, wurde eine Gruppengröße von 50 angestrebt, da vorangegangene Studien gezeigt hatten, dass im Verlauf mit einer Abbruchquote von bis zu 20% zu rechnen ist.

### **2.2.2. Frühgeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht: Ein- und Ausschlusskriterien**

Für diese Studie wurde eine Kohorte von zwischen dem 01.09.2004 und 01.12.2006 im Virchow-Klinikum der Charité Berlin geborenen, bzw. in den ersten 48 Lebensstunden dort versorgten, VLBW-Frühgeborenen rekrutiert, deren postnataler Verlauf unauffällig

war. Es wurden nur Einlingskinder eingeschlossen, die mit einem Gestationsalter von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) mit <1500 g Gewicht geboren wurden und im stationären sowie poststationären Verlauf keine der folgenden Komplikationen erlitten:

- schwere Bronchopulmonale Dysplasie
- IVH >I° nach Papile
- Periventrikuläre Leukomalazie
- Nekrotisierende Enterokolitis >Grad I nach Bell
- auffälliges OAE/ AEP
- pathologische Schädelsonographie bei Entlassung

weitere Ausschlusskriterien waren:

- syndromale, genetische oder metabolische Erkrankungen
- Hypotrophie/ Hypertrophie

Zerebrale Sonografien wurden während des stationären Aufenthalts bei allen Frühgeborenen regulär am 1., 3., 7. und mindestens 28. Lebenstag sowie vor Entlassung durchgeführt. Bei Auffälligkeiten erfolgten Untersuchungen in kürzeren Intervallen. Es wurden nur Kinder mit unauffälligen zerebralen Ultraschallbefunden und maximal intraventrikulärer Blutung Grad 1 nach Papile in die Studie aufgenommen. Kinder mit Nachweis einer Blutung höheren Grades oder anderen Auffälligkeiten, wie z.B. ein Hydrozephalus oder eine PVL wurden ausgeschlossen.

Vor Entlassung wurde bei jedem Kind ein Hörscreening mittels otoakustischer Emissionen oder akustisch evozierter Potentiale durchgeführt. Zeigten Kinder hier eine pathologisch veränderte Hörschwelle, definiert durch eine Hörschwellenerhöhung >30 dB einseitig oder beidseitig, erfolgte ebenfalls der Ausschluss von der Studie.

Verlief die Abschlussuntersuchung bei Entlassung von der neonatologischen Station inklusive zerebraler Sonografie und neurologischer Untersuchung unauffällig und lag



keine der genannten Ausschlusskriterien vor, so erfolgte die Aufklärung der Eltern und bei Einwilligung wurde das Kind in die Studie aufgenommen.

245 VLBW-Frühgeborene wurden in dem genannten Zeitraum in der Klinik für Neonatologie des Virchow-Klinikums Berlin behandelt, wovon 219 (89,4%) nach Hause entlassen werden konnten. Davon erfüllten 108 Kinder die Studienkriterien wovon 56 Kinder aus einem monolingual deutsch sprechenden Haushalt stammten und in die Studie eingeschlossen werden konnten.

### **2.2.3 Kontrollgruppe**

Zusätzlich wurde initial eine Kontrollgruppe mit monolingual deutsch aufwachsenden Reifgeborenen im Verhältnis 1:2 rekrutiert. Für jedes frühgeborene Kind wurden zwei reifgeborene Kinder gleichen Geschlechts mit Geburtstermin nahe dem errechneten Termin des Frühgeborenen eingeschlossen.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden:

- Geburt zwischen 37+0 und 41+6 Schwangerschaftswochen
- Unkomplizierter Geburtsverlauf (Spontangeburt, Sectio caesarea nach mütterlicher Indikation oder Fehllege)
- Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf
- Eutrophie
- monolingual deutsch aufwachsend

### **2.3. Perinatale Daten und sozioökonomische Parameter**

Die perinatalen Parameter aller in die Studie aufgenommenen Kinder wurden vor Beginn aus den Akten auf der neonatologischen Intensivstation entnommen. Relevant waren:

- Geburtsgewicht und -größe
- Gestationsalter
- Nabelschur-pH
- 5 Minuten Apgar

- Dauer der invasiven Beatmung
- Dauer des zusätzlichen O2-Bedarfs
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Alter der Mutter bei Entbindung
- Bildungsstand der Mutter (Schulabschluss und Dauer des Schulbesuches)

#### **2.4. Zeitlicher Ablauf der Studie**

Die entwicklungsneurologischen Testungen wurden im Alter von 6, 12 und 22 Monaten mittels der Griffiths Mental Developmental Scales und den Bayley Scales of Infant Development II (BSID) Edition im Virchow-Klinikum von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt, die Testungen mit 39 Monaten erfolgten mit den BSID II und wurden von einem Untersucher durchgeführt. Bei den Frühgeborenen wurde während des gesamten Studienverlaufs das korrigierte Alter als Referenzpunkt verwendet.

#### **2.5. Untersuchte Endpunkte**

Ziel der Studie war es, VLBW-Frühgeborene ohne Komplikationen mit einer Kontrollgruppe entwicklungsneurologisch zu vergleichen. Dabei war das primäre Ergebnis der Mittelwert aller Entwicklungsquotienten einer Gruppe im Vergleich zu den anderen, mit Fokussierung auf die Entwicklung am definierten Endpunkt mit 39 Monaten und dem prognostischen Wert der vorangegangenen Untersuchungen für das Endergebnis mit 39 Monaten. Weiterhin wurde die individuelle Entwicklung aller Kinder aufgeschlüsselt und dazu die Unterteilung der WHO als Referenz herangezogen. Dementsprechend wurde jedes Kind in eine der drei folgenden Kategorien eingeordnet: altersentsprechende psychomotorische Entwicklung, mild/moderat/schwer verzögerte Entwicklung, überdurchschnittliche Entwicklung.

## **2.6. Studienverlauf**

Die mentale sowie die motorische Entwicklung der Kinder wurde im Alter von 6, 12, 24 und 39 Monaten mit den BSID II und bis einschließlich 24 Monate ebenfalls mit den Griffiths-Skalen untersucht. Diese Arbeit stellt die Ergebnisse der monolingualen VLBW- Frühgeborenenengruppe und der Kontrollgruppe reifgeborener Kinder mit 24 und 39 Monaten sowie den prognostischen Wert der in den ersten beiden Lebensjahren durchgeführten entwicklungsneurologischen Testungen bezogen auf das Endergebnis mit 39 Monaten, welches als Endpunkt der Studie definiert wurde, dar. Die Ergebnisse mit 6 und 12 Monaten wurden bereits gesondert publiziert und sind in einer anderen Dissertation detaillierter enthalten. Testungen zur Sprachentwicklung der Kinder wurden vom Linguistischen Institut der Universität Potsdam zu drei Zeitpunkten durchgeführt. Zusätzlich wurden dreimalig Elternfragebögen (ELFRA-1+2) ausgewertet. Entsprechend dem bisherigen wissenschaftlichen Stand war zu erwarten, dass die Frühgeborenen zu allen Testzeitpunkten signifikant in ihrer Entwicklung gegenüber den Reifgeborenen zurückliegen würden, jedoch mit ihrem Entwicklungsquotienten im unteren Normbereich einer altersentsprechenden Entwicklung liegen. [34, 42, 48, 61] Die bereits erhaltenen und publizierten Ergebnisse mit 6 und 12 Monaten konnten unsere bisherige Hypothese bestätigen. Die Frühgeborenenengruppe zeigte mit 12 Monaten eine signifikant schlechtere mentale Entwicklung als die gleichaltrigen Reifgeborenen, erreichte jedoch einen altersgerechten Entwicklungsstand entsprechend der Normalverteilung. Ziel der Untersuchungen im weiteren Verlauf ist es darzustellen, ob der Entwicklungsrückstand der Frühgeborenen persistierend ist, sich die Leistung den Ergebnissen der Reifgeborenen annähert oder bis zum Schulalter eine Progredienz des Rückstands zu beobachten ist. Zudem ist ein weiteres Ziel der Studie die Evaluation der Untersuchungszeitpunkte in den ersten Lebensjahren bezogen auf ihren prognostischen Wert für die spätere mentale und motorische Entwicklung der Kinder, um so eine Beurteilung zu erhalten, zu welchem frühestmöglichen Zeitpunkt in der regulären Nachsorge den Eltern eine valide Prognose der zu erwartenden Einschränkungen ihrer Kinder im Kindergarten-/ Schulalter gegeben werden kann.

## **2.7. Testmethoden**

Das reguläre Frühgeborenen-Nachsorgeprogramm an der Charité-Universitätsmedizin Berlin besteht aus regelmäßigen Untersuchungen durch einen spezialisierten Kinderarzt, welche mit entwicklungsdiagnostischer Untersuchung mittels der deutschen Version des Griffiths-Test mit korrigiert 2 Jahren durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie erfolgten Testungen mit 6, 12, 22 und 39 Monaten. Dabei wurden in beiden Tests identisch auftretende Aufgaben jeweils nur einmal gestellt aber für beide Tests gewertet. Die Griffiths-Skalen unterteilen sich hierbei in 5 Bereiche: Motorik, persönlich- sozial, Sprache und Hören, Augen-Hand-Koordination und mentale Fähigkeiten. Alle Bereiche sind zu gleichen Teilen im letztlich berechneten Entwicklungsquotienten enthalten, Defizite können jedoch den einzelnen Bereichen sicher zugeordnet und so sicher erkannt werden. Die BSID II enthalten 3 Unterbereiche, den motorischen Entwicklungsindex, den psychomentalen Entwicklungsindex, welcher sich aus Sprachentwicklung, Hören und geistiger Entwicklung zusammensetzt, aber nicht klar untergliedert ist sowie die Verhaltensskala. Beide Teile ergeben jeweils einen Rohwert, welcher altersadjustiert einen Indexwert ergibt. Für die BSID gilt zu jedem Alterszeitpunkt ein normierter Mittelwert von 100 mit einer SD von 15, wobei ein höherer Indexwert stets einer besseren Entwicklung entspricht. Standardisiert wurden die BSID an einer 100 Kinder pro Altersgruppe umfassenden Kohorte US-amerikanischer Reifgeborener im Jahre 1988. Die ethnische Verteilung entsprach dem Durchschnitt der amerikanischen Bevölkerung. Für die Griffiths-Skalen sind zu jedem Alterszeitpunkt ein anderer Mittelwert sowie eine andere SD gültig, so dass hier der jeweilige Testzeitpunkt betrachtet werden muss. (Griffiths Gesamt EQ: 6 Monate Norm: 103 +/- 11, 12 Monate: Norm: 105 +/- 10, 22 Monate Norm: 104 +/- 10. (Jeweils Mittelwert +/- SD) Ergebnisse <1 SD aber >2 SD unterhalb der Testnorm wurden als milde Entwicklungsverzögerung, Ergebnisse <2 SD als moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung gewertet.

## **2.8. Drop-outs**

Nachdem bei den bereits im Vorfeld durchgeführten und gesondert publizierten Ergebnissen der entwicklungsneurologischen Testungen mit 6 Monaten

49 VLBW- Frühgeborene und 90 reifgeborene Kontrollkinder für die Testungen zur Verfügung standen, erhielten wir mit 12 Monaten Ergebnisse von 42 VLBW-frühgeborenen und 86 reifgeborenen Kindern sowie mit 22 Monaten von 48 VLBW-frühgeborenen und 87 reifgeborenen Kindern. Nach Genehmigung zur Weiterführung der Studie bis zur Einschulung und Aufklärung über die in diesem Rahmen erforderlichen Untersuchungen im Anschluss an die entwicklungsneurologische Untersuchung mit 22 Monaten äußerten die Eltern von 8 reifgeborenen Kindern kein Interesse an einer Fortführung. In dem Zeitraum zwischen Testung mit 22 Monaten und der Terminvereinbarung für die Untersuchung mit 39 Monaten gingen der Studie weitere 11 reifgeborene Kinder verloren. So waren mit 39 Monaten noch 46 frühgeborene und 68 reifgeborene Kinder für Verlaufsuntersuchungen verfügbar. In dieser Arbeit wurden lediglich die Teilnehmer der Studie, für die ein Testergebnis zum definierten Endpunkt mit 39 Monaten vorlag, verwendet.

Gründe der Drop-Outs vor der Testung mit 39 Monaten:

In der Gruppe der VLBW-Frühgeborenen:

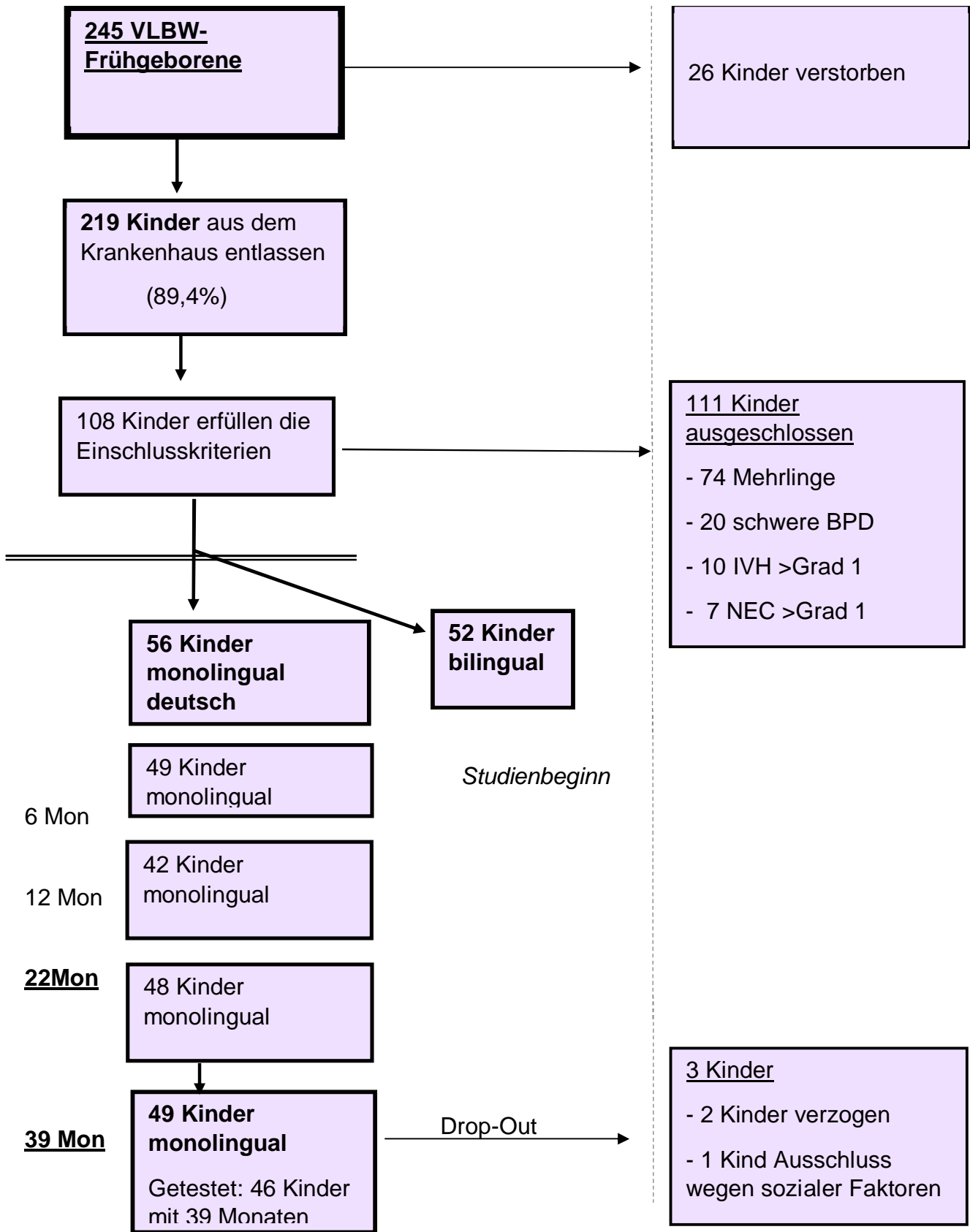
- Mangelnde Compliance: 1 Kind
- Wegzug aus Berlin ohne Möglichkeit der Testdurchführung: 2 Kinder

In der Kontrollgruppe:

- Wegzug aus Berlin ohne Möglichkeit der Testdurchführung: 4 Kinder
- Mangelnde Compliance/ Keine Einwilligung zur Fortführung: 7 Kinder

Eine weitere Differenzierung der VLBW-Kinder in VLBW und ELBW war aufgrund dann zu geringer Fallzahl nicht möglich. Die Drop-out-Rate betrug im Verlauf 3% bei den Frühgeborenen und 20% bei den Reifgeborenen (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1- Rekrutierung und Drop-outs in der Frühgeborenenkohorte



## **2.9. Statistische Verfahren**

Zur Erfassung und Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 23.0 für Windows verwendet. Vor Ausführung der statistischen Berechnung wurde die Normalverteilung der Daten mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests vorgenommen. Obwohl in den hier untersuchten Kohorten stets eine Normalverteilung vorhanden zu sein schien, wurden dennoch verteilungsfreie Tests verwendet, da bei diesen kleinen Kohorten eine fehlerhafte Berechnung vorliegen könnte. Bei zwei nicht voneinander abhängigen Stichproben erfolgte die Analyse der Daten mittels Mann-Whitney-U-Test für nichtparametrische Stichproben. Korrelationen wurden stets zweiseitig und linear bei intervallskalierten Parametern nach Pearson, sonst nach Spearman-Rho berechnet, für ordinalskalierte Variablen erfolgte die Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test. Für alle Testergebnisse galt ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

## **3. Ergebnisse**

Zu Beginn der Studie wurden 50 VLBW-Frühgeborene und eine Kontrollgruppe von 90 reifgeborenen Kindern rekrutiert. Im weiteren Verlauf konnten einige Kinder durch epidemiologische und soziale Faktoren nicht weiter an der Studie teilnehmen, so dass zum Untersuchungszeitpunkt mit 39 Monaten noch 46 VLBW-frühgeborene und 68 reifgeborene Kinder an den entwicklungsdiagnostischen Tests teilnahmen, was einer ausreichenden Fallzahl für statistisch signifikante Aussagen entsprach und die eingangs geschätzte Mindestfallzahl von 25 Kindern pro Gruppe weiterhin deutlich überschritt. In der in dieser Arbeit dargestellten Auswertung der Studiendaten wurden nur Probanden berücksichtigt, welche mit 39 Monaten ein Testergebnis vorwiesen und somit das definierte Endziel der Studie erreicht hatten.

### **3.1. Perinatale Faktoren**

Die vor Beginn der Studie erhobenen perinatalen Daten der beiden Studienkohorten sind in nachfolgender Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 1). Berücksichtigt wurden nur die Daten von Kindern, welche ein Testergebnis mit 39 Monaten aufwiesen. Da in die

Kontrollgruppe nur reifgeborene Kinder ohne postnatale Auffälligkeiten eingeschlossen wurden, werden einige Kriterien nur für die VLBW-Frühgeborenen angegeben.

**Tabelle 1- Perinatale Parameter**

	VLBW-Frühgeborene	Reifgeborene
Geburtsgewicht (g)	978 g (692-1245 g)	3650 g (3242-3937 g)
CRIBscore	4 (1-8)	
Inkubatorpflege (Tage)	43 (30-65)	
Schwangerschafts- woche	27 (26-30)	40 (39-40)
Nabelarterien-pH	7,28 (7,24-7,32)	7,27(7,24-7,30)
5min Apgar	8 (6-9)	10 (10-10)
Tage stationär	6 (39-90)	
Lungenreifeinduktion 2x	35	
SIMV-Beatmung (Tage)	1 (0-8)	
Zusätzlicher O <sub>2</sub> (Tage)	6,5 (1-28,5)	
Fallzahl	46	68
Median, (25./75. Quartile)		

### **3.2. Fetale Lungenreifeinduktion und postnatale Surfactantgabe**

Als wichtigste Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeit des neonatalen Atemnotsyndroms gelten heute die pränatale Lungenreifeinduktion mit einem Steroid zur Reduktion der Inzidenz sowie die postnatale Gabe von Surfactant bei Auftreten eines Atemnotsyndroms zur Reduktion des Schweregrades. Diese Maßnahmen stellen einen wesentlichen Faktor für die Reduktion der kindlichen Mortalität und Morbidität dar, da sie auch für die Prophylaxe anderer neonataler Komplikationen relevant sind.



Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl der VLBW-Frühgeborenen mit pränataler Lungenreifeinduktion (Betamethason) mit Angabe der Anzahl der durchgeführten Gaben sowie über die Anzahl der Frühgeborenen mit postnataler Surfactantgabe (siehe Tabelle 2). Aktuell entspricht eine leitliniengerechte Durchführung der Lungenreifeinduktion einem Behandlungszyklus, welcher 2 pränatale Gaben im Abstand von 24h vorsieht.

**Tabelle 2- Pränatale Lungenreifeinduktion und postnataler Surfactantbedarf in der Frühgeborenenkohorte**

	VLBW-Frühgeborene
Pränatale Lungenreifeinduktion (Betamethason) (n=46)	
0x	4 (8,7%)
1x	7 (15,2%)
2x	35 (76,1%)
Postnatale Surfactantgabe (n=45)	
0x	22 (48,9%)
1x	15 (33,3%)
2x	6 (13,3%)
>2 x	2 (4,4%)
Absolute Anzahl (Prozent)	

Einen vollständig abgeschlossenen Zyklus pränataler Lungenreifeinduktion hatten 76,1% (N=35) der Frühgeborenen erhalten. Bei 15,2% (n=7) der Kinder konnte nur noch ein inkompletter Zyklus mit einer Einmaldosis vor der Geburt erfolgen, bei 8,7% (n=4) war eine Durchführung der pränatalen Lungenreifeinduktion vor der Geburt nicht mehr möglich. Postnatal benötigten 48,9% der Frühgeborenen (n=22) kein Surfactant, 81,8% dieser Kinder (n=18) hatten pränatal einen kompletten Lungenreifeinduktionszyklus erhalten. Jedoch benötigten dennoch 44,1% der Kinder

(n=15) mit pränatal komplettem Lungenreifeinduktionszyklus postnatal mindestens eine Surfactantgabe.

