
Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

Abt. Pädiatrische Psychosomatik und Psychotherapie

Leiter: Priv. Doz. Dr. Karl Heinz Brisch

**Risikofaktoren aus der neonatalen Behandlungszeit und die neurologische und
kognitive Entwicklung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen mit 6 Jahren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Julia Borns

aus
Hamburg

Jahr
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Karl Heinz Brisch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Marcel Romanos
Prof. Dr. Manfred Fichter
Prof. Dr. Brigitta Bondy

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2012

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 4 |
| 1.1 | Frühgeburt | 4 |
| 1.1.1 | Definition und Einteilung | 4 |
| 1.1.2 | Häufigkeit | 5 |
| 1.1.3 | Ursachen und Risikofaktoren | 5 |
| 1.1.4 | Mortalität | 5 |
| 1.1.5 | Perinatale Komplikationen | 6 |
| 1.2 | Literaturüberblick | 10 |
| 1.2.1 | Kognitive Entwicklung | 10 |
| 1.2.2 | Neurologische Entwicklung | 12 |
| 1.2.3 | Verhaltensauffälligkeiten im Schulalter | 14 |
| 1.2.4 | Behinderung insgesamt bei ehemaligen Frühgeborenen | 14 |
| 1.2.5 | Schulische Entwicklung | 15 |
| 1.3 | Klinische Scores für die Einschätzung des Risikos von Neugeborenen | 15 |
| 1.4 | Strukturanomalien im MRT | 16 |
| 1.5 | Aktuelle Diskussion über Perinatalzentren | 17 |
| 2 | Methodik und Patienten | 19 |
| 2.1 | Studiendesign | 19 |
| 2.2 | Erfassung perinataler Komplikationen | 20 |
| 2.3 | Sozioökonomische Parameter und Fragebögen zur Entwicklung | 23 |
| 2.3.1 | Fragebogen zur Lebens- und Familiensituation | 23 |
| 2.3.2 | Elternfragebogen zur Entwicklung des Kindes | 24 |
| 2.4 | Entwicklungsneurologische Testverfahren | 24 |
| 2.4.1 | KAUFMAN-Assessment Battery for Children (K-ABC) | 24 |
| 2.4.2 | Neurologische Untersuchung | 26 |
| 2.5 | Statistik | 26 |
| 2.5.1 | Deskriptive Statistik | 26 |
| 2.5.2 | Korrelations- und Regressionsanalysen | 27 |
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | Deskriptive Statistik | 30 |
| 3.1.1 | Patientenkollektiv | 30 |
| 3.1.2 | Perinatale Komplikationen | 31 |
| 3.1.3 | Kognitive Entwicklung mit 6 Jahren | 32 |
| 3.1.4 | Neurologische Entwicklung mit 6 Jahren | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 Korrelative Statistik | 34 |
| 3.2.1 perinatale Risikofaktoren und kognitive Entwicklung | 34 |
| 3.2.2 perinatale Risikofaktoren und neurologische Entwicklung | 39 |
| 3.2.3 Kognitive und neurologische Entwicklung..... | 41 |
| 4 Diskussion | 42 |
| 4.1 Kognitive Entwicklung | 42 |
| 4.2 Einflussfaktoren auf die Kognitive Entwicklung | 43 |
| 4.3 Neurologische Entwicklung | 45 |
| 4.4 Einflussfaktoren auf die Neurologische Entwicklung | 46 |
| 4.5 Neurologische und kognitive Entwicklung | 48 |
| 4.6 Einschränkungen und Methodenkritik | 49 |
| 4.6.1 Unterschiede zwischen drop-out und follow-up Kindern | 49 |
| 4.6.2 Methodenkritik..... | 49 |
| 5 Zusammenfassung | 51 |
| 6 Literaturnachweis | 53 |
| Anhang | 57 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| Abb. | = Abbildung |
| ELBW | = Extremely Low Birth Weight (Geburtsgewicht < 1000 g) |
| FG | = Frühgeborene |
| IVB | = Intraventrikuläre Blutung |
| max | = höchster Wert |
| min | = niedrigster Wert |
| n.s. | = nicht signifikant |
| p | = Signifikanz |
| PVL | = Periventrikuläre Leukomalazie |
| r | = Pearson-Korrelationskoeffizient |
| r_s | = Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient |
| SD | = Standardabweichung |
| SGA | = Small for Gestational Age |
| SSW | = Schwangerschaftswoche |
| Tab. | = Tabelle |
| t | = t-Test |
| VLBW | = Very Low Birth Weight (Geburtsgewicht < 1500 g) |
| χ^2 | = Chi-Quadrat-Test |

1 Einleitung

Mit der kontinuierlichen Verbesserung der neonatalen Versorgungsqualität, der dadurch sinkenden Mortalität sehr kleiner Frühgeborener und dem Überleben immer kleinerer Frühgeborener, stellt sich die Frage, ob diese Entwicklung nicht einen Anstieg der Morbidität und eine Verschlechterung der späteren Lebensqualität der ehemaligen Frühgeborenen zur Folge haben muss. Aus diesem Grund wurden in der NEO-Studie ehemalige sehr kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g im Grundschulalter in ihrer kognitiven und neurologischen Entwicklung evaluiert. Ziel war es, festzustellen, ob ehemalige Frühgeborene tatsächlich mehr Entwicklungsauffälligkeiten im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen, und die perinatalen Risikofaktoren und Komplikationen zu identifizieren, die einen Einfluss auf die neurologische und kognitive Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen im Grundschulalter haben.

1.1 Frühgeburt

1.1.1 Definition und Einteilung

Frühgeborene sind laut WHO (World Health Organization) Kinder, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren werden. Da das Gestationsalter nicht immer genau zu bestimmen ist, wird Frühgeburtslichkeit auch häufig als ein Geburtsgewicht von unter 2500 g definiert, was eigentlich als niedriges Geburtsgewicht (LBW = Low Birth Weight) beschrieben wird und nichts über das eigentliche Gestationsalter aussagt (Behrman and Stith Butler 2007). Da beide Definitionen eine sehr heterogene Gruppe von Neugeborenen umfassen, von sehr unreifen Frühgeborenen, geboren in der 23. und 24. Schwangerschaftswoche, bis hin zu fast reifen Neugeborenen mit Gestationsalter von 35 und 36 Schwangerschaftswochen, erfolgt eine weitere Einteilung abhängig vom Geburtsgewicht in:

Sehr kleine Frühgeborene (VLBW = Very Low Birth Weight) mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g und extrem kleine Frühgeborene (ELBW = Extremely Low Birth Weight) mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g.

1.1.2 Häufigkeit

In Deutschland gibt es pro Jahr etwa 700.000 Lebendgeburten. Davon waren im Jahr 2008 6,8 Prozent Frühgeburten. Der Anteil der sehr kleinen Frühgeburten (VLBW) an allen Geburten lag 2008 bei 1,2 Prozent (8.242 Fälle), somit haben 17,8 Prozent aller Frühgeburten ein Geburtsgewicht von unter 1500 g. Bei der stetig abfallenden Gesamtzahl der Geburten in den letzten Jahren ist der Anteil der Frühgeburten gestiegen – 1991 waren es nur 5,8 Prozent. (Statistisches Bundesamt 2009)

1.1.3 Ursachen und Risikofaktoren

Eine Frühgeburt ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem viele internale und externale Faktoren eine pathophysiologische Kaskade auslösen, die letztlich zu einer Geburt vor der vollendeten 37. SSW führt (Behrman and Stith Butler 2007). Häufige Ursachen sind vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Infektionen (Amnioninfektionssyndrom), Mehrlingsschwangerschaften, mütterliche Erkrankungen wie Schwangerschaftsgestosen, akute Plazentaablösung und Cervixinsuffizienz (Speer and Gahr 2009), aber auch Umwelteinflüsse und assistierte Reproduktion. Einer der größten Risikofaktoren ist eine Frühgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft. Es wurden auch familiäre Häufungen beschrieben, was für eine noch wenig erforschte genetische Komponente spricht (Behrman and Stith Butler 2007). Ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt besteht auch bei einem Anstieg der mütterlichen Angst im Verlauf der Schwangerschaft (Glynn, Schetter et al. 2008). Die Rasse hat einen erheblichen Einfluss auf die Häufigkeit der Frühgeburt: Frauen afrikanischer Herkunft in den USA haben ein erheblich höheres Risiko für eine Frühgeburt (über 18 %) als weiße Amerikanerinnen (11,6 % 2006). Asiatinnen in den USA haben ein noch niedrigeres Risiko (Martin 2009). Häufig lässt sich jedoch keine direkte Ursache für die Frühgeburt finden.

1.1.4 Mortalität

Die Überlebenschancen von Frühgeborenen sind in den letzten Jahrzehnten drastisch gestiegen. Während in den 1980ern nur 49 % der extrem kleinen Frühgeborenen die Neonatalperiode überlebten, waren es in den 1990ern schon knapp 70 % der extrem kleinen und zwischen 70 und 80% der sehr kleinen Frühgeborenen. Heutzutage überleben mehr als 75 % der extrem kleinen Frühgeborenen und mehr als 90% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g. Auch wenn die Daten signifikant zwischen den verschiedenen

Perinatalzentren variieren, wird deutlich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit proportional mit steigendem Gestationsalter zunimmt. (Lemons, Bauer et al. 2001; Genzel-Boroviczeny, MacWilliams et al. 2006; Koletzko 2007; Wilson-Costello, Friedman et al. 2007)

Gründe für diese sinkende Mortalität bei Frühgeborenen sind auf der einen Seite die Verbesserungen in der neonatalen Intensivmedizin, wie die Einführung der flächendeckenden Gabe von Surfactant, Verbesserung der Beatmungsmodalitäten (High Frequency Ventilation und CPAP) und der individuellen Ernährungsmöglichkeiten (Formula Nahrung, Supplemente, parenterale Ernährung), die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter und die verbesserten Möglichkeiten der Regulation der Vitalparameter. Andererseits haben auch das verbesserte perinatale Management von Risikoschwangeren durch die Behandlung in gut ausgestatteten Perinatalzentren, die pränatale Steroidgabe (Lungenreifungsbehandlung) und Verzögerung der Geburt durch Tokolyse um die in diesem Alter sehr bedeutenden Tage zu diesem Erfolg geführt. (Richardson, Gray et al. 1998; Wilson-Costello, Friedman et al. 2007; Bode, D'Eugenio et al. 2009)

1.1.5 Perinatale Komplikationen

Das Risiko für Geburtskomplikation und akute neonatale Erkrankungen steigt mit abnehmenden Gestationsalter an, was ein Zeichen für die Unreife von Organsystemen und -funktionen ist. Hierbei sind besonders Gehirn, Lunge und Darm betroffen. Häufige Komplikationen in der Neonatalperiode sind

- das Atemnotssyndrom: dieses entsteht aufgrund von Surfactantmangel und war früher die häufigste Todesursache in der Neonatalzeit. Das Vorkommen konnte aber durch die pränatale Steroidgabe (Lungenreifebehandlung) und insbesondere durch die Sufactantsubstitution nach Geburt um 2/3 reduziert werden.
- die bronchopulmonale Dysplasie: dies ist eine chronische Lungenerkrankung, die Folge von Lungenunreife, Langzeitbeatmung und Sauerstofftoxizität ist. Die betroffenen Frühgeborenen sind schwer zu Extubieren und leiden danach unter Atemnot und haben einen anhaltenden Sauerstoffbedarf. Später sind sie besonders anfällig für RSV-Bronchiolitiden, die bei diesen Kindern besonders schwer verlaufen können.

- die Frühgeborenenretinopathie: Ursache der Retinopathie ist die Toxizität von Sauerstoff auf die retinalen Blutgefäße und so ist sie auch eine Folge maschineller Beatmung. Sie tritt bei fast 50 % der extrem kleinen Frühgeborenen auf und kann im fortgeschrittenen Stadium zur Erblindung führen, weswegen regelmäßige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen notwendig sind.
- Zusammengefasst, sind die Folgen der längeren maschinellen Beatmung bronchoalveoläre Schäden (Volu- und Barotrauma) und Komplikationen der Sauerstofftoxizität, die die sich entwickelnden retinalen Gefäße angreift (Frühgeborenenretinopathie) und zur Inflammation von Lungeninterstitium und terminaler Luftwege führt (Bronchopulmonale Dysplasie). Die beatmungsassoziierten Schäden konnten in den letzten Jahren durch verbesserte Beatmungstechniken (Begrenzung des maximalen Drucks und des Volumens, genaue Einstellung des Positiven Endexpiratorischen Drucks (PEEP) möglich) und feinere Regulierungsmöglichkeiten der Sauerstoffpartialdrücke und O₂-Sättigung der Neugeborenen verringert werden.
- Intrazerebrale Blutungen: Hirnblutungen bei Frühgeborenen entstehen meistens in der germinalen Matrix, einem unreifen vaskulären Netz, das sich bis zur 36. SSW zurückbildet. Ursachen der Matrixblutungen sind auf der einen Seite postnatale Faktoren, wie Blutdruckschwankungen, Ischämie, Hypoxie, maschinelle Beatmung und Azidose. Auf der anderen Seite spielt die extreme Unreife des Gefäßnetzes und die damit verbundene besondere Anfälligkeit der Gefäße für Noxen eine wichtige Rolle. Mit der Verbesserung der neonatalen Versorgungsqualität sank auch die Inzidenz von Hirnblutungen, da man die postnatalen Risikofaktoren minimieren konnte. Mit weiteren Verbesserungen der neonatalen Versorgung in den letzten Jahren konnte die Rate der Hirnblutungen bei den immer kleiner werdenden Frühgeborenen jedoch nicht weiter gesenkt werden. Anscheinend haben bei diesen kleinsten Frühgeborenen die pränatalen und unreifeassoziierten Faktoren einen größeren Einfluss, als die Steigerung der neonatalen Versorgungsqualität. Die Einteilung der germinalen Matrixblutungen erfolgt in

| | |
|--------|---------------------------|
| Grad 1 | subependymale Blutung |
| Grad 2 | intraventriculäre Blutung |

- Grad 3 intraventrikuläre Blutung mit Ventrikulomegalie
- Grad 4 intraparenchymatöse Blutung.

Während Blutungen ersten und zweiten Grades häufig asymptomatisch bleiben, kommt es bei schweren Blutungen fast immer zu Symptomen, wie Veränderung des Hautkolorits, Verschlechterung des respiratorischen Zustandes, Blutdruckinstabilität, Krampfanfällen oder muskulärer Hypotonie. Je nach Vorhandensein und Ausmaß der Parenchymläsion kommt es in der weiteren Entwicklung des Kindes zu neurologischen Schäden und mentaler Retardierung. Während bei erst- und zweitgradigen Läsionen die Wahrscheinlichkeit von späteren neurologischen Auffälligkeiten gering ist, nimmt sie bei drittgradigen Blutungen auf 35 % zu und beträgt bei Grad 4 Blutungen 90 %. Eine häufige Folge von Grad 4 Blutungen ist die spastische Hemiparese.

- die periventrikuläre Leukomalazie (PVL): die PVL beschreibt eine Nekrose der weißen Substanz lateral der Seitenventrikel, die sich innerhalb von Wochen zystisch umwandelt und als Folge der verminderten weißen Substanz in einer Dilatation der Seitenventrikel resultieren kann. Sie tritt bei etwa 6 % der sehr kleinen Frühgeborenen auf. Anfangs ist die PVL asymptomatisch, eine häufige Spätfolge ist die spastische Diplegie.
- die nekrotisierende Enterocolitis: dies ist eine Entzündung des Dün- und Dickdarms, die bevorzugt bei Frühgeborenen auftritt und im weiteren Verlauf zu einer Sepsis und Darmnekrosen führen kann.
- Infektionen: Um eine Abstossungsreaktion zwischen Mutter und Feten zu vermeiden, ist das fetale Immunsystem supprimiert und beginnt postnatal erst allmählich vollständig zu funktionieren. Daher sind Neugeborene und insbesondere Frühgeborene anfällig für Infektionen. Auch der sogenannte Nestschutz, also die Übertragung von IgG-Antikörpern der Mutter transplazentar auf den Feten, der die Neugeborenen vor verschiedenen Infektionen schützt, ist bei Frühgeborenen noch nicht vollständig ausgeprägt. Bei bis zu 25 % der Neugeborenen auf neonatologischen Intensivstationen kann eine Sepsis nachgewiesen werden. Man unterscheidet zwischen der Frühsepsis, die in den ersten Lebenstagen auftritt, typischerweise durch Streptococccen der Gruppe B verursacht wird und Kinder mit geburtshilflichen Risikofaktoren betrifft, und der Spätsepsis, die nach dem 5. Lebenstag auftritt,

durch Erreger aus dem postnatalen Umfeld, wie E. coli, Staph. Epidermidis oder Klebsiellen, verursacht wird und häufig eine Meningitis nach sich zieht. Die Klinik ist unspezifisch und variabel. Es kann zu Temperaturinstabilität, Atemstörungen, gastrointestinalen Symptomen, Veränderung des Hautkolorits, mit einem blass, grau-marmoriertem Aussehen, und Hyperexzitabilität bis hin zu Krampfanfällen kommen. Im weiteren Verlauf kann es zu Hypotension, vermehrter Blutungsneigung, septischem Schock und Multiorganversagen kommen. Ein septischer Schock wird definiert als schwere Sepsis (klinische Zeichen einer Infektion und Blutbildveränderungen) und Hypotonie, mit einem Blutdruck unter der 5. Perzentile, die nicht sofort durch Volumengabe reversibel ist. Eine schwere Komplikation ist die bakterielle Meningitis, die eine Letalität von 20 zu 50 % hat und häufig zu neurologischen Spätschäden führt.

- Apnoen und Bradykardien: Sie sind bei Frühgeborenen häufig durch die Unreife zentraler Steuerungsstrukturen, insbesondere des Atemzentrums, bedingt. Es muss aber immer eine andere verursachende Grunderkrankung ausgeschlossen werden. Apnoen sind behandlungsbedürftig, da es durch den Abfall der Herzfrequenz zu einer Minderperfusion des Gehirns kommt und das Risiko für Ischämien und eine Neugeborenenretinopathie steigt.
- Persistierender Ductus Arteriosus (PDA): Beim Frühgeborenen verschließt sich wegen Unreife der Muskulatur des Ductus und persistierender hoher Prostaglandinkonzentrationen, die einen vasodilatatorischen Effekt haben, der Ductus Arteriosus relativ häufig nicht.
- Frühgeborenenkrämpfe: Krampfanfälle bei Neugeborenen beruhen im Gegensatz zu den häufig idiopathischen Anfällen bei älteren Kindern auf Grunderkrankungen, wie metabolischen Störungen, Asphyxie, Infektionen des ZNS, Hirnblutungen oder angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Die Therapie und Prognose sind abhängig von der Grunderkrankung; sistieren die Krämpfe nicht nach einigen Minuten, werden Antikonvulsiva verabreicht.
- Hypothermie: Definiert ist die Hypothermie als eine Kerntemperatur von unter 36.0 °C. Besonders Frühgeborene sind betroffen, da sie eine verminderte subkutane Isolierschicht, weniger braunes Fettgewebe als reife Neugeborene und im Vergleich zur Körpermasse eine zu große Körperoberfläche haben.