### 3.3. Sozioökonomische Parameter

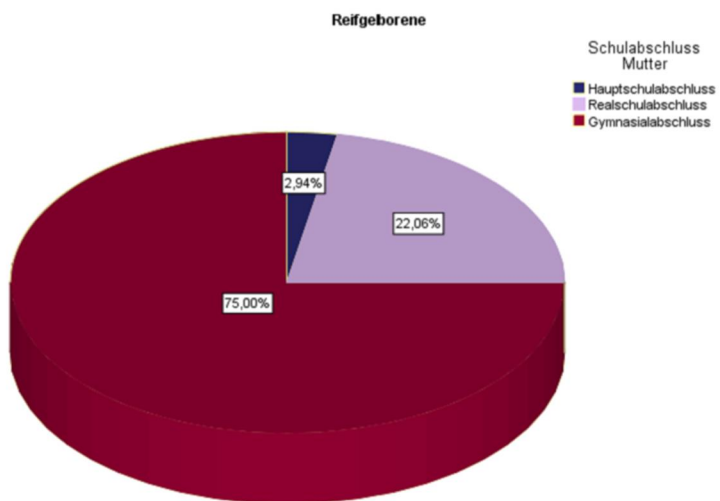
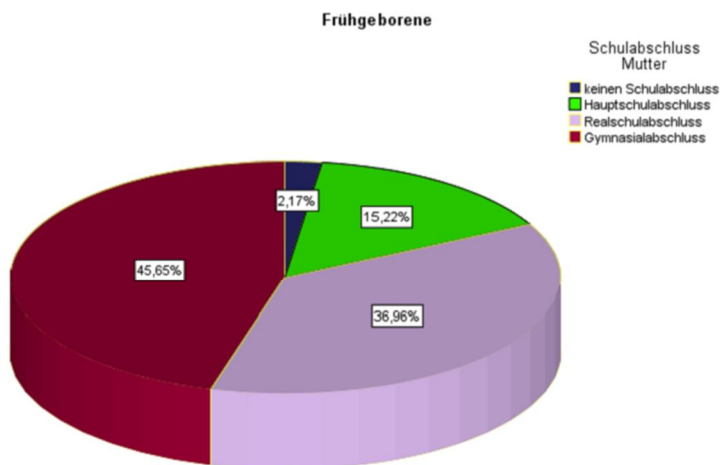
Sozioökonomische Daten aller teilnehmenden Kinder wurden zu Studienbeginn erhoben. Als Indikator für den Bildungsstand der Familie zogen wir die Schulbildung der Mutter heran. Zusätzlich war es als Indikator für die Stabilität des sozialen Umfeldes von Interesse, ob die Eltern der Kinder zusammen in einem Haushalt lebten oder zu Studienbeginn getrennt waren. Das Zusammenleben mit älteren Geschwisterkindern im selben Haushalt wurde ebenso erfragt.

Insgesamt hatte die Mehrzahl der Mütter einen Gymnasialabschluss (63%), wobei in der Gruppe der Reifgeborenen deutlich mehr Mütter einen Gymnasialabschluss vorwiesen als in der Gruppe der Frühgeborenen (75% vs. 46%). Keinen Schulabschluss oder einen Hauptschulabschluss hatten insgesamt 7,8 % der Mütter in der Kontrollgruppe, jedoch 17,3% der Mütter der Frühgeborenen, was einem statistisch signifikanten Unterschied des Bildungsniveaus zwischen den Kohorten entspricht (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2).

**Tabelle 3- Mütterliche Schulbildung in den Kohorten**

Schulbildung Mutter	VLBW	Reifgeborene	gesamt	p
Kein Schulabschluss	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	
Hauptschulabschluss	7 (15%)	1 (1,5%)	9 (8%)	
Realschulabschluss	17 (37%)	16 (23,5%)	32 (28%)	
Abitur	21 (46%)	51 (75%)	72 (63%)	0,003
Gesamt	46 (100%)	68 (100%)	114 (100%)	
Absolut (Prozent)				

## Abbildung 2- Mütterliche Schulbildung in den Kohorten



**Tabelle 4- Soziale Faktoren**

	VLBW- Frühgeborene	Reifgeborene	gesamt	p-Wert
Eltern in fester Partnerschaft/ Verheiratet (Studienbeginn)	44 (96%)	67 (98,5%)	111 (97,4%)	0,097
Ältere Geschwister	20 (43,5%)	38 (55,9%)	58 (50,9%)	
Fallzahl n	46	68	114	

Von den mit 39 Monaten an der Abschlussuntersuchung teilnehmenden Kindern lebten insgesamt 97% der Eltern in einem gemeinsamen Haushalt. Bei den Frühgeborenen waren es 96%, bei den Reifgeborenen knapp 99%. Insgesamt wiesen demnach die Familien der reifgeborenen Kinder ein leicht stabileres soziales Umfeld und eine signifikant höhere Schulbildung der Mütter auf ( $p < 0,001$ ; siehe Tabelle 3 und 4 sowie Abbildung 2).

### **3.4. Interpretation entwicklungsneurologischer Ergebnisse**

In den Griffiths-Skalen gelten für die jeweiligen Altersabschnitte jeweils unterschiedliche Mittelwerte und SD. Die Griffiths-Skalen unterteilen sich in 5 verschiedene Subskalen (Motorik, persönlich-soziale Entwicklung, Hören und Sprechen, Auge-Hand-Koordination und mentale Leistung), welche einzeln interpretiert werden können oder zusammen den Entwicklungsquotienten (EQ) bilden. Für 6 Monate entspricht ein EQ zwischen 92 und 114 einer normalen Entwicklung, bei einem Mittelwert von 103 mit einer SD von 11, mit 12 Monaten gilt ein Mittelwert von 105 bei einer SD von 10 und mit 22 Monaten ein Mittelwert von 104 mit einer SD von 10. Die Bayley-Skalen unterteilen sich in einen mentalen und motorischen Entwicklungsindex sowie eine Beurteilung des Verhaltens. Es gilt sowohl für den mentalen als auch für den motorischen Entwicklungsindex über alle Altersklassen ein Mittelwert von 100 mit einer SD von 15 Punkten. Alle Ergebnisse zwischen 85 und 115 gelten somit stets als altersentsprechende Entwicklung. Ein Testergebnis zwischen 85 und 70 Punkten bedeutet eine milde, Ergebnisse von  $< 70$  eine moderat bis schwere Entwicklungsverzögerung bzw. kognitiven Behinderung.

### **3.5. Ergebnisse der entwicklungsneurologischen Untersuchungen**

#### **3.5.1. Entwicklungsneurologische Ergebnisse im 1. Lebensjahr**

Die kompletten Daten der Untersuchungen mit 6 und 12 Monaten sind der Dissertation von Dr. Tanja Chaudhary (geb. Weber) zu entnehmen. Es erfolgte hier eine modifizierte Darstellung entsprechend der Fragestellung dieser Arbeit mit Berücksichtigung nur jener Probanden, welche ein Ergebnis der 39 Monats- Testung vorwiesen. Die Ergebnisse zeigten sich mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test normalverteilt, die Signifikanzprüfung erfolgte dennoch mittels Mann-Whitney-U-Test. Für die Untersuchung mit 6 Monaten waren Ergebnisse von allen Patienten, welche mit 39 Monaten an der Enduntersuchung teilnahmen, vorhanden. Zum Testzeitpunkt mit 12 Monaten konnten von 45 Frühgeborenen und 68 Reifgeborenen Testergebnisse verwendet werden. Zum Testzeitpunkt mit 22 Monaten lagen von 45 Frühgeborenen und 67 Reifgeborenen Ergebnisse vor.

### 3.5.2. Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 6 Monaten

Tabelle 5- Entwicklungsneurologische Testergebnisse mit 6 Monaten

6 Monate		MDI	PDI	EQ
Frühgeborene (VLBW) N=46	Mittelwert VLBW	99	86	111
	Standardabweichung (SD)	13	16	10
	VLBW <1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)	7 (15%)	13 (28%)	2 (4,3%)
	VLBW <2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)	1 (2,2%)	8 (17,4%)	0
Reifgeborene N=68	Mittelwert Reifgeborene	101	92	116
	Standardabweichung (SD)	9	13	9
	Reifgeborene <1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)	5 (7,3%)	18 (26,5%)	0
	Reifgeborene <2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)	0	4 (5,9%)	0
Signifikanz- prüfung  Differenz Testergebnis	p-Wert	0,68	0,028*	0,068
	VLBW <1SD Reifgeborene	7 (15,2%)	10 (21,7%)	9 (19,6%)
	VLBW <SD Reifgeborene	5 (10,9%)	6 (13,3%)	4 (8,8%)
	Reifgeborene <1 SD Reifgeborene	8 (11,8%)	6 (8,8%)	9 (13,2%)
	Reifgeborene <2 SD Reifgeborene	1 (1,5%)	1(1,5%)	0

\*Signifikanz auf 0,05 Niveau

### **3.5.2.1. Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 6 Monaten**

In der mentalen Entwicklung mit 6 Monaten zeigten sowohl die Früh- als auch die Reifgeborenen in den Bayley-Skalen im Durchschnitt eine altersentsprechende Entwicklung bezogen auf die mentale Entwicklung. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mittelwert beider Gruppen. Eine mentale Entwicklungsverzögerung zeigte sich bei 17,2% der Frühgeborenen und 7,3% der Reifgeborenen, davon wiesen 15% (7 Patienten) der Frühgeborenen und 7,3% der Reifgeborenen (5 Kinder) eine leichte Entwicklungsverzögerung ( $<1\text{ SD}$   $>2\text{ SD}$  unter Norm) auf. Ein Ergebnis  $<2\text{ SD}$  und somit eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung hatten 2,2% (1 Patient) der frühgeborenen und keines der reifgeborenen Kinder.

In der motorischen Entwicklung zeigten beide Gruppen ein deutlich unterdurchschnittliches Ergebnis, die Frühgeborenen an der Grenze zu einer leichten Entwicklungsverzögerung. Die Reifgeborenen erreichten hierbei ein signifikant besseres Gesamtergebnis. Eine Entwicklungsverzögerung zeigte sich bei 45,4% der Frühgeborenen und bei 32,4% der Reifgeborenen, davon wiesen 28% (13 Patienten) der Frühgeborenen und 26,5% (18 Patienten) der Reifgeborenen leichte Entwicklungsverzögerungen auf. Eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung mit einem Ergebnis  $<2\text{ SD}$  zeigten 17,4% (8 Patienten) der Frühgeborenen und 5,9% (4 Patienten) der Reifgeborenen (siehe Tabelle 5 und Abbildung 3).

### **3.5.2.2. Testergebnisse der Griffiths-Skalen mit 6 Monaten**

In den Griffiths-Skalen zeigten beide Gruppen ein leicht überdurchschnittliches Ergebnis. Eine leichte Entwicklungsverzögerung wiesen 4,3% (2 Patienten) der Frühgeborenen auf und 0% der Reifgeborenen. Ein Ergebnis  $<2\text{ SD}$  unter der Norm zeigte sich in keiner der Gruppen (siehe Tabelle 5 und Abbildung 3).

### **3.5.2.3. Vergleich der Testergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe**

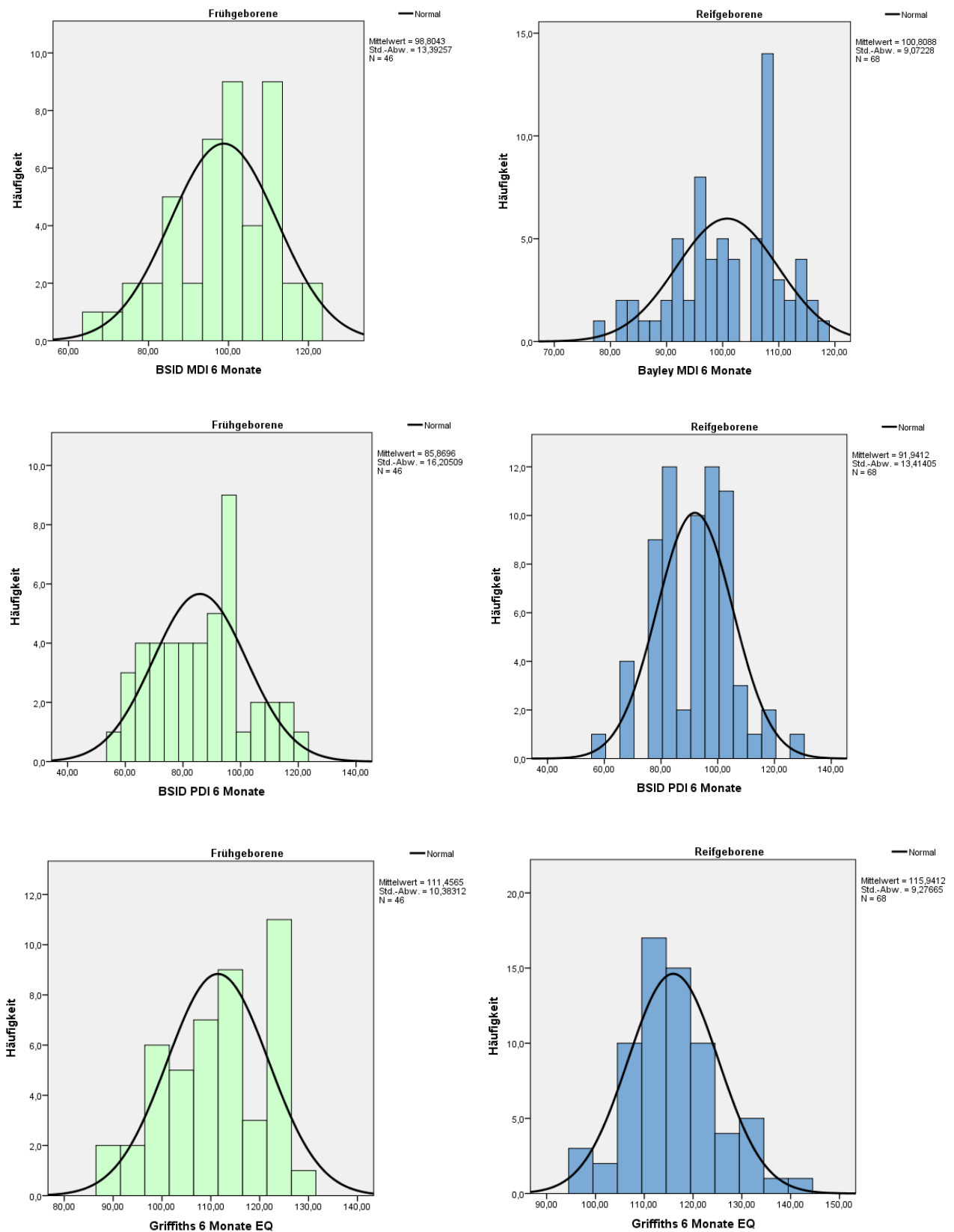
Legte man den Mittelwert und die SD der Testergebnisse der reifgeborenen Kontrollgruppe als Referenz zugrunde, so zeigten in der mentalen Entwicklung in den Bayley-Skalen insgesamt 26,1% der Frühgeborenen und 13,3% der Reifgeborenen eine Entwicklungsverzögerung. Davon wiesen 15,2% (12 Patienten) der Frühgeborenen und 11,8% (8 Patienten) der Reifgeborenen eine leicht verzögerte Entwicklung auf sowie 10,9% (5 Patienten) der Frühgeborenen und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung.

In der motorischen Entwicklung zeigten 35% der Frühgeborenen und 10,3% der Reifgeborenen eine verzögerte Entwicklung. Dabei lagen 21,7% (10 Patienten) der Frühgeborenen und 8,8% (6 Patienten) der Reifgeborenen im Bereich einer leicht verzögerten Entwicklung sowie 13,3% (6 Patienten) der Frühgeborenen und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen im Bereich einer moderaten bis schweren Entwicklungsverzögerung.

In den Griffiths-Skalen wiesen 28,4% der Frühgeborenen und 13,2% der Reifgeborenen eine Entwicklungsverzögerung auf. Dabei zeigten 19,6% (9 Patienten) der Frühgeborenen und 13,2% (9 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte Entwicklungsverzögerung sowie 8,8% (4 Patienten) der Frühgeborenen und keines der Reifgeborenen eine schwere Entwicklungsverzögerung (siehe Tabelle 5).



**Abbildung 3) Darstellung der Verteilung der Testergebnisse mit 6 Monaten in beiden Gruppen in den Bayley- und Griffiths-Skalen**



### 3.5.3. Entwicklungsdagnostische Ergebnisse mit 12 Monaten

Tabelle 6- Testergebnisse mit 12 Monaten

12 Monate		MDI	PDI	EQ
Frühgeborene (VLBW) N=45	Mittelwert VLBW	99	90	102
	Standardabweichung (SD)	17	22	9
	VLBW <1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)	6 (13,3%)	6 (13,3%)	12 (26,7%)
	VLBW <2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)	3 (6,7%)	8 (17,8%)	0
Reifgeborene N=68	Mittelwert Reifgeborene	107	90	106
	Standardabweichung (SD)	12	21	7
	Reifgeborene <1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)	4 (5,9%)	17 (25%)	0
	Reifgeborene <2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)	0	9 (13,2%)	0
Signifikanz- prüfung  Differenz Testergebnis	p-Wert	0,014*	0,6	0,003*
	VLBW <1SD Reifgeborene	8 (17,8%)	7 (15,6%)	14 (31,1%)
	VLBW <2SD Reifgeborene	8 (17,8%)	0	7 (15,6%)
	Reifgeborene <1 SD Reifgeborene	12 (17,6%)	7 (10,3%)	7 (10,3%)
	Reifgeborene <2 SD Reifgeborene	2 (2,9%)	0	0
*Signifikanz auf 0,05 Niveau				

### **3.5.3.1. Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 12 Monaten**

Mit 12 Monaten zeigten beide Gruppen in der mentalen Skala der BSID im Durchschnitt eine altersentsprechende Entwicklung. Die Gruppe der Reifgeborenen erreichte jedoch ein signifikant besseres Ergebnis, welches im Mittel 8 Punkte vor der Frühgeborenenengruppe lag. Eine Entwicklungsverzögerung zeigten 20% der Frühgeborenen und 5,9% der Reifgeborenen, wobei 13,3% (6 Patienten) der Frühgeborenen und 5,9% (4 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte Entwicklungsverzögerung sowie 6,7% (3 Patienten) der Frühgeborenen und 0% der Reifgeborenen eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung aufwiesen.

In der Beurteilung der motorischen Fähigkeiten erreichten beide Gruppen ein altersentsprechendes Ergebnis, jedoch deutlich unterhalb des normierten Mittelwertes. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Durchschnittsergebnis der beiden Gruppen bestand dabei nicht. Eine Entwicklungsverzögerung zeigte sich bei 31,1% der Frühgeborenen und bei 38,2% der Reifgeborenen. Dabei wiesen 13,3% (6 Patienten) der Frühgeborenen und 25% (17 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte sowie 17,8% (8 Patienten) der Frühgeborenen und 13,2% (9 Patienten) der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung auf (siehe Tabelle 6 und Abbildung 4).

### **3.5.3.2. Testergebnisse der Griffiths-Skalen mit 12 Monaten**

In den Griffiths-Skalen lagen, gemessen am normierten Mittelwert 105 mit einer SD von 10, beide Gruppen im Bereich einer altersentsprechenden Entwicklung. Die Reifgeborenen erreichten ein um 5 Punkte signifikant besseres Gesamtergebnis als die Frühgeborenenengruppe ( $p=0,003$ ). Eine leichte Entwicklungsverzögerung zeigte sich bei 26,7% (12 Patienten) der Frühgeborenen und 0% der Reifgeborenen, eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung gab es in keiner der Gruppen (siehe Tabelle 6 und Abbildung 4).

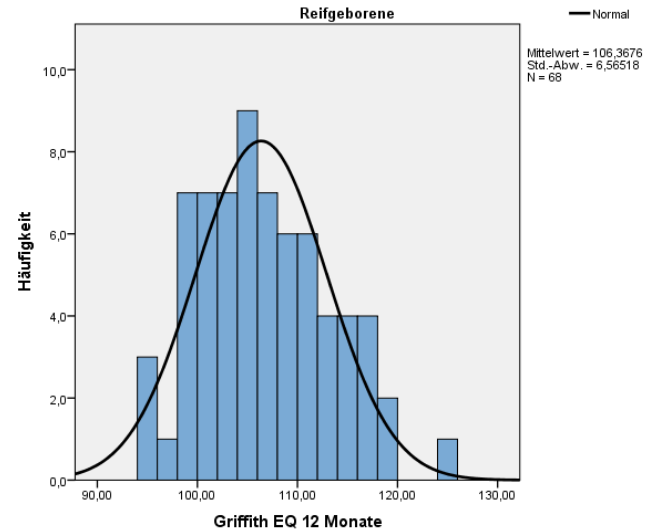
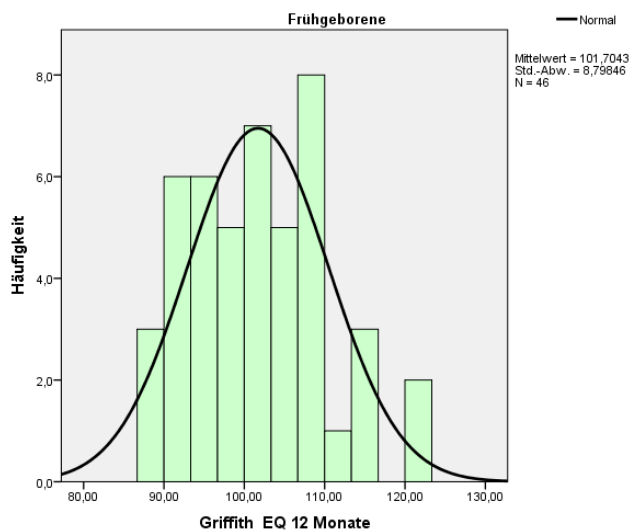
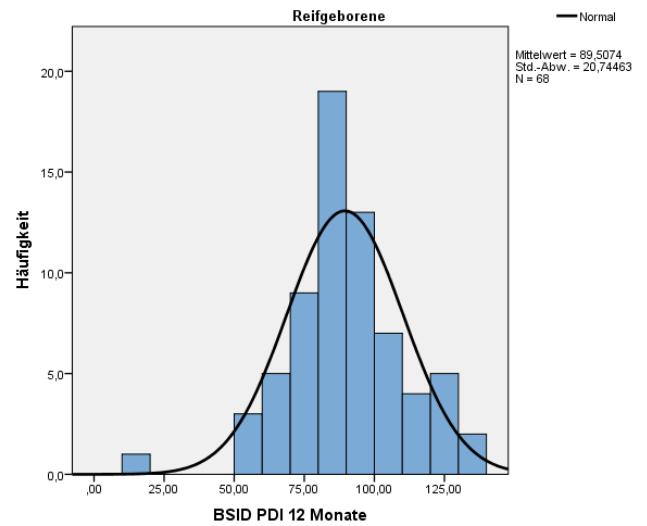
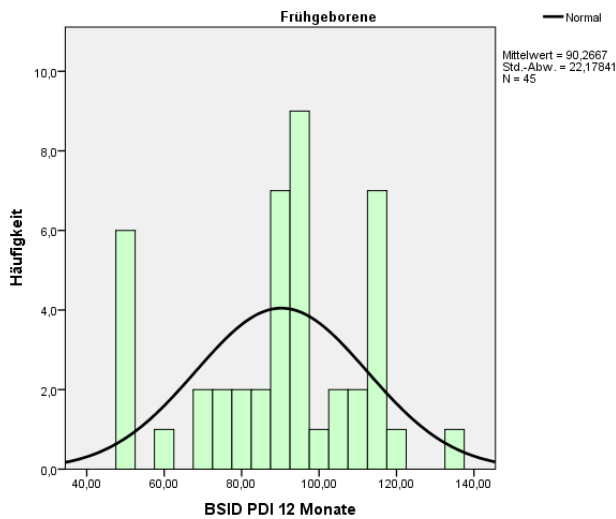
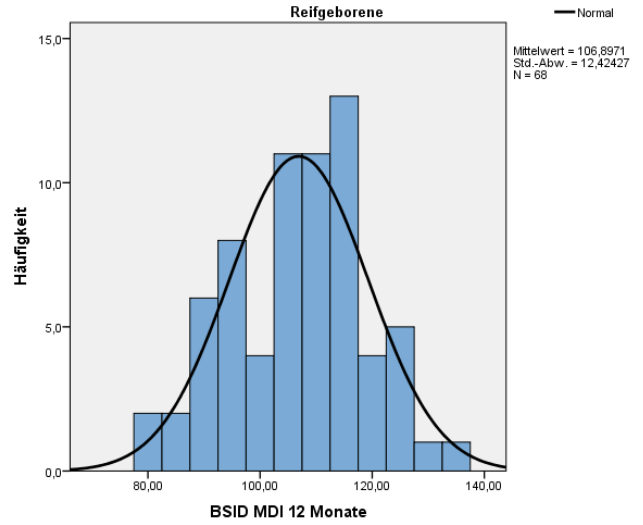
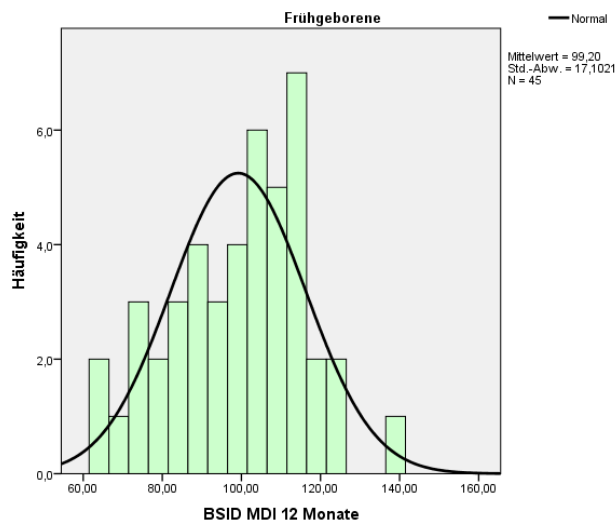
### **3.5.3.3. Vergleich der Testergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe**