Folgen sind eine metabolische Azidose, vermehrter Sauerstoffverbrauch und Apnoeanfälle.

- Die Hypoglykämie: Sie ist eine häufige Komplikation nach einer Frühgeburt. In den ersten 24 h nach Geburt ist sie definiert als ein Plasmaglukosespiegel von unter 35 mg/dl, danach als ein Plasamaglukosespiegel von unter 45 mg/dl. Die Neugeborenen sind oft asymptomatisch oder haben unspezifische Symptome wie Zitterigkeit, Apathie, Krampfanfälle, Apnoen, Trinkschwäche und muskuläre Hypotonie.
- Azidose: Eine Azidose besteht bei einem Nabelarterien-pH von unter 7,20. Ursachen sind unter anderem Hypoxie und Ischämie. (Genzel-Boroviczeny, MacWilliams et al. 2006; Behrman and Stith Butler 2007; Speer and Gahr 2009)

1.2 Literaturüberblick

Mit der Einführung von neonatalen Intensivstationen in den 60er Jahren, der stetigen Verbesserung neonataler Versorgung und somit steigenden Überlebenschancen immer kleiner werdender Frühgeborener in den letzten Jahrzehnten, ist das wissenschaftliche Interesse an dieser Gruppe von Neugeborenen stark gestiegen, nicht zuletzt auch wegen der volkswirtschaftlichen Folgen dieser Entwicklung. Die meisten Studien verfolgen die Entwicklung von sehr oder extrem kleinen Frühgeborenen bis ins Grundschulalter, es gibt aber mittlerweile auch einige Studien, die ehemalige Frühgeborene als Jugendliche oder junge Erwachsene nachuntersucht haben.

1.2.1 Kognitive Entwicklung

Im Großteil aller Studien, die sehr kleine Frühgeborene (VLBW) im Grundschulalter auf ihre kognitive Entwicklung untersuchten, zeigte sich, dass der durchschnittliche IQ der Kinder zwar im Normalbereich (± 1 Standardabweichung) lag, das Ergebnis aber signifikant unter dem der Kontrollen lag.

Eine große Metaanalyse von 2002, die 15 Studien und damit über 1500 Frühgeborene evaluierte, zeigte, dass Frühgeborene insgesamt ein erhöhtes Risiko für einen niedrigen IQ haben, durchschnittlich lag der IQ 10,2 Punkte unter den Ergebnissen der Kontrollen (Bhutta, Cleves et al. 2002). In einer französischen Studie, die die Entwicklung von über 1000 ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen

(Geburtsjahr 1997) bis ins Alter von 5 Jahren verfolgte, ergab sich ein durchschnittlicher IQ von 93,7, wobei 32 % einen IQ < 85 (1 SD) und 12 % einen IQ < 70 (2 SD) hatten und somit als mental behindert galten (Larroque, Ancel et al. 2008). Eine britische Studie, in der nur ehemalige sehr kleine Frühgeborene untersucht wurden, die eine reguläre Grundschule besuchten, zeigte sogar bei dieser Gruppe einen signifikant niedrigeren IQ (durchschnittlicher IQ 89,4) als bei den termingerecht geborenen Klassenkameraden dieser Kinder. Der durchschnittliche Handlungs-IQ war mit 87,9 noch einmal deutlich schlechter als der Verbal-IQ mit 92,9 (Foulder-Hughes and Cooke 2003). In der Bayrischen Longitudinal Studie wurden alle sehr kleinen Frühgeborenen, die zwischen Februar 1985 und März 1986 in einer definierten Region in Südbayern geboren wurden, mit 6 Jahren nachuntersucht. Im Kaufman-ABC schnitten diese Kinder signifikant schlechter als termingerecht geborene Kinder ab (etwa -1 SD) und hatten 10 bis 35 mal häufiger schwere kognitive Defizite (<-2 SD) (Wolke and Meyer 1999). In allen diesen Studien bestand eine Korrelation zwischen der Schwangerschaftswoche bzw. dem Geburtsgewicht und der kognitiven Entwicklung; je früher die Kinder geboren waren, desto schlechtere Ergebnisse erreichten sie in den Intelligenztests. In der oben schon erwähnten Studie aus England, die nur sehr kleine Frühgeborene evaluierte, die im Alter von 7 Jahren normale Schulen besuchten und keine schweren Behinderungen aufwiesen, wurde eine auch in anderen Studien beschriebene Korrelation des IQ mit dem Gestationsalter der Kinder gefunden, zusätzlich gab es auch signifikante Zusammenhänge zwischen Persistierenden Ductus Arteriosus nach der Geburt und Kopfumfang mit 7 Jahren und dem IQ (Cooke 2005).

Bei extrem kleinen Frühgeborenen zeigten Studien eine noch schwerere kognitive Beeinträchtigung, in der die mittlere kognitive Leistung des Studienkollektivs teilweise auch nicht mehr im Normalbereich lag. Eine Studie aus England beschrieb einen mittleren IQ von Frühgeborenen, geboren vor der 26 SSW., von 82,1, wobei die Jungen signifikant schlechter als die Mädchen abschnitten und sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen deutlich niedrigere Ergebnisse im Nonverbalen Teil des K-ABC erreicht wurden (Marlow, Wolke et al. 2005). Im Gegensatz dazu schnitten ehemalige ELBW Frühgeborene in einer finnischen Studie im Alter von 5 Jahren mit einem mittleren IQ von 96 vergleichsweise gut ab, dies kann aber auch durch das höhere durchschnittliche Geburtsalter dieser Kinder beeinflusst sein. In dieser Studie wurde der IQ beeinflusst von den sozioökonomischen Verhältnissen der Familie,

dem Geburtsgewicht und Intraventrikulären Blutungen perinatal; außerdem hatten männliche Frühgeborene und Kinder, die keine pränatalen Steroide erhalten hatten, niedrigere Ergebnisse (Mikkola, Ritari et al. 2005).

Im Gegensatz zu den Prädiktoren der kognitiven Entwicklung im Schulalter, welche besonders das Gestationsalter und den sozioökonomischen Status der Familie einbeziehen, sind die Risikofaktoren für eine schlechte kognitive Entwicklung im Kleinkindalter verschiedene perinatale Komplikationen. Besonderen Einfluss auf die Entwicklung haben Bronchopulmonale Dysplasie, Gehirnschädigung und schwere Frühgeborenenretinopathie (Schmidt, Asztalos et al. 2003; Bassler, Stoll et al. 2009). Weitere Faktoren sind Sepsis, männliches Geschlecht und auch hier spielt der soziale Status eine Rolle (Hack, Wilson-Costello et al. 2000; Kiechl-Kohlendorfer, Ralser et al. 2009).

Es gibt wenige Studien, die die Entwicklung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen als Jugendliche und junge Erwachsene untersucht haben. Im Alter von 19 Jahren untersuchte ehemalige Frühgeborene aus einer niederländischen Studie, die in den 80er Jahren geboren wurden, zeigten mit einem mittleren IQ von 97,8 eine sehr gute kognitive Entwicklung. Auch wenn Gestationsalter, Geburtsgewicht und Zeitpunkt der intrauterinen Wachstumsretardierung Einfluss auf den IQ mit 19 Jahren hatten, war der wichtigste Prognosefaktor für die spätere Entwicklung die Schulbildung der Eltern (Weisglas-Kuperus, Hille et al. 2009). Auch eine Studie, in der zwischen 1977 und 1982 geborene ehemals extrem kleine Frühgeborene im Alter von 22-25 untersucht wurden, zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Entwicklung dieser Risikokinder und termingeborener Kontrollen als junge Erwachsene gab (Saigal, Stoskopf et al. 2006).

1.2.2 Neurologische Entwicklung

Neben der immer noch relativ hohen Rate von schweren neurologischen Defiziten wie der Cerebralparese bei extrem und sehr kleinen Frühgeborenen ist es wichtig, auch die leichten neuromotorischen Beeinträchtigungen in dieser Gruppe von Kindern zu erkennen, da diese - teils sehr subtilen - Defizite das tägliche Leben der ehemaligen Frühgeborenen stark beeinträchtigen können (Mikkola, Ritari et al. 2005; Arnaud, Daubisse-Marliac et al. 2007). Im Alter von 5 Jahren hatten 41% der sehr kleinen Frühgeborenen in einer Studie aus Frankreich leichte neuromotorische Defizite, d.h. es bestanden neurologische Auffälligkeiten in zwei der vier Kategorien

Haltung/Muskeltonus, Reflexe, Koordination/Balance und Gesichts-/Augenmotorik. Die neuromotorischen Defizite waren assoziiert mit kognitiver Entwicklungsverzögerung, Lernschwierigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten. Risikofaktor für leichte sowie mittelschwere Defizite war die postnatale Steroidgabe, zusätzlich waren intraventrikuläre und parenchymale Blutungen des Gehirns, männliches Geschlecht und fetaler Distress unabhängige Risikofaktoren für mittelschwere neuromotorische Defizite (Arnaud, Daubisse-Marliac et al. 2007). Auch unter den ehemals sehr kleinen Frühgeborenen, die normale Schulen besuchten, zeigten abhängig vom benutzten Test 24-43 % der Kinder eine motorische Beeinträchtigung, wobei eine Assoziation mit niedrigem Gestationsalter bestand (Foulder-Hughes and Cooke 2003; Cooke 2005).

Die häufigsten Formen der Cerebralparese (CP) bei Frühgeborenen sind die spastische Hemiplegie, bei der unilateral obere und untere Extremität betroffen sind, und die spastische Tetraplegie, bei der alle vier Extremitäten betroffen sind (Colvin, McGuire et al. 2004). Bei sehr kleinen Frühgeborenen, geboren in den 90er Jahren, lag die Prävalenz der CP im Grundschulalter bei 9 bis 11 % (de Kleine, den Ouden et al. 2007; Larroque, Ancel et al. 2008), bei extrem kleinen Frühgeborenen, geboren im gleichen Zeitraum, lag die Prävalenz sogar bei 14 bis 20 % (Marlow, Wolke et al. 2005; Mikkola, Ritari et al. 2005; Johnson, Fawke et al. 2009). Risikofaktoren für die Entwicklung einer CP waren niedriges Gestationsalter, niedrige APGAR-Werte, intraventrikuläre Blutungen, persistierender Ductus arteriosus, postnatale Steroidgabe und Krampfanfälle perinatal, wobei pränatale Steroidgabe mit niedrigen CP Raten assoziiert waren (Vincer, Allen et al. 2006; de Kleine, den Ouden et al. 2007; Larroque, Ancel et al. 2008).

Wichtigste Prädiktoren der neurologischen Entwicklung von ehemaligen Frühgeborenen im Kleinkindalter sind – wie auch für die kognitive Entwicklung – die Bronchopulmonale Dysplasie, Gehirnschädigung und Frühgeborenenretionopathie (Schmidt, Asztalos et al. 2003).

Aufgrund der Verbesserung der neonatalen Intensivmedizin überleben seit den 1990ern immer kleinere Frühgeborene. Gleichzeitig kam es aber im Vergleich zu den 70er und 80er Jahren zu einer Zunahme neurologischer Defizite, insbesondere der Cerebralparese, bei diesen Kindern. Neueste Untersuchungen von Frühgeborenen, die seit 2000 geboren wurden, zeigen einen Rückgang der Prävalenz von CP und

anderen neurologischen Beeinträchtigungen, so dass immer mehr extrem und sehr kleine Frühgeborene ohne Entwicklungsverzögerung überleben (Robertson, Watt et al. 2007; Wilson-Costello, Friedman et al. 2007).

1.2.3 Verhaltensauffälligkeiten im Schulalter

Im Grundschulalter haben sehr kleine Frühgeborene signifikant mehr Verhaltensprobleme als termingerecht geborene Gleichaltrige. Dazu gehören ADHD, Unaufmerksamkeit, Impulsivität, emotionale Probleme und Probleme mit Gleichaltrigen (Foulder-Hughes and Cooke 2003; Delobel-Ayoub, Arnaud et al. 2009). Eine französische Studie fand eine Assoziation zwischen Verhaltensproblemen und niedrigem IQ, Entwicklungsverzögerung, Hospitalisation des Kindes, jungem Alter der Mutter und mentaler Probleme der Mutter (Delobel-Ayoub, Arnaud et al. 2009). Auch bei ehemaligen Frühgeborenen im Kleinkindalter gibt es Daten, die belegen, dass diese Kinder vermehrt Verhaltensprobleme wie internalisierendes Verhalten und Depression zeigen. Hier besteht ebenfalls eine Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten und dem sozioökonomischen Status (Weisglas-Kuperus, Koot et al. 1993). Eine große Metaanalyse beschreibt, dass Frühgeborene insgesamt vermehrt internalisierendes und externalisierendes Verhalten zeigen und ein mehr als doppeltes Risiko für ADHD haben (Bhutta, Cleves et al. 2002). Bei extrem kleinen Frühgeborenen gibt es Studien, die eine ADHD Prävalenz in dieser Risikogruppe von 17-20 % angeben (Stjernqvist and Svenningsen 1999; Taylor, Klein et al. 2000).

1.2.4 Behinderung insgesamt bei ehemaligen Frühgeborenen

Nur etwa 60 % der ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen haben im Alter von 5 Jahren keine Behinderung. In einer französischen Studie hatten 25 % der Kinder, geboren in den 90ern, eine leichte Behinderung, 9 % eine moderate und 5 % eine schwere Behinderung, definiert als schwere CP, IQ unter 55 oder schwere Einschränkung des Sehens oder Hörens (Larroque, Ancel et al. 2008). Im Vergleich zu sehr kleinen Frühgeborenen, die in den 80er Jahren geboren wurden, gab es in den 90er Jahren aber einen Anstieg der Kinder, die in jedem Entwicklungsaspekt optimal abschnitten, von 29 % auf 43 % (de Kleine, den Ouden et al. 2007). Von den in den 90er Jahren geborenen extrem kleinen Frühgeborenen hatten im Grundschulalter nur 20 % bis 41 % keine nachweisbare Behinderung oder Beeinträchtigung ihres täglichen Lebens, 19 % bis 42 % hatten eine milde

Behinderung und in etwa 20 % hatten die Kinder eine schwere Behinderung (Marlow, Wolke et al. 2005; Mikkola, Ritari et al. 2005; Voss, Neubauer et al. 2007).

1.2.5 Schulische Entwicklung

Sehr kleine Frühgeborene haben in der Grundschule Probleme mit ihren termingeborenen Klassenkameraden mitzukommen, auch wenn sie keine schweren neurologischen Defizite aufweisen. Besonders auffällig sind die schulischen Probleme in Mathematik, wo 43 % der Frühgeborenen ohne schwere neurologische Auffälligkeiten Lernschwierigkeiten haben; aber auch beim Lesen, Schreiben, in der Rechtschreibung und im Sport zeigen diese Kinder eine verzögerte Entwicklung (Pritchard, Clark et al. 2009). In einer amerikanischen Studie, die Frühgeborene im Alter von 10 Jahren nachuntersuchte, besuchten nur 41 % eine altersentsprechende Klasse ohne spezielle Unterstützung, wobei familiäre Faktoren den größten Einfluss auf den schulischen Werdegang der Kinder hatten (Gross, Mettelman et al. 2001).

1.3 Klinische Scores für die Einschätzung des Risikos von Neugeborenen

Es gibt verschiedene klinische Scores, mit denen die Gesundheit von Neugeborenen beurteilt und das Risiko für die weitere Entwicklung eingeschätzt werden kann.

Im Nursery Neurobiologic Risk Score (NBRS) werden 7 Komplikationen der Neonatalperiode erfasst (Beatmung, pH, Krampfanfälle, Intraventrikuläre Blutung, Periventrikuläre Leukomalazie, Infektion und Hypoglycämie) und nach ihrem Schweregrad eingeteilt. Aus der errechneten Gesamtpunktzahl lässt sich das Risiko für eine auffällige kognitive, neurologische und psychomotorische Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen bis zum Alter von 24 Monaten abschätzen (Brazy, Goldstein et al. 1993). (Genauerer siehe Methodik)

Mit dem Perinatal Risk Inventory (PERI) ist es möglich, Neugeborene mit einem hohen Risiko für eine kognitive und neurologische Entwicklungsverzögerung im Kleinkindalter zu identifizieren. Der PERI setzt sich zusammen aus medizinischen Daten der neonatalen Behandlungszeit: APGAR-Wert, Gestationsalter, Sepsis/Meningitis, Krampfanfälle, Ergebnisse aus CCT, EEG und Sonographie des Gehirns, Schädelwachstum, Beatmungsdauer, auffälliges Blutbild (Scheiner and Sexton 1991). PERI und NBRS haben beide die gleiche hohe Sensitivität in der

Vorhersage von Entwicklungsverzögerungen mit 24 Monaten (Zaramella, Freato et al. 2008).

Der Clinical Risk Index for Babies (CRIB score) wird aus klinischen Daten der ersten 12 Lebensstunden sehr kleiner Frühgeborener berechnet. Er beinhaltet das Geburtsgewicht, Gestationsalter, Vorhandensein von kongenitalen Fehlbildungen und dem schlechtesten base excess, dem Minimum und Maximum der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft in den ersten 12 Stunden postnatal. Der CRIB Score kann eine gute Prognose zum Überleben der Frühgeborenen in der Neonatalperiode geben, die neurologische Entwicklung mit einem Jahr sagt er aber nicht präziser als das Gestationsalter alleine voraus (CRIB 1993; Buhrer, Grimmer et al. 2000).

Der Neonatal Medical Index (NMI) erlaubt eine Prognose der kognitiven und motorischen Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen bis zum Alter von 3 Jahren. Der NMI wird berechnet aus dem Geburtsgewicht, der neonatalen Beatmungssituation und perinatalen Komplikationen (Intraventrikuläre Blutung, Periventrikuläre Leukomalazie, Apnoe-Bradykardie Phasen, erhöhtes Bilirubin, Persistierender Ductus Arteriosus, Krampfanfälle, Meningitis) (Korner, Stevenson et al. 1993).

Alle vier Scores sind um 1990 entwickelt worden, als die Neonatologische Intensivmedizin noch nicht die heutigen Therapie- und Versorgungsmöglichkeiten hatte und somit sind sie nur begrenzt auf die heutige Situation übertragbar. Die Scores basieren alle auf dem gleichen Grundgedanken: neonatale Komplikationen resultieren letztlich in einer dauerhaften Verletzung der Gehirnsubstanz und beeinträchtigen damit die Entwicklung der Frühgeborenen langfristig (Brazy, Eckerman et al. 1991).