Beim Heranziehen der Testergebnisse der reifgeborenen Kontrollgruppe als Referenz lagen in den mentalen Ergebnissen der Bayley-Skalen 35,6% der Frühgeborenen und 20,5% der Reifgeborenen im Bereich einer verzögerten Entwicklung. Dabei zeigten 17,8% (8 Patienten) der Frühgeborenen und 17,6% (12 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte sowie 17,8% (8 Patienten) der Frühgeborenen und 2,9% (2 Patienten) der Reifgeborenen eine schwere Entwicklungsverzögerung.

In der motorischen Entwicklung zeigten 15,6% (7 Patienten) der Frühgeborenen und 10,3% (7 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte Entwicklungsverzögerung. Eine schwere Entwicklungsverzögerung zeigte sich nicht.

In den Griffiths-Skalen lagen 46,7% der Frühgeborenen und 10,3% der Reifgeborenen im Bereich einer verzögerten Entwicklung. Dabei hatten 31,1% (14 Patienten) der Frühgeborenen und 10,3% (7 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte Entwicklungsverzögerung sowie 15,6% (7 Patienten) der Frühgeborenen und keines der Reifgeborenen eine schwere Entwicklungsverzögerung (siehe Tabelle 6).

**Abbildung 4) Darstellung der Verteilung der Testergebnisse mit 12 Monaten in beiden Gruppen.**



#### **3.5.4. Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 22 Monaten:**

In der Gruppe der Frühgeborenen konnten Testergebnisse von 45 Kindern, in der Kontrollgruppe von 67 Kindern verwendet werden. Insgesamt 2 Kinder, zu welchen mit 39 Monaten ein Testergebnis vorlag, waren zum Untersuchungszeitpunkt mit 22 Monaten nicht für Untersuchungen verfügbar.

Nach Prüfung mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test zeigten alle Testergebnisse im Alter von 22 Monaten eine Normalverteilung. Die weitere Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben.

**Tabelle 7- Entwicklungsneurologische Testergebnisse mit 22 Monaten**

22 Monate		MDI	PDI	EQ
<b>Frühgeborene (VLBW) N=45</b>	<b>Mittelwert VLBW</b>	99	100	98
	<b>Standardabweichung (SD)</b>	23	21	9
	<b>VLBW &lt;1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)</b>	5 (11,1%)	5 (11,1%)	8 (17,8%)
	<b>VLBW &lt;2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)</b>	8 (17,8%)	4 (8,9%)	1 (2,2%)
<b>Reifgeborene N=67</b>	<b>Mittelwert Reifgeborene</b>	108	97	101
	<b>Standardabweichung (SD)</b>	15	17	5
	<b>Reifgeborene &lt;1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)</b>	6 (9%)	8 (11,9%)	6 (9%)
	<b>Reifgeborene &lt;2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)</b>	1 (1,5%)	3 (4,5%)	0
<b>Signifikanz- prüfung Differenz Testergebnis</b>	<b>p-Wert</b>	0,06	0,39	0,22
	<b>VLBW &lt;1SD Reifgeborene</b>	9 (20%)	1 (2,2%)	7 (15,6%)
	<b>VLBW &lt;2SD Reifgeborene</b>	9 (20%)	4 (8,9%)	6 (13,3%)
	<b>Reifgeborene &lt;1 SD Reifgeborene</b>	7 (10,4%)	2 (3%)	8 (11,9%)
	<b>Reifgeborene &lt;2 SD Reifgeborene</b>	3 (4,5%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
*Signifikanz auf 0,05 Niveau				

### **3.5.4.1. Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 22 Monaten**

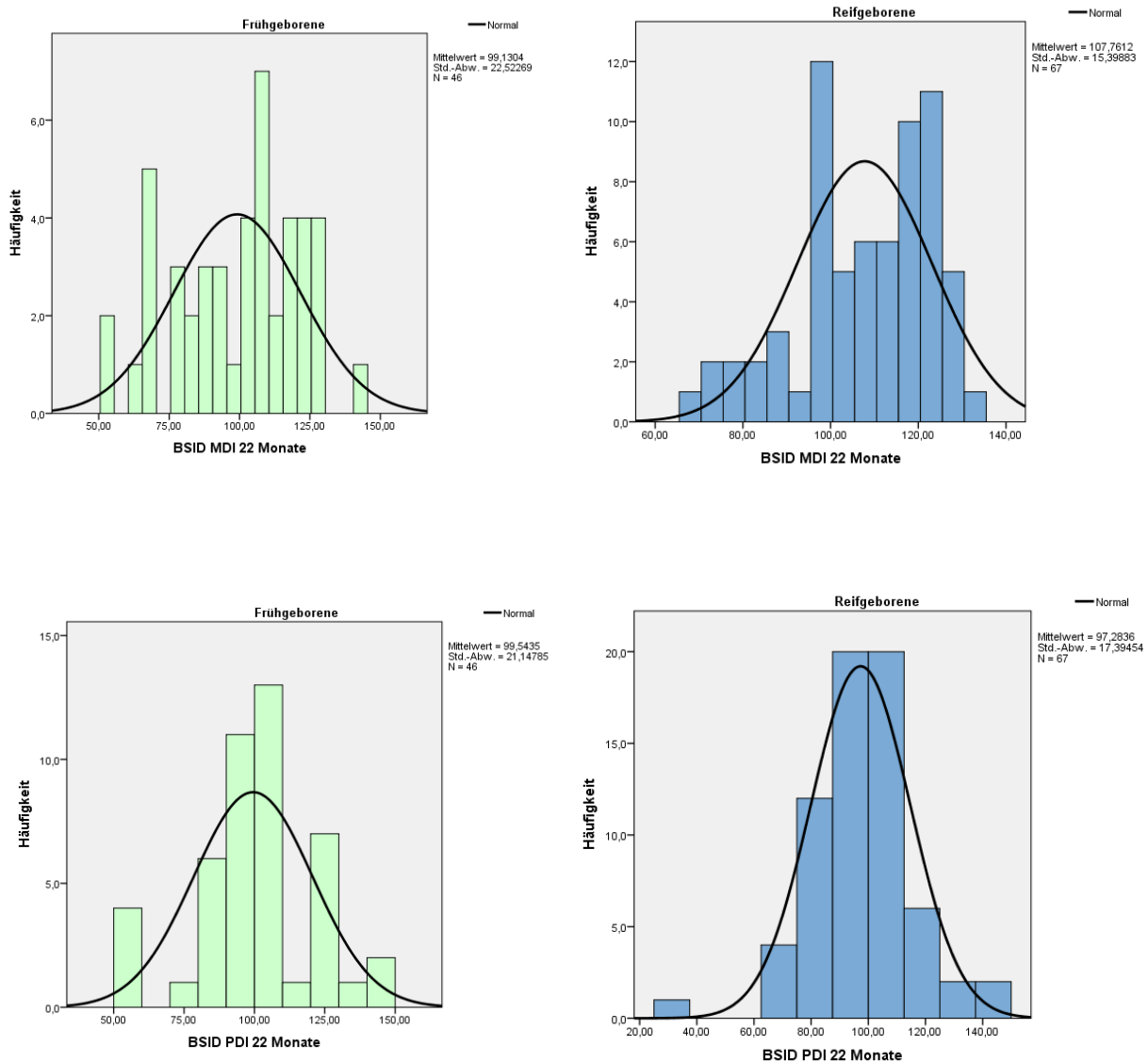
In den Bayley-Skalen zeigten beide Gruppen eine altersentsprechende mentale Entwicklung innerhalb des Normbereichs. Der Mittelwert des Testergebnisses der Kontrollgruppe bewegte sich mit 108 Punkten im oberen Bereich der Testnorm, die Frühgeborenen lagen hierbei mit ihrer Durchschnittsleistung 9 Punkte unterhalb der Leistung der Reifgeborenen, was jedoch keine Signifikanz erreichte. Die Frühgeborenen lagen gemessen an den standardisierten Normwerten genau im Durchschnitt. Dabei waren 28,9% der Frühgeborenen und 10,4% der Reifgeborenen in ihrer Entwicklung verzögert. 11,1% (5 Patienten) der Frühgeborenen und 9% (6 Patienten) der Reifgeborenen zeigten eine leichte, 17,8% (8 Patienten) der Frühgeborenen und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung.

Im Bereich der motorischen Entwicklung lagen die Frühgeborenen mit einem mittleren PDI von 100 um 3 Punkte vor der reifgeborenen Kontrollgruppe, was jedoch keine signifikante Differenz darstellte. Beide Gruppen erreichten auch hier eine altersentsprechende Entwicklung. 20% der Frühgeborenen und 16,4% der Reifgeborenen waren in ihrer motorischen Entwicklung verzögert, dabei zeigten 11,1% (5 Patienten) der Frühgeborenen und 11,9% (8 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte, 8,9% (4 Patienten) der Frühgeborenen und 4,5% (3 Patienten) der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung.

Gemessen an den Normwerten der Bayley-Skalen erreichte demnach die Kohorte Frühgeborener eine altersentsprechende Entwicklung (siehe Tabelle 7 und Abbildung 5).



**Abbildung 5)- MDI und PDI der Bayley-Skalen mit 22 Monaten**



### 3.5.4.2. Vergleich der BSID Ergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe

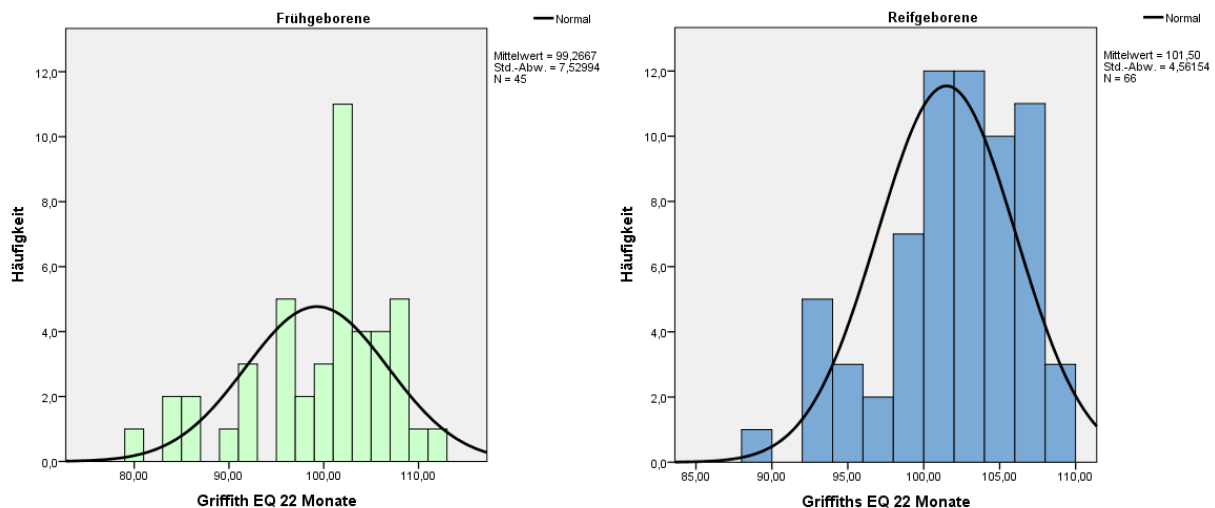
Im Vergleich mit dem Mittelwert der Kontrollgruppe zeigten 40% der Frühgeborenen und 14,9% der Reifgeborenen eine verzögerte mentale Entwicklung. Dabei bewegten sich 20% (9 Patienten) der Frühgeborenen und 10,4% (7 Patienten) der Reifgeborenen im Rahmen einer leicht verzögerten Entwicklung. Eine moderat bis schwer verzögerte Entwicklung wiesen 20% (9 Patienten) der Frühgeborenen und 4,5% (3 Patienten) der Reifgeborenen auf.

In der motorischen Entwicklung zeigten sich 11,1% der Frühgeborenen und 4,5% der Reifgeborenen entwicklungsverzögert, dabei waren 2,2% (1 Patient) der Frühgeborenen und 3% (2 Patienten) der Reifgeborenen in ihrer Entwicklung leicht sowie 8,9% (4 Patienten) der Früh- und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen moderat bis schwer verzögert (siehe Tabelle 7).

### 3.5.4.3. Testergebnisse der Griffiths-Skalen mit 22 Monaten

In den Griffiths-Skalen zeigten die Frühgeborenen und Reifgeborenen eine durchschnittlich altersentsprechende Entwicklung, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den erreichten Mittelwerten ergab. Es zeigten 20% der Frühgeborenen und 9% der Reifgeborenen eine verzögerte Entwicklung, wobei 17,8% (8 Patienten) der Früh- und 9% (6 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte und 2,2% (1 Patient) der Frühgeborenen und keines der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung zeigte (siehe Tabelle 7 und Abbildung 6).

**Abbildung 6)- Verteilung EQ Griffiths-Skalen mit 22 Monaten in beiden Gruppen:**



#### **3.5.4.4. Vergleich der Ergebnisse der Griffiths-Skalen mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe**

Beim Heranziehen der Kontrollgruppe als definierte Norm wiesen 28,9% der Früh- und 13,4% der Reifgeborenen eine Entwicklungsverzögerung auf. Dabei zeigten 15,6% (7 Patienten) der Früh- und 11,9% (8 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte sowie 13,3% (6 Patienten) der Frühgeborenen und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung.

#### **3.5.5. Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse mit 39 Monaten**

Mit 39 Monaten waren durch überwiegend demografische Bewegungen 68 reifgeborene Kinder der Kontrollgruppe für die Diagnostik verfügbar. Der Großteil der Drop-outs war durch Umzüge in entferntere Teile Deutschlands bedingt, vereinzelt wurde das Einverständnis zur Teilnahme wegen mangelnder Zeit der inzwischen meist wieder komplett in das Berufsleben zurückgekehrten Eltern zurückgezogen.

Aus der Gruppe der Frühgeborenen waren 2 Familien verzogen und in einem anderen Perinatalzentrum in die Nachsorge integriert, so dass hier noch 46 Kinder an den Entwicklungstests mit 39 Monaten teilnahmen.

### 3.5.5.1. Testergebnisse der Bayley-Skalen mit 39 Monaten

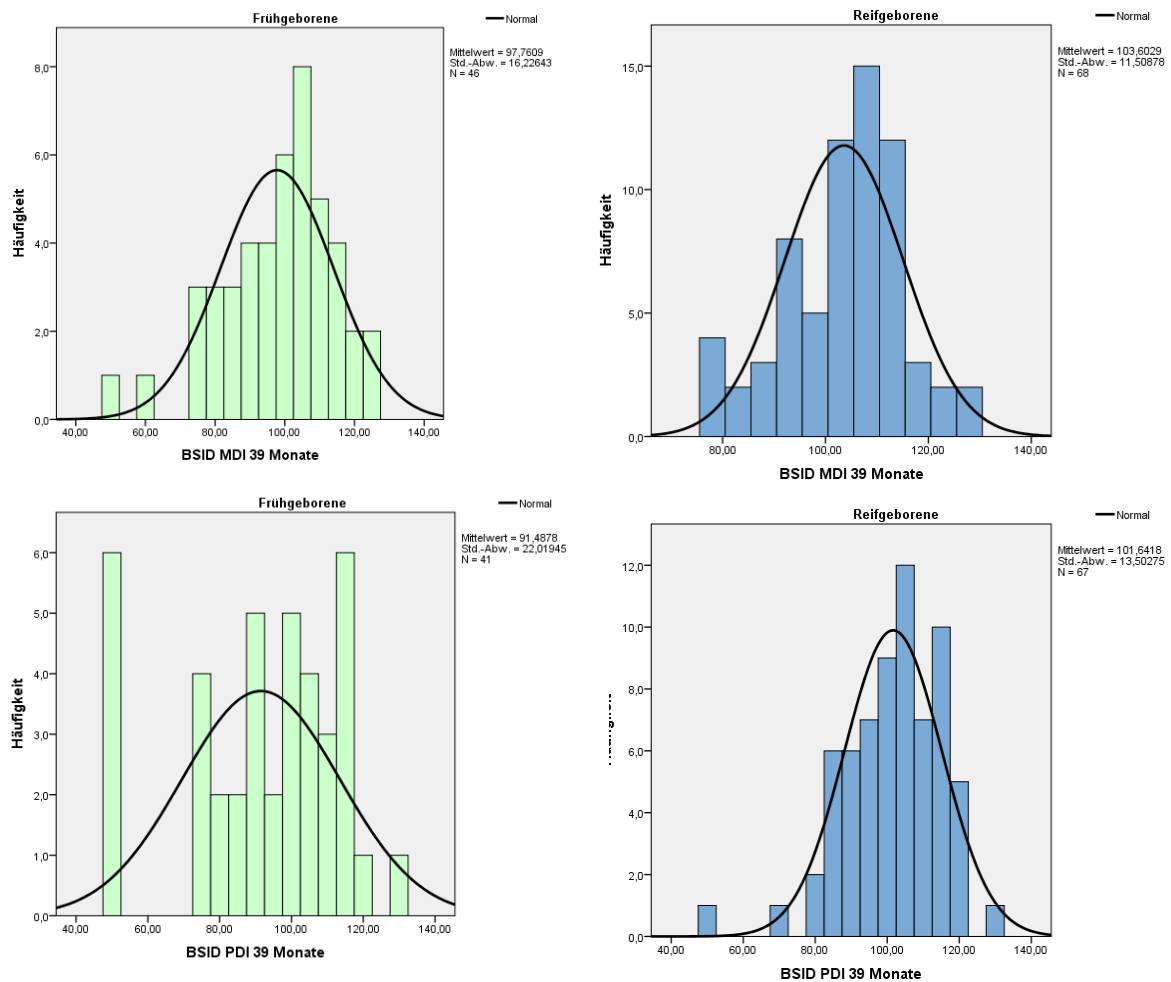
Tabelle 8- Entwicklungsneurologische Testergebnisse mit 39 Monaten

39 Monate		MDI	PDI
Frühgeborene (VLBW) N=46 MDI N=41 PDI	Mittelwert VLBW	98	91
	Standardabweichung (SD)	16	22
	VLBW <1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)	7 (15,2%)	13 (31,7%)
	VLBW <2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)	2 (4,3%)	6 (14,6%)
Reifgeborene N=68 MDI N=67 PDI	Mittelwert Reifgeborene	104	102
	Standardabweichung (SD)	12	14
	Reifgeborene <1 SD unter Norm (leichte Entwicklungsverzögerung)	6 (8,8%)	8 (11,9%)
	Reifgeborene <2 SD unter Norm (moderate/schwere Entwicklungsverzögerung)	0	1 (1,5%)
Signifikanz der Differenz des Testergebnis	p-Wert	0,06	0,03*
	VLBW <1SD Reifgeborene	9 (19,6%)	7 (17,1%)
	VLBW <2SD Reifgeborene	6 (13,1%)	7 (17,1%)
	Reifgeborene <1 SD Reifgeborene	8 (11,8%)	8 (11,9%)
	Reifgeborene <2 SD Reifgeborene	1 (1,5%)	2 (3%)
*Signifikanz auf 0,05 Niveau			

Beide Gruppen erreichten auch mit 39 Monaten in den Bayley-Skalen eine altersentsprechende Entwicklung. Die Reifgeborenen zeigten hierbei mit 104 Punkten in der mentalen Entwicklung ein leicht überdurchschnittliches Ergebnis und lagen insgesamt 6 Punkte vor der Gruppe der Frühgeborenen. Diese Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. 23,9% der Frühgeborenen und 8,8% der Reifgeborenen waren in ihrer Entwicklung verzögert, dabei wiesen 19,6% (9 Patienten) der Früh- und 8,8% (6 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte, 4,3% (2 Patienten) der Frühgeborenen und 0% der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung auf.