1.4 Strukturanomalien im MRT

Dank der immer besser werdenden Auflösung von Neuro-MRTs, die auch kleine Strukturanomalien des Gehirns erfassen, gibt es in den letzten Jahren viele Studien, die die Folgen der Frühgeburt auf die Struktur des Gehirns verdeutlichen. Eine Studie mit 8jährigen ehemaligen Frühgeborenen hat gezeigt, dass es eine Assoziation zwischen vermindertem Volumen des sensomotorischen und

midtemporalen Cortex und niedrigem IQ und höheren ADHD Raten gibt (Peterson, Vohr et al. 2000). Spezifische neurologische Entwicklungsbeeinträchtigungen bei Frühgeborenen können präzise Mikrostrukturanomalien in bestimmten Regionen der weißen Substanz zugeordnet werden (Counsell, Edwards et al. 2008). Insgesamt sind Schädigungen der weißen und im geringeren Ausmaß auch der grauen Substanz im MRT von Frühgeborenen am errechneten Geburtstermin assoziiert mit einer neurologisch bedingten Entwicklungsverzögerung im Alter von 2 Jahren (Woodward, Anderson et al. 2006). Über die Hälfte der 14- und 15-jährigen ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen zeigen im MRT Strukturanomalien des Gehirns, besonders der Ventrikel, des Corpus callosum und der weißen Substanz. Diese Jugendlichen haben signifikant mehr neurologische und schulische Probleme und zeigen mehr Verhaltensauffälligkeiten als Frühgeborene mit normalem MRT (Stewart, Rifkin et al. 1999).

1.5 Aktuelle Diskussion über Perinatalzentren

Seit einigen Jahren besteht in Deutschland die Diskussion über eine Einführung bzw. Erhöhung der Mindestfallzahl von Perinatalzentren. Während in vielen Ländern sehr und extrem kleine Frühgeborene bereits ausschließlich in Perinatalzentren behandelt werden, mit in Studien belegten positiven Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen, werden diese Risikogeburten in Deutschland auch in kleinen Krankenhäusern durchgeführt, die häufig nur ein einziges sehr kleines Frühgeborenes im Jahr betreuen.

Seit Ende 2008 besteht eine Richtlinie, die besagt, dass sehr kleine Frühgeborene nur in Zentren geboren werden sollen, in denen mindestens zwölf solcher Fälle behandelt werden; es bestand auch eine Forderung nach einer Erhöhung dieser Mindestfallzahl auf 50 Fälle im Jahr. Befürworter einer Erhöhung der Mindestfallzahl argumentieren, dass nur in großen Perinatalzentren die optimale Versorgung der sehr kleinen Frühgeborenen gewährleistet sei, da nur diese über pflegerisches und ärztliches Personal mit ausreichend Erfahrung verfügten und die räumlichen und personellen Gegebenheiten für eine kontinuierliche und schnell verfügbare Betreuung nur in einem großen Zentrum bereit ständen. Kritiker berufen sich auf Studien, die belegen, dass die Größe des Krankenhauses nicht die Qualität der Versorgung widerspiegelt. Außerdem argumentieren sie, dass Kliniken die immerhin

der alten Richtlinie entsprachen und mindestens 12 sehr kleine Frühgeborene im Jahr behandelten, bedingt durch die langen Klinikaufenthalte der Kinder, letztlich immer mindestens ein sehr kleines Frühgeborenes betreuen würden (Heinrich 2009).

Im August 2009 hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) darauf geeinigt, eine Mindestfallzahl von 14 Kindern pro Jahr einzuführen.

Ein Level 1 Perinatalzentrum ist für die Versorgung der Neugeborenen mit dem höchsten Risiko zuständig und behandelt extrem kleine Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1000 g und/oder < 29. Schwangerschaftswoche), höhergradige Mehrlinge und Neugeborene, bei denen pränatal eine Erkrankung festgestellt wurde, die eine perinatale Notfallversorgung notwendig machen könnte. Nach dem neuesten Beschluss des G-BA müssen Level 1 Perinatalzentren mindestens 14 dieser extrem kleinen Frühgeborenen im Jahr betreuen; zusätzlich müssen personelle (24 Stunden Präsenz eines Arztes, Leitung durch einen Neonatologen, qualifiziertes Pflegepersonal) und räumliche (mindestens 6 neonatale Intensivtherapieplätze, räumliche Nähe von Entbindungsbereich, OP und Intensivstation) Bedingungen erfüllt sein.

Level 2 Perinatalzentren sind für die möglichst flächendeckende intermediäre Versorgung von Patienten mit hohem Risiko und für die Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1250 g und 1499 g, Zwillingen und schweren schwangerschaftsassozierten Erkrankungen verantwortlich. Nach dem neuesten Beschluss müssen diese eine Mindestzahl von 14 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1259 g bis 1499 g im Jahr behandeln. Die anderen Bedingungen sind ähnlich wie die der Level 1 Zentren, nur dass die Anforderungen in jeder Kategorie niedriger sind.

2 Methodik und Patienten

2.1 Studiendesign

Die in dieser Doktorarbeit verwendeten Daten sind Teil der NEO-Studie, einer Längsschnittstudie, die sowohl die psychische, somatische und kognitive Entwicklung sehr kleiner Frühgeborener, als auch die psychische Reaktion der Eltern auf diese traumatische Situation untersuchte. Der Schwerpunkt lag auf der Erhebung der Bindungsqualität der Frühgeborenen.

Im Zeitraum zwischen Oktober 1994 und Juli 1998 wurden in der Uniklinik Ulm alle Eltern sehr kleiner Frühgeborener (Geburtsgewicht unter 1500g) in den ersten Tagen nach Geburt auf der neonatalen Intensivstation oder der Wochenbettstation kontaktiert und über die NEO-Studie informiert. Einschlusskriterien waren das Geburtsgewicht (<1500g) und die Zustimmung der Eltern, Ausschlusskriterien Sprachschwierigkeiten, psychiatrische Erkrankungen der Eltern aktuell oder in der Vergangenheit und Drogenabhängigkeit.

In der neonatalen Behandlungszeit wurde eine Vielzahl von Informationen über das aktuelle psychische Befinden der Eltern, deren Umgang mit dieser belastenden Situation und ihrer aktuellen Familien- und Lebenssituation erhoben. Zusätzlich wurde ein Adult Attachment Interview zur Bestimmung der Bindungsrepräsentation der Eltern durchgeführt. Alle wichtigen perinatalen und postnatalen Risikofaktoren der Kinder wurden festgehalten. Im Alter von 14 Monaten (korrigiert für die Frühgeburt) wurde mit einem Fremde-Situation-Test die Bindungsqualität der Kinder bestimmt (Brisch, Schmücker et al. 1999; Brisch, Bechinger et al. 2005).

Die Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen wurde im korrigierten Alter von durchschnittlich 6,8 Jahren erneut untersucht. Die Kinder wurden neurologisch untersucht, die kognitive und sprachliche Entwicklung wurde durch standardisierte Test erhoben; sowohl die Eltern als auch die Lehrer der Kinder füllten einen Fragebogen zum Verhalten der Kinder aus; die Eltern bewerteten ausserdem die allgemeine Entwicklung der Kinder, ihre Familien- und Lebenssituation und vervollständigten Fragebögen zu ihrem aktuellen psychischen Befinden und wie sie im Nachhinein die Frühgeburt ihres Kindes verarbeitet hatten.

In dieser Doktorarbeit wird nur über die Daten der Erstgeborenen berichtet (bei Zwillingen und Drillingen wird jeweils nur das erstgeborene Kind betrachtet).

Im folgenden Teil werden die für diese Dissertation relevanten Tests, Untersuchungen und Fragebögen näher beschrieben.

| | |
|---------------------------------|--|
| postnatal erhobene Daten | perinatale Komplikationen (NBRS): |
| Okt 94 - Juli 98 | Atmungsprobleme |
| N = 123 | Azidose |
| | Krampfanfälle |
| | Intraventrikuläre Blutungen |
| | Periventrikuläre Leukomalazie |
| | Infektionen |
| | Hypoglykämie |
| | Gestationsalter (SSW) |
| | Geburtsgewicht |
| | APGAR-Werte |
| | Länge des Klinikaufenthaltes |
| | Dauer der Intubationsbeatmung |
| | Geburtsmodus |
| | Small for Gestational Age (SGA) |
| Nachuntersuchung | K-ABC |
| Mittleres Alter 6,8 Jahre | Neurologische Untersuchung |
| N = 93 | Fragebogen zur Lebens- und Familiensituation |
| | Elternfragebogen zur Entwicklung des Kindes (Meilensteine) |

Tab. 2.1 Studiendesign

2.2 Erfassung perinataler Komplikationen

In der NEO-Studie wurden die perinatalen Komplikationen und somit das neurobiologische Risiko der Frühgeborenen mit dem Nursery Neurobiologic Risk

Score (NBRS) erfasst. Der NBRS beruht auf der Annahme, dass nur Komplikationen, die eine irreversible Schädigung des Gehirns verursachen, die Entwicklung der sehr kleinen Frühgeborenen permanent beeinflussen können. Solche Schädigungen werden verursacht durch Hypoxie, Ischämie, Mangel an Nährstoffen für den zellulären Metabolismus oder durch direkte Verletzung des Gehirngewebes; daneben ist auch die Dauer und der Schweregrad dieser Ereignisse entscheidend. Aus diesen Annahmen entstand der NBRS mit anfangs 13 Items, die alle einen schädlichen Einfluss auf die Gehirnzellen haben können, wobei auch der Schweregrad jedes Items beurteilt wurde. Durch eine Studie konnten 7 Items ausgewählt werden, die alle unabhängig voneinander einen Einfluss auf die kognitive, neurologische und psychomotorische Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen bis zum Alter von 24 Monaten hatten. Der Revidierte NBRS, der auch in der NEO-Studie benutzt wurde, beinhaltet 7 Items, die am Entlassungstermin erfasst werden:

- Dauer der Beatmung
- pH
- Krampfanfälle
- Intraventrikuläre Blutung
- Periventrikuläre Leukomalazie
- Infektion
- Hypoglycämie.

Jedes dieser Items bekommt je nach Schweregrad Punkte zugeteilt, 0 (= nicht Aufgetreten), 1, 2 oder 4 (= schwere Komplikation). Daraus lässt sich ein Gesamtscore errechnen. Aus diesem Gesamtscore (Minimum 0, Maximum 28) lässt sich das Risiko für eine spätere Behinderung abschätzen: 4 oder weniger Punkte = niedriges Risiko, 5-7 Punkte mittleres Risiko, 8 oder mehr Punkte hohes Risiko (Brazy, Goldstein et al. 1993).

| Points | 0 | 1 | 2 | 4 |
|-------------------------------------|---|---|---|--|
| Ventilation | No mechanical ventilation | ≤ 7 days | 8-28 days | > 28 days |
| pH | Never < 7.15 | < 7.15 for ≤1 hr (< 7.15 for 2x) or < 7.15 all respiratory, any duration | < 7.15 metabolic for > 1 hr (< 7.15 for 2x) or < 7.00 metabolic, any duration | Cardiopulmonary arrest |
| Seizures | None | Controlled on one drug and normal interictal EEG | Not controlled on one drug or abnormal interictal EEG | Status epilepticus ≥ 12 hr |
| Intraventricular hemorrhage | None | Germinal matrix only | Blood in one or both ventricles | Intraparenchymal blood or development of overt hydrocephalus |
| Periventricular leukomalacia | None | Questionable changes that resolve | Moderate or definite changes that resolve | Cyst formation or cerebral atrophy with large ventricles |
| Infection | None or antibiotics for possibility of infection with negative cultures | Highly suspicious or documented infection without changes in blood pressure | Septic shock (documented sepsis + hypotension) | Meningitis |
| Hypoglycemia | No glucose < 30 mg/dL | < 30 mg/dL asymptomatic and ≤ 6 hr duration | < 30 mg/dL asymptomatic and > 6 hr or symptomatic any duration | < 30 mg/dL ≥ 24 hr and symptomatic |

Abb. 2.1 Nursery Neurobiologic Risk Score, NBRS (Brazy, Goldstein et al. 1993)

Um die Einflussfaktoren der kognitiven und neurologischen Entwicklung der Frühgeborenen im Alter von 6 Jahren zu identifizieren, wurden im Rahmen der NEO-Studie die 7 Items des NBRS zusätzlich auch einzeln bewertet.

Ergänzend zu den Daten des NBRS wurden in der NEO-Studie noch andere perinatale Risikofaktoren erhoben:

- die Gesamtlänge des Klinikaufenthaltes
- die Anzahl der Intubationstage
- Geburt per Kaiserschnitt oder vaginale Entbindung
- Eutrophes Neugeborenes (Geburtsgewicht 10.-90. Perzentile) oder hypotrophes Neugeborenes (small for gestational age = SGA), d.h. ein Geburtsgewicht <10. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter

- die APGAR-Werte der Frühgeborenen mit 1, 5 und 10 Minuten. Dabei werden Hautfarbe, Herzfrequenz, Reflexe beim Absaugen, Muskeltonus und Atmung bewertet und es werden jeweils 0 (= Merkmal nicht vorhanden), 1 oder 2 (= Merkmal gut ausgeprägt) Punkte vergeben. Der 5-Minuten APGAR Wert hat die beste prognostische Kraft, die Mortalität und spätere Morbidität der Neugeborenen einzuschätzen. Dabei teilt man die Neugeborenen in drei Risikogruppen ein: 0-3 hohes, 4-6 mittleres und 7-10 niedriges Risiko. (James 1960). Der APGAR-Score ist bei Frühgeborenen nur eingeschränkt anwendbar (Koletzko 2007).

| Symptom | Apgar-Zahl | | |
|--------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Hautfarbe | blau oder weiß | Akrozyanose | rosig |
| Atmung | keine | langsam, unregelmäßig | gut |
| Herzaktion | keine | < 100 | > 100 |
| Muskeltonus | schlaff | träge Flexion | aktive Bewegung |
| Reflexe beim Absaugen | keine | Grimassieren | Schreien |

Abb. 2.2 Berechnungsschema des APGAR-Wertes aus (Koletzko 2007)

2.3 Sozioökonomische Parameter und Fragebögen zur Entwicklung

2.3.1 Fragebogen zur Lebens- und Familiensituation

Mit dem Fragebogen zur Lebens- und Familiensituation wurde die sozioökonomische Situation, in der die ehemaligen Frühgeborenen aufwuchsen, erfasst. Es wurden jeweils von Mutter und Vater das Alter, der höchste erreichte Schulabschluss, die derzeitige berufliche Tätigkeit, sowie die Nationalität erhoben. Außerdem wurden der Familienstand der Eltern, Anzahl und Alter der Geschwister, regelmäßiger Aufenthalt des Kindes außer Haus (Kindergarten, Tagesstätte, Tagesmutter, Großeltern etc.), Anzahl der Umzüge seit Geburt und Wechsel des Kinderarztes erfragt. Es wurden außergewöhnliche Belastungen jeweils im Leben von Mutter und Vater erfasst, die für diese immer noch von großer Bedeutung sind und es wurde erfragt, ob sie in den letzten fünf Jahren in psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung waren.

Der in dieser Studie wichtigste Parameter zur Bestimmung der Sozioökonomischen Situation der Familie ist der Schulabschluss der Eltern.

2.3.2 Elternfragebogen zur Entwicklung des Kindes

Der Elternfragebogen zur Entwicklung des Kindes erfasst nicht nur die somatische Entwicklung in den ersten Lebensjahren, sondern auch das Verhalten des Kindes aus der Sicht der Eltern, die Familienverhältnisse in der das Kind lebt und Kindergarten- bzw. Schulbesuch.

Es werden Schwierigkeiten in den ersten Lebensmonaten (u.a. im Trink-, Schlaf- und Beziehungsverhalten) erfragt, wann das Kind sauber bzw. trocken war, wann es sitzen, laufen und sprechen lernte, die sogenannten Meilensteine der Entwicklung. Das Schlafverhalten, geistige und körperliche Beeinträchtigungen sowie besondere Verhaltensweisen und Charakterzüge werden erfasst. Die Eltern werden auch gebeten, eine Einschätzung der Intelligenz ihres Kindes abzugeben. Die Familienverhältnisse werden genau exploriert, u.a. bei welchem Elternteil das Kind nach einer eventuellen Scheidung der Eltern aufgewachsen ist, Hauptbezugsperson des Kindes, Pflichten des Kindes im Haushalt, ob ein eigenes Zimmer vorhanden ist, Verhältnis zwischen Kind und Eltern und zu den Geschwistern und längere Trennung von Eltern und Kind. Hinzu kommen noch einige Fragen zum Kindergartenbesuch, ob es allgemein Probleme gab, Trennungsschwierigkeiten und wie das Verhältnis zu Kindergärtnerin und anderen Kindern war und in welchem Alter das Kind eingeschult wurde bzw. wird.

2.4 Entwicklungsneurologische Testverfahren

2.4.1 KAUFMAN-Assessment Battery for Children (K-ABC)

Die KAUFMAN-Assessment Battery for Children (K-ABC) ist ein Test zur Messung von Intelligenz und Fertigkeiten. Er ist für Kinder im Alter von 2;6 bis 12;5 Jahren normiert. Die gemessene Intelligenz wird definiert als der Verarbeitungsprozeß, in dem eine Person ein Problem löst; dabei tritt der Inhalt der Aufgabe in den Hintergrund.

Der K-ABC besteht aus 16 Untertests, wobei bei Kindern im Alter zwischen 6 und 8 Jahren, wie sie in der NEO-Studie waren, zwei Untertests wegfallen, da diese nur bei

jüngeren Kindern durchgeführt werden. Des Weiteren wurden die Untertests weggelassen, die zusammengenommen die Fertigkeitsskala ergeben, welche das Faktenwissen, Sprachkonzepte und schulbezogene Fertigkeiten prüft.

Die drei Untertests Handbewegungen, Zahlennachsprechen und Wortreihe werden zur Skala einzelheitlichen Denkens (SED) zusammengefasst. Beim einzelheitlichen Denken wird ein Problem durch serielles (schrittweises) Denken und eine einzelheitliche Ordnung der Reize gelöst. Die Untertests Gestaltschliessen, Dreiecke, Bildhaftes Ergänzen, Räumliches Gedächtnis und Fotoserie bilden zusammen die Skala ganzheitlichen Denkens (SGD). Das ganzheitliche Denken verlangt eine Organisation, räumlich-gestaltliche Integration und Zusammenführung von mehreren Reizen. Die Skalen einzelheitlichen und ganzheitlichen Denkens zusammengefasst, bilden die Skala Intellektueller Fähigkeiten (SIF), die das Maß der Gesamtintelligenz darstellt. Zusätzlich kann aus den fünf Untertests, die keine Sprache benutzen, die Sprachfreie Skala (NV) errechnet werden, diese entspricht dem Handlungs-IQ.

Die Skala Intellektueller Fähigkeiten, letztlich der Gesamt-IQ, entspricht einer Normalverteilungskurve. Der Mittelwert ist 100, eine Standardabweichung entspricht 15 Punkten, was bedeutet, dass 68 % der Durchschnittsbevölkerung einen IQ zwischen 85 und 115 haben. Jeweils 16 % haben eine IQ von über 115 bzw. unter 85 (Melchers P 1994).

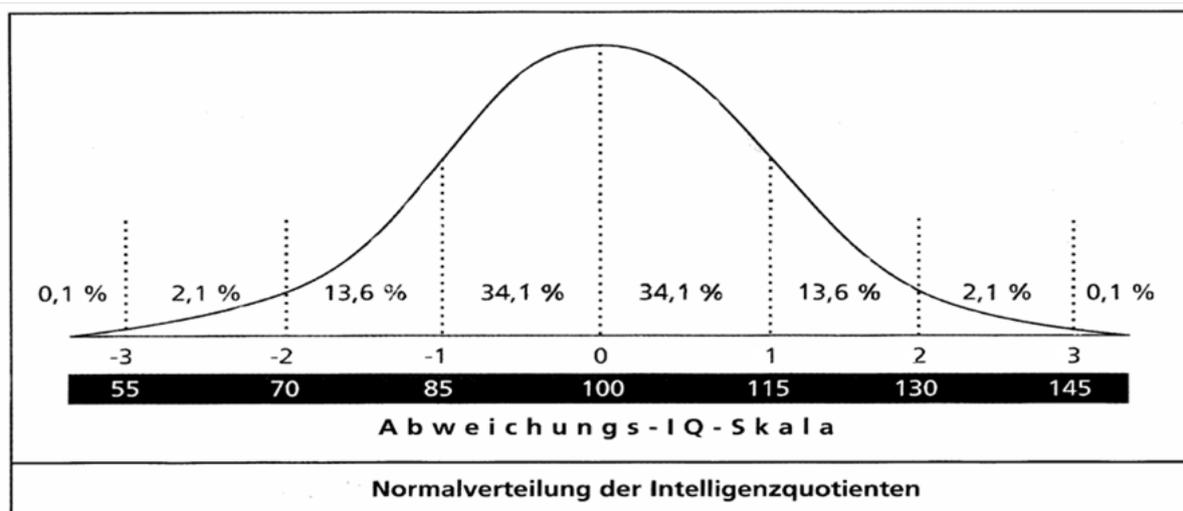


Abb. 2.3 Normalverteilungskurve des IQ

2.4.2 Neurologische Untersuchung

Die Kinder wurden im Grundschulalter anhand des Fragebogens „Neurologische Untersuchung“ von einem Pädiater untersucht (Heinemann/Bechinger/Brisch). Mit diesem Fragebogen werden alle peripheren und zentralen neurologischen Funktionen der Kinder detailliert untersucht: das Vorhandensein von Dymorphien, Dysplasien, Fehlbildung und Asymmetrien wird festgestellt; die Hirnnerven, Blickmotorik, Reflexe, das Gleichgewicht, die Sensibilität und die Motorik, einschließlich Koordination, Feinmotorik, Grobmotorik, Muskeltonus, Paresen und Dyskinesien werden untersucht; des weiteren werden die Sprachentwicklung der Kinder und die Meilensteine der Entwicklung beurteilt. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ergeben sich 10 Bereiche, die separat mit jeweils 0 bis 3 Punkten bewertet werden, wobei 0 Punkte einem unauffälligen Befund entsprechen und 3 Punkte einer schweren Auffälligkeit. Die 10 Bereiche sind Hirnnerven, Hirnstamm, Sehen, Hören, Muskeltonus, Zentrale Parese, Periphere Parese, Extrapyramidalmotorische Störung, Ataxie/Koordination und anderer wichtiger Befund. Aus den Punkten der einzelnen Bereiche errechnet sich eine Gesamtpunktzahl, aus der eine Einteilung in fünf Kategorien erfolgt: Neurologisch unauffälliger Befund (0 Punkte), Fraglich pathologischer Befund (Entwicklungsverzögerung) (1-3 Punkte), leichtes neurologisches Defizit (4-6 Punkte), mittelschweres neurologisches Defizit (7-9) und schweres neurologisches Defizit (>9 Punkte).

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm PASW Statistics 17.0 durchgeführt. Als signifikant wurde ein p-Wert von 0,05 oder niedriger angesehen.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Die Häufigkeiten der aufgetretenen postnatalen Komplikationen (Beatmung, Azidose, Krampfanfälle, Intraventrikuläre Blutung, periventrikuläre Leukomalazie, Infektion, Hypoglykämie), die Verteilung und Mittelwerte (jeweils mit Standardabweichung, niedrigstem und höchstem Wert) der perinatalen Risikofaktoren (Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, 5-Minuten APGAR-Wert, NBRS, Länge der Intubationsbeatmung und des Klinikaufenthaltes, Geburtsmodus, Small for

Gestational Age (SGA)), das Geschlecht der Kinder, sowie die Verteilung des sozioökonomischen Status (höchster erreichter Schulabschluss der Mutter und des Vaters, Alter der Eltern bei Geburt des Kindes, Familienstand der Eltern und Nationalität) wurden mit der Deskriptiven Statistik erfasst. Des Weiteren wurden die Mittelwerte (inklusive der Standardabweichung und des niedrigsten und höchsten Wertes) von Gesamt-IQ und Handlungs-IQ berechnet und die prozentuale Verteilung der Kategorien des neurologischen Befundes errechnet.

Um Unterschiede in Risikofaktoren zwischen den nachuntersuchten Kindern und den drop-out Kindern festzustellen, wurde für alle metrischen Variablen (Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, 5-Minuten APGAR-Wert, NBRS, Länge der Intubationsbeatmung und des Klinikaufenthaltes, Alter der Eltern) ein t-Test berechnet und für alle kategorialen Variablen (postnatale Komplikationen, Geschlecht, Geburtsmodus, SGA, Schulabschluss der Eltern) ein Chi-Quadrat Test.

Für die kognitive Entwicklung wurden die Mittelwerte von Gesamt-IQ (KABC-SIF) und Handlungs-IQ berechnet. Um festzustellen, ob eine signifikante Differenz der kognitiven Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen zum Bevölkerungsdurchschnitt bestand, wurde ein T-Test bei einer Stichprobe mit dem Testwert von 100 berechnet.

2.5.2 Korrelations- und Regressionsanalysen

Um festzustellen, welche Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit dem IQ zeigen, wurde für die metrischen Variablen (Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, 5-Minuten APGAR-Wert, gesamt NBRS Wert, Länge des Klinikaufenthaltes und der Intubationsbeatmung) eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt und für die kategorialen Variablen (postnatale Komplikationen, Schulabschluss der Eltern, Nationalität der Eltern) eine Korrelation nach Spearman-Rho. Für die binären Variablen Geschlecht, SGA und Geburtsmodus wurde ein T-Test durchgeführt, um zu erkennen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den IQ Mittelwerten besteht.

Eine Regressionsanalyse wurde vorgenommen, um die Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung zu identifizieren, die auch signifikant sind, wenn man alle Risikofaktoren gemeinsam betrachtet und nicht nur jeden Faktor einzeln wie bei der Korrelationsanalyse. Hierfür wurde eine schrittweise lineare Regression benutzt, bei

der nur die relevanten Variablen in die Analyse aufgenommen werden. Dabei wird Schritt für Schritt immer die Variable aufgenommen, die den höchsten partiellen Korrelationskoeffizienten hat, aber das auch nur, wenn der Regressionskoeffizient signifikant ist (Bühl 2008). Für die perinatale Komplikation Intraventrikuläre Blutung (IVB) gab es pro Schweregrad nur relativ wenige Patienten, deshalb wurden diese Kategorien zu einer zusammengefasst und in der Regressionanalyse nur mit den beiden Kategorien „IVB nicht stattgefunden“ ($= 0$) und „IVB stattgefunden“ ($= 1$) gerechnet.

Die gleichen Tests, die für den Gesamt-IQ durchgeführt wurden, wurden auch für den Handlugs-IQ separat durchgeführt.

Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung wurden in 5 Kategorien eingeteilt: neurologisch unauffällig, fraglich pathologisch, leichtes neurologisches Defizit, mittleres neurologisches Defizit und schweres neurologisches Defizit. Die Kategorien leichtes, mittleres und schweres neurologisches Defizit wurden zur Kategorie neurologisches Defizit zusammengefasst, um Gruppen mit größeren Fallzahlen zu bekommen und somit ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erlangen. Alle Berechnungen in dieser Dissertation wurden mit den drei übriggebliebenen Kategorien durchgeführt.

Um die Faktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Zusammenhang mit der neurologischen Entwicklung zeigten, wurde zunächst eine Korrelation nach Spearman-Rho mit allen Risikofaktoren durchgeführt (postnatale Komplikationen, Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, 5-Minuten APGAR-Wert, Geburtsmodus, SGA, gesamt NBRS Wert, Länge der Intubationsbeatmung und des Klinikaufenthaltes, Schulabschluss und Nationalität der Eltern, Alter der Eltern bei der Geburt des Kindes). Um einen Zusammenhang zwischen Neurologie und Geschlecht, SGA und Geburtsmodus zu erkennen, wurde für diese drei Variablen zusätzlich ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Zur Identifikation der Risikofaktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die neurologische Entwicklung haben, wenn man alle Faktoren zusammen betrachtet, wurde eine Regressionanalyse durchgeführt. In diesem Fall berechnet man eine ordinale Regression, da die abhängige Variabel – die Kategorien der neurologischen Entwicklung – ordinal skaliert ist. Die kategorialen Risikofaktoren wurden als

Faktoren und die metrischen Risikofaktoren als Kovariaten eingesetzt. Die einzigen Risikofaktoren, die einen signifikanten Parameterschätzer hatten, und somit einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable (die neurologische Entwicklung), waren in diesem Fall die Intraventrikuläre Blutung und Atmungsprobleme. Alle anderen Risikofaktoren hatten, auch wenn sie einen signifikanten Zusammenhang in der Korrelationsanalyse zeigten, keinen relevanten Einfluss mehr auf die Neurologie, wenn man alle Variablen gemeinsam betrachtete.

Um eine Korrelation zwischen der neurologischen und der kognitiven Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho sowie eine Box-Plot Diagramm erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden zum ersten Testzeitpunkt 123 sehr kleine Frühgeborene mit ihren Eltern in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Gestationsalter dieser Frühgeborenen betrug 27,4 Schwangerschaftswochen (SD = 2,6; min = 23; max = 35) und das durchschnittliche Geburtsgewicht 936,3 g (SD = 284,2; min = 320; max = 1490).

Zur follow-up Untersuchung im Grundschulalter kamen 93 der insgesamt 123 ehemaligen Frühgeborenen, die drop-out Rate betrug somit 24,4 %. Gründe für das Nichtwahrnehmen der Nachuntersuchung waren in 8 Fällen der Tod des Kindes im ersten Lebensjahr, 8 Familien waren nicht zu erreichen, 11 Familien war der Zeitaufwand zu groß, da sie umgezogen waren, ein Kind war schwer geistig behindert und die Mutter wollte diesem den Stress der Untersuchung ersparen und in zwei Fällen waren die Mütter schwer erkrankt. Die Kinder in der drop-out Gruppe (N = 30) hatten ein durchschnittliches Gestationsalter von 26,8 Schwangerschaftswochen (SD = 2,5; min = 24; max = 33) und ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 876,5 g (SD = 264,4; min = 460; max = 1400). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen follow-up und drop-out Kindern bezüglich Gestationsalter ($t = 1,518$; $p = 0,132$; n.s.), Geburtsgewicht ($t = 1,329$; $p = 0,186$; n.s.), 5-Minuten APGAR-Werten ($t = -1,08$; $p = 0,288$; n.s.), Geschlecht des Kindes ($\chi^2 = 1,009$; $p = 0,214$; n.s.), Länge des Klinikaufenthalts ($t = -0,895$; $p = 0,378$; n.s.) oder Länge der Intubationsbeatmung ($t = -1,536$; $p = 0,138$; n.s.); des weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Kinder die per Kaiserschnitt geboren wurden ($\chi^2 = 1,872$; $p = 0,146$; n.s.) und der Anzahl der Kinder, die SGA (small for gestational age) geboren wurden ($\chi^2 = 0,002$; $p = 0,572$; n.s.). Die drop-out Kinder hatten einen signifikant höheren durchschnittlichen NBRS ($t = -2,604$; $p = 0,014$). Es bestand kein signifikanter Unterschied der sozioökonomischen Situation zwischen den Kindern in der follow-up Gruppe und denen in der drop-out Gruppe: keine signifikante Differenz im Alter der Mutter bei Geburt des Kindes ($t = 0,71$; $p = 0,48$; n.s.) und weder ein signifikanter Unterschied in der Schulbildung der Mutter ($\chi^2 = 6,844$; $p = 0,077$; n.s.) noch des Vaters ($\chi^2 = 1,048$; $p = 0,592$; n.s.).

Die ehemaligen Frühgeborenen wurden im korrigierten Alter von durchschnittlich 6,8 Jahren (SD = 0,5; min = 6,1; max = 8,4) nachuntersucht. Die 93 follow-up Kinder waren durchschnittlich in der 27,6 Schwangerschaftswoche (SD = 2,6; min = 23; max = 35) geboren und hatten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 955,5 g (SD = 289,0; min = 320; max = 1490). 49,5% der Kinder waren männlich und 50,5 % weiblich. Die Kinder waren postnatal durchschnittlich 90 Tage (SD = 62; min = 8; max = 391) stationär im Krankenhaus und waren durchschnittlich 11 Tage (SD = 17; min = 0; max = 83) intubiert. 86,5 % der Frühgeborenen wurden per Kaiserschnitt geboren und 26,4 % der Kinder waren zu klein für ihr Gestationsalter (small for gestational age). 69 der 93 Erstgeborenen (74,2 %) waren keine Mehrlinge, 20 (21,5 %) waren Zwillinge und 4 (4,3 %) Drillinge.

Bei der Geburt ihres Kindes waren die Mütter durchschnittlich 30,95 Jahre alt (SD = 4,3; min = 18 ; max = 42) und die Väter 32,4 Jahre alt (SD = 5,8; min = 16 ; max = 50). 43,1 % der Mütter hatten als höchsten Schulabschluss einen Realschulabschluss, 24,8 % einen Hauptschulabschluss, 18,3 % Abitur, 11,9 % einen Hochschulabschluss und 1,8 % keinen Schulabschluss. Bei den Vätern hatten 37,8 % einen Hauptschulabschluss als höchsten erreichten Schulabschluss, 26,5 % einen Realschulabschluss, 17,3 % Abitur, 15,2 % einen Hochschulabschluss und 3,1 % keinen Schulabschluss. Bei der Nachuntersuchung waren 84,4 % der Mütter und 86,3 % der Väter verheiratet, 9,2 % der Mütter und 10,5 % der Väter geschieden oder getrennt, 5,5 % der Mütter und 3,2 % der Väter waren ledig und 1 Mutter war verwitwet. 95,3 % der Mütter und 90 % der Väter waren von der Nationalität deutsch.

3.1.2 Perinatale Komplikationen

In der perinatalen Behandlungszeit hatten 65,6 % der Frühgeborenen Atemprobleme, die eine maschinelle Beatmung notwendig machten, 61,3 % Infektionen, 32,3 % eine Intraventrikuläre Blutung, 24,7 % Zeichen einer Azidose, 15,1 % Krampfanfälle, 14,0 % eine Hypoglycämie und 8,6 % eine periventrikuläre Leukomalazie.

Perinatale Komplikationen

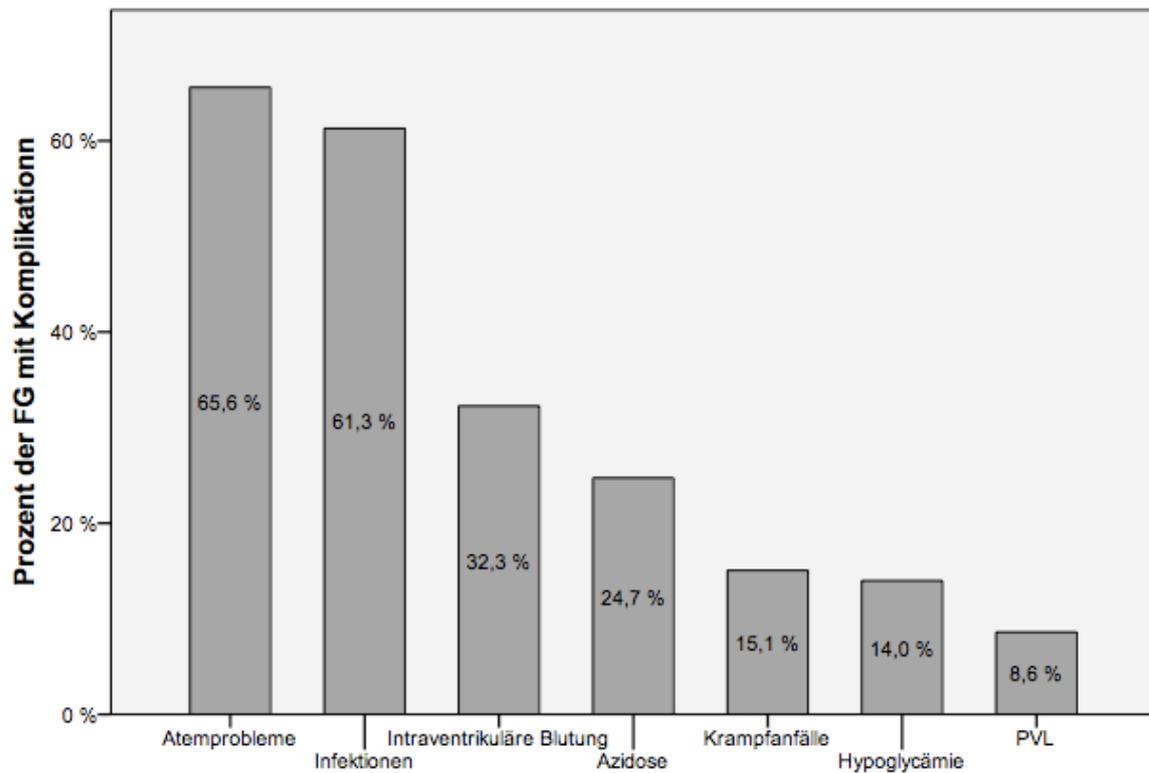


Abb. 3.1 Perinatale Komplikationen

Der 5 Minuten APGAR Wert der Frühgeborenen lag durchschnittlich bei 8,1 (SD = 1,6; min = 3; max = 10). 11,1 % der Frühgeborenen hatten einen APGAR Wert von 6 oder weniger Punkten und zählten dadurch zu der Gruppe mit mittlerem bis hohem Risiko für Mortalität und Morbidität.