In der motorischen Entwicklung zeigten beide Gruppen ebenfalls eine altersentsprechende Entwicklung. Die Frühgeborenen erreichten ein signifikant schlechteres Ergebnis und lagen durchschnittlich 11 Punkte hinter der reifgeborenen Kontrollgruppe. 46,3% der Frühgeborenen und 13,4% der Reifgeborenen wiesen eine verzögerte Entwicklung auf, dabei 31,7% (13 Patienten) der Früh- und 11,9% (8 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte sowie 14,6% (6 Patienten) der Frühgeborenen und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung (siehe Tabelle 8 und Abbildung 7).

## Abbildung 7)- MDI und PDI der Bayley-Skalen mit 39 Monaten



### 3.5.5.2. Vergleich der BSID Ergebnisse mit den Mittelwerten der Kontrollgruppe

Beim Heranziehen der Testergebnisse der Kontrollgruppe als Referenz lagen in der mentalen Entwicklung 32,6% der Früh- und 13,3% der Reifgeborenen im Bereich einer verzögerten Entwicklung. Dabei waren 19,6% (9 Patienten) der Früh- und 11,8% (8 Patienten) der Reifgeborenen leicht sowie 13% (6 Patienten) der Frühgeborenen und 1,5% (1 Patient) der Reifgeborenen moderat bis schwer entwicklungsverzögert.

In der motorischen Entwicklung waren 34,2% der Früh- und 14,9% der Reifgeborenen in ihrer Entwicklung verzögert. Dabei wiesen 17,1% (7 Patienten) der Früh- und 11,9% (8 Patienten) der Reifgeborenen eine leichte sowie 17,1% (7 Patienten) der Früh- und 3% (2 Patienten) der Reifgeborenen eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung auf.

### **3.5.5.3. Zusammenfassung Testergebnisse der Griffiths- und Bayley-Skalen in den ersten 3 Lebensjahren**

Die Ergebnisse der Griffiths- und Bayley-Skalen zeigten zu jedem Testzeitpunkt im Durchschnitt eine altersentsprechende Entwicklung der Frühgeborenen über die gesamte Zeitspanne der Studie bis zum Endpunkt mit 39 Monaten. Der motorische Entwicklungsindex in der Gruppe der Frühgeborenen lag jedoch mit 6 Monaten im unteren Normbereich einer altersentsprechenden Entwicklung.

Ein signifikanter Unterschied im Entwicklungsstand zwischen der Gruppe der Frühgeborenen und der reifgeborenen Kontrollgruppe ergab sich mit 6 Monaten in der motorischen Entwicklung in den BSID, mit 12 Monaten in der mentalen Entwicklung der BSID und in den Griffiths-Skalen sowie mit 39 Monaten in der motorischen Entwicklung der BSID. Bezogen auf die mentale Entwicklung ergab sich somit nur in der entwicklungsneurologischen Untersuchung mit 12 Monaten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Hierbei lagen die Frühgeborenen signifikant hinter den Reifgeborenen zurück, welche jeweils ein überdurchschnittliches Ergebnis erreichten.

Im Verlauf der gesamten Studie wurde deutlich, dass sich VLBW-Frühgeborene ohne Risikofaktoren zu jedem Testzeitpunkt im Rahmen einer normalen psychomotorischen Entwicklung befinden.

Beim Vergleich mit den Ergebnissen der Reifgeborenen-Kontrollgruppe als Referenz ergab sich in der mentalen Entwicklung zu jedem Testzeitpunkt ein deutlich größerer

Anteil der Frühgeborenen mit einer moderaten bis schweren mentalen Entwicklungsverzögerung (Testergebnis unterhalb von 2 SD des Mittelwertes der Kontrollgruppe) als bei Auswertung mit der jeweiligen Testnorm. Bezogen auf die mentale Entwicklung in den Bayley-Skalen waren so mit 6 Monaten 10,9% (vs. 2,2% nach Testnorm), mit 12 Monaten 17,8% (vs. 6,7% nach Testnorm), mit 22 Monaten 20% (vs. 17,8% nach Testnorm) und mit 39 Monaten 13,1% (vs. 4,3% nach Testnorm) in der mentalen Entwicklung moderat bis schwer verzögert.

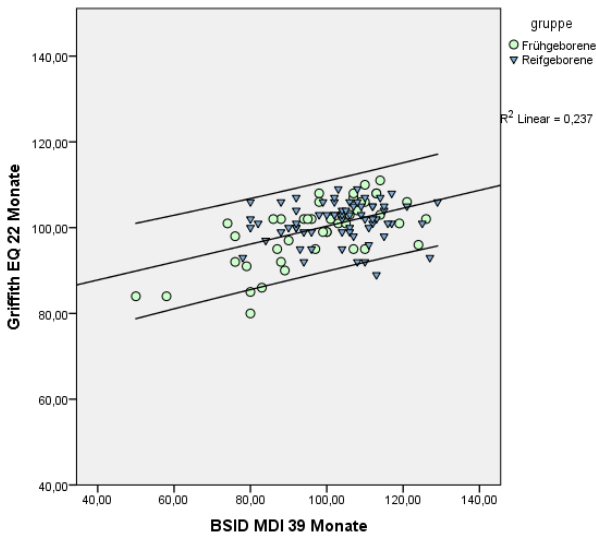
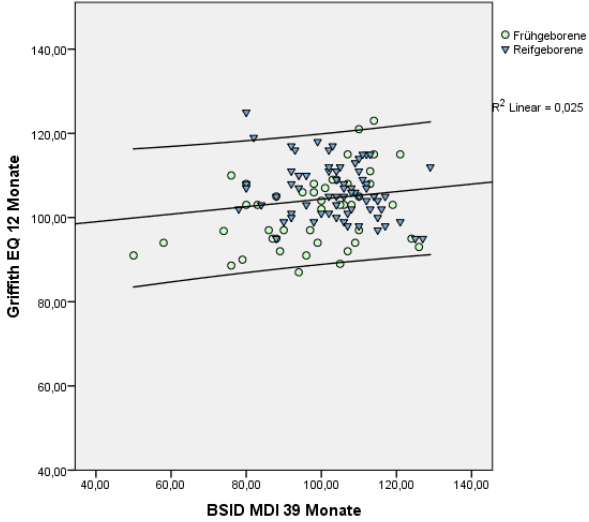
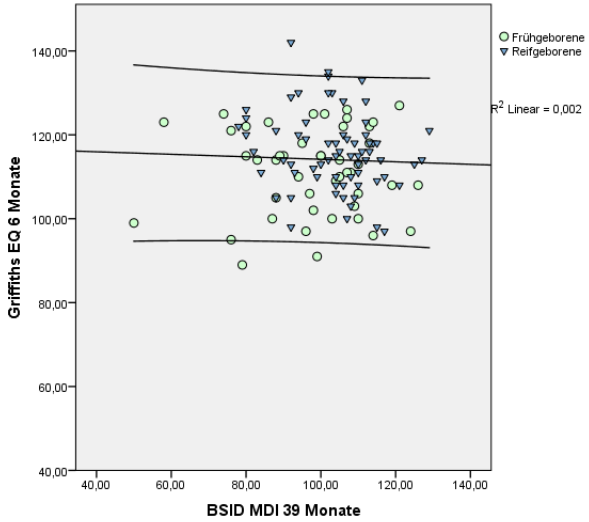
In der motorischen Entwicklung waren mit 6 Monaten 13,3% (vs. 17,4% nach Testnorm), mit 12 Monaten keine (vs. 17,8% nach Testnorm), mit 22 Monaten 8,9% (vs. 8,9% nach Testnorm) und mit 39 Monaten 17,1% (vs. 14,6% nach Testnorm) Patienten aus der Gruppe der Frühgeborenen moderat bis schwer in ihrer Entwicklung verzögert. Der geringere Prozentsatz ergab sich aus einem mit 6,12 und 22 Monaten unterdurchschnittlichen Mittelwert der Kontrollgruppe.

### **3.5.6. Prädiktiver Wert der Griffiths und Bayley-Skalen**

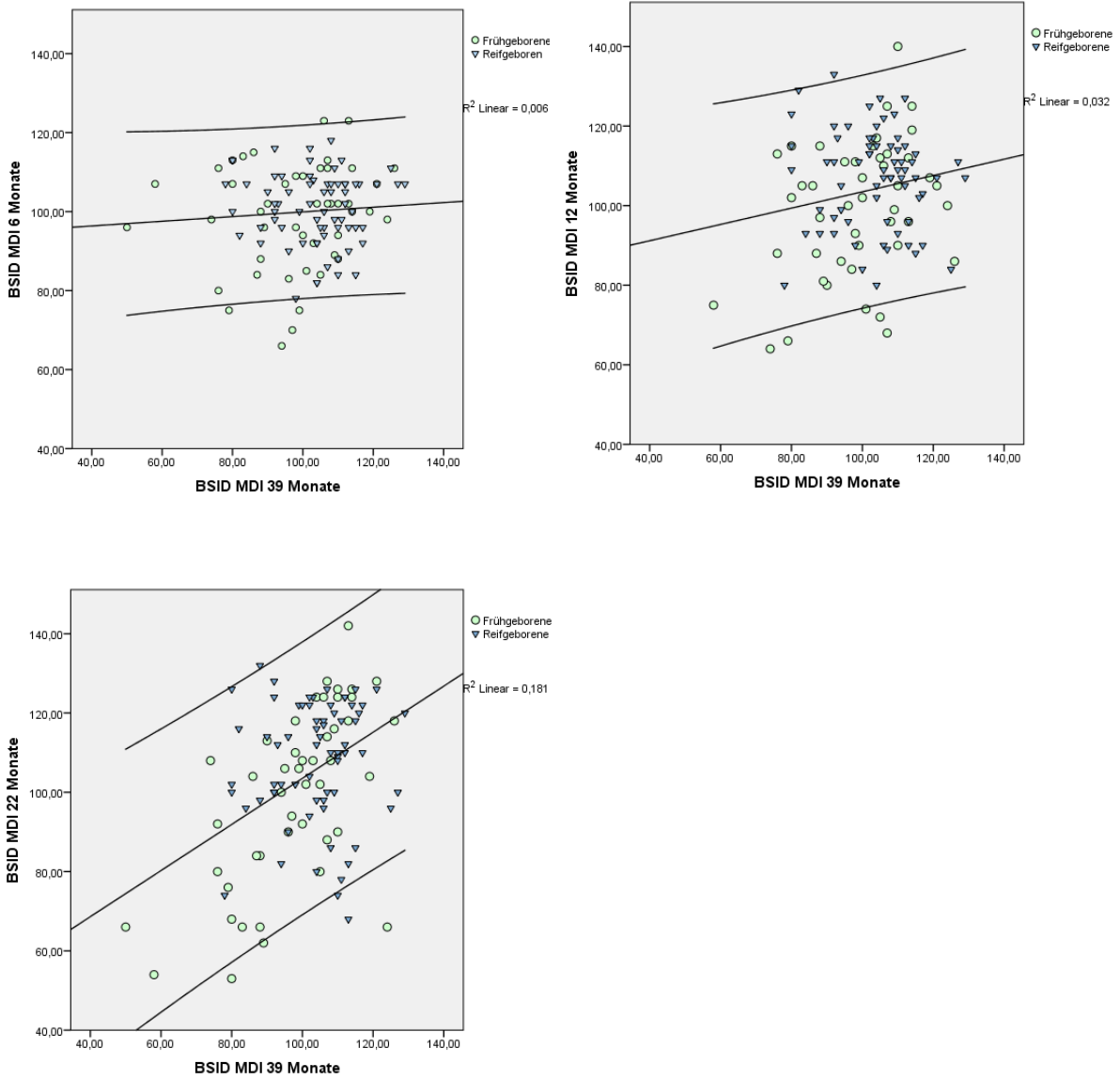
Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, den prädiktiven Wert der entwicklungsdiagnostischen Untersuchungen mit den Griffiths und den Bayley-Skalen in den ersten 2 Lebensjahren bezogen auf den definierten Endpunkt mit 39 Monaten zu ermitteln. Die Frage war demnach, ob eine verzögerte Entwicklung bereits durch ein Ergebnis der entwicklungsdiagnostischen Testungen in den ersten 2 Lebensjahren zuverlässig vorhergesagt werden kann, so dass diese Kinder von einer frühzeitigen Intervention profitieren können.



**Abbildung 8) Korrelation der Testergebnisse der Griffiths-Skalen in den ersten 2 Lebensjahren mit den Bayley-Skalen mit 39 Monaten:**



**Abbildung 9) Korrelation der Testergebnisse der Bayley-Skalen in den ersten 2 Lebensjahren mit den Bayley-Skalen mit 39 Monaten:**



**Tabelle 9- Korrelation des EQ der Griffiths-Skalen und des MDI der Bayles-Skalen**

Gesamtgruppe	Korrelationen nach Pearson						
	EQ 6 Monate	MDI 6 Monate	EQ 12 Monate	MDI 12 Monate	EQ 22 Monate	MDI 22 Monate	MDI 39 Monate
EQ 6 Monate	1	0,56**	0,43**	0,191*	0,135	0,138	-0,42
MDI 6 Monate	0,56**	1	0,41**	0,40**	0,106	0,184	0,074
EQ 12 Monate	0,435**	0,4	1	0,72**	0,36**	0,38**	0,16
MDI 12 Monate	0,191*	0,40**	0,72**	1	0,32**	0,354**	0,179
EQ 22 Monate	0,14	0,11	0,36**	0,32**	1	0,84**	0,49**
MDI 22 Monate	0,14	0,184	0,38**	0,354**	0,84**	1	0,425**
MDI 39 Monate	-0,42	0,074	0,16	0,179	0,49**	0,425**	1

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 (2- seitig) signifikant

Nach Berechnung der Korrelation der Testergebnisse zu den Untersuchungszeitpunkten in den ersten 2 Lebensjahren mit dem definierten Endziel mit 39 Monaten, welche die Möglichkeit der Testverfahren, das zu erwartende Endergebnis mit 39 Monaten zuverlässig vorherzusagen, widerspiegeln sollte, zeigte sich eine insgesamt geringe Korrelation der Ergebnisse der frühen Untersuchungen mit dem Endpunkt 39 Monate. Die Ergebnisse aufeinander folgender Testzeitpunkte zeigten dabei jeweils eine signifikante positive Korrelation bei jedoch insgesamt niedrigen Korrelationskoeffizienten. So zeigte das Endergebnis mit 39 Monaten nur mit den Testergebnissen mit 22 Monaten eine signifikante Korrelation. Alle vorherigen Testergebnisse waren im Hinblick auf das Endziel nicht wegweisend und hatten einen geringen prognostischen Wert (siehe Tabelle 9 sowie Abbildung 8 und 9).

### 3.5.6.1. Korrelation der Ergebnisse beider Testverfahren untereinander in der Frühgeborenengruppe

**Tabelle 10- Korrelation des EQ der Griffiths-Skalen und des MDI der Bayley-Skalen in der Frühgeborenengruppe**

Frühgeborene	Korrelationen nach Pearson						
	EQ 6 Monate	MDI 6 Monate	EQ 12 Monate	MDI 12 Monate	EQ 22 Monate	MDI 22 Monate	MDI 39 Monate
EQ 6 Monate	1	0,658**	0,427**	0,137	0,213	0,223	0,014
MDI 6 Monate	0,658**	1	0,521**	0,451**	0,118	0,198	0,136
EQ 12 Monate	0,427**	0,521**	1	0,736**	0,459**	0,502**	0,378**
MDI 12 Monate	0,137	0,451**	0,736**	1	0,330*	0,280	0,330*
EQ 22 Monate	0,213	0,118	0,459**	0,330*	1	0,891**	0,692**
MDI 22 Monate	0,223	0,198	0,502**	0,280	0,891**	1	0,636**
MDI 39 Monate	0,014	0,136	0,378**	0,330*	0,692**	0,636**	1

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

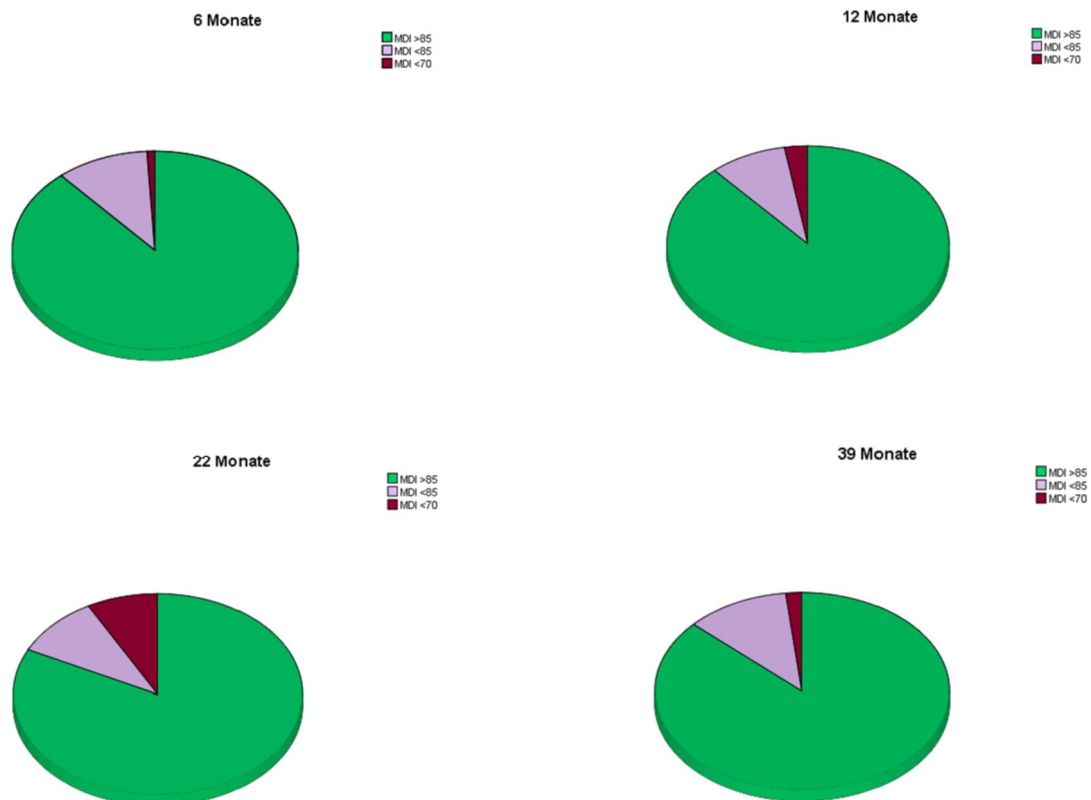
\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 (2-seitig) signifikant

Bei selektiver Betrachtung der Ergebnisse der VLBW-Frühgeborenen, welche prozentual einen höheren Anteil an Entwicklungsverzögerungen aufwiesen, zeigte sich eine stärkere Korrelation als in der Gesamtgruppe. So zeigten die Testergebnisse sowohl der Griffiths als auch der Bayley-Skalen bereits mit 12 Monaten eine signifikant positive Korrelation mit dem Endergebnis mit 39 Monaten, welche sich in den Testergebnissen mit 22 Monaten verstärkte (siehe Tabelle 10 sowie Abbildung 8 und 9).

### **3.5.6.2. Vorhersagbarkeit einer mentalen Entwicklungsverzögerung mit 39 Monaten anhand der Testergebnisse innerhalb der ersten 2 Lebensjahre**

Insgesamt 15 Kinder zeigten zum definierten Endpunkt mit 39 Monaten eine leichte Entwicklungsverzögerung mit einem MDI <85, zwei davon wiesen eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung mit einem MDI <70 auf. In den vorangegangenen Untersuchungen innerhalb der ersten 2 Lebensjahre hatten 9 von diesen Kindern bereits in mindestens einer Untersuchung eine Entwicklungsverzögerung gezeigt. Acht der neun Kinder wiesen in der Untersuchung mit 22 Monaten eine Entwicklungsverzögerung auf, zwei der mit 22 Monaten auffälligen Kinder waren bereits in der Untersuchung mit 12 Monaten als auffällig eingestuft worden, davon war wiederum ein Kind bereits mit 6 Monaten, also zu jedem Testzeitpunkt, als entwicklungsverzögert aufgefallen. Von den verbleibenden 6 Kindern, welche mit 39 Monaten ein auffälliges Testergebnis zeigten, hatte eines einmalig mit 6 Monaten eine Entwicklungsverzögerung gezeigt, die verbleibenden 5 Kinder waren mit 39 Monaten erstmalig auffällig. Die Kinder mit einer schweren Entwicklungsverzögerung wurden beide bereits mit 22 Monaten als schwer entwicklungsverzögert eingestuft (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10)- Anteil an Kindern mit diagnostizierter Entwicklungsverzögerung zu den einzelnen Testzeitpunkten



### 3.5.6.3. Sensitivität und Spezifität der mentalen Testergebnisse der Entwicklungsdiagnostik in den ersten 2 Lebensjahren

Setzte man die Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik mit 39 Monaten als fiktiven Goldstandard, um die Qualität der Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik in den ersten 2 Lebensjahren zu beurteilen und das Ziel eine leichte Entwicklungsverzögerung mit einem Ergebnis unterhalb von 1 SD der Norm zu erkennen, so gelangte man für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte bei kleiner Fallzahl von auffälligen Ergebnissen am Endpunkt zu insgesamt geringer Sensitivität bei hoher Spezifität. Eine Differenzierung mit gesonderter Prüfung des prädiktiven Werts einer Untersuchung bezogen auf eine schwere Entwicklungsverzögerung mit einem Testergebnis unterhalb von 2 SD der

Norm war bei in dieser Studie zu kleiner Fallzahl moderater/schwerer Entwicklungsverzögerungen nicht möglich.

Sensitivität ist definiert als Wahrscheinlichkeit, mit der eine Testmethode einen erkrankten/ auffälligen Probanden als erkrankt/ auffällig erkennt.

Spezifität ist definiert als Wahrscheinlichkeit einen gesunden/ nicht auffälligen Probanden als gesund/ nicht auffällig zu erkennen.

Der positive prädiktive Wert ist ein Maß für die Entdeckungsleistung eines diagnostischen Verfahrens. Er gibt den Anteil der korrekt diagnostizierten Probanden an, die einen positiven Testwert erhalten haben.

Der negative prädiktive Wert ist ebenfalls ein Maß für die Entdeckungsleistung eines diagnostischen Verfahrens, dabei gibt er den Anteil der korrekt diagnostizierten Probanden an, die einen negativen Testwert erhalten haben.

#### **3.5.6.4. Sensitivität und Spezifität der angewendeten Testverfahren bezogen auf die Testnorm**

##### **3.5.6.4.1. BSID MDI mit 6 Monaten**

In der entwicklungsdiagnostischen Testung mit 6 Monaten waren insgesamt 13 Kinder in ihrer Entwicklung leicht verzögert, 2 dieser Kinder hatten auch mit 39 Monaten ein auffälliges Ergebnis, was einer Sensitivität von 13% und einer Spezifität von 89% entsprach. Der positive prädiktive Wert betrug 15%, der negative prädiktive Wert 87% (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11- Übereinstimmung der Testergebnisse des MDI mit 6 und 39 Monaten**

Testergebnis BSDI 6 Monate	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
	<1 SD	Norm	Gesamt
<1 SD	2	11	13
Norm	13	88	101
Gesamt 39 Monate	15	99	114

#### 3.5.6.4.2. BSID MDI mit 12 Monaten

In der entwicklungsdiagnostischen Testung mit 12 Monaten waren insgesamt 13 Kinder in ihrer Entwicklung verzögert, 4 davon wiesen auch in der späteren Untersuchung mit 39 Monaten eine mentale Entwicklungsverzögerung auf. Dies ergab für den Untersuchungszeitpunkt 12 Monate eine Sensitivität von 27% bei einer Spezifität von 91%. Der positive prädiktive Wert betrug 31%, der negative prädiktive Wert 90% (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12- Übereinstimmung der Testergebnisse des MDI mit 12 und 39 Monaten**

Testergebnis BSID 12 Monate	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
	<1 SD	Norm	Gesamt
<1 SD	4	9	13
Norm	11	90	100
Gesamt 39 Monate	15	99	113



#### 3.5.6.4.3. BSID MDI mit 22 Monaten

In der entwicklungsdiagnostischen Testung mit 22 Monaten waren insgesamt 20 Kinder in ihrer Entwicklung verzögert, 8 davon wiesen auch mit 39 Monaten eine mentale Entwicklungsverzögerung auf. Dies ergab eine Sensitivität von 53% bei einer Spezifität von 88%. Der positive prädiktive Wert betrug 40%, der negative prädiktive Wert 94% (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13- Übereinstimmung der Testergebnisse des MDI mit 22 und 39 Monaten**

Testergebnis BSID 22 Monate	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
	<1 SD	Norm	Gesamt
<1 SD	8	12	20
Norm	7	87	93
Gesamt 39 Monate	15	99	113

Zusammenfassend wiesen die entwicklungsdiagnostischen Tests in den ersten 2 Lebensjahren eine geringe Sensitivität, die mit zunehmendem Alter anstieg, bei deutlich höherer Spezifität auf. Fünf im Alter von 39 Monaten als entwicklungsverzögert eingestufte Kinder waren in keinem vorhergehenden Test aufgefallen. Betrachtete man die Einstufung „stark entwicklungsverzögert“ mit einem MDI < 70 mit 39 Monaten als Referenz, welche auf lediglich zwei Kinder mit 39 Monaten zutraf, so hatten beide Kinder in der entwicklungsdiagnostischen Testung mit 22 Monaten bereits ein auffälliges Ergebnis gezeigt, waren in den vorangegangenen Tests jedoch unauffällig gewesen.

#### 3.5.6.4.4. Sensitivität und Spezifität Griffiths-Skalen

Setzte man eine diagnostizierte Entwicklungsverzögerung in den BSID mit 39 Monaten als zu erkennenden Endpunkt, welche durch die Ergebnisse des EQ der Griffiths-

Skalen innerhalb der ersten 2 Lebensjahre erkannt werden sollten, so zeigte sich das im folgenden beschriebene Ergebnis.

#### **3.5.6.4.5. Griffiths-Skalen mit 6 Monaten.**

Mit 6 Monaten wiesen 2 von 114 Kindern eine leichte Entwicklungsverzögerung auf, eines davon hatte auch mit 39 Monaten ein auffälliges Testergebnis. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 7% bei einer Spezifität von 99%. Der positive prädiktive Wert betrug 50%, der negative prädiktive Wert 88% bei insgesamt geringer Fallzahl (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14- Übereinstimmung der Testergebnisse des Griffiths EQ mit 6 und den BSID mit 39 Monaten**

Testergebnis Griffiths 6 Monate	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
	<1 SD	Norm	Gesamt
<1 SD	1	1	2
Norm	14	98	112
Gesamt 39 Monate	15	99	114

#### **3.5.6.4.6. Griffiths-Skalen mit 12 Monaten**

Mit 12 Monaten wiesen 12 Kinder eine leichte Entwicklungsverzögerung auf. Vier davon zeigten auch mit 39 Monaten ein auffälliges Ergebnis. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 27% bei einer Spezifität von 92%. Der positive prädiktive Wert betrug 33%, der negative prädiktive Wert 89% (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15- Übereinstimmung der Testergebnisse des Griffiths EQ mit 12 und den BSID mit 39 Monaten**

	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
Testergebnis Griffiths 12 Monate	<1 SD	Norm	Gesamt
<1 SD	4	8	12
Norm	11	91	102
Gesamt 39 Monate	15	99	114

**3.5.6.4.7. Griffiths-Skalen mit 22 Monaten**

Mit 22 Monaten wiesen 15 Kinder eine Entwicklungsverzögerung auf (1 Patient davon <2 SD), 8 davon zeigten auch mit 39 Monaten ein auffälliges Ergebnis. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 53% bei einer Spezifität von 93%. Der positive prädiktive Wert beträgt 53%, der negative prädiktive Wert 93% (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16- Übereinstimmung der Testergebnisse des Griffiths EQ mit 22 und den BSID mit 39 Monaten**

	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
Testergebnis Griffiths 22 Monate	<1 SD	Norm	Gesamt
<1 SD	8	7	15
Norm	7	89	96
Gesamt 39 Monate	15	96	111

#### **3.5.6.4.8. Zusammenfassung Griffiths-Skalen:**

Auch die Griffiths-Skalen zeigten bei insgesamt kleinen Fallzahlen entwicklungsverzögerter Kinder eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität. Die Sensitivität nahm hierbei mit zunehmendem Alter der Testpersonen zu, erreichte aber auch mit 22 Monaten nur 50%. Demnach stieg die Wahrscheinlichkeit mit einem auffälligen Testergebnis in den ersten 2 Lebensjahren ein auffälliges Testergebnis mit 39 Monaten zu erkennen zwar innerhalb dieser Zeit mit zunehmendem Alter an, erreichte aber nie einen höheren Wert als 53%. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein in den ersten 2 Jahren in den Tests normal entwickeltes Kind auch mit 39 Monaten eine normale Entwicklung aufwies, lag zu jedem Testzeitpunkt bei ungefähr 90%.

#### **3.5.6.4.9. Vergleich Griffiths- und Bayley-Skalen:**

Insgesamt zeigten sich zwischen den Testmethoden nur geringgradige Unterschiede bei insgesamt niedriger Sensitivität, welche mit zunehmendem Alter in beiden Verfahren anstieg und hoher jedoch schwankender Spezifität, welche sich in den Griffiths-Skalen etwas höher zeigte als in den Bayley-Skalen. Ebenso war der positive prädiktive Wert der Griffiths-Skalen zu allen Testzeitpunkten geringgradig höher als in den Bayley-Skalen bei nahezu identischem negativem prädiktivem Wert.

#### **3.5.6.5. Sensitivität und Spezifität der angewendeten Testverfahren bezogen auf die Testergebnisse der Kontrollgruppe**

##### **3.5.6.5.1. BSID MDI mit 6 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

In der Entwicklungsdiagnostischen Testung mit 6 Monaten lagen insgesamt 6 Kinder in ihrer Entwicklung unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe, 2 dieser Kinder wurden auch mit 39 Monaten in diese Kategorie eingestuft. Das entspricht einer Sensitivität von 29%, einer Spezifität von 96% einem positiven prädiktiven Wert von 33% und einem negativen prädiktiven Wert von 95% (siehe Tabelle 17).

**Tabelle 17-Übereinstimmung der Testergebnisse des MDI mit 6 und 39 Monaten  
verglichen mit der Kontrollgruppe**

	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
Testergebnis BSDI 6 Monate	<2 SD	Norm	Gesamt
<2SD	2	4	6
Norm	5	103	108
Gesamt 39 Monate	7	107	114

### 3.5.6.5.2. BSID MDI mit 12 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe

In der Entwicklungsdiagnostischen Testung mit 12 Monaten lagen insgesamt 10 Kinder in ihrer Entwicklung unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe, 4 dieser Kinder wurden auch mit 39 Monaten in diese Kategorie eingestuft. Das entspricht einer Sensitivität von 57%, einer Spezifität von 94%, einem positiven prädiktiven Wert von 40% und einem negativen prädiktiven Wert von 97% für das Auftreten moderater/schwerer Entwicklungsverzögerungen (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18 -Übereinstimmung der Testergebnisse des MDI mit 12 und 39 Monaten  
verglichen mit der Kontrollgruppe**

	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
Testergebnis BSDI 12 Monate	<2 SD	Norm	Gesamt
<2SD	4	6	10
Norm	3	100	103
Gesamt 39 Monate	7	106	113

### 3.5.6.5.3. BSID MDI mit 22 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe

In der Entwicklungsdiagnostischen Testung mit 22 Monaten lagen insgesamt 12 Kinder in ihrer Entwicklung unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe, 4 dieser Kinder wurden auch mit 39 Monaten in diese Kategorie eingestuft. Das entspricht einer Sensitivität von 57%, einer Spezifität von 92%, einem positiven prädiktiven Wert von 33% und einem negativen prädiktiven Wert von 97% für das Auftreten moderater/schwerer Entwicklungsverzögerungen (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19-Übereinstimmung der Testergebnisse des MDI mit 22 und 39 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

Testergebnis BSDI 22 Monate	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
	<2 SD	Norm	Gesamt
<2SD	4	8	12
Norm	3	98	101
Gesamt 39 Monate	7	106	113

Zusammenfassend wiesen die mentalen Testergebnisse der Bayley-Skalen in den ersten 2 Lebensjahren auch im Vergleich mit der reifgeborenen Referenzgruppe bei weiterhin geringer Fallzahl bezogen auf eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung eine geringe Sensitivität, die mit zunehmendem Alter anstieg, bei hoher Spezifität auf. Der positiv prädiktive Wert zeigte sich gering bei hohem negativ prädiktivem Wert von durchgehend etwa 95%.

### 3.5.6.5.4. Griffiths EQ mit 6 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe

In der Entwicklungsdiagnostischen Testung mit 6 Monaten lagen insgesamt 4 Kinder in ihrer Entwicklung unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe, 2 dieser Kinder wurden auch mit 39 Monaten in diese Kategorie eingestuft. Das entspricht einer Sensitivität von 28%,

einer Spezifität von 98%, einem positiven prädiktiven Wert von 50% und einem negativen prädiktiven Wert von 95% für das Auftreten moderater/schwerer Entwicklungsverzögerungen (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20- Übereinstimmung der Testergebnisse des Griffiths EQ mit 6 Monaten und des Bayley MDI mit 39 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

Testergebnis Griffiths 6 Monate	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
	<2 SD	Norm	Gesamt
<2SD	2	2	4
Norm	5	105	110
Gesamt	7	107	114

#### **3.5.6.5.5. Griffiths EQ mit 12 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

In der entwicklungsdiagnostischen Testung mit 12 Monaten lagen insgesamt 6 Kinder in ihrer Entwicklung unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe, 4 dieser Kinder wurden auch mit 39 Monaten in diese Kategorie eingestuft. Das entspricht einer Sensitivität von 43%, einer Spezifität von 97%, einem positiven prädiktiven Wert von 50% und einem negativen prädiktiven Wert von 96% für das Auftreten moderater/schwerer Entwicklungsverzögerungen (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21-Übereinstimmung der Testergebnisse des Griffiths EQ mit 12 Monaten und des Bayley MDI mit 39 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
Testergebnis Griffiths 12 Monate	< 2 SD	Norm	Gesamt
< 2SD	3	3	6
Norm	4	104	108
Gesamt	7	107	114

**3.5.6.5.6. Griffiths EQ mit 22 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

In der Entwicklungsdiagnostischen Testung mit 22 Monaten lagen insgesamt 7 Kinder in ihrer Entwicklung unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe, 2 dieser Kinder wurden auch mit 39 Monaten in diese Kategorie eingestuft. Das entspricht einer Sensitivität von 29%, einer Spezifität von 95%, einem positiven prädiktiven Wert von 29% und einem negativen prädiktiven Wert von 95% für das Auftreten moderater/schwerer Entwicklungsverzögerungen (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 22-Übereinstimmung der Testergebnisse des Griffiths EQ mit 22 Monaten und des Bayley MDI mit 39 Monaten verglichen mit der Kontrollgruppe**

	Testergebnis BSID mit 39 Monaten		
Testergebnis Griffiths 22 Monate	<2 SD	Norm	Gesamt
<2SD	2	5	7
Norm	5	99	104
Gesamt	7	104	111



Zusammenfassend wiesen auch die Ergebnisse der Griffiths-Skalen in den ersten 2 Lebensjahren im Vergleich mit der reifgeborenen Referenzgruppe bei geringer Fallzahl bezogen auf eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität auf. Der positiv prädiktive Wert zeigte sich gering bei hohem negativ prädiktivem Wert von durchgehend etwa 95%.

#### **3.5.6.5.7. Vergleich Griffiths- Bayley-Skalen:**

Insgesamt zeigten sich zwischen den Testmethoden bezogen auf ein Testergebnis unterhalb von 2 SD der Kontrollgruppe geringe Unterschiede bei insgesamt niedriger Sensitivität, welche mit Ausnahme der Griffiths-Skalen mit 22 Monaten mit zunehmendem Alter anstieg und hoher leicht schwankender Spezifität. Der positiv prädiktive Wert beider Verfahren war gering bei konstant hohem negativ prädiktivem Wert von durchweg über 95%. In den Griffiths-Skalen zeigte sich insgesamt eine noch niedrigere Fallzahl als in den Bayley-Skalen.

**3.5.7. Einfluss der maternalen Schulbildung und perinataler Faktoren auf den MDI mit 39 Monaten:**

**Tabelle 23 - Einfluss perinataler Parameter auf den MDI der BSID mit 39 Monaten**

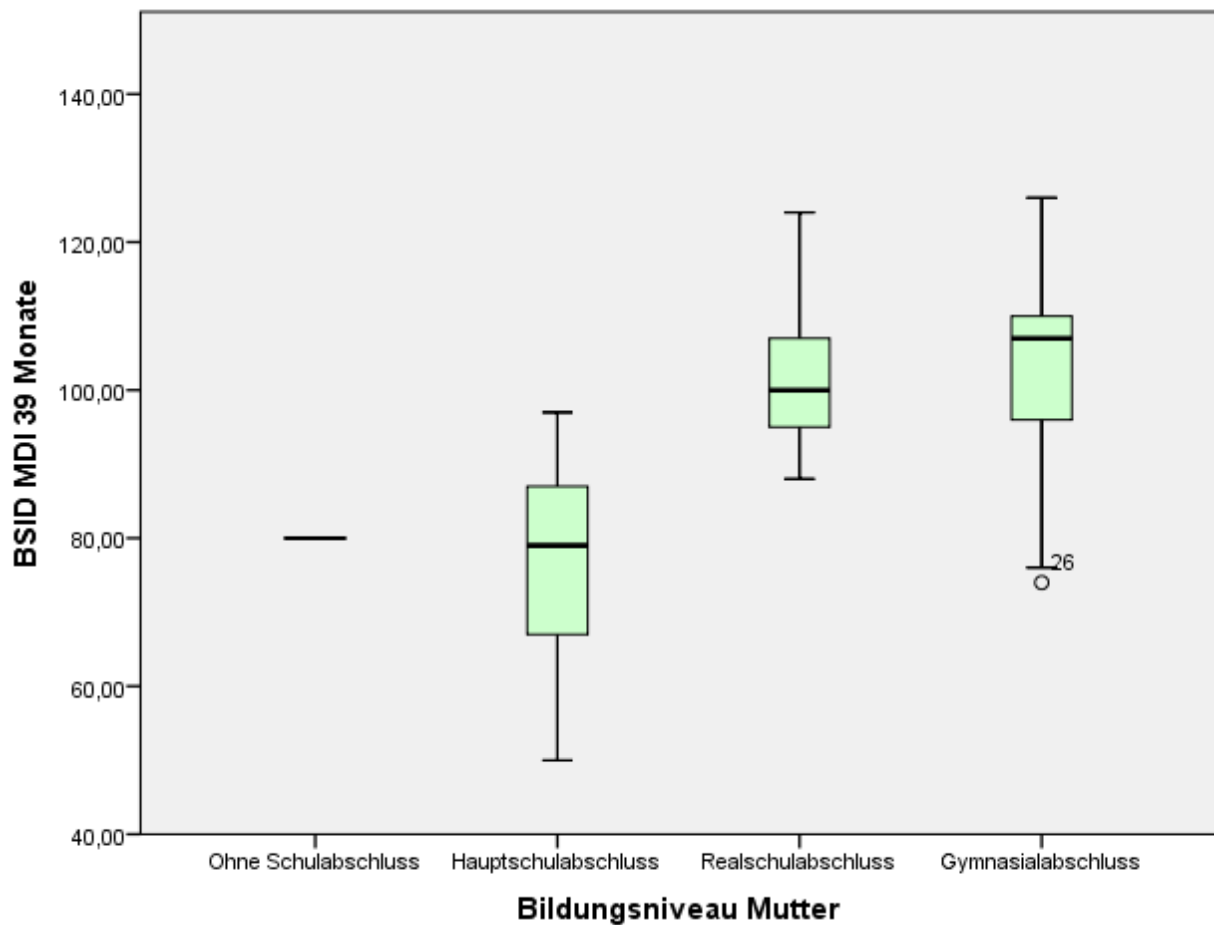
	<b>BSID MDI 39 Monaten (Korrelationskoeffizient nach Spearman- Rho)</b>
<b>Geburtsgewicht</b>	0,033
<b>Schwangerschaftswoche bei Geburt</b>	0,105
<b>5 Minuten Apgar</b>	0,164
<b>Nabelarterien pH</b>	0,21
<b>Inkubatortage</b>	-0,130
<b>Beatmungstage (invasiv)</b>	-0,117
<b>Tage zus. O2- Bedarf</b>	0,008
<b>CRIB- Score</b>	-0,078

**Tabelle 24- Einfluss sozialer Faktoren auf den MDI der BSID mit 39 Monaten**

<b>Kruskal- Wallis-Test</b>	
	<b>BSID MDI 39 Monate</b>
<b>Mütterlicher Bildungsgrad</b>	0,0001*
<b>Haushaltseinkommen</b>	0,306

\* Das Signifikanzniveau ist 0,05

**Abbildung 14 - Einfluss des mütterlichen Bildungsniveaus in der Frühgeborenenkohorte**



Sämtliche perinatale Parameter in der Frühgeborenenengruppe wiesen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Entwicklungsdiagnostik mit 39 Monaten auf (siehe Tabelle 23). Von den sozialen Faktoren zeigte sich ein signifikanter Einfluss der mütterlichen Schulbildung auf die mentale Entwicklung mit 39 Monaten. Kinder, deren Mütter einen Hauptschulabschluss hatten, zeigten einen MDI von im Median 80 Punkten, bei mütterlichem Realschulabschluss erreichten die Kinder einen MDI von im Median 100 Punkten. Kinder, deren Mütter einen Gymnasialabschluss hatten, zeigten einen MDI von im Median 107 Punkten (siehe Abbildung 14 und Tabelle 24).

#### **4. Diskussion**

Fortschritte in der intensivmedizinischen Behandlung extremer Frühgeborener haben in den letzten Jahrzehnten zu einer konstanten Reduktion der Grenze der Lebensfähigkeit und einem Anstieg der Überlebenszahlen auch kleinster Frühgeborener geführt [62-65].

Während parallel zu dieser Entwicklung die Mortalität nahezu konstant blieb, überlebte eine größere Zahl Kinder ohne oder mit leichten Behinderungen [5, 6, 66]. Dabei ist für die Eltern von frühgeborenen Kindern die Frage nach einer möglichst frühzeitigen Prognose der weiteren Entwicklung ihrer Kinder von zentraler Bedeutung. Auch ist es bei auftretenden Komplikationen im postnatalen Verlauf für die Eltern essentiell, auf der Basis der zu erwartenden späteren Beeinträchtigungen für Ihre Familie und ihr Kind die richtigen Therapieentscheidungen zu treffen.

Studien, welche die psychomotorische Entwicklung von Frühgeborenen im Verlauf untersuchen, beziehen sich meist auf ein sehr heterogenes Patientengut. Schwer beeinträchtigte Hochrisikokinder werden häufig mit weniger oder gar nicht beeinträchtigten Kindern in einer Kohorte zusammengefasst und so die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten späterer Beeinträchtigungen in einer sehr heterogenen Frühgeborenenkohorte beschrieben. Komplikationen aus der Neonatalperiode, die für sich selbst ein Risiko für eine eingeschränkte Entwicklung bergen, werden dabei häufig nicht selektiv genug betrachtet.

Untersuchungen dagegen, die eine Kohorte sehr unreifer, aber im postnatalen Verlauf gesunder VLBW-Frühgeborener ohne weitere Komplikationen betrachten, finden sich nur selten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Faktor Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für eine mentale Entwicklungsverzögerung mit 22 und 39 Monaten zu untersuchen. Zudem sollte die Vorhersagbarkeit des Entwicklungsstandes mit 39 Monaten anhand der

Testergebnisse der Griffiths und Bayley-Skalen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre evaluiert werden, um den prädiktiven Wert dieser frühen Untersuchungen in dem Risikokollektiv zu untersuchen.

Die Bayley-Skalen und die Griffiths-Skalen stellen die in Deutschland am häufigsten angewendeten Testverfahren zur Nachsorge und Beurteilung des Entwicklungsstandes eines Frühgeborenen im Säuglings- und Kleinkindalter dar. Die Griffiths-Skalen können dabei bis zu einem Alter von 24 Monaten angewendet werden, die Bayley-Skalen bis zu einem Alter von 42 Monaten.

Studien, welche sowohl die Griffiths- als auch die Bayley-Skalen zeitgleich innerhalb der ersten beiden Lebensjahre an den gleichen Testpersonen anwenden und somit einen direkten Vergleich der Einstufung der individuellen Entwicklung durch diese beiden Testverfahren ermöglichen, existieren nur wenige. In der klinischen Praxis stellt sich jedoch immer wieder die Frage der Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit der Ergebnisse der beiden Testverfahren sowie deren Wertigkeit bezogen auf eine Prognose für die spätere Entwicklung der untersuchten Kinder.

#### **4.1. Mentale Entwicklung VLBW-Frühgeborener ohne neonatale Komplikationen**

Anhand des bisherigen Standes der Wissenschaft war auch in der vorliegenden Studie eine deutlich verzögerte Entwicklung der VLBW-Frühgeborenen zu jedem Untersuchungszeitpunkt zu erwarten [34, 42, 48, 67].