Der durchschnittliche Nursery Neurobiologic Risk Score (NBRs), der die perinatalen Komplikationen der Frühgeborenen zusammenfasst, betrug bei den ehemaligen Frühgeborenen 3,2 Punkte (SD = 3,0; min = 0; max = 15). 76,3 % der Frühgeborenen hatten einen NBRs von unter 5 Punkten und somit ein niedriges Risiko, 16,1, % zwischen 5 und 7 Punkten und somit ein mittleres Risiko und 7,7 % hatten 8 oder mehr Punkte im NBRs und somit ein hohes Risiko für eine abnorme Entwicklung (Brazy, Goldstein et al. 1993).

3.1.3 Kognitive Entwicklung mit 6 Jahren

Im korrigierten Alter von 6,8 Jahren (Mittel) hatten die ehemaligen Frühgeborenen einen durchschnittlichen Intelligenzquotienten – im K-ABC SIF (Skala Intellektueller

Fähigkeiten) genannt – von 100,7 (SD = 14,2; min = 62; max = 126) und zeigten somit keine Differenz zum Bevölkerungsdurchschnitt von 100 ($t = 0,46$; $p = 0,65$; n.s.). Auch der durchschnittliche Handlungs-IQ (K-ABC Non-Verbal) von 97,36 (SD = 17,6; min = 44; max = 129) zeigte keinen signifikanten Unterschied zum Bevölkerungsdurchschnitt ($t = -1,4$; $p = 0,164$; n.s.). Die Skala Einzelheitlichen Denkens sowie die Skala Ganzheitlichen Denkens lagen mit Mittelwerten von 103,6 (SD = 14,7; min = 64; max = 133) bzw. 99,9 (SD = 16,9; min = 45; max = 133) um den Durchschnittswert von 100.

14,9 % der ehemaligen Frühgeborenen hatten einen IQ (Skala Intellektueller Fähigkeiten) von unter 85 (eine Standardabweichung) und 5,7 % einen IQ unter 70 (2 SD). Der Handlungs-IQ (Non-Verbal) war bei 21,8 % der Kinder unter 85 und bei 5,7 % unter 70. Zum Vergleich haben in der Normalbevölkerung 16,0 % einen IQ von unter 85 und 2,2 % einen IQ von unter 70 %.

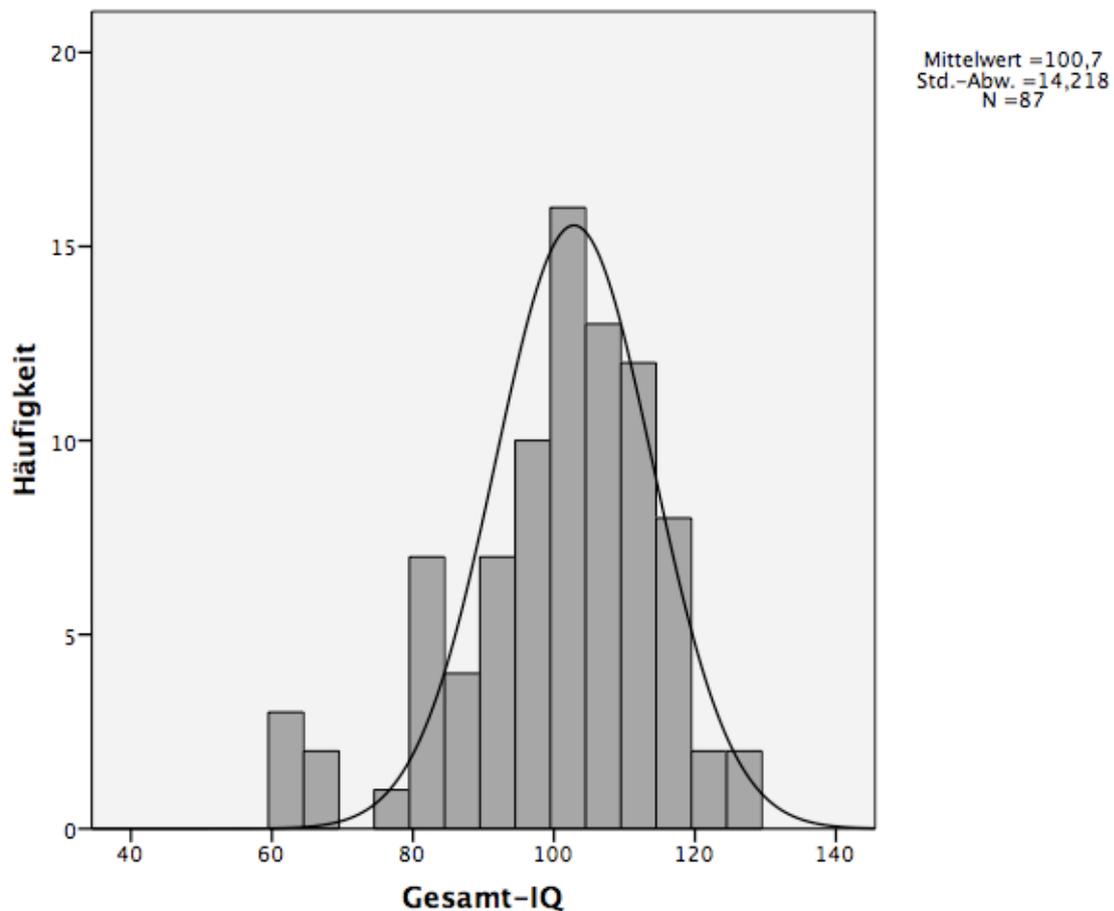


Abb. 3.2 IQ-Verteilung

3.1.4 Neurologische Entwicklung mit 6 Jahren

Die ehemaligen Frühgeborenen zeigten im Alter von 6,8 Jahren (Mittel) erhebliche neurologische Auffälligkeiten. Nur 54,8 % hatten einen unauffälligen neurologischen Befund. 24,7 % hatten einen fraglich pathologischen Befund, welcher am ehesten einer Entwicklungsverzögerung entsprach. 20,5 % der ehemaligen Frühgeborenen hatten neurologische Defizite, wobei 11,8 % leichte, 6,5 % mittelschwere und 2,2 % schwere neurologische Defizite zeigten. Die meisten neurologischen Defizite zeigten sich in dem Bereich Ataxie und Koordination, in dem 32,6 % der Kinder ein Defizit aufwiesen; beim Sehen hatten 23,9 % der Kinder Probleme und der Muskeltonus war bei 16,3 % der Kinder auffällig. Aber auch in den Bereichen Hirnstamm, Hören, zentrale Parese und extrapyramidalmotorische Störungen hatten jeweils um die 5 % der Kinder ein Defizit.

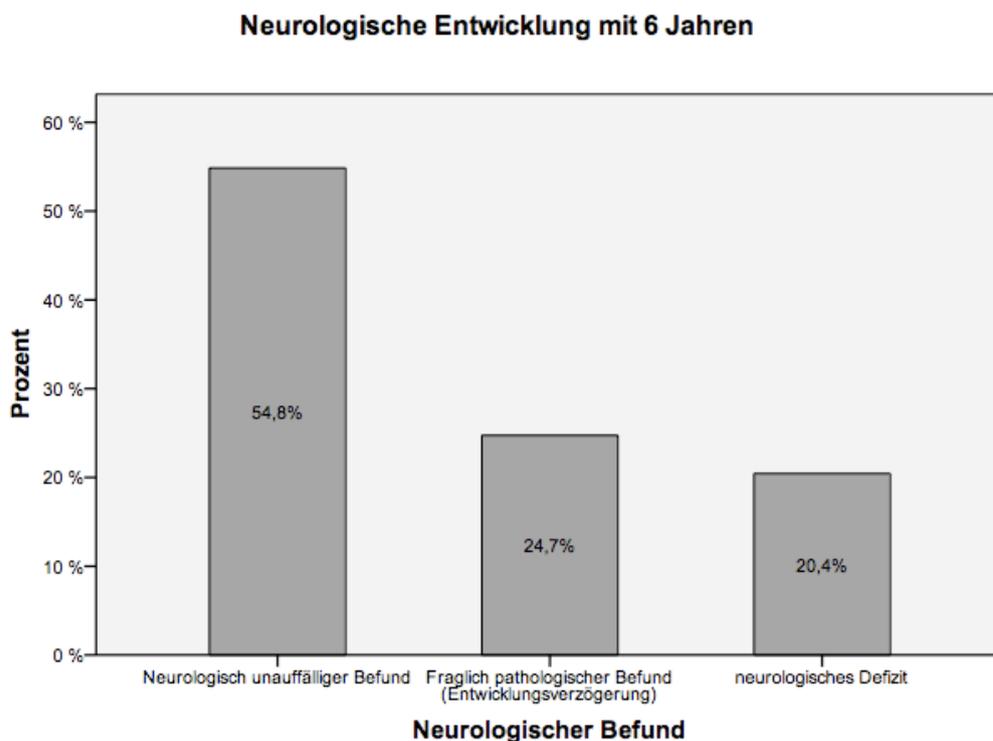


Abb. 3.3 Neurologische Entwicklung mit 6 Jahren

3.2 Korrelative Statistik

3.2.1 perinatale Risikofaktoren und kognitive Entwicklung

Zur Identifikation der perinatalen Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung haben, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse mit den einzelnen

Komplikationen und Risikofaktoren durchgeführt. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Intelligenz mit 6,8 Jahren und sowohl postnatalen Atemprobleme ($r_s = -0,28$; $p = 0,008$) als auch Intraventrikulären Blutungen in der perinatalen Behandlungszeit ($r_s = -0,22$; $p = 0,039$). Außerdem steht der IQ in einer signifikanten Korrelation mit dem höchsten erreichten Schulabschluss der Mutter ($r_s = 0,26$; $p = 0,018$), der Länge der Intubationsbeatmung ($r = -0,39$; $p = 0,000$), dem Geburtsgewicht ($r = 0,45$; $p = 0,000$), der Gesamtpunktzahl des NBRS ($r = -0,31$; $p = 0,003$), dem 5-Minuten APGAR-Wert ($r = 0,26$; $p = 0,014$) und dem Gestationsalter des Kindes ($r = 0,25$; $p = 0,019$). Bei den postnatalen Atemproblemen besteht eine besonders große IQ-Differenz zwischen denjenigen Frühgeborenen, die 0 bis 7 Tage beatmet wurden, und denen, die 8 Tage oder länger beatmet wurden: die erste Gruppe erreichte einen durchschnittlichen Gesamt-IQ von 104,5 (SD = 11,3), die zweite einen IQ von 92,8 (SD = 16,5) ($t = -3,5$; $p = 0,002$). Der IQ unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern ($t = -0,026$; $p = 0,979$; n.s.) und es zeigt sich weder ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus (per Sectio oder per Vaginalgeburt) ($r_s = -0,107$; $p = 0,326$; n.s.) noch dem Status Small for Gestational Age (SGA) und dem Gesamt-IQ ($r_s = 0,115$; $p = 0,306$; n.s.).

| | | | Gesamt-IQ (K-ABC-SIF) |
|--------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Spearman-Rho | Atemprobleme | Korrelationskoeffizient | -,284** |
| | | Sig. (2-seitig) | ,008 |
| | | N | 87 |
| | Intraventrikuläre Blutung | Korrelationskoeffizient | -,221* |
| | | Sig. (2-seitig) | ,039 |
| | | N | 87 |
| | Schulabschluß Mutter | Korrelationskoeffizient | ,258* |
| | | Sig. (2-seitig) | ,018 |
| | | N | 84 |

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 3.1 Spearman Korrelationskoeffizient Gesamt-IQ – perinatale Komplikationen

| | | Gesamt-IQ (K-ABC-SIF) |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Schwangerschaftswoche | Korrelation nach Pearson | ,251* |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,019 |
| | N | 87 |
| Geburtsgewicht | Korrelation nach Pearson | ,449** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| | N | 87 |
| 5-Minuten APGAR-Wert | Korrelation nach Pearson | ,264* |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,014 |
| | N | 85 |
| NBRS | Korrelation nach Pearson | -,314** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,003 |
| | N | 87 |
| Dauer der Intubationsbeatmung (d) | Korrelation nach Pearson | -,386** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| | N | 82 |

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

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

Tab. 3.2 Pearson Korrelationskoeffizient Gesamt-IQ – perinatale Risikofaktoren

Um herauszufinden, wie groß der Einfluss der oben identifizierten Risikofaktoren auf die kognitive Entwicklung (Gesamt-IQ) ist, wenn man alle Faktoren gemeinsam betrachtet, wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse berechnet. In die Regressionsanalyse wurden erst das Geburtsgewicht (Regressionskoeffizient $B = 0,02$; $p = 0,000$), dann der höchste Schulabschluss der Mutter (Regressionskoeffizient $B = 3,677$; $p = 0,007$) und zuletzt die perinatale Intraventrikuläre Blutung (Regressionskoeffizient $B = -6,197$; $p = 0,039$) aufgenommen. Das Geburtsgewicht hatte folglich den besten partiellen Korrelationskoeffizienten, gefolgt vom Schulabschluss der Mutter und dem Auftreten oder nicht Auftreten der Intraventrikulären Blutung. Alle anderen Risikofaktoren, die teilweise einzeln genommen in der Korrelationsanalyse auch einen Zusammenhang mit der kognitiven Entwicklung zeigten, hatten keinen signifikanten Einfluss mehr, wenn in der Regressionsanalyse alle Faktoren gemeinsam betrachtet wurden, was

durch einen nicht signifikanten Regressionskoeffizienten ausgedrückt wurde. Somit wurden diese Faktoren nicht in Regressionsanalyse eingeschlossen.

Die folgende Tabelle veranschaulicht das Berechnungsmodell:

| | | Koeffizienten ^a | | |
|--------|---------------------------|-------------------------------------|----------------|------|
| | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Sig. |
| Modell | | Regressions- koeffizientB | Standardfehler | |
| 1 | (Konstante) | 79,118 | 4,947 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,022 | ,005 | ,000 |
| 2 | (Konstante) | 65,595 | 6,995 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,021 | ,005 | ,000 |
| | Schulabschluß Mutter | 3,567 | 1,349 | ,010 |
| 3 | (Konstante) | 68,442 | 6,982 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,020 | ,005 | ,000 |
| | Schulabschluß Mutter | 3,677 | 1,322 | ,007 |
| | Intraventrikuläre Blutung | -6,197 | 2,953 | ,039 |

a. Abhängige Variable: K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter

Tab. 3.3 Schrittweise lineare Regression: Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung

Die Schulbildung der Mutter wird definiert als 1 = ohne Schulabschluss, 2 = Sonderschulabschluss, 3 = Hauptschulabschluss, 4 = Realschulabschluss, 5 = Abitur/andere Hochschulreife, 6 = Hochschulabschluss/Fachhochschulabschluss.

Die Intraventrikuläre Blutung wird in zwei Kategorien unterteilt: 0 = keine IVB, 1 = IVB stattgefunden.

Aus diesem Modell lässt sich eine Formel zur Berechnung des IQ der sehr kleinen Frühgeborenen ablesen:

$$68,442 + 0,02 * \text{Geburtsgewicht (g)} + 3,677 * \text{Schulbildung der Mutter} - 6,197 * \text{Intraventrikuläre Blutung} = \text{IQ}$$

In Worte gefasst, bedeutet ein um 1 Gramm höheres Geburtsgewicht einen um 0,02 Punkte höheren IQ; ein um 100 g schwereres Frühgeborenes hätte folglich einen um

2 Punkte höheren IQ. Das Vorkommen einer Intraventrikulären Blutung verringert den IQ um 6,197 Punkte.

Auch wenn dieses Modell mit einem R-Quadrat von 0,306 statistisch nur 30,6 Prozent der Varianz der Daten erklären kann, kann man in dieser Studie mit der Gleichung in 61,9 % der Fälle (52 von 84 Fällen) den IQ der Frühgeborenen mit einer Abweichung von unter 10 Punkten schätzen.

Beispiel: für ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht von 1090 g, keiner Intraventrikulären Blutung (= 0) und Realschulabschluss als höchsten Schulabschluss der Mutter (= 4) lässt sich folgender IQ berechnen:

$$68,442 + 0,02 * 1090 + 3,677 * 4 - 6,197 * 0 = 104,95$$

Tatsächlich hatte das Kind einen IQ von 103, was einer Differenz von unter 10 Punkten entspricht.

Zusammengefasst, hat das Geburtsgewicht den größten Einfluss auf die kognitive Entwicklung, gefolgt von der Schulbildung der Mutter und dem Vorkommen einer Intraventrikulären Blutung.

Die gleiche Berechnung, die für den Gesamt-IQ durchgeführt wurde, wurde für den Handlungs-IQ wiederholt. Der durchschnittliche Handlungs-IQ von 97,36 zeigt keinen signifikanten Unterschied zum Bevölkerungsdurchschnitt von 100. Wie auch beim gesamt IQ, besteht eine signifikante Korrelation zwischen Handlungs-IQ und Atemproblemen ($r_s = -0,3$; $p = 0,004$), dem Geburtsgewicht ($r = 0,47$; $p = 0,000$), Dauer der Intubationsbeatmung ($r = -0,4$; $p = 0,000$), Schwangerschaftswoche ($r = 0,31$; $p = 0,004$), 5-Minuten APGAR-Wert ($r = 0,31$; $p = 0,004$) und dem gesamt NBRS Score ($r = -0,3$; $p = 0,004$). Im Gegensatz zum Gesamt-IQ besteht keine Korrelation zur Intraventrikulären Blutung ($r_s = -0,2$; $p = 0,62$; n.s.) oder zum Schulabschluss der Mutter ($r_s = 0,17$; $p = 0,117$; n.s.). In der schrittweisen linearen Regression haben das Geburtsgewicht (Regressionskoeffizient $B = 0,027$; $p = 0,000$) und der 5-Minuten APGAR-Wert (Regressionskoeffizient $B = 3,141$; $p = 0,007$) einen signifikanten Einfluss auf den Handlungs-IQ. Der höchste erreichte Schulabschluss der Mutter ($p = 0,291$; n.s.) und die Intraventrikuläre Blutung ($p = 0,226$; n.s.), die beide in die Regressionsanalyse des gesamt IQs eingeschlossen wurden, haben dagegen keinen signifikanten Einfluss auf den Handlungs-IQ.