Entgegen dieser Annahme zeigten die erhaltenen Untersuchungsergebnisse jedoch, dass die VLBW-Frühgeborenen ohne neonatale Komplikationen im postnatalen Verlauf zu allen Testzeitpunkten eine im Mittel altersentsprechende Entwicklung gemessen an der Testnorm des jeweils verwendeten Testverfahrens erreichten, sowohl in den mentalen als auch in den motorischen Bereichen. In der Frühgeborenenengruppe lag die

Rate an leichten Entwicklungsverzögerungen zu den jeweiligen Testzeitpunkten zwischen 11% und 15% für den MDI, zwischen 11% und 31% für den PDI und zwischen 4% und 26% für den Griffiths EQ. Moderate/schwere Entwicklungsverzögerungen zeigten sich im MDI mit einer Häufigkeit zwischen 2 und 18%, im PDI zwischen 9 und 17% und in den Griffiths-Skalen mit 0-2%. In der Gruppe der Reifgeborenen zeigten sich moderate/schwere Entwicklungsverzögerungen im MDI lediglich in der Testung mit 22 Monaten in 1,5% der Fälle, im PDI reichten sie von 1,5 bis 13,2%. In den Griffiths-Skalen ließen sich zu keinem Zeitpunkt moderate/schwere Entwicklungsverzögerungen nachweisen. Leichte Entwicklungsverzögerungen zeigten sich im MDI in 5,9-9% der Fälle, im PDI in 11,9-26,5% und in den Griffiths-Skalen ausschließlich in der Untersuchung mit 22 Monaten in 9% der Fälle.

Verglichen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe zeigte sich mit 6, 22 und 39 Monaten kein signifikanter Unterschied in der mentalen Entwicklung der VLBW-Frühgeborenen sowohl in den Griffiths als auch in den Bayley-Skalen. Zum Testzeitpunkt mit 12 Monaten zeigte die reifgeborene Kontrollgruppe jedoch ein signifikant besseres Ergebnis als die Frühgeborenenkohorte sowohl in den Bayley- als auch in den Griffiths-Skalen. Die Reifgeborenen zeigten hierbei einen Entwicklungsstand im oberen Bereich der Testnorm. Bezogen auf die motorische Entwicklung zeigten die Reifgeborenen mit 6 und 39 Monaten ein deutlich besseres Ergebnis als die Frühgeborenen.

Dies stellt ein überraschendes Ergebnis dar, wird in den meisten bisher publizierten Forschungsarbeiten unabhängig ihres Veröffentlichungsdatums für VLBW-Frühgeborene eine milde Entwicklungsverzögerung bezogen auf die Testnorm beschrieben.

Andere Publikationen berichten von altersentsprechenden Entwicklungen der Frühgeborenen jedoch bei einem konstant um 8-13 Punkte signifikant niedriger

liegenden Entwicklungsindex verglichen mit einer reifgeborenen Kontrollgruppe [42, 48, 67-69].

Diese vorbeschriebene Beobachtung einer deutlich besseren Leistung einer reifgeborenen Kontrollgruppe verglichen mit den Testergebnissen der zugehörigen Frühgeborenenengruppe zeigte sich auch in unseren Ergebnissen. Mit Ausnahme der Untersuchung mit 6 Monaten (2 Punkte) lagen die Reifgeborenen in der mentalen Entwicklung in den BSID im Durchschnitt konstant 6-9 Punkte über der durchschnittlichen Leistung der Frühgeborenen. Signifikanz erreichte dieser Unterschied jedoch nur in der Untersuchung mit 12 Monaten.

Verglichen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe als Referenz lag die Rate an Frühgeborenen mit einem Testergebnis unterhalb von 2 SD zwischen 10,9 und 20% für den MDI, zwischen 0 und 17,1% für den PDI und 8,8- 15,6% für den Griffiths-EQ. Leichte Entwicklungsverzögerungen zeigten sich im MDI in 15,2- 20% der Fälle, im PDI in 2,2 bis 21,7% der Fälle und in den Griffiths-Skalen in 15,6- 31,1% der Fälle.

Erschwert wird der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den bereits vorhandenen Publikationen dadurch, dass in den meisten Veröffentlichungen nur das Auftreten von moderaten/schweren Entwicklungsverzögerungen, das heißt einem Testergebnis unterhalb von 2 SD der Norm in den jeweiligen Frühgeborenenengruppen als relevant bewertet und beschrieben werden. Angaben über Häufigkeiten von leichter Entwicklungsverzögerung, mit einem Testergebnis zwischen ein und zwei SD unter der Norm, liegen häufig nicht vor.

In einer Longitudinalstudie von Hack et al [70] aus den neunziger Jahren zeigten 221 ELBW- Frühgeborene ohne kongenitale Fehlbildungen mit einem korrigierten Alter von 20 Monaten einen durchschnittlichen MDI von 74,7 (+/- 17). Dies entspricht der Kategorie einer leichten Entwicklungsverzögerung. Die beschriebene Gruppe war

bezüglich Risikofaktoren für eine Entwicklungsverzögerung wie Geburtsgewicht, Gestationsalter und postnatale Komplikationen sehr heterogen, 24% der Kinder zeigten bereits äußerlich deutlich erkennbare neurologische Behinderungen wie Blindheit, Taubheit oder eine Zerebralparese. Insgesamt zeigten 68% der Frühgeborenen in dieser Studie mit 22 Monaten eine mentale Entwicklungsverzögerung. 42% wiesen dabei mit 22 Monaten eine schwere Entwicklungsverzögerung, also einen MDI <70 sowie 26% eine leichte Entwicklungsverzögerung auf. In der Regressionsanalyse zeigte sich als Risikofaktor für eine Entwicklungsverzögerung das männliche Geschlecht, niedriger Sozialstatus und eine BPD.

In der Frühgeborenengruppe dieser Arbeit zeigte sich über den Gesamtverlauf von 39 Monaten zum Untersuchungszeitpunkt mit 22 Monaten die höchste Rate an schweren Entwicklungsverzögerungen in den Bayley-Skalen in beiden untersuchten Gruppen. Sie lag mit 17,8% bei den Frühgeborenen jedoch mit weniger als der Hälfte deutlich unter der von Hack et al. beschriebenen Häufigkeit. Weitere 11% der Frühgeborenen wiesen eine leichte Entwicklungsverzögerung auf, so dass eine Gesamtrate von Entwicklungsverzögerungen von knapp 29% zu beobachten war. Behinderungen oder schwere Erkrankungen lagen in unserer Gruppe jedoch nicht vor, auch hatten 48% der Frühgeborenen ein Geburtsgewicht von mehr als 1000 g. Nur 52% waren ebenfalls ELBW-Frühgeborene, so dass aufgrund des Ausschlusses von dystrophen Frühgeborenen von einem insgesamt höheren Gestationsalter unserer Frühgeborenen auszugehen ist. Dadurch könnte die geringere Rate an Entwicklungsverzögerungen ebenfalls erklärt werden.

In einer Veröffentlichung von Munck et al [71] zeigten 120 VLBW-Frühgeborene im Vergleich mit 168 reifgeborenen Kontrollkindern mit korrigiert 2 Jahren in den Bayley-Skalen und im Alter von 5 Jahren im Wechsler Preschool- Test durchweg eine altersentsprechende Entwicklung. Im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe (168 Kinder), welche verglichen mit der Testnorm ein überdurchschnittliches Ergebnis (MDI= 109,8) erzielten, zeigten die Frühgeborenen mit einem MDI von 101,2 ein deutlich schlechteres Ergebnis, welches jedoch einer altersadäquaten Entwicklung nach



der Normierung der Bayley-Skalen mit einem durchschnittlichen MDI von 100 in der Normalbevölkerung entspricht. Die Rate an Kindern mit einem Ergebnis  $<2$  SD unter der Norm betrug 3,3%, verglichen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe waren es 15,4%.

Dieses Ergebnis zeigt mit nur 3,3% eine überraschend niedrige Rate moderat-schwerer Entwicklungsverzögerungen in der heterogenen Frühgeborenengruppe. So schlossen Munck et al auch Frühgeborene mit neonatalen Komplikationen und Mehrlingskinder in Ihre Studie ein. Zudem erlitten 11% der VLBW-Frühgeborenen neonatale Komplikationen, die nach den Kriterien dieser Dissertation einen Ausschluss bedeutet hätten, 31% waren Mehrlingskinder.

Die Beobachtung des durchschnittlichen MDI deckt sich dennoch mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit beschriebenen Studie. Unsere Kohorte VLBW-Frühgeborener erreichte mit 22 Monaten einen durchschnittlichen MDI von 99 Punkten, die reifgeborenen Kinder aus der Kontrollgruppe erreichten einen MDI von 108. Dies entspricht ungefähr der Differenz zwischen den Gruppen wie von Munck et al. vorbeschrieben. Die Rate an moderat/schwerer Entwicklungsverzögerung zeigte sich in unserer Frühgeborenengruppe im Alter von 22 Monaten mit 17,8% gegenüber der Rate von Munck et al. deutlich erhöht. Verglichen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe war die Rate an moderat/schweren Entwicklungsverzögerungen jedoch ähnlich. Munck et al beschrieben 15,4% in ihrer Frühgeborenengruppe, in unserer Studie zeigte sich bei 20% der Frühgeborenen ein MDI  $< 2$  SD unter der Kontrollgruppe.

Serenius et al. [72] untersuchten das entwicklungsneurologische Outcome von in Schweden versorgten ELBW- Frühgeborenen der Geburtsjahre 2004-2007 ohne Ausschlusskriterien mit einem Gestationsalter unter 27 SSW mit korrigiert 30,5 Monaten. Als Messinstrument dienten die BSID III. Als Kontrollgruppe wurden je 2 reifgeborene Kinder gleichen Geschlechts und gleicher Ethnizität herangezogen, da auch in Schweden keine Standardisierung der Testverfahren an der lokalen

Bevölkerung erfolgt ist. Die Frühgeborenen zeigten ein im Mittel um 9,2 Punkte schlechteres Ergebnis in der kognitiven Skala und ein um 12,6 Punkte schlechteres Ergebnis der motorischen Entwicklung als die reifgeborene Kontrollgruppe, bei einem Durchschnittsergebnis im Rahmen einer altersentsprechenden Entwicklung. In den BSID zeigten 5% der Frühgeborenen eine moderate und 6,3% eine schwere kognitive Entwicklungsverzögerung. Bezogen auf jegliche Art von Beeinträchtigung einschließlich Sprachbehinderungen, Blindheit und Zerebralparese zeigten in der Gruppe 42% der Frühgeborenen keinerlei Beeinträchtigung, 31% zeigten leichte Beeinträchtigungen, 16% moderate und 11 % schwere Beeinträchtigungen.

Mit 22 Monaten zeigten auch unsere Frühgeborenen in den BSID ein um 9 Punkte schlechteres Durchschnittsergebnis als die reifgeborene Kontrollgruppe. Mit einem MDI von 99 lagen sie jedoch genau im Durchschnitt der Testnorm. 71% der Frühgeborenen zeigten zu diesem Zeitpunkt keinerlei Einschränkungen, 11% wiesen eine leichte und 18% eine moderate- schwere Entwicklungsverzögerung auf. Jedoch handelte es sich in unserer Studie um VLBW- und nicht um ELBW-Frühgeborene. Nur 52% der Frühgeborenen wogen bei der Geburt weniger als 1000 g. Zudem erfolgte eine Entbindung im Median nach einem Gestationsalter von 27 SSW, so dass bei unserer Frühgeborenenengruppe im Vergleich zur Gruppe von Serenius et al. von einem höheren Reifegrad auszugehen ist.

Struck [73] et al. beschrieben in ihrem Nachsorgebericht eine heterogene Gruppe von 142 VLBW-Frühgeborenen die mit korrigiert 23 Monaten mittels der BSID II oder III oder den Griffiths-Skalen untersucht wurden. Der mittlere MDI betrug in den BSID II 87, der EQ 93, Eine schwere Behinderung zeigten 25,4% der Kinder, eine normale Entwicklung zeigten 59,8% der Kinder. In unserer Studie zeigten 71% der Frühgeborenen eine altersentsprechende Entwicklung mit 22 Monaten, eine schwere Beeinträchtigung zeigte sich bei 17,8%.

Die vorliegenden Studien zeigen ein stark differierendes Ergebnis bezogen auch auf die Angaben zur Prävalenz von Entwicklungsverzögerungen und Beeinträchtigungen bei ehemaligen Frühgeborenen. So schwanken die Häufigkeitsangaben von schweren Beeinträchtigungen auch zwischen Studien mit Probanden eines ähnlichen Risikoprofils ebenfalls sehr stark. Insgesamt erscheint es schwer, aus einer Gruppe heterogener Frühgeborener eine allgemeingültige Vorhersage zu einer wahrscheinlichen Entwicklung eines einzelnen Kindes zu treffen, ohne die jeweiligen Risikofaktoren der verschiedenen, in der Postnatalperiode Frühgeborener häufig auftretenden Krankheiten individuell zu betrachten. Weitere Studien, welche nach Risikofaktoren streng selektierte Patienten betrachten, scheinen notwendig. Lag die Rate an Frühgeborenen, die im späteren Verlauf mit schweren Behinderungen zu rechnen hatten in den 90er Jahren bei 25% bis 40% [65, 70, 74-77], so liegt sie heute bei ansteigenden Überlebensraten auch unreifster Frühgeborener weiterhin je nach Studie zwischen 20 und 30% [72, 78], vereinzelt werden jedoch auch sehr geringere Raten unter 10% beschrieben [71]. Dabei rückt der Fokus der Studien zunehmend in Richtung der extrem leichten, extrem unreifen Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit.

Für eine möglichst klare Assoziation der einzelnen Risikofaktoren mit dem späteren Entwicklungsergebnis ist es unabdingbar, homogene Studiengruppen wie die hier vorliegende zu bilden. So konnten wir zeigen, dass Frühgeborene ohne neonatale Komplikationen gemessen an der Testnorm zu jedem Zeitpunkt ein altersentsprechendes Ergebnis erreichten. Die Rate an Ergebnissen der mentalen Entwicklung unterhalb von 2 SD lag mit Ausnahme der Testung mit 22 Monaten in den BSID bei unter 7%.

Ein weiterer Aspekt ist das in aktuellen Studien, wie auch in unserer beschriebene Phänomen, dass die Frühgeborenen in entwicklungsdiagnostischen Tests bezogen auf die Testnorm ein altersentsprechendes Ergebnis erreichen, bei Vorliegen einer reifgeborenen Kontrollgruppe gemessen an Mittelwert und SD der Kontrollgruppe jedoch weiterhin eine hohe Rate an relevanten Entwicklungsverzögerungen zeigen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung wäre in dem im nächsten Abschnitt

beschriebenen Flynn- Effekt zu sehen, liegen die Normierungen für viele Testmethoden inzwischen viele Jahre zurück, so auch bei den in dieser Studie verwendeten BSID II.

Eine Verzerrung in der Gesamtwertung der Ergebnisse unserer Frühgeborenenengruppe ist aufgrund bei Auffälligkeiten frühzeitig erfolgreicher Förderung wie Physiotherapie oder Logopädie möglich. So ist es bei diesen Kindern unmöglich zu differenzieren, ob auch ohne unterstützende Maßnahmen im späteren Alter eine normale Entwicklung erreicht worden wäre oder dies nur durch die frühzeitige intensive Förderung möglich war. Da es jedoch im Rahmen von Studien ethisch nicht vertretbar wäre, den teilnehmenden Kindern eine entsprechende Unterstützung zu verwehren, ist davon auszugehen, dass dieser Einfluss bei allen bestehenden Studien existiert. Zusätzlich muss betont werden, dass in dieser Studie die Reifgeborenen bei Auffälligkeiten die gleiche Förderung erhielten und diese nicht nur den Frühgeborenen empfohlen wurde.

#### **4.2. Flynn- Effekt**

Der Flynn- Effekt beschreibt ein in der Literatur immer wieder diskutiertes Phänomen, das 1984 erstmalig von Flynn et al. veröffentlicht wurde. Es beschreibt eine zu beobachtende Veränderung des durchschnittlichen Intelligenzquotienten (IQ) innerhalb einer Bevölkerung im Verlauf der Zeit.

Flynn et al. beobachteten, dass der von verschiedenen Messinstrumenten ermittelte IQ eines Individuums stark von dem Abstand des Testzeitpunktes zum Zeitpunkt der Skalierung des jeweiligen Testinstrumentes abhängt und im Verlauf der Jahre ein Anstieg zu beobachten ist.

Eine Meta- Analyse von Trahan et al. [79] bestätigte diese Beobachtung. Sie beschrieben ebenso einen kontinuierlichen Anstieg des durchschnittlichen IQ in der Bevölkerung gemessen mit demselben Testinstrument von im Mittel 0,31 Punkten pro Jahr oder 3 Punkten in einer Dekade. Die beobachtete Entwicklung galt für

verschiedene Testinstrumente zur Messung des Intelligenzquotienten wie dem Stanford Binet Test oder den Wechsler Intelligenz Skalen für Erwachsene und Kinder.

Diskutiert wird die Bedeutung des Wandels des mittleren Intelligenzquotienten in den verschiedenen Veröffentlichungen besonders bezogen auf die in den USA teilweise auch heute noch vollstreckte Todesstrafe und der damit hohen Relevanz einer zuverlässigen Beurteilung einer gegebenenfalls verminderten Intelligenz eines Beschuldigten zur Anerkennung einer Schuldunfähigkeit. Aufgrund des Flynn- Effektes wäre es möglich, die intellektuelle Leistungsfähigkeit eines Beschuldigten zu überschätzen, wenn die Skalierung des Tests bereits längere Zeit zurück liegt, so dass teilweise bereits eine Korrektur der Testergebnisse um den zu erwartenden Flynn- Effekt erfolgt [79].

Die Beobachtung des Flynn- Effekts übertragen auf die entwicklungsdiagnostischen Tests bei Frühgeborenen würde ebenfalls bedeuten, dass mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Normierung des Testverfahrens die Leistung der Frühgeborenen kontinuierlich als besser bewertet und somit überschätzt wird, da aufgrund der zeitgleich ebenfalls ansteigenden Leistung in der gesunden Allgemeinbevölkerung der Mittelwert der Norm in einer erneuten Standardisierung ansteigen würde.

In der vorliegenden Studie wurde eine Kontrollgruppe aus 90 reifgeborenen Kindern aller Bevölkerungsschichten zu den gleichen Testzeitpunkten untersucht wie die zu untersuchende Frühgeborenengruppe. Zum definierten Endpunkt mit 39 Monaten zeigten die Frühgeborenen, auf die Normierung der BSID II bezogen, eine altersentsprechende Entwicklung entsprechend dem Mittelwert der Testnorm. Die reifgeborenen Kontrollkinder zeigten jedoch ein mit 104 Punkten deutlich über dem normierten Durchschnitt liegendes Gesamtergebnis in der Entwicklungsdiagnostik.

Der Untersuchungszeitpunkt dieser Studie lag bei der Mehrzahl der Kinder im Jahre 2008. Die Normierung der BSID II erfolgte im Vorfeld der Veröffentlichung im Jahr 1993, so dass etwa 16 Jahre zwischen der Normierung und der Anwendung des Testverfahrens in dieser Studie liegen. Unter Einbeziehung des Flynn- Effekts ist somit bei einer jährlichen Zunahme des durchschnittlichen Entwicklungsquotienten von 0,31 zum Testzeitpunkt mit 39 Monaten im Jahre 2008 eine Anhebung des mittleren MDI um 4,6 Punkte zu erwarten. Genau dies lässt sich in der Kohorte unserer reifgeborenen Kontrollkinder beobachten, sie erreichen mit 39 Monaten einen durchschnittlichen MDI von 104 Punkten.

Verwendet man die Ergebnisse der reifgeborenen Kontrollgruppe als neue Testnorm so zeigten mit 39 Monaten 13 Prozent der VLBW-Frühgeborenen ein Ergebnis unterhalb von zwei SD, bezogen auf die Testnorm waren es lediglich 4% (2 Kinder vs. 6 Kinder). In diesem Fall würde in der Hochrisikogruppe der Frühgeborenen nach Korrektur des erwarteten Flynn- Effektes ein deutlich höherer Anteil dringenden Förderbedarf aufweisen. Einer Rate von 13% moderat/ schwerer Beeinträchtigungen entspräche der überwiegenden Studienlage, während 4% als sehr niedrige Rate einzustufen wäre [71].

Testverfahren mit weit zurück liegenden Normierungen könnten so möglicherweise zu einer Fehleinschätzung der Leistung dieser Kinder führen. Die in der hier beschriebenen Studie gewonnenen Ergebnisse deuten bei geringer Probandenzahl zwar lediglich eine Tendenz an, jedoch zeigen diese, dass eine Reevaluation der Normwerte von entwicklungsdiagnostischen Testverfahren ebenfalls in engmaschigen Abständen notwendig scheint. Für die betroffenen Hochrisikokinder bedeuten deren Ergebnisse die Entscheidung über die Notwendigkeit von individueller Förderung und entscheiden somit über wichtige Weichenstellung im vulnerablen Kleinkindalter.

Eine Überschätzung der Fähigkeiten dieser Kinder würde dabei ein nicht rechtzeitiges Erkennen eines vorhandenen Defizits bedeuten und eventuell langfristig ein Ausschöpfen der Ressourcen dieser Kinder verhindern. Dabei gilt zusätzlich zu

bedenken, dass die BSID II nie an einer deutschen Kohorte gesunder Kinder standardisiert wurden, sondern hier die Normwerte der amerikanischen Bevölkerung Anwendung finden. Der beobachtete Unterschied könnte somit zusätzlich auch auf die unterschiedliche Bevölkerungsstruktur innerhalb dieser Länder zurückzuführen sein.

#### **4.3. Prädiktiver Wert der entwicklungsneurologischen Tests innerhalb der ersten beiden Lebensjahre**

In dieser Studie zeigten die Testergebnisse jeweils aufeinander folgender Untersuchungszeitpunkte in der Gesamtgruppe durchweg eine signifikant positive Korrelation bei moderat hohen Korrelationskoeffizienten. So zeigte jedoch das zu erkennende Endergebnis mit 39 Monaten lediglich eine signifikante Korrelation mit den Testergebnissen mit 22 Monaten ( $r=0,425$ ,  $p<0,01$ ). Die vorhergehenden Untersuchungen mit 6 und 12 Monaten zeigten keine signifikanten Korrelationen mit dem Endergebnis.

In bisherigen Publikationen bezieht sich die Bestimmung des prädiktiven Wertes eines entwicklungsdiagnostischen Testverfahrens in den meisten Fällen auf die Zuverlässigkeit der Früherkennung einer als relevant eingestuften Entwicklungsverzögerung. Als relevant wird dabei in der Regel eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung mit einem Testergebnis unterhalb von 2 SD der Norm eingestuft. Die entwicklungsneurologischen Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch gemessen an der Testnorm sowohl in der Früh-, als auch der Reifgeborenenengruppe mit Ausnahme der Untersuchung mit 22 Monaten zu allen Testzeitpunkten lediglich für je 0-3 Probanden ein Ergebnis  $<2$  SD. Am zu erkennenden Endpunkt mit 39 Monaten lagen nur 2 Frühgeborene und keines der Reifgeborenen mit ihrem Testergebnis in diesem Bereich. Insgesamt 13 Patienten zeigten mit 39 Monaten eine leicht verzögerte Entwicklung, alle weiteren 99 Patienten lagen im Rahmen einer altersentsprechenden Entwicklung. Bezogen auf die Testnorm war es aufgrund dieser niedrigen Fallzahl nicht möglich, ein Ergebnis unterhalb von 2 SD mit 39 Monaten als zu erkennendes Endziel zu definieren, es erfolgte stattdessen eine Evaluation der

Vorhersagekraft eines Entwicklungsdefizits  $<1$  SD. Zeitgleich wurde das Ergebnis der reifgeborenen Kontrollgruppe als Referenz verwendet und bei darunter höherer Fallzahl moderat-schwerer Entwicklungsverzögerungen hierbei die Vorhersagbarkeit einer Entwicklungsverzögerung  $<2$  SD ermittelt.

Unter Heranziehung des prädiktiven Wertes der Testergebnisse innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ergab sich für die Ermittlung eines Endergebnisses  $<1$  SD unter der Testnorm eine durchweg niedrige, wenn auch mit zunehmendem Testalter leicht ansteigende Sensitivität bei mit bis zu 90% hoher Spezifität. Der positiv prädiktive Wert zeigte sich gering, bei hohem negativ prädiktivem Wert sowohl für die Griffiths als auch für die Bayley-Skalen.

Bei Ermittlung des prädiktiven Wertes für eine Entwicklungsverzögerung  $<2$  SD der Kontrollgruppe zeigte sich in den BSID außer mit 6 Monaten eine höhere Sensitivität von um 50% bei hoher Spezifität um 95%, geringem positiv prädiktivem Wert aber hohem negativ prädiktivem Wert von über 95% zu allen Testzeitpunkten. Die Ergebnisse der Griffiths-Skalen zeigten sich mit Ausnahme einer geringeren Sensitivität bei deutlich geringerer Fallzahl auffälliger Ergebnisse nahezu identisch.

Bisherige Studien zur Stabilität der Ergebnisse des MDI der Bayley-Skalen im Verlauf des Kleinkindalters zeigten eine mäßige Übereinstimmung der einzelnen Testergebnisse und insgesamt eine mit Zurückhaltung zu wertende Vorhersagekraft für das spätere Outcome dieser Kinder [80-82].

Eine Metaanalyse von Luttikhuisen et al. [83] aus dem Jahre 2013 untersuchte den prädiktiven Wert der Bayley-Skalen für die Entwicklung von VLBW/VP- Frühgeborenen. Es wurden 16 Studien mit insgesamt 1792 Teilnehmern eingeschlossen, die Probanden wurden im Kleinkindalter mit den BSID (I/II/III) untersucht und im späteren Verlauf mit einem weiteren standardisierten Test der kognitiven Entwicklung. Es zeigte sich bei



einem Korrelationskoeffizienten von 0,61 der Testergebnisse aus den ersten 3 Lebensjahren mit einem späteren Testinstrument ein starker Zusammenhang zwischen dem MDI in den ersten 3 Lebensjahren und dem späteren kognitiven Outcome (zumeist im Grundschulalter). Einen signifikanten Einfluss zeigte der genaue Testzeitpunkt in den ersten drei Lebensjahren in dieser Studie nicht.

In unserer Studie hingegen zeigte sich eine eindeutige positive Korrelation ( $r= 0,49$ ) bezogen auf den Endpunkt mit 39 Monaten nur zu dem Testzeitpunkt mit 22 Monaten. Die positive prädiktive Wert der Ergebnisse bezogen auf eine Detektion eines Entwicklungsrückstandes mit 39 Monaten lag in unserer Studie gemessen mit den BSID zu diesem Testzeitpunkt bei 40%.

In einer finnischen Studie von Munck et al. [61] wurden bei 120 VLBW-Frühgeborenen und 120 gesunden reifgeborenen Kontrollpatienten die Bayley-Skalen mit 2 Jahren und der Wechsler Vorschultest mit 5 Jahren zur Evaluation des kognitiven Outcomes herangezogen, um die Vorhersagbarkeit der Ergebnisse mit 5 Jahren zu untersuchen. Es zeigte sich in der Frühgeborenenengruppe mit 0,563 und in der Reifgeborenenengruppe mit 0,4 eine signifikante Korrelation der Testergebnisse beider Verfahren. 83% der Kinder, die mit 2 Jahren in den Bayley-Skalen schwer entwicklungsverzögert waren, wiesen auch mit 5 Jahren eine schwere Entwicklungsverzögerung auf. 87% der Kinder mit einem Entwicklungsquotienten im Normbereich zeigten auch mit 5 Jahren eine altersentsprechende Entwicklung.

In unseren Ergebnissen wiesen 40% der Kinder mit einer Entwicklungsverzögerung mit 22 Monaten ebenfalls eine Entwicklungsverzögerung mit 39 Monaten auf, 94% der Kinder mit einem Entwicklungsquotienten im Normbereich zeigten diesen auch mit 39 Monaten. Gemessen wurde jedoch in Ermangelung an schwer entwicklungsverzögerten Patienten mit 39 Monaten die Rate an leichten und moderaten Entwicklungsverzögerungen. Bezogen auf eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung mit 39 Monaten wiesen 100% der betroffenen Kinder auch mit 22 Monaten

eine moderate/schwere Entwicklungsverzögerung auf, jedoch nur 18% der Kinder, welche eine schwere Entwicklungsverzögerung mit 22 Monaten aufgewiesen hatten, zeigten diese auch mit 39 Monaten weiterhin.

Roberts et al. [82] beschrieben eine Gruppe von 189 ELBW-FG <27 SSW welche mit korrigiert 2 Jahren mittels der BSID II und mit 8 Jahren mittels Wechsler Intelligenztest für Kinder einer entwicklungsneurologischen Testung unterzogen wurden. Die Frühgeborenen zeigten verglichen mit einer reifgeborenen Kontrollgruppe zu beiden Testzeitpunkten einen signifikant niedrigeren MDI. Insgesamt war über den Beobachtungszeitraum eine Abnahme der Rate an schweren und moderaten Beeinträchtigungen bei einer Zunahme der milden Beeinträchtigungen zu beobachten. In der Kontrollgruppe zeigten 80,9% der Kinder und in der Frühgeborenengruppe 46% zu beiden Untersuchungszeitpunkten den gleichen Grad an Beeinträchtigungen. Die mentale Entwicklung im Schulalter ließ sich nach diesen Ergebnissen mit 2 Jahren nur sehr unzuverlässig vorhersagen. Die Frühgeborenen zeigten zu beiden Testzeitpunkten ein signifikant schlechteres Ergebnis als die reifgeborene Kontrollgruppe (Durchschnitts-IQ: -0,8 SD des mittleren IQ der Kontrollgruppe).

Auch unsere Ergebnisse bestätigen eine eingeschränkte Vorhersagbarkeit des späteren entwicklungsneurologischen Outcomes innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Jedoch ist der definierte Endpunkt unserer Studie mit 39 Monaten deutlich früher angesetzt als in der Studie von Roberts et al. Es zeigte sich auch bei uns eine Abnahme der moderaten/schweren Entwicklungsverzögerungen zwischen den Testzeitpunkten mit 22 und 39 Monaten.

Hack et al. [53] untersuchten den prädiktiven Wert des BSID II in einer Kohorte von 200 ELBW Frühgeborenen mit korrigiert 20 Monaten anhand der BSID II und mit 8 Jahren anhand der Kaufmann ABC für Kinder. Die Gruppe wurde unterteilt in Kinder mit neurosensorischen Beeinträchtigungen und Kinder ohne neurosensorische Beeinträchtigungen. Die Rate der kognitiven Behinderung sank hierbei in der

Gesamtgruppe von 39% mit 20 Monaten auf 16% mit 8 Jahren und in der Gruppe Kinder ohne neurosensorische Auffälligkeiten von 29 auf 7%. Der positive prädiktive Wert der entwicklungsneurologischen Untersuchung mit 20 Monaten für eine schwere Entwicklungsverzögerung mit 8 Jahren betrug in der Gruppe ohne neurosensorische Beeinträchtigung 37%, in der Gruppe mit Beeinträchtigung 61%.

Der positiv prädiktive Wert entspricht dem in unserer Studie ermittelten Ergebnis. So betrug er mit 22 Monaten in den BSID für eine Endergebnis  $< 1SD$  gemessen an der Testnorm 40% und für ein Endergebnis  $< 2SD$  gemessen an der Kontrollgruppe 33%. Jedoch lag in unserer Studie ein deutlich geringerer Zeitabstand zwischen den beiden Testzeitpunkten vor, was eine etwas höhere Übereinstimmung der Testergebnisse nahelegt. Zudem zeigten deutlich mehr Kinder in der Testung mit 22 Monaten eine auffällige Entwicklung als zu jedem anderen Testzeitpunkt im Verlauf der Studie.

Doyle et al. [84] zeigten eine Studie mit ELBW und Extremfrühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 28 SSW aus dem Geburtsjahr 1997. Alle Kinder wurden mit 18 oder 24 Monaten einer entwicklungsneurologischen Testung mit den BSID II sowie mit 8-9 Jahren einer Untersuchung mit dem Wechsler Intelligenztest für Kinder unterzogen. Beide Untersuchungen mit 18 und 24 Monaten zeigten eine signifikante Vorhersagekraft für den späteren IQ mit 8-9 Jahren.

Zusammenfassend war wie in unserer Studie das Ergebnis, dass der prognostische Wert von entwicklungsneurologischen Untersuchungen innerhalb der ersten 3 Lebensjahre in Bezug auf die Fähigkeiten im Schulalter mit zunehmendem Alter zunimmt. Dennoch sind auch frühzeitige Untersuchungen notwendig um Verzögerungen zu erkennen und Behandlungen einzuleiten.

In einer Metaanalyse von Wong et al. [85] wurde der prädiktive Wert von entwicklungsdiagnostischen Tests bei VLBW- oder VP-Frühgeborenen mit mindestens

einer Untersuchung mittels Griffiths- oder Bayley-Skalen innerhalb der ersten 3 Lebensjahre für das kognitive Outcome im Schulalter (>5 Jahre) an insgesamt 3060 Patienten untersucht. Die Prävalenz von kognitiven Einschränkungen im Schulalter variierte im Bereich eines Testergebnisses 1 bis 2 SD unter der Norm zwischen 5% und 67,4%, im Bereich eines Ergebnisses <2 SD unter der Norm zwischen 0% und 37,8%. Als Norm galt hierbei, wenn vorhanden, die reifgeborene Kontrollgruppe, zu erkennen waren Entwicklungsverzögerungen <1 SD unter der Norm. Die Sensitivität für die Erfassung einer späteren Entwicklungsverzögerung schwankte zwischen 17% und 90,5%. Die zusammengefasste Sensitivität betrug 55%, die Spezifität 84,1%. Für die Diagnose einer schweren Beeinträchtigung mit einem Ergebnis <2 SD betrug die zusammengefasste Sensitivität 39,2% und die Spezifität 95,1%. Der positive prädiktive Wert schien präziser in Studien mit einer Prävalenz von Beeinträchtigungen über 40%. Der negative prädiktive Wert war hoch, besonders für die Vorhersage zum späteren Zeitpunkt keine schwere Beeinträchtigung aufzuweisen (69,8- 100%). In der Zusammenfassung scheinen die Testzeitpunkte innerhalb der ersten 3 Lebensjahre eine hohe Spezifität und einen hohen negativ prädiktiven Wert zu haben, also anwendbar zu sein, um einen Entwicklungsstand ohne relevante Defizite im Schulalter vorauszusagen, die frühzeitige Identifikation und Vorhersagekraft von Defiziten im Schulalter erscheint jedoch schwach. Nach dieser Metaanalyse würden nahezu die Hälfte aller Kinder mit kognitiven Defiziten im Schulalter in der vorangehenden Untersuchung als normal eingestuft werden. Selbst für Kinder mit schweren Defiziten war die Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung späterer Entwicklungsverzögerungen mit 39,2% gering.

Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen unserer Studie. Die Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung einer Entwicklungsverzögerung mit 39 Monaten war mit 15-40% (BSID) bzw. 27-53% (Griffiths-Skalen) gering, die Wahrscheinlichkeit, ein unauffälliges frühes Testergebnis auch mit 39 Monaten aufzuweisen, dabei stets um 90%. Es war jedoch insgesamt die Anzahl auffälliger Kinder gering, so dass der prädiktive Wert nur eingeschränkt verwertet werden kann.

#### **4.4. Problematische Differenzen in der Einschätzung der kindlichen Entwicklung zwischen den breit genutzten BSID II und der neueren Version BSID III**

Nach Erscheinen der BSID III im Jahr 2006 wurde diese Version zunehmend in Studien zur Beurteilung der kindlichen Entwicklung verwendet. Mehrere Studien deuten jedoch an, dass die neue Version den Entwicklungsstand der Kinder deutlich besser zu bewerten scheint.

Vohr et al. [77] zeigten den Vergleich der Testergebnisse zweier ELBW Frühgeborenenkohorten unter 27 SSW mit korrigiert 18-22 Monaten mit den BSID II und den BSID III. Die Frühgeborenen zeigten in den BSID III eine im Schnitt 11 Punkte bessere Leistung als die Gruppe der BSID II. Die Rate von Entwicklungsverzögerungen sank zudem um 70% von 43% auf 13%. Auch Moore et al. [86] bestätigten in ihrer Vergleichsstudie der BSID II und BSID III eine im Durchschnitt um 10 Punkte besser bewertete kognitive Leistung in den BSID III.

Auch Lowe et al. [87] untersuchten 51 Reif- und 26 Frühgeborene (<1500 g und <32 SSW) im Alter von korrigiert 18-22 Monaten, um den MDI der BSID II mit dem Ergebnis des kognitiven Bereichs der BSID III zu vergleichen. Auch hier zeigten die Kinder in den BSID III ein signifikant besseres Ergebnis als in den BSID II sowohl in den Untergruppen als auch in der Gesamtgruppe. Es wurden jedoch alle Kinder nur mit den BSID II untersucht, die erfüllten Aufgaben wurden im Nachhinein zur Kalkulation der kognitiven Skalen der BSID III verwendet und in den BSID III zusätzlich erscheinende Aufgaben nach den Leistungen der Kinder in den BSID II nach einem festen Schema als erfüllt oder nicht erfüllt gewertet, eine tatsächliche Anwendung beider Testversionen unterblieb jedoch. Beide Gruppen erreichten auch nach diesem Schema einen signifikant höheren Wert in den BSID III, der Unterschied in der mittleren Punktzahl zwischen den Versionen der BSID betrug in der Reifgeborenenengruppe 14,9 Punkte und in der Frühgeborenenengruppe 18,1 Punkte. Die Gruppe der Frühgeborenen erreichte in den BSID II einen mittleren MDI von 80,3, die Reifgeborenen von 91,0. Die Differenz

beider Testverfahren zeigte sich im niedrigen Punktebereich am ausgeprägtesten. Dies ist besonders in diesem Hochrisikobereich kritisch zu werten, da dadurch viele Kinder, die nach den BSID II einen Förderbedarf aufgewiesen hätten, in den BSID III nicht auffallen und so eine frühzeitige benötigte Förderung vermutlich unterbleibt.

Insgesamt ergibt sich daraus für die Auswertung verschiedener Studienergebnisse eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Testergebnisse der beiden Versionen der BSID. Dies zeigte sich auch bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit, zum Teil mussten die Ergebnisse der BSID III als äquivalent zu den BSID II verwendet werden, da viele aktuelle Studien nur noch die BSID III anwendeten.

#### **4.5. Einfluss sozioökonomischer und perinatale Faktoren auf die Entwicklung mit 39 Monaten**

In der Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Endergebnis mit 39 Monaten zeigte alleine der soziale Faktor mütterlicher Bildungsgrad, gemessen anhand des erreichten Schulabschlusses, einen signifikanten Zusammenhang mit dem Entwicklungsstand mit 39 Monaten. So erreichten die Kinder, deren Mütter einen Gymnasialabschluss hatten, die im Median höchste Punktzahl in den BSID, gefolgt von den Kindern, deren Mütter einen Realschulabschluss hatten. Die durchschnittlich geringste Punktzahl erreichten Kinder von Müttern mit Haupt- oder ohne Schulabschluss. Sämtliche perinatale Faktoren wie Gestationsalter, Geburtsgewicht, Anzahl der Beatmungstage, Nabelarterien-pH-Wert, 5-Minuten-Apgar und Geschlecht zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

Diese Beobachtung entspricht dem aktuellen Stand der Wissenschaft, welche den mütterlichen Bildungsgrad als einen der bedeutendsten Einflussfaktoren auf die kindliche Entwicklung nach Frühgeburtlichkeit beschreibt. Hiernach ist ein niedriger mütterlicher Bildungsgrad mit einem erhöhten Risiko für eine Entwicklungsverzögerung assoziiert [88-91].

Des Weiteren zeigten in verschiedenen Studien das kindliche Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit und das Geburtsgewicht einen signifikanten Einfluss auf das entwicklungsneurologische Outcome von Frühgeborenen. Andere Studien jedoch lassen diesen Parametern keine Bedeutung zukommen [61]. Diese Studien enthalten jedoch in der überwiegenden Zahl ein wesentlich heterogeneres Patientengut, so dass die Zusammenhänge auch durch die bei diesen Patienten vorkommenden peri- und neonatalen Komplikationen verfälscht sein könnten. In der in dieser Arbeit beschriebenen Kohorte Frühgeborener ohne neonatale Komplikationen war ein Zusammenhang mit perinatalen Faktoren nicht reproduzierbar. Der maternale Bildungsgrad zeigte sich jedoch auch in den meisten anderen Studien als einer der relevantesten Einflussfaktoren für die psychomotorische Entwicklung von Frühgeborenen [59, 89, 90, 92-95].

## **5. Zusammenfassung**

Rund 9% aller Neugeborenen in Deutschland kommen als Frühgeborene zur Welt, ca. 1% aller Neugeborenen weisen dabei ein Geburtsgewicht von weniger als 1500 g auf. Diese Kinder stellen Hochrisikopatienten für postnatale Komplikationen und spätere Einschränkungen der körperlichen und geistigen Entwicklung dar.

Fortschritte in der intensivmedizinischen Behandlung extremer Frühgeborener haben in den letzten Jahrzehnten zu einer konstanten Reduktion der Grenze der Lebensfähigkeit und einem Anstieg der Überlebenszahlen auch kleinster Frühgeborener geführt. Während parallel zu dieser Entwicklung die Mortalität nahezu konstant blieb, überlebte eine größere Zahl Kinder ohne oder mit nur leichten Behinderungen, so dass die Vermeidung von Langzeitbeeinträchtigung zunehmend in den Fokus des Interesses rückt.

Studien zum Outcome sehr kleiner Frühgeborener enthalten häufig ein sehr heterogenes Patientengut, da postnatale Komplikationen in dieser Hochrisikogruppe

eine hohe Prävalenz aufweisen. Dadurch ist es oft nur eingeschränkt möglich, für die Prognose der Entwicklung dieser Kinder zu differenzieren, ob eine eingeschränkte Entwicklung Folge der zu frühen Geburt oder einer erlittenen postnatalen Komplikation darstellt.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer Kohorte VLBW-Frühgeborener, die im postnatalen Verlauf keinerlei Komplikationen erlitten, den alleinigen Faktor Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für eine spätere Entwicklungsverzögerung zu untersuchen und den prädiktiven Wert der Testergebnisse innerhalb der ersten 2 Lebensjahre für eine Entwicklungsverzögerung im Kindergartenalter zu evaluieren. Eine Gruppe von 46 VLBW-Frühgeborenen und eine Gruppe von 68 reifgeborenen Kontrollkindern wurden mit 6,12, 22 und 39 Monaten mittels der Bayley Scales for Infant Development II und mit 6,12 und 22 Monaten zudem mit den Griffiths-Skalen getestet. Es erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse der Frühgeborenen mit der jeweiligen Testnorm und mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe als Referenz.

Ursprünglich war eine deutlich verzögerte Entwicklung der VLBW-Frühgeborenen zu jedem Untersuchungszeitpunkt erwartet worden. Entgegen dieser Annahme erreichten unsere VLBW-Frühgeborenen ohne neonatale Komplikationen zu allen Testzeitpunkten eine altersentsprechende Entwicklung sowohl in den BSID als auch in den Griffiths-Skalen. Lediglich die motorische Entwicklung mit 6 Monaten zeigte sich bei den Frühgeborenen im unteren Normbereich. Verglichen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe, welche in der mentalen Skala der BSID durchweg ein überdurchschnittliches Ergebnis erreichte, lagen die Frühgeborenen mit Ausnahme der Testung mit 6 Monaten (2 Punkte) jedoch mit ihrem MDI im Mittel 6-9 Punkte unter der Leistung der Reifgeborenen. Diese Beobachtung entspricht dem Ergebnis anderer Forschungsarbeiten, welche von einem konstant um 8-13 Punkte signifikant niedriger liegenden Entwicklungsindex von Frühgeborenen verglichen mit einer reifgeborenen Kontrollgruppe berichten. Signifikanz erreichten die Unterschiede zwischen beiden Gruppen in unserer Studie jedoch nur in der Testung mit 12 Monaten in den Griffiths-Skalen und in der mentalen Skala der BSID sowie in der motorischen Skala der



BSID mit 6 und 39 Monaten. Eine mögliche Erklärung der zunehmend besseren Leistung beider Gruppen verglichen mit früheren Studien und der Testnorm könnte im Flynn- Effekt zu finden sein. Dieser beschreibt eine Intelligenzzunahme innerhalb der Bevölkerung von im Mittel 3 Punkten pro Dekade. Die im Rahmen dieser Studie beobachtete überdurchschnittliche Leistung der Kontrollgruppe entspricht genau der durch den Flynn- Effekt beschriebenen Veränderung, die Testnormierung lag zum Testzeitpunkt etwa 16 Jahre zurück.