3.2.2 perinatale Risikofaktoren und neurologische Entwicklung

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen bestimmten Komplikationen in der neonatalen Behandlungszeit und der neurologischen Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen mit 6,8 Jahren. Dazu gehören Atemprobleme ($r_s = 0,321$; $p=0,002$), Intraventrikuläre Blutungen ($r_s = 0,230$; $p = 0,027$) und eine periventrikuläre Leukomalazie ($r_s = 0,242$; $p = 0,020$). Zusätzlich gibt es einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Intubationsbeatmung ($r_s = 0,302$; $p = 0,004$), der Gesamtpunktzahl des Nursery Neurobiologic Risk Scores (NBRS) ($r_s = 0,316$; $p = 0,002$) und dem Gestationsalter des Kindes ($r_s = -0,204$; $p = 0,050$) und der neurologischen Entwicklung. Es besteht zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Kindes und der Neurologischen Entwicklung ($\chi^2 = 5,94$; $p = 0,051$; n.s.), mit einem p-Wert von 0,051 zeigt sich aber eine Tendenz, dass sich frühgeborene Jungen neurologisch schlechter entwickeln als frühgeborene Mädchen. Bei der neurologischen Untersuchung hatten 43,5 % der Jungen gegenüber 66,0 % der Mädchen einen neurologisch unauffälligen Befund, 34,8 % im Vergleich zu 14,9 % einen fraglich pathologischen Befund und 21,7 % im Vergleich zu 19,1 % ein neurologisches Defizit. Keinen Zusammenhang gab es zwischen dem Status Small for Gestational Age (SGA) ($r_s = -0,037$; $p = 0,733$; n.s.) oder dem Geburtsweg (Sectio bzw. Vaginalgeburt) und der neurologischen Entwicklung ($r_s = 0,129$; $p = 0,219$; n.s.).

| | | | Neurologische Entwicklung |
|--------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Spearman-Rho | Atemprobleme | Korrelationskoeffizient | ,321** |
| | | Sig. (2-seitig) | ,002 |
| | | N | 93 |
| | Intraventrikuläre Blutung | Korrelationskoeffizient | ,230* |
| | | Sig. (2-seitig) | ,027 |
| | | N | 93 |
| | Periventrikuläre Leukomalazie | Korrelationskoeffizient | ,242* |
| | | Sig. (2-seitig) | ,020 |
| | | N | 93 |
| | Schwangerschaftswoche | Korrelationskoeffizient | -,204* |
| | | Sig. (2-seitig) | ,050 |
| | | N | 93 |
| | NBRS | Korrelationskoeffizient | ,316** |
| | | Sig. (2-seitig) | ,002 |
| | | N | 93 |
| | Dauer der Intubationsbeatmung | Korrelationskoeffizient | ,302** |
| | | Sig. (2-seitig) | ,004 |
| | | N | 88 |

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 3.4 Korrelationsanalyse Neurologische Entwicklung – perinatale Risikofaktoren

Wenn in der Regressionsanalyse (siehe Anhang Tabelle A.55) alle Risikofaktoren zusammen betrachtet werden, haben nur die Intraventrikuläre Blutung ($p = 0,001$) und die postnatalen Atemprobleme ($p = 0,016$) einen signifikanten Einfluss auf die neurologische Entwicklung.

Die Meilen- oder Grenzsteine der kindlichen Entwicklung sind Entwicklungsziele, die 95 % der sich unauffällig entwickelnden Kinder in einem bestimmten Alter erreicht haben sollten. So sollten gesunde Kinder spätestens mit 9 Monaten frei und sicher sitzen können und mit spätestens 18 Monaten frei gehen können. Von den

Frühgeborenen aus der Studie konnten im Alter von 12 Monaten (9 Monate plus 3 Monate für die Korrektur der Frühgeburtlichkeit) erst 78,5 % der Kinder sitzen und im Alter von 21 Monaten (18 plus 3 Monate als Korrektur der Frühgeburtlichkeit) erst 72 % laufen.

3.2.3 Kognitive und neurologische Entwicklung

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der neurologischen Entwicklung und der Intelligenz der Kinder mit 6,8 Jahren ($r_s = -0,41$; $p = 0,000$). Ehemalige Frühgeborene mit einem neurologischen Defizit haben einen signifikant niedrigeren IQ als ehemalige Frühgeborene mit einem neurologisch unauffälligen Befund oder einem fraglich pathologischen Befund (siehe Box-Plot Diagramm, Abb. 3.4). Der durchschnittliche IQ bei Kindern mit neurologisch unauffälligem Befund ist 105,3 (SD = 10,7; min = 81; max = 126), bei fraglich pathologischem Befund 101,8 (SD = 10,6; min = 81; max = 125) und bei neurologischem Defizit 83,7 (SD = 16,8; min = 62; max = 111).

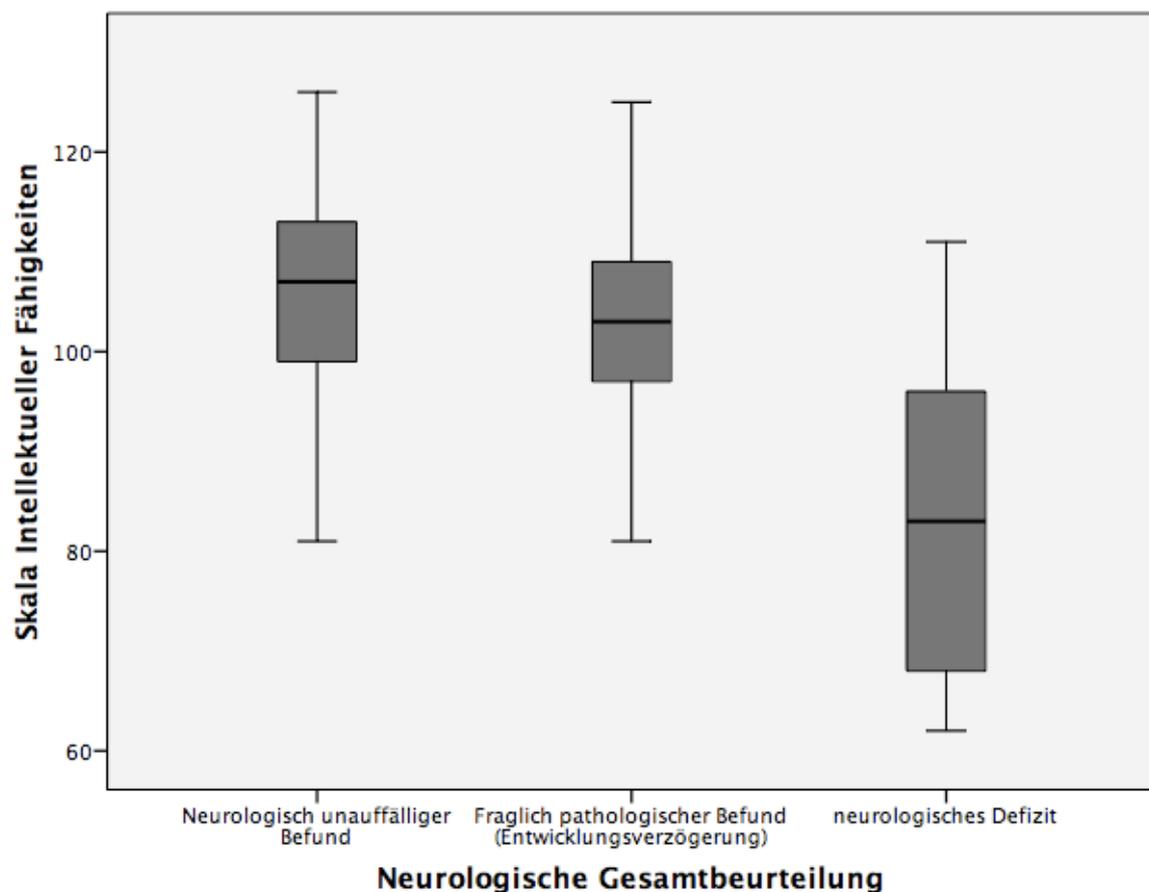


Abb. 3.4 Kognitive und neurologische Entwicklung

4 Diskussion

4.1 Kognitive Entwicklung

Als erstes Ergebnis dieser Untersuchung fällt auf, dass die ehemaligen Frühgeborenen aus der NEO-Studie mit einem mittleren IQ von 100,7 eine im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung normale kognitive Entwicklung zeigen. Auch der Handlungs-IQ, der mit einem Wert von 97,4 zwar etwas niedriger ausfiel, zeigte letztlich keine signifikante Differenz zur Durchschnittsbevölkerung. Dies markiert einen Unterschied zu anderen Studien, in denen sehr kleine Frühgeborene, ebenfalls in den neunziger Jahren geboren, im Grundschulalter hinsichtlich ihrer kognitiven Entwicklung evaluiert wurden.

Der Großteil aller Studien, die die Entwicklung sehr kleiner Frühgeborener, geboren in den neunziger Jahren, im Grundschulalter untersuchten, fanden eine im Vergleich zu Reifgeborenen Kindern signifikant schlechtere kognitive Entwicklung. In der EPIPAGE-Studie, die sehr kleine Frühgeborene aus Frankreich, geboren im Jahr 1997, im Alter von 5 Jahren untersuchten, hatten die ehemaligen Frühgeborenen einen mittleren IQ von 93,7, wobei 12 % der Kinder einen IQ von unter 70 hatten (Larroque, Ancel et al. 2008). Eine britische Studie, die nur ehemalige sehr kleine Frühgeborene untersuchte, die eine reguläre Schule besuchten, fand in dieser Gruppe einen mittleren IQ von 89,4 (Foulder-Hughes and Cooke 2003) und somit einen signifikant niedrigeren IQ im Vergleich zu den Klassenkameraden dieser Kinder. Es gibt aber auch Studien, die wie die NEO-Studie eine normale kognitive Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen beobachteten. Eine Studie, die 1983 geborene sehr kleine Frühgeborene im jungen Erwachsenenalter reevaluierte, fand einen mittleren IQ von 97,8 und somit eine sehr gute kognitive Entwicklung (Weisglas-Kuperus, Hille et al. 2009). Dieses wurde teilweise den guten sozioökonomischen Verhältnissen, in den ein Großteil der Kinder aufwuchs, zugeschrieben.

Die Tatsache, dass die ehemaligen Frühgeborenen einen zumindest in der Tendenz niedrigeren Handlungs-IQ im Vergleich zum Gesamt-IQ zeigten, wird durch Studien wie der von (Foulder-Hughes and Cooke) gestützt, in der der Handlungs-IQ mit 87,9 deutlich unter dem Verbal-IQ von 92,9 und auch unter dem Gesamt-IQ von 89,4 lag.

Da ehemalige Frühgeborene deutlich häufiger neurologische Defizite zeigen als kognitive Einschränkungen und der Handlungs-IQ eine neurologisch/koordinative Komponente enthält, kann man das schlechtere Abschneiden im Non-Verbalen Teil des K-ABC als Ausdruck einer neurologischen Auffälligkeit der Kinder werten.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung, in der 16 % einen IQ unter 85 haben, zeigten die ehemaligen Frühgeborenen eine normale Verteilung des IQ (14,9 % hatten einen IQ unter 85). Auffällig ist jedoch, dass 5,7 % der ehemaligen Frühgeborenen einen IQ von unter 70 aufwiesen, während in der Gesamtbevölkerung nur bei 2,2 % ein IQ unter 70 nachzuweisen ist (und diese Kinder somit als mental behindert gelten). Da dies in der NEO-Studie nur bei 5 Kindern zutraf, bleibt die Stichprobe zu klein, um statistisch relevante Ergebnisse zu berechnen. Es ist aber erwähnenswert, dass diese fünf Kinder alle in der 25. und 26. Schwangerschaftswoche geboren wurden, alle ein Geburtsgewicht von unter 750 g hatten (320 g bis 740 g), die Schulbildung der Eltern von keinem Schulabschluss bis zu zwei Müttern mit Abitur reichte und alle Kinder bei der neurologischen Nachuntersuchung einen auffälligen Befund zeigten. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass bei den aller kleinsten Frühgeborenen die Unreife des Gehirns, bedingt durch das extrem niedrige Geburtsgewicht und Gestationsalter, andere Einflussfaktoren, wie den Bildungsstand der Eltern, in den Hintergrund treten lässt.

4.2 Einflussfaktoren auf die Kognitive Entwicklung

Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung ehemals sehr kleiner Frühgeborener waren das Geburtsgewicht, die Schulbildung der Mutter und perinatale Intraventrikuläre Blutungen. Ein um 100g höheres Geburtsgewicht führt statistisch gesehen zu einem um 2 Punkte höheren IQ und das Vorkommen einer Intraventrikulären Blutung verringert den IQ um 6,2 Punkte. Die Schulbildung der Mutter verbessert pro erreichter nächst höherer Stufe des Schulabschlusses den IQ um statistisch 3,7 Punkte und ist somit der Faktor, der rechnerisch die größten Veränderungen des IQ bewirken kann.

Diese Einflussfaktoren wurden auch in anderen Studien als wichtigste Faktoren identifiziert. Sowohl die EPIPAGE- Studie (Larroque, Ancel et al. 2008) als auch die Studie von (Foulder-Hughes and Cooke 2003), welche beide sehr kleine

Frühgeborene untersuchten, fanden das Geburtsgewicht bzw. das Gestationsalter als wichtigsten Einflussfaktor der kognitiven Entwicklung. Sowohl (Weisglas-Kuperus, Hille et al. 2009), die sehr kleine Frühgeborene im jungen Erwachsenenalter untersuchten, als auch (Mikkola, Ritari et al. 2005), die extrem kleine Frühgeborene aus den neunziger Jahren im Alter von 5 Jahren evaluierten, identifizierten die soziale Klasse, definiert über die Schulbildung der Eltern, als wichtigsten Einflussfaktor der kognitiven Entwicklung. Andere wichtige Einflussfaktoren in der oben genannten Studie von (Weisglas-Kuperus, Hille et al. 2009) waren auch das Gestationsalter und Geburtsgewicht sowie der Zeitpunkt der intrauterinen Wachstumsretardierung, der in der NEO-Studie nicht erhoben wurde. In der Studie mit den extrem kleinen Frühgeborenen (Mikkola, Ritari et al. 2005) waren neben der sozialen Klasse wichtige Einflussfaktoren u.a. das Geburtsgewicht und Intraventrikuläre Blutungen. Andere Studien mit extrem kleinen Frühgeborenen identifizierten die bronchopulmonale Dysplasie, Gehirnschädigung und schwere Neugeborenenretinopathie (welche in Zusammenhang mit der Beatmung steht) als Einflussfaktoren (Schmidt, Asztalos et al. 2003; Bassler, Stoll et al. 2009).

Auch in der NEO-Studie bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen IQ und Atemproblemen. Dieser war jedoch nicht mehr relevant, wenn man alle Risikofaktoren gemeinsam betrachtete. Trotzdem ist es erwähnenswert, dass ehemalige Frühgeborene, die 8 Tage oder länger beatmet wurden, einen signifikant schlechteren IQ hatten als Kinder, die zwischen 0 und 7 Tagen beatmet wurden.

Besonders bei den kleinsten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 750 g ist das Geburtsgewicht der wichtigste Einflussfaktor auf den späteren IQ. Bei den älteren Frühgeborenen wird der Bildungsstand der Eltern zunehmend wichtiger. Man kann also sagen, dass bei den kleinsten Frühgeborenen, unabhängig von anderen Risikofaktoren, die Unreife des Gehirns durch die frühe Geburt der wichtigste Prädiktor der späteren kognitiven Entwicklung ist. Je schwerer die Frühgeborenen sind desto größer wird der Einfluss der Schulbildung der Eltern und anderer perinataler Komplikationen, wie der Intraventrikulären Blutung.

Das Ergebnis aus der NEO-Studie wird also von den Erkenntnissen aus anderen Studien gestützt, welche ebenso den sozialen Status, das Geburtsgewicht sowie Intraventrikuläre Blutungen und teilweise auch Atemprobleme als wichtigste Einflussfaktoren der kognitiven Entwicklung identifizierten.

Auch wenn der Großteil der Frühgeborenen eine normale kognitive Entwicklung zeigte, hat jedes Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für eine schlechte kognitive Entwicklung, insbesondere diejenigen mit einem Geburtsgewicht an der Grenze zur Lebensfähigkeit.

Eine Begründung für das im Vergleich zu anderen Studien gute kognitive Ergebnis könnte die relativ hohe Schulbildung der Eltern sein, die an der NEO-Studie teilgenommen haben. Wie aus diesen Daten und auch anderen Studien hervorgeht, ist die Schulbildung der Eltern als Parameter für den sozioökonomischen Status ein wichtiger Einflussfaktor auf die kognitive Entwicklung. 30,2 % der Mütter und 32,6 % der Väter in der Studie hatten als höchsten Schulabschluss Abitur oder einen Hochschulabschluss, was im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, in der im Jahr 2008 24,2 % eine Hochschul- oder Fachhochschulreife hatten (Statistisches Bundesamt 2008), einen überdurchschnittlich hohen Bildungsstand der Eltern zeigt.

Für den Handlungs-IQ der ehemaligen Frühgeborenen wurden das Geburtsgewicht und der 5-Minuten APGAR-Wert als wichtigste Einflussfaktoren identifiziert. Weder der Schulabschluss der Eltern noch die Intraventrikulären Blutungen, die beide einen wichtigen Einflussfaktor des Gesamt-IQ darstellten, waren für den Handlungs-IQ relevant. Es ist plausibel, dass der Bildungsstand der Eltern einen größeren Einfluss auf die verbale Entwicklung des Kindes als auf die non-verbale Entwicklung hat, da in den sprachlich gebundenen Teilbereich der Intelligenz das erlernte Wissen einfließt. Der Handlungs-IQ zeigt also einen direkten Zusammenhang mit den postnatalen Risikofaktoren, die in Zusammenhang mit der Frühgeburt stehen, und weniger mit den sozioökonomischen Verhältnissen, in der das Kind aufwächst. Wenn man bedenkt, dass der Handlungs-Teil des K-ABC auch neurologisch-koordinative Komponenten erfasst, kann das Ergebnis des Handlungs-IQ in Teilen auch der neurologischen Entwicklung zugeordnet werden, die ebenfalls von den perinatalen Komplikationen beeinflusst wird.

4.3 Neurologische Entwicklung

Im Gegensatz zu der normalen kognitiven Entwicklung zeigten die ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 6,8 Jahren eine große Zahl neurologischer Auffälligkeiten. Nur 54,8 % hatten einen völlig normalen neurologischen

Untersuchungsbefund. 24,7 % hatten einen fraglich pathologischen Befund, der am ehesten einer Entwicklungsverzögerung entsprach, und 20,5 % zeigten manifeste neurologische Defizite. Dabei hatten die meisten Kinder mit neurologischen Defiziten leichte bis mittelschwere neurologische Defizite und nur 2,2 % der Kinder insgesamt schwere. Besonders betroffen waren die Bereiche Ataxie und Koordination, das Sehen und der Muskeltonus.

Wie auch durch andere Studien belegt, sind es besonders die leichten neurologischen Defizite – und auch die Entwicklungsverzögerungen, die in der NEO-Studie als fraglich pathologischer Befund bezeichnet wurden - , die häufig so subtil sind, dass sie auf den ersten Blick übersehen werden können, die das tägliche Leben der Frühgeborenen aber stark beeinträchtigen können (Mikkola, Ritari et al. 2005; Arnaud, Daubisse-Marliac et al. 2007). In der NEO-Studie zeigten 36,5 % der Kinder diese neurologischen Probleme. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen, die andere Studien mit sehr kleinen Frühgeborenen auch fanden; in der EPIPAGE-Studie zeigten im Alter von 5 Jahren 41,4 % der Kinder milde neuromotorische Defizite (Arnaud, Daubisse-Marliac et al. 2007). Die Studie von (Foulder-Hughes and Cooke 2003) fand unter den ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 7 bis 8 Jahren bei 24,3 bis 42,7 % der Kinder motorische Defizite. Im Vergleich dazu zeigten in der NEO-Studie 32,6 % der Kinder Probleme im Bereich Ataxie und Koordination.