Anhand der aktuellen Studienlage war eine eingeschränkte Vorhersagbarkeit eines späteren Entwicklungsdefizits anhand von Untersuchungen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zu erwarten. Dies bestätigen auch die Ergebnisse dieser Studie. Eine signifikant positive Korrelation zeigte sich stets nur für aufeinander folgende Testzeitpunkte, so zeigte das Endergebnis mit 39 Monaten nur mit der Untersuchung mit 22 Monaten eine signifikante Korrelation. Der positive prädiktive Wert der Untersuchungen in den ersten beiden Lebensjahren zeigte sich zwar mit zunehmendem Alter ansteigend, war aber insgesamt gering, bei jedoch auch geringer Fallzahl moderat/schwerer Entwicklungsverzögerungen. Der negative prädiktive Wert zeigte sich dagegen konstant hoch bei ca. 95%.

Insgesamt scheinen frühe entwicklungsdiagnostischen Tests bei Frühgeborenen ohne neonatale Komplikationen eine eingeschränkte Vorhersagekraft für spätere Einschränkungen zu haben. Dennoch ist es von großer Bedeutung auch diese Kinder engmaschig zu untersuchen, um vorhandene Beeinträchtigungen frühzeitig zu erkennen und Förderungsmaßnahmen einzuleiten. Weitere Studien zur Evaluation des optimalen Untersuchungszeitpunktes innerhalb der ersten beiden Lebensjahre erscheinen notwendig. Auch regelmäßige Normierungen der verwendeten Testmethoden möglichst am lokalen Testkollektiv scheinen notwendig, um valide Ergebnisse zu erreichen und dem durch den Flynn- Effekt beschriebenen Anstieg des IQ oder Entwicklungsquotienten innerhalb einer Population im Verlauf der Zeit entgegen zu wirken.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Gesundheitswesen, I.f.Q.u.W., Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht, in Berichtsplan V07-01 (Version 1.0) Köln IQWiG 2007. 2007.
2. Moore, M.L., Preterm labor and birth: what have we learned in the past two decades? J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2003. 32(5): p. 638-49.
3. WHO. Preterm birth fact sheet No 363. Accessed August 22, 2016, at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
4. Shinwell, E.S., Neonatal and long-term outcomes of very low birth weight infants from single and multiple pregnancies. Semin Neonatol, 2002. 7(3): p. 203-9.
5. Jotzo, M. and C.F. Poets, Wenn Leben mit Leid beginnt. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2006. 154: p. 630-8.
6. Wilson-Costello, D., Is there evidence that long-term outcomes have improved with intensive care? Semin Fetal Neonatal Med, 2007. 12(5): p. 344-54.
7. Lee, S.K., D.D. McMillan, A. Ohlsson, M. Pendray, A. Synnes, R. Whyte, L.Y. Chien, and J. Sale, Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. Pediatrics, 2000. 106(5): p. 1070-9.
8. Bartels, D.B., D. Wypij, P. Wenzlaff, O. Dammann, and C.F. Poets, Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. Pediatrics, 2006. 117(6): p. 2206-14.
9. Phibbs, C.S., L.C. Baker, A.B. Caughey, B. Danielsen, S.K. Schmitt, and R.H. Phibbs, Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med, 2007. 356(21): p. 2165-75.
10. Klinik für Neonatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin., Jahresbericht 2014. Accessed August 22, 2016, at: [https://neonatologie.charite.de/aktuelles/meldungen/artikel/detail/jahresbericht\\_der\\_klinik\\_fuer\\_neonatologie\\_2014\\_ist\\_im\\_netz/](https://neonatologie.charite.de/aktuelles/meldungen/artikel/detail/jahresbericht_der_klinik_fuer_neonatologie_2014_ist_im_netz/)

11. Reedy, N.J., Born too soon: the continuing challenge of preterm labor and birth in the United States. *J Midwifery Womens Health*, 2007. 52(3): p. 281-90.
12. Williamson, D.M., K. Abe, C. Bean, C. Ferre, Z. Henderson, and E. Lackritz, Current research in preterm birth. *J Womens Health (Larchmt)*, 2008. 17(10): p. 1545-9.
13. Wilson-Ching, M., L. Pascoe, L.W. Doyle, and P.J. Anderson, Effects of correcting for prematurity on cognitive test scores in childhood. *J Paediatr Child Health*, 2014. 50(3): p. 182-8.
14. Siegel, L.S., Correction for prematurity and its consequences for the assessment of the very low birth weight infant. *Child Dev*, 1983. 54(5): p. 1176-88.
15. Lopez Bernal, A., Overview. Preterm labour: mechanisms and management. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007. 7 Suppl 1: p. S2.
16. Wulf, K.H., Frühgeburt und Grenzen. Einführung. *Arch Gynecol Obstet*, 1995. 257(1-4): p. 447-51.
17. CP Howson, MV Kinney, JE Lawn, March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Geneva, 2012.
18. Ward, R.M. and J.C. Beachy, Neonatal complications following preterm birth. *BJOG*, 2003. 110 Suppl 20: p. 8-16.
19. Empana, J.P., D. Subtil, and P. Truffert, In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: the EPIPAGE study. *Acta Paediatr*, 2003. 92(3): p. 346-51.
20. Foix-L'Helias, L., S. Marret, P.Y. Ancel, L. Marchand, C. Arnaud, J. Fresson, J.C. Picaud, J.C. Roze, B. Theret, A. Burguet, B. Larroque, M. Kaminski, and E.S. Group, Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG*, 2008. 115(2): p. 275-82.

21. Garite, T.J., R. Clark, and J.A. Thorp, Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(2): p. 481-7
22. Yang, Y., Y. Guo, Q. Kan, X.G. Zhou, X.Y. Zhou, and Y. Li, A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res*, 2014. 47(9): p. 804-10.
23. Pierro, A. and N. Hall, Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*, 2003. 8(3): p. 223-32.
24. Schulzke, S.M., G.C. Deshpande, and S.K. Patole, Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007. 161(6): p. 583-90.
25. Wadhawan, R., W. Oh, S.R. Hintz, M.L. Blakely, A. Das, E.F. Bell, S. Saha, A.R. Laptook, S. Shankaran, B.J. Stoll, M.C. Walsh, R.D. Higgins, and N.N.R. Network, Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation or surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*, 2014. 34(1): p. 64-70.
26. Dilli, D., Z. Eras, H. Ozkan Ulu, U. Dilmen, and E. Durgut Sakrucu, Does necrotizing enterocolitis affect growth and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants? *Pediatr Surg Int*, 2012. 28(5): p. 471-6.
27. Rees, C.M., A. Pierro, and S. Eaton, Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007. 92(3): p. F193-8.
28. AlFaleh, K. and J. Anabrees, Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 4: p. CD005496.
29. Fallon, E.M., D. Nehra, A.K. Potemkin, K.M. Gura, E. Simpser, C. Compher, P. American Society for, D. Enteral Nutrition Board of, and M. Puder, A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012. 36(5): p. 506-23.

30. Sritipsukho, S., T. Suarod, and P. Sritipsukho, Survival and outcome of very low birth weight infants born in a university hospital with level II NICU. *J Med Assoc Thai*, 2007. 90(7): p. 1323-9.
31. Kobaly, K., M. Schluchter, N. Minich, H. Friedman, H.G. Taylor, D. Wilson-Costello, and M. Hack, Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics*, 2008. 121(1): p. 73-81.
32. Jain, D. and E. Bancalari, Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014. 100(3): p. 134-44.
33. Stoll, B.J., N.I. Hansen, E.F. Bell, M.C. Walsh, W.A. Carlo, S. Shankaran, A.R. Laptook, P.J. Sanchez, K.P. Van Meurs, M. Wyckoff, A. Das, E.C. Hale, M.B. Ball, N.S. Newman, K. Schibler, B.B. Poindexter, K.A. Kennedy, C.M. Cotten, K.L. Watterberg, C.T. D'Angio, S.B. DeMauro, W.E. Truog, U. Devaskar, R.D. Higgins, H. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, and N. Human Development Neonatal Research, Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, 2015. 314(10): p. 1039-51.
34. Jeng, S.F., C.H. Hsu, P.N. Tsao, H.C. Chou, W.T. Lee, H.A. Kao, H.Y. Hung, J.H. Chang, N.C. Chiu, and W.S. Hsieh, Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol*, 2008. 50(1): p. 51-7.
35. Trittmann, J.K., L.D. Nelin, and M.A. Klebanoff, Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr*, 2013. 172(9): p. 1173-80.
36. Vohr, B. and L.R. Ment, Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev*, 1996. 44(1): p. 1-16.
37. Linder, N., O. Haskin, O. Levit, G. Klinger, T. Prince, N. Naor, P. Turner, B. Karmazyn, and L. Sirota, Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low

- birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*, 2003. 111(5 Pt 1): p. e590-5.
38. Ballabh, P., Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol*, 2014. 41(1): p. 47-67.
  39. Kenet, G., A.A. Kuperman, T. Strauss, and B. Brenner, Neonatal IVH--mechanisms and management. *Thromb Res*, 2011. 127 Suppl 3: p. S120-2.
  40. Gaddlin, P.O., O. Finnstrom, C. Wang, and I. Leijon, A fifteen-year follow-up of neurological conditions in VLBW children without overt disability: relation to gender, neonatal risk factors, and end stage MRI findings. *Early Hum Dev*, 2008. 84(5): p. 343-9.
  41. Patra, K., D. Wilson-Costello, H.G. Taylor, N. Mercuri-Minich, and M. Hack, Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr*, 2006. 149(2): p. 169-73.
  42. Saigal, S., Follow-up of very low birthweight babies to adolescence. *Semin Neonatol*, 2000. 5(2): p. 107-18.
  43. Calisici, E., Z. Eras, M.Y. Oncel, S.S. Oguz, I.K. Gokce, and U. Dilmen, Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. 28(17): p. 2115-20.
  44. Jandek, C., U. Kellner, and M.H. Foerster, Die Frühgeborenenretinopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2004. 221(3): p. 147-59.
  45. Fang, J.L., A. Sorita, W.A. Carey, C.E. Colby, M.H. Murad, and F. Alahdab, Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2016.
  46. Graziano, R.M. and C.R. Leone, [Frequent ophthalmologic problems and visual development of extremely preterm newborn infants]. *J Pediatr (Rio J)*, 2005. 81(1 Suppl): p. S95-100.
  47. Hellstrom, A., L.E. Smith, and O. Dammann, Retinopathy of prematurity. *Lancet*, 2013. 382(9902): p. 1445-57.

48. Pietz, J., J. Peter, R. Graf, I. Rauterberg-Ruland, A. Rupp, D. Sontheimer, and O. Linderkamp, Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low-risk children born preterm. *Early Hum Dev*, 2004. 79(2): p. 131-43.
49. Mikkola, K., N. Ritari, V. Tommiska, T. Salokorpi, L. Lehtonen, O. Tammela, L. Paakkonen, P. Olsen, M. Korkman, and V. Fellman, Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*, 2005. 116(6): p. 1391-400.
50. Aylward, G.P., Cognitive function in preterm infants: no simple answers. *JAMA*, 2003. 289(6): p. 752-3.
51. Sommer, C., B. Urlesberger, U. Maurer-Fellbaum, J. Kutschera, and W. Muller, Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants. *Klin Padiatr*, 2007. 219(1): p. 23-9.
52. Reijneveld, S.A., M.J. de Kleine, A.L. van Baar, L.A. Kollee, C.M. Verhaak, F.C. Verhulst, and S.P. Verloove-Vanhorick, Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006. 91(6): p. F423-8.
53. Hack, M., H.G. Taylor, D. Drotar, M. Schluchter, L. Cartar, D. Wilson-Costello, N. Klein, H. Friedman, N. Mercuri-Minich, and M. Morrow, Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics*, 2005. 116(2): p. 333-41.
54. Woodward, L.J., S. Moor, K.M. Hood, P.R. Champion, S. Foster-Cohen, T.E. Inder, and N.C. Austin, Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009. 94(5): p. F339-44.
55. Marlow, N., D. Wolke, M.A. Bracewell, M. Samara, and E.P.S. Group, Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 2005. 352(1): p. 9-19.

56. Aarnoudse-Moens, C.S., N. Weisglas-Kuperus, J.B. van Goudoever, and J. Oosterlaan, Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 2009. 124(2): p. 717-28.
57. Neubauer, A.P., W. Voss, and E. Kattner, Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr*, 2008. 167(1): p. 87-95.
58. Hintz, S.R., D.E. Kendrick, B.J. Stoll, B.R. Vohr, A.A. Fanaroff, E.F. Donovan, W.K. Poole, M.L. Blakely, L. Wright, and R. Higgins, Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 2005. 115(3): p. 696-703.
59. Hintz, S.R., D.E. Kendrick, B.R. Vohr, W. Kenneth Poole, R.D. Higgins, and N. Nichd Neonatal Research, Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr*, 2006. 95(10): p. 1239-48.
60. Ross, G.S., L.M. Foran, B. Barbot, K.M. Sossin, and J.M. Perlman, Using cluster analysis to provide new insights into development of very low birthweight (VLBW) premature infants. *Early Hum Dev*, 2016. 92: p. 45-9.
61. Munck, P., P. Niemi, H. Lapinleimu, L. Lehtonen, L. Haataja, and P.S. Group, Stability of cognitive outcome from 2 to 5 years of age in very low birth weight children. *Pediatrics*, 2012. 129(3): p. 503-8.
62. Ancel, P.Y., F. Goffinet, E.-W. Group, P. Kuhn, B. Langer, J. Matis, X. Hernandorena, P. Chabanier, L. Joly-Pedespan, B. Lecomte, F. Vendittelli, M. Dreyfus, B. Guillois, A. Burguet, P. Sagot, J. Sizun, A. Beuchee, F. Rouget, A. Favreau, E. Saliba, N. Bednarek, P. Morville, G. Thiriez, L. Marpeau, S. Marret, G. Kayem, X. Durrmeyer, M. Granier, O. Baud, P.H. Jarreau, D. Mitanchez, P. Boileau, P. Boulot, G. Cambonie, H. Daude, A. Bedu, F. Mons, J. Fresson, R. Vieux, C. Alberge, C. Arnaud, C. Vayssiere, P. Truffert, V. Pierrat, D. Subtil, C. D'Ercole, C. Gire, U. Simeoni, A. Bongain, L. Sentilhes, J.C. Roze, J. Gondry, A. Leke, M. Deiber, O. Claris, J.C. Picaud, A. Ego, T. Debillon, A. Poulichet, E. Coline, A. Favre, O. Flechelles, S. Samperiz, D. Ramful, B. Branger, V.



- Benhammou, L. Foix-L'Hélias, L. Marchand-Martin, and M. Kaminski, Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*, 2015. 169(3): p. 230-8.
63. Stephens, B.E. and B.R. Vohr, Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am*, 2009. 56(3): p. 631-46, Table of Contents.
  64. Improved outcome into the 1990s for infants weighing 500-999 g at birth. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997. 77(2): p. F91-4.
  65. Vohr, B.R., L.L. Wright, W.K. Poole, and S.A. McDonald, Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*, 2005. 116(3): p. 635-43.
  66. Ruegger, C., M. Hegglin, M. Adams, H.U. Bucher, and N. Swiss Neonatal, Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr*, 2012. 12: p. 17.
  67. Pasma, J.W., J.J. Rotteveel, and B. Maassen, Neurodevelopmental profile in low-risk preterm infants at 5 years of age. *Eur J Paediatr Neurol*, 1998. 2(1): p. 7-17.
  68. Boo, N.Y., L.C. Ong, M.S. Lye, V. Chandran, S.L. Teoh, S. Zamratol, M.K. Nyein, and L. Allison, Comparison of morbidities in very low birthweight and normal birthweight infants during the first year of life in a developing country. *J Paediatr Child Health*, 1996. 32(5): p. 439-44.
  69. Tommiska, V., K. Heinonen, P. Kero, M.L. Pokela, O. Tammela, A.L. Jarvenpaa, T. Salokorpi, M. Virtanen, and V. Fellman, A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. 88(1): p. F29-35.
  70. Hack, M., D. Wilson-Costello, H. Friedman, G.H. Taylor, M. Schluchter, and A.A. Fanaroff, Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth

- weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000. 154(7): p. 725-31.
71. Munck, P., L. Haataja, J. Maunu, R. Parkkola, H. Rikalainen, H. Lapinleimu, L. Lehtonen, and P.S. Group, Cognitive outcome at 2 years of age in Finnish infants with very low birth weight born between 2001 and 2006. *Acta Paediatr*, 2010. 99(3): p. 359-66.
  72. Serenius, F., K. Kallen, M. Blennow, U. Ewald, V. Fellman, G. Holmstrom, E. Lindberg, P. Lundqvist, K. Marsal, M. Norman, E. Olhager, L. Stigson, K. Stjernqvist, B. Vollmer, B. Stromberg, and E. Group, Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*, 2013. 309(17): p. 1810-20.
  73. Struck, A., M. Almaazmi, H. Bode, S. Sander, B. Hay, M. Schmid, and H. Hummler, [Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants born at the Perinatal Centre in Ulm, Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2013. 217(2): p. 65-71.
  74. Wilson-Costello, D., H. Friedman, N. Minich, A.A. Fanaroff, and M. Hack, Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*, 2005. 115(4): p. 997-1003.
  75. Escobar, G.J., B. Littenberg, and D.B. Petitti, Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child*, 1991. 66(2): p. 204-11.
  76. Wood, N.S., N. Marlow, K. Costeloe, A.T. Gibson, and A.R. Wilkinson, Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(6): p. 378-84.
  77. Vohr, B.R., B.E. Stephens, R.D. Higgins, C.M. Bann, S.R. Hintz, A. Das, J.E. Newman, M. Peralta-Carcelen, K. Yolton, A.M. Dusick, P.W. Evans, R.F. Goldstein, R.A. Ehrenkranz, A. Pappas, I. Adams-Chapman, D.E. Wilson-Costello, C.R. Bauer, A. Bodnar, R.J. Heyne, Y.E. Vaucher, R.G. Dillard, M.J. Acarregui, E.C. McGowan, G.J. Myers, J. Fuller, H. Eunice Kennedy Shriver

- National Institute of Child, and N. Human Development Neonatal Research, Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr*, 2012. 161(2): p. 222-8 e3.
78. Wilson-Costello, D., H. Friedman, N. Minich, B. Siner, G. Taylor, M. Schluchter, and M. Hack, Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics*, 2007. 119(1): p. 37-45.
79. Trahan, L.H., K.K. Stuebing, J.M. Fletcher, and M. Hiscock, The Flynn effect: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 2014. 140(5): p. 1332-60.
80. Harris, S.R., A.M. Megens, C.L. Backman, and V.E. Hayes, Stability of the Bayley II Scales of Infant Development in a sample of low-risk and high-risk infants. *Dev Med Child Neurol*, 2005. 47(12): p. 820-3.
81. Peralta-Carcelen, M., M. Moses, I. Adams-Chapman, M. Gantz, B.R. Vohr, N.N.R. Network, and H. National Institutes of, Stability of neuromotor outcomes at 18 and 30 months of age after extremely low birth weight status. *Pediatrics*, 2009. 123(5): p. e887-95.
82. Roberts, G., P.J. Anderson, L.W. Doyle, and G. Victorian Infant Collaborative Study, The stability of the diagnosis of developmental disability between ages 2 and 8 in a geographic cohort of very preterm children born in 1997. *Arch Dis Child*, 2010. 95(10): p. 786-90.
83. Luttikhuisen dos Santos, E.S., J.F. de Kieviet, M. Konigs, R.M. van Elburg, and J. Oosterlaan, Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Hum Dev*, 2013. 89(7): p. 487-96.
84. Doyle, L.W., P.G. Davis, B. Schmidt, and P.J. Anderson, Cognitive outcome at 24 months is more predictive than at 18 months for IQ at 8-9 years in extremely low birth weight children. *Early Hum Dev*, 2012. 88(2): p. 95-8.
85. Wong, H.S., S. Santhakumaran, F.M. Cowan, N. Modi, and G. Medicines for Neonates Investigator, Developmental Assessments in Preterm Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2016. 138(2).

86. Moore, T., S. Johnson, S. Haider, E. Hennessy, and N. Marlow, Relationship between test scores using the second and third editions of the Bayley Scales in extremely preterm children. *J Pediatr*, 2012. 160(4): p. 553-8.
87. Lowe, J.R., S.J. Erickson, R. Schrader, and A.F. Duncan, Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr*, 2012. 101(2): p. e55-8.
88. Wang, L.W., S.T. Wang, and C.C. Huang, Preterm infants of educated mothers have better outcome. *Acta Paediatr*, 2008. 97(5): p. 568-73.
89. Ko, G., P. Shah, S.K. Lee, and E. Asztalos, Impact of maternal education on cognitive and language scores at 18 to 24 months among extremely preterm neonates. *Am J Perinatol*, 2013. 30(9): p. 723-30.
90. Patra, K., M.M. Greene, A.L. Patel, and P. Meier, Maternal Education Level Predicts Cognitive, Language, and Motor Outcome in Preterm Infants in the Second Year of Life. *Am J Perinatol*, 2016. 33(8): p. 738-44.
91. Anderson, P.J., C.R. De Luca, E. Hutchinson, G. Roberts, L.W. Doyle, and G. Victorian Infant Collaborative, Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010. 164(4): p. 352-6.
92. Linsell, L., R. Malouf, J. Morris, J.J. Kurinczuk, and N. Marlow, Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*, 2015. 169(12): p. 1162-72.
93. Rodrigues, M.C., R.R. Mello, K.S. Silva, and M.L. Carvalho, Risk factors for cognitive impairment in school-age children born preterm: application of a hierarchical model. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012. 70(8): p. 583-9.
94. Shah, P.S., X.Y. Ye, A. Synnes, N. Rouvinez-Bouali, W. Yee, S.K. Lee, and N. Canadian Neonatal, Prediction of survival without morbidity for infants born at under 33 weeks gestational age: a user-friendly graphical tool. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. 97(2): p. F110-5.

95. Peacock, J.L., L. Marston, N. Marlow, S.A. Calvert, and A. Greenough, Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res*, 2012. 71(3): p. 305-10.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Alice Catherin Lejeune, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: sMentale Entwicklung von Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht ohne neonatale Komplikationen im Alter von 39 Monaten: Abschätzung durch erhobene standardisierte Testergebnisse der ersten beiden Lebensjahre%selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe sUniform Requirements for Manuscripts (URM)%des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.%

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen:

Alice Catherin Lejeune hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Chaudhary T, Walch E, Herold B, Metze B, Lejeune A, Burkhardt F, Bühler C.; Predictive and concurrent validity of standardized neurodevelopmental examinations by the Griffiths Skales and Bayley Skales of infant development II.; Klin Padiatr.; 2013

Beitrag im Einzelnen: Durchführung eines Großteils der Verhaltenstestungen mit 22 Monaten (ca. 70 Testungen), Durchführung der Testungen mit 39 Monaten (ca.110 Testungen)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