Von den ehemaligen Frühgeborenen hatten 10,8 % eine schwere Behinderung, definiert als einen IQ von unter 70 und/ oder ein mittleres bis schweres neurologisches Defizit. Dieser Befund stimmt mit den Daten von (Weisglas-Kuperus, Hille et al. 2009) über die Entwicklung von Frühgeborenen im jungen Erwachsenenalter überein, bei denen 12,6 % eine moderate bis schwere Behinderung hatten. Auch in der EPIPAGE-Studie hatten 11 % der Kinder eine moderate bis schwere Behinderung.

4.4 Einflussfaktoren auf die Neurologische Entwicklung

Den größten Einfluss auf die neurologische Entwicklung der ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen im Alter von im Mittel 6,8 Jahren hatten die perinatalen Intraventrikulären Blutungen und die postnatalen Atemprobleme, die eine maschinelle Beatmung notwendig machten. Zwar gab es auch einen signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter der Frühgeborenen und der neurologischen Entwicklung, dieser war aber nicht mehr relevant, wenn man alle Einflussfaktoren gemeinsam betrachtete. Das spricht dafür, dass die Komplikationen, die aus der Frühgeburt resultieren, die wichtigsten Prognosefaktoren sind.

Auch andere Studien identifizierten postnatale Komplikationen als Hauptrisikofaktoren der späteren neurologischen Entwicklung. In der EPIPAGE-Studie waren neben intraventrikulären und intraparenchymalen Blutungen, die postnatale Steroidgabe (die u.a. zur Behandlung von Atemproblemen eingesetzt wird) und das Geschlecht der Frühgeborenen die wesentlichen Einflussfaktoren (Arnaud, Daubisse-Marliac et al. 2007). In einer anderen Studie (de Kleine, den Ouden et al. 2007), in der ebenfalls ehemalige sehr kleine Frühgeborene im Alter von 5 Jahren untersucht wurden, wurden als wichtigste Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung die Intraventrikuläre Blutung, niedrige APGAR-Werte und postnatale Krampfanfälle, die letztlich wieder zu Schädigung des Gehirns führen können, identifiziert. Zusammenfassend werden in beiden Studien Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung genannt, die entweder direkt (Intraventrikuläre Blutungen) oder indirekt, z.B. durch lange Beatmung oder Krampfanfälle, das Gehirn schädigen.

Um das Risiko für spätere neurologische Defizite zu minimieren, ist es auf der einen Seite wichtig, die neonatale Versorgung der Frühgeborenen so zu optimieren, dass diese Komplikationen eingeschränkt werden. Bronchoalveoläre Schäden durch die maschinelle Beatmung können verringert werden, da durch neue Beatmungstechniken (Beschränkung des maximalen Beatmungsdrucks und -volumens, exakte Einstellung des Positiven Endexpiratorischen Drucks) die Möglichkeit besteht, die Beatmung genau auf die individuellen Bedürfnisse des Kindes einzustellen und so Druck- und Volumenschäden der Lunge zu vermeiden. Die Toxizität des Sauerstoffs, die neben der Schädigung retinaler Gefäße auch zu einer Entzündung des Lungeninterstitiums führt und somit das Risiko für eine Bronchopulmonalen Dysplasie erhöht, kann eingedämmt werden, indem eine maximale Sauerstoffsättigung des Frühgeborenen nicht überschritten wird. Dies kann durch transdermale Messung kontinuierlich überwacht und entsprechend reguliert werden. Um das Risiko für Hirnblutungen zu verringern, ist es wichtig postnatale Blutdruckschwankungen, Hypoxien und Azidose zu vermeiden und die maschinelle

Beatmung auf die Bedürfnisse jedes einzelnen Frühgeborenen einzustellen. Ein großer Teil der Hirnblutungen bei den kleinsten der Frühgeborenen wird aber durch die verbesserte neonatale Versorgungsqualität nicht zu verhindern sein, da in dieser Risikogruppe der Einfluss der unreifeassoziierten Faktoren überwiegt.

Auch wenn der Zusammenhang nicht signifikant war, zeigten die frühgeborenen Jungen in der Tendenz eine schlechtere neurologische Entwicklung als die frühgeborenen Mädchen. Dieses Ergebnis wird von Erkenntnissen anderer Studien unterstützt, von denen eine das Geschlecht der Kinder sogar als einen der wichtigsten Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung identifizierte (Arnaud, Daubisse-Marliac et al. 2007).

4.5 Neurologische und kognitive Entwicklung

Es besteht eine starke Korrelation zwischen der neurologischen und der kognitiven Entwicklung. Da fast die Hälfte der ehemaligen Frühgeborenen aus der NEO-Studie ein neurologisches Defizit oder eine neurologische Entwicklungsverzögerung aufwies, die kognitive Entwicklung aber normal war und nur 15 % einen unterdurchschnittlichen IQ zeigten, kann man davon ausgehen, dass ein Großteil der Kinder mit kognitiven Defiziten auch neurologische Probleme haben wird. Aber auch ehemalige Frühgeborene mit einer normalen kognitiven Entwicklung sind dem Risiko eines neurologischen Defizits ausgesetzt, das sie in der Teilhabe an ihrem sozialen und schulischen Umfeld beeinträchtigen kann. Um Entwicklungsprobleme frühzeitig zu erkennen, sollten diese Kinder in Frühgeborenen-Nachsorgeprogramme mit regelmäßigen entwicklungsneurologischen Untersuchungen eingebunden werden. Dies scheint am besten in Perinatalzentren gewährleistet zu sein, die auf Frühgeborene spezialisiert sind. Wichtig ist auch der leichte Zugang der Eltern zu diesen Programmen, da diese bei Entlassung ihrer Kinder aus der Klinik häufig mit der Fülle schwer überschaubaren Hilfsangebote überfordert sind. Teil der Nachuntersuchungen sollte neben der Evaluation der motorischen Entwicklung, die Entwicklung von Sprache, die Interaktion mit den Eltern und der Umgebung, das Gedächtnis und Denkprozesse, Verhaltens- und Aufmerksamkeitsstörungen, sowie die Wahrnehmung sein. Abhängig von perinatalen Risikofaktoren sollte für jedes Kind ein spezifisches Nachsorgeprogramm entworfen werden. Aus den Ergebnissen der Nachuntersuchung kann ein individuelles Förderprogramm erstellt werden,

bestehend aus Physiotherapie bei neurologischen Entwicklungsverzögerungen, psychologisch-psychotherapeutischer Betreuung bei Verhaltensauffälligkeiten und Problemen der Interaktion bis hin zu speziellen Programmen wie Lernstrategietraining, soziales Kompetenztraining, Förderung bei Teilleistungsschwächen und Logopädie.

4.6 Einschränkungen und Methodenkritik

4.6.1 Unterschiede zwischen drop-out und follow-up Kindern

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den postnatalen Komplikationen der drop-out Kinder und denen, die zur Nachuntersuchung erschienen sind. Dabei ist der mittlere NBRS, der die wichtigsten neonatalen Komplikationen zusammenfasst, bei den drop-out Kindern signifikant höher, d.h. diese hatten mehr perinatale Komplikationen. Bei mindestens einem Kind war das vermehrte Auftreten von Komplikationen und die damit Verbundene unterdurchschnittliche Entwicklung der Grund für das Nicht-Wahrnehmen der Nachuntersuchung; die Mutter wollte ihrem schwer behinderten Kind den Stress der Untersuchung ersparen.

4.6.2 Methodenkritik

Der NEO-Studie fehlte eine Kontrollgruppe mit gleichaltrigen reifgeborenen Kindern, die in ähnlichen sozioökonomischen Verhältnissen aufwuchsen. So musste man sich für den Vergleich des Intelligenzquotienten mit den Durchschnittswerten der Normalbevölkerung begnügen, welche aber nicht unbedingt der Realität genau dieser Stichprobe entsprechen. Genauso wäre eine Kontrollgruppe sinnvoll gewesen, um die neurologischen Defizite mit einer Gruppe Gleichaltriger zu vergleichen.

Die Kinder der NEO-Studie sind sehr ausführlich neurologisch untersucht worden. Trotzdem fehlt eine standardisierte Erfassung der bei Frühgeborenen vergleichsweise häufig auftretenden Cerebral Parese. Dieses hätte noch einen zusätzlichen Parameter der neurologischen Entwicklung dargestellt.

Die Kenntnis über die auf der neonatalen Intensivstation durchgeführte Therapie, z.B. welche Beatmungstechniken benutzt wurden und ob eine Surfactant-Therapie der Neugeborenen angeboten werden konnte, hätte die Möglichkeit zu besserer Interpretation der Ergebnisse gegeben.

Eine noch bessere Differenzierung der kognitiven Entwicklung wäre möglich gewesen, wenn als Intelligenztest anstelle des Kaufman-ABC der HAWIK (Hamburg Wechsel Intelligenztest) durchgeführt worden wäre. Erstens ist es beim HAWIK möglich, zwischen Verbal- und Handlungs-IQ zu unterscheiden. Der K-ABC gibt einem nur die Möglichkeit Gesamt-IQ und Handlungs-IQ zu unterscheiden. Zweitens ist beim HAWIK eine Zusatzauswertung möglich, die Hinweise auf Teilleistungsstörungen gibt. Zu diesen Teilgebieten gehören u.a. Durchhaltevermögen, visuell motorische Koordination, Konzentration und Belastbarkeit, soziales Verständnis, Leistung unter Zeitdruck (Groth-Marnat 2003). Darüber hinaus stammt die Normierung des K-ABC aus den Jahren 1986 bis 1989; die Gültigkeit dieser Normen ist für den Untersuchungszeitraum der NEO-Studie zu hinterfragen. Für den HAWIK-III gab es damals bereits eine neue Normierung von 1999.

5 Zusammenfassung

Ausgehend von der steigenden Versorgungsqualität auf neonatalen Intensivstationen, der daraus resultierenden sinkenden Mortalität von sehr kleinen Frühgeborenen und dem Überleben von immer kleineren Frühgeborenen, war es das Ziel dieser Studie, die längerfristige Entwicklung von ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen zu untersuchen und die perinatalen Risikofaktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Entwicklung im Grundschulalter hatten. Es wurden 93 ehemalige sehr kleine Frühgeborenen, geboren zwischen 1994 und 1998, im mittleren Alter von 6,8 Jahren in ihrer kognitiven und neurologischen Entwicklung evaluiert.

Auffällig war, dass die Frühgeborenen im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung zwar eine normale kognitive Entwicklung zeigten, aber nur 55 % eine unauffällige neurologische Entwicklung hatten und 20,5 % manifeste neurologische Defizite aufwiesen. Während der neurologische Befund den Erkenntnissen anderer Studien mit ähnlichem Patientenkollektiv entsprach, zeigten die Frühgeborenen dieser Studie ein überdurchschnittlich gutes kognitives Ergebnis.

Wichtigste Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung der ehemaligen Frühgeborenen waren das Geburtsgewicht, die Schulbildung der Eltern sowie die perinatalen Intraventrikulären Blutungen. In der Tendenz überwog bei den kleinsten Frühgeborenen der Einfluss des Geburtsgewichts, resultierend aus der Unreife der Organsysteme, wohingegen bei den älteren Frühgeborenen die Schulbildung der Eltern und in der Perinatalzeit auftretende Komplikationen in den Vordergrund rückten. Die neurologische Entwicklung im Grundschulalter wurde am stärksten beeinflusst von Komplikationen, die aus der Frühgeburt resultierten: postnatale Atemprobleme, die eine maschinelle Beatmung erforderten, und perinatale Intraventrikuläre Blutungen.

Das Risiko für spätere neurologische Defizite lässt sich durch die Optimierung der neonatalen Versorgung der Frühgeborenen und die dadurch sinkende Rate von Komplikationen und Folgeschäden der Beatmung vermindern; trotzdem wird es nicht

gelingen, einen Teil der Hirnblutungen bei den kleinsten Frühgeborenen zu vermeiden, da in dieser Gruppe der Einfluss unreifeassoziiertes Faktoren überwiegt.

Bei der wesentlich höheren Prävalenz von neurologischen Defiziten im Vergleich zu kognitiven Defiziten unter den ehemaligen Frühgeborenen, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Kinder mit kognitiven Defiziten auch neurologische Auffälligkeiten zeigen. Aber auch ehemalige Frühgeborene mit einer normalen kognitiven Entwicklung haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Auffälligkeiten. Daher ist es wichtig, alle Frühgeborenen, aber insbesondere diejenigen, die perinatale Komplikationen erlitten haben, in ein Nachsorgeprogramm mit regelmäßigen entwicklungsneurologischen Untersuchungen einzuschließen. Aus den Ergebnissen der Nachuntersuchungen kann ein individuelles Förderprogramm für die Frühgeborenen erstellt werden. Das Ziel dieser Interventionen ist es, die ehemaligen Frühgeborenen so zu fördern, dass sie ihre guten kognitiven Fähigkeiten im schulischen und sozialen Alltag verwirklichen können.

6 Literaturnachweis

- Arnaud, C., L. Daubisse-Marliac, et al. (2007). "Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE Study." Arch Pediatr Adolesc Med **161**(11): 1053-61.
- Bassler, D., B. J. Stoll, et al. (2009). "Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants: Added Role of Neonatal Infection." Pediatrics **123**(1): 313-318.
- Behrman, R. E. and A. Stith Butler (2007). Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes: Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention, Washington DC: The National Academies Press.
- Bhutta, A. T., M. A. Cleves, et al. (2002). "Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis." JAMA **288**(6): 728-37.
- Bode, M. M., D. B. D'Eugenio, et al. (2009). "Outcome of Extreme Prematurity: A Prospective Comparison of 2 Regional Cohorts Born 20 Years Apart." Pediatrics.
- Brazy, J. E., C. O. Eckerman, et al. (1991). "Nursery neurobiologic risk score: Important factors in predicting outcome in very low birth weight infants." Journal of Pediatrics **118**: 783-792.
- Brazy, J. E., R. F. Goldstein, et al. (1993). "Nursery neurobiologic risk score: levels of risk and relationships with nonmedical factors." J Dev Behav Pediatr **14**(6): 375-80.
- Brisch, K. H., D. Bechinger, et al. (2005). "Attachment quality in very low-birthweight premature infants in relation to maternal attachment representations and neurological development." Parenting: Science and Practice **5**(4): 311-331.
- Brisch, K. H., G. Schmücker, et al. (1999). "Das Ulmer Modell – Präventives psychotherapeutisches Interventionsprogramm nach der Geburt eines kleinen Frühgeborenen: Erste Ergebnisse." Frühförderung Interdisziplinär **18**: 28-34.
- Bühl, A. (2008). SPSS Version 16: Einführung in die moderne Datenanalyse.
- Buhrer, C., I. Grimmer, et al. (2000). "The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score and neurodevelopmental impairment at one year corrected age in very low birth weight infants." Intensive Care Med **26**(3): 325-9.
- Colvin, M., W. McGuire, et al. (2004). "Neurodevelopmental outcomes after preterm birth." BMJ **329**(7479): 1390-3.
- Cooke, R. W. (2005). "Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **90**(1): F60-3.
- Counsell, S. J., A. D. Edwards, et al. (2008). "Specific relations between neurodevelopmental abilities and white matter microstructure in children born preterm." Brain **131**(Pt 12): 3201-8.
- CRIB, T. I. N. N. (1993). "The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network." Lancet **342**(8865): 193-8.

- de Kleine, M. J., A. L. den Ouden, et al. (2007). "Outcome of perinatal care for very preterm infants at 5 years of age: a comparison between 1983 and 1993." Paediatr Perinat Epidemiol **21**(1): 26-33.
- Delobel-Ayoub, M., C. Arnaud, et al. (2009). "Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study." Pediatrics **123**(6): 1485-92.
- Foulder-Hughes, L. A. and R. W. Cooke (2003). "Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm." Dev Med Child Neurol **45**(2): 97-103.
- Genzel-Boroviczeny, O., S. MacWilliams, et al. (2006). "Mortality and major morbidity in premature infants less than 31 weeks gestational age in the decade after introduction of surfactant." Acta Obstet Gynecol Scand **85**(1): 68-73.
- Glynn, L. M., C. D. Schetter, et al. (2008). "Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth." Health Psychol **27**(1): 43-51.
- Gross, S. J., B. B. Mettelman, et al. (2001). "Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age." J Pediatr **138**(2): 169-75.
- Groth-Marnat, G. (2003). Handbook of psychological assessment.
- Hack, M., D. Wilson-Costello, et al. (2000). "Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995." Arch Pediatr Adolesc Med **154**(7): 725-31.
- Heinemann/Bechinger/Brisch Fragebogen "Neurologische Untersuchung", Uni Ulm.
- Heinrich (2009). Den Frühchen eine Chance. Die Zeit. **35 - 20. August 2009**.
- James, L. (1960). "Acidosis of the newborn and its relation to birth asphyxia." Acta Paediatr **49**: 17-28.
- Johnson, S., J. Fawke, et al. (2009). "Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation." Pediatrics **124**(2): e249-57.
- Kiechl-Kohlendorfer, U., E. Ralser, et al. (2009). "Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages." Acta Paediatr.
- Koletzko (2007). Kinder- und Jugendmedizin, Springer.
- Korner, A. F., D. K. Stevenson, et al. (1993). "Prediction of the development of low birth weight preterms infants by a new neonatal medical index." Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics **14**(2): 107-111.
- Larroque, B., P. Y. Ancel, et al. (2008). "Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study." Lancet **371**(9615): 813-20.
- Lemons, J. A., C. R. Bauer, et al. (2001). "Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network." Pediatrics **107**(1): E1.
- Marlow, N., D. Wolke, et al. (2005). "Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth." N Engl J Med **352**(1): 9-19.
- Martin, J. (2009). "Births: Final Data for 2006." National Vital Statistics Reports **57**(7).
- Melchers P, P. U. (1994). Interpretationshandbuch: K-ABC.
- Mikkola, K., N. Ritari, et al. (2005). "Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997." Pediatrics **116**(6): 1391-400.

- Peterson, B. S., B. Vohr, et al. (2000). "Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants." *JAMA* **284**(15): 1939-47.
- Pritchard, V. E., C. A. Clark, et al. (2009). "Early school-based learning difficulties in children born very preterm." *Early Hum Dev* **85**(4): 215-24.
- Richardson, D. K., J. E. Gray, et al. (1998). "Declining severity adjusted mortality: evidence of improving neonatal intensive care." *Pediatrics* **102**(4 Pt 1): 893-9.
- Robertson, C. M., M. J. Watt, et al. (2007). "Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years." *JAMA* **297**(24): 2733-40.
- Saigal, S., B. Stoskopf, et al. (2006). "Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls." *JAMA* **295**(6): 667-75.
- Scheiner, A. P. and M. E. Sexton (1991). "Prediction of developmental outcome using a perinatal risk inventory." *Pediatrics* **88**(6): 1135-1143.
- Schmidt, B., E. V. Asztalos, et al. (2003). "Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms." *JAMA* **289**(9): 1124-9.
- Speer, C. and M. Gahr (2009). *Pädiatrie*. Heidelberg, Springer.
- Statistisches Bundesamt, W. (2008). "Bildungsstand: Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland."
- Statistisches Bundesamt, W. (2009). *Lebendgeborene insgesamt nach dem Geburtsgewicht*.
- Stewart, A. L., L. Rifkin, et al. (1999). "Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm." *Lancet* **353**(9165): 1653-7.
- Stjernqvist, K. and N. W. Svenningsen (1999). "Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement." *Acta Paediatr* **88**(5): 557-62.
- Taylor, H. G., N. Klein, et al. (2000). "School-age consequences of birth weight less than 750 g: a review and update." *Dev Neuropsychol* **17**(3): 289-321.
- Vincer, M. J., A. C. Allen, et al. (2006). "Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study." *Pediatrics* **118**(6): e1621-6.
- Voss, W., A. P. Neubauer, et al. (2007). "Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis?" *Acta Paediatr* **96**(3): 342-7.
- Weisglas-Kuperus, N., E. T. Hille, et al. (2009). "Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **94**(3): F196-200.
- Weisglas-Kuperus, N., H. M. Koot, et al. (1993). "Behaviour problems of very low-birthweight children." *Dev Med Child Neurol* **35**(5): 406-16.
- Wilson-Costello, D., H. Friedman, et al. (2007). "Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002." *Pediatrics* **119**(1): 37-45.

Wolke, D. and R. Meyer (1999). "Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study." Dev Med Child Neurol **41**(2): 94-109.

Woodward, L. J., P. J. Anderson, et al. (2006). "Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants." N Engl J Med **355**(7): 685-94.

Zaramella, P., F. Freato, et al. (2008). "Comparison between the perinatal risk inventory and the nursery neurobiological risk score for predicting development in high-risk newborn infants." Early Hum Dev **84**(5): 311-7.

Anhang

Deskriptive Statistik

Deskriptive Statistik

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|-----------------------|-----|---------|---------|------------|--------------------|
| Schwangerschaftswoche | 123 | 23 | 35 | 27,41 | 2,564 |
| Geburtsgewicht | 123 | 320 | 1490 | 936,26 | 284,160 |

Tab. A.1 Gestationsalter und Geburtsgewicht aller Kinder (N = 123)

Vergleich der Risikofaktoren der Nachuntersuchten Kinder mit denen der drop-out Kinder

Deskriptive Statistik

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|-----------------------|----|---------|---------|------------|--------------------|
| Schwangerschaftswoche | 30 | 24 | 33 | 26,80 | 2,483 |
| Geburtsgewicht | 30 | 460 | 1400 | 876,50 | 264,390 |

Tab. A.2 Gestationsalter und Geburtsgewicht drop-out Kinder (N = 30)

Gruppenstatistiken

| | Follow-up vs. Drop-Out | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|-------------------------------|---------------------------|----|------------|--------------------|------------------------------------|
| 5-Minuten APGAR-Wert | Follow-Up | 93 | 11,00 | 16,227 | 1,683 |
| | Drop-Out | 30 | 16,80 | 27,944 | 5,102 |
| NBRS | Follow-Up | 93 | 3,2151 | 3,03906 | ,31514 |
| | Drop-Out | 27 | 6,1111 | 5,54238 | 1,06663 |
| Dauer Intubationsbeatmung (d) | Follow-Up | 88 | 11,1023 | 16,52170 | 1,76122 |
| | Drop-Out | 24 | 30,0833 | 59,93106 | 12,23338 |
| Länge Klinikaufenthalt (d) | Follow-Up | 93 | 90,1398 | 62,14300 | 6,44393 |
| | Drop-Out | 27 | 108,1111 | 98,85589 | 19,02483 |
| Schwangerschaftswoche | Follow-Up | 93 | 27,61 | 2,571 | ,267 |
| | Drop-Out | 30 | 26,80 | 2,483 | ,453 |
| Geburtsgewicht | Follow-Up | 93 | 955,54 | 288,969 | 29,965 |
| | Drop-Out | 30 | 876,50 | 264,390 | 48,271 |
| Alter der Mutter | Follow-Up | 93 | 30,95 | 4,277 | ,443 |
| | Drop-Out | 30 | 30,27 | 5,458 | ,996 |
| Alter des Vaters | Follow-Up | 93 | 32,39 | 5,840 | ,606 |
| | Drop-Out | 30 | 31,90 | 7,730 | 1,411 |

Tab. A.3.1 T-Test metrische Variablen: follow-up Kinder vs. drop-out Kinder

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) |
| 5-Minuten APGAR-Wert | Varianzen sind gleich | 8,890 | ,003 | -1,404 | 121 | ,163 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -1,080 | 35,520 | ,288 |
| NBRS | Varianzen sind gleich | 16,306 | ,000 | -3,544 | 118 | ,001 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -2,604 | 30,671 | ,014 |
| Dauer Intubationsbeatmung (d) | Varianzen sind gleich | 16,883 | ,000 | -2,651 | 110 | ,009 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -1,536 | 23,961 | ,138 |
| Länge Klinikaufenthalt | Varianzen sind gleich | 7,629 | ,007 | -1,144 | 118 | ,255 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -,895 | 32,188 | ,378 |
| Schwangerschaftswoche | Varianzen sind gleich | ,456 | ,501 | 1,518 | 121 | ,132 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,546 | 50,617 | ,128 |
| Geburtsgewicht | Varianzen sind gleich | 1,256 | ,265 | 1,329 | 121 | ,186 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,391 | 53,168 | ,170 |
| Alter der Mutter | Varianzen sind gleich | 1,667 | ,199 | ,705 | 121 | ,482 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | ,623 | 41,117 | ,537 |
| Alter des Vaters | Varianzen sind gleich | 2,130 | ,147 | ,366 | 121 | ,715 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | ,317 | 40,234 | ,753 |

Tab. A.3.2 T-Test metrische Variablen: follow-up Kinder vs. drop-out Kinder

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | Untere | Obere |
| 5-Minuten APGAR-Wert | Varianzen sind gleich | -5,800 | 4,132 | -13,981 | 2,381 |
| | Varianzen sind nicht gleich | -5,800 | 5,372 | -16,700 | 5,100 |
| NBRS | Varianzen sind gleich | -2,89606 | ,81706 | -4,51406 | -1,27806 |
| | Varianzen sind nicht gleich | -2,89606 | 1,11221 | -5,16541 | -,62670 |
| Dauer Intubationsbeatmung (d) | Varianzen sind gleich | -18,98106 | 7,16062 | -33,17173 | -4,79039 |
| | Varianzen sind nicht gleich | -18,98106 | 12,35951 | -44,49205 | 6,52993 |
| Länge Klinikaufenthalt | Varianzen sind gleich | -17,97133 | 15,70961 | -49,08062 | 13,13797 |
| | Varianzen sind nicht gleich | -17,97133 | 20,08652 | -58,87684 | 22,93419 |
| Schwangerschaftswoche | Varianzen sind gleich | ,813 | ,535 | -,247 | 1,873 |
| | Varianzen sind nicht gleich | ,813 | ,526 | -,243 | 1,869 |
| Geburtsgewicht | Varianzen sind gleich | 79,038 | 59,478 | -38,714 | 196,790 |
| | Varianzen sind nicht gleich | 79,038 | 56,815 | -34,910 | 192,986 |
| Alter der Mutter | Varianzen sind gleich | ,680 | ,963 | -1,227 | 2,587 |
| | Varianzen sind nicht gleich | ,680 | 1,091 | -1,523 | 2,882 |
| Alter des Vaters | Varianzen sind gleich | ,487 | 1,332 | -2,150 | 3,124 |
| | Varianzen sind nicht gleich | ,487 | 1,536 | -2,616 | 3,590 |

Tab. A.3.3 T-Test metrische Variablen: follow-up Kinder vs. drop-out Kinder

Kreuztabelle

| | | | Follow-up vs. Drop-Out | | Gesamt |
|-----------------------|--|--|------------------------|----------|--------|
| | | | Follow-Up | Drop-Out | |
| Geschlecht des Kindes | männlich | Anzahl | 46 | 18 | 64 |
| | | Erwartete Anzahl | 48,4 | 15,6 | 64,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 49,5% | 60,0% | 52,0% |
| | weiblich | Anzahl | 47 | 12 | 59 |
| | | Erwartete Anzahl | 44,6 | 14,4 | 59,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 50,5% | 40,0% | 48,0% |
| Gesamt | Anzahl | 93 | 30 | 123 | |
| | Erwartete Anzahl | 93,0 | 30,0 | 123,0 | |
| | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tab. A.4.1. Kreuztabelle: Unterschiede Geschlecht zw. Follow-up und drop-out Kindern

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|------------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,009 ^a | 1 | ,315 | | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | ,631 | 1 | ,427 | | |
| Likelihood-Quotient | 1,016 | 1 | ,314 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,401 | ,214 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 1,001 | 1 | ,317 | | |
| Anzahl der gültigen Fälle | 123 | | | | |

Tab. A.4.2 Chi-Quadrat-Test: Unterschiede Geschlecht zw. Follow-up und drop-out Kindern

Kreuztabelle

| | | | Follow-up vs. Drop-Out | | Gesamt |
|---------------------|--|--|------------------------|----------|--------|
| | | | Follow-Up | Drop-Out | |
| kaiserschnitt kind1 | ja | Anzahl | 77 | 18 | 95 |
| | | Erwartete Anzahl | 74,8 | 20,2 | 95,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 86,5% | 75,0% | 84,1% |
| | nein | Anzahl | 12 | 6 | 18 |
| | | Erwartete Anzahl | 14,2 | 3,8 | 18,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 13,5% | 25,0% | 15,9% |
| Gesamt | Anzahl | 89 | 24 | 113 | |
| | Erwartete Anzahl | 89,0 | 24,0 | 113,0 | |
| | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tab. A.5.1 Kreuztabelle: Unterschiede Geburtsmodus zw. Follow-up und drop-out Kindern

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|------------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,872 ^a | 1 | ,171 | | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | 1,111 | 1 | ,292 | | |
| Likelihood-Quotient | 1,714 | 1 | ,190 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | ,209 | ,146 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 1,856 | 1 | ,173 | | |
| Anzahl der gültigen Fälle | 113 | | | | |

Tab. A.5.2 Chi-Quadrat-Test: Unterschiede Geburtsmodus zw. Follow-up und drop-out Kindern

Kreuztabelle

| | | | Follow-up vs. Drop-Out | | Gesamt |
|------------------------------|--|--|------------------------|----------|--------|
| | | | Follow-Up | Drop-Out | |
| small for gestational age k1 | ja | Anzahl | 23 | 7 | 30 |
| | | Erwartete Anzahl | 23,1 | 6,9 | 30,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 26,4% | 26,9% | 26,5% |
| | nein | Anzahl | 64 | 19 | 83 |
| | | Erwartete Anzahl | 63,9 | 19,1 | 83,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 73,6% | 73,1% | 73,5% |
| Gesamt | Anzahl | 87 | 26 | 113 | |
| | Erwartete Anzahl | 87,0 | 26,0 | 113,0 | |
| | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tab. A.6.1 Kreuztabelle: Unterschiede SGA zw. Follow-up und drop-out Kindern

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (2-seitig) | Exakte Signifikanz (1-seitig) |
|------------------------------------|-------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | ,002 ^a | 1 | ,961 | | |
| Kontinuitätskorrektur ^b | ,000 | 1 | 1,000 | | |
| Likelihood-Quotient | ,002 | 1 | ,961 | | |
| Exakter Test nach Fisher | | | | 1,000 | ,572 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | ,002 | 1 | ,961 | | |
| Anzahl der gültigen Fälle | 113 | | | | |

Tab. A.6.2 Chi-Quadrat-Test: Unterschiede SGA zw. Follow-up und drop-out Kindern

Kreuztabelle

| | | Follow-up vs. Drop-Out | | Gesamt | |
|--------------------------|--|--|----------|--------|-------|
| | | Follow-Up | Drop-Out | | |
| Schulabschluß der Mutter | ohne Schulabschluss/Sonderschulabschluss | Anzahl | 1 | 0 | 1 |
| | | Erwartete Anzahl | ,8 | ,2 | 1,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 1,1% | ,0% | ,8% |
| | Hauptschulabschluss | Anzahl | 25 | 15 | 40 |
| | | Erwartete Anzahl | 30,2 | 9,8 | 40,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 26,9% | 50,0% | 32,5% |
| | Realschulabschluss | Anzahl | 38 | 11 | 49 |
| | | Erwartete Anzahl | 37,0 | 12,0 | 49,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 40,9% | 36,7% | 39,8% |
| | Abitur/sonstige Hochschulreife | Anzahl | 29 | 4 | 33 |
| | | Erwartete Anzahl | 25,0 | 8,0 | 33,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 31,2% | 13,3% | 26,8% |
| Gesamt | Anzahl | 93 | 30 | 123 | |
| | Erwartete Anzahl | 93,0 | 30,0 | 123,0 | |
| | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tab. A.7.1 Kreuztabelle: Unterschiede Schulabschluss der Mutter zw. Follow-up und drop-out Kindern

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) |
|--------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 6,844 ^a | 3 | ,077 |
| Likelihood-Quotient | 7,173 | 3 | ,067 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | 5,462 | 1 | ,019 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 123 | | |

Tab. A.7.2 Chi-Quadrat-Test: Unterschiede Schulabschluss der Mutter zw. Follow-up und drop-out Kindern

Kreuztabelle

| | | | Follow-up vs. Drop-Out | | Gesamt |
|----------------------------|--|--|------------------------|----------|--------|
| | | | Follow-Up | Drop-Out | |
| Schulabschluß des Partners | Hauptschulabschluss | Anzahl | 39 | 15 | 54 |
| | | Erwartete Anzahl | 41,3 | 12,7 | 54,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 42,9% | 53,6% | 45,4% |
| | Realschulabschluss | Anzahl | 22 | 5 | 27 |
| | | Erwartete Anzahl | 20,6 | 6,4 | 27,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 24,2% | 17,9% | 22,7% |
| | Abitur/sonstige Hochschulreife | Anzahl | 30 | 8 | 38 |
| | | Erwartete Anzahl | 29,1 | 8,9 | 38,0 |
| | | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 33,0% | 28,6% | 31,9% |
| Gesamt | Anzahl | 91 | 28 | 119 | |
| | Erwartete Anzahl | 91,0 | 28,0 | 119,0 | |
| | % innerhalb von Follow-up vs. Drop-Out | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tab. A.8.1 Kreuztabelle: Unterschiede Schulabschluss des Vaters zw. Follow-up und drop-out Kindern

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) |
|--------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 1,048 ^a | 2 | ,592 |
| Likelihood-Quotient | 1,052 | 2 | ,591 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | ,642 | 1 | ,423 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 119 | | |

Tab. A.8.2 Chi-Quadrat-Test: Unterschiede Schulabschluss des Vaters zw. Follow-up und drop-out Kindern

Patientenkollektiv

Statistiken

| | Alter (Geburtsstermin) | Alter (korrigiert für FG) |
|--------------------|------------------------|---------------------------|
| N Gültig | 92 | 92 |
| Fehlend | 1 | 1 |
| Mittelwert | 7,0802 | 6,8272 |
| Standardabweichung | ,52262 | ,48689 |
| Minimum | 6,10 | 6,10 |
| Maximum | 8,50 | 8,40 |

Tab. A.9 Alter der Kinder bei Nachuntersuchung

Statistiken

| | Schwangerschaftswoche | Geburtsgewicht |
|--------------------|-----------------------|----------------|
| N Gültig | 93 | 93 |
| Fehlend | 0 | 0 |
| Mittelwert | 27,61 | 955,54 |
| Standardabweichung | 2,571 | 288,969 |
| Minimum | 23 | 320 |
| Maximum | 35 | 1490 |

Tab. A.10 Gestationsalter und Geburtsgewicht der nachuntersuchten Kinder (N = 93)

Statistiken

| | | Dauer Intubationsbeatmung (d) | Länge Klinikauenthalt (d) |
|--------------------|---------|-------------------------------------|------------------------------|
| N | Gültig | 88 | 93 |
| | Fehlend | 5 | 0 |
| Mittelwert | | 11,1023 | 90,1398 |
| Median | | 3,0000 | 85,0000 |
| Standardabweichung | | 16,52170 | 62,14300 |
| Minimum | | ,00 | 8,00 |
| Maximum | | 83,00 | 391,00 |

Tab. A.11 Länge der Intubationsbeatmung und des Klinikaufenthaltes

Kein Mehrling, Zwilling oder Drilling

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|--------|---------------|------------|---------|------------------|
| Gültig | kein Mehrling | 69 | 74,2 | 74,2 |
| | Zwilling | 20 | 21,5 | 21,5 |
| | Drilling | 4 | 4,3 | 4,3 |
| | Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 |

Tab. A.12 Prozentsatz von Zwillingen und Drillingen unter den nachuntersuchten FG

Geschlecht des Kindes

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|--------|----------|------------|---------|------------------|
| Gültig | weiblich | 47 | 50,5 | 50,5 |
| | männlich | 46 | 49,5 | 49,5 |
| | Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 |

Tab. A.13 Geschlecht der Frühgeborenen

Sectio

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|---------|------------|---------|------------------|
| Gültig | ja | 77 | 82,8 | 86,5 |
| | nein | 12 | 12,9 | 13,5 |
| Fehlend | missing | 4 | 4,3 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.14 Geburtmodus (Sectio ja – nein)

Small for Gestational Age

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|---------|------------|---------|------------------|
| Gültig | ja | 23 | 24,7 | 26,4 |
| | nein | 64 | 68,8 | 73,6 |
| Fehlend | missing | 6 | 6,5 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.15 Small for Gestational Age (SGA)

Statistiken

| | | Alter Mutter bei Geburt | Alter Vater bei Geburt |
|--------------------|---------|-------------------------|------------------------|
| N | Gültig | 93 | 93 |
| | Fehlend | 0 | 0 |
| Mittelwert | | 30,95 | 32,39 |
| Standardabweichung | | 4,277 | 5,840 |
| Minimum | | 18 | 16 |
| Maximum | | 42 | 50 |

Tab. A.16 Alter der Eltern bei Geburt des FG

Schulabschluß der Mutter

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|--|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Ohne | 2 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| | Hauptschulabschluß | 27 | 23,9 | 24,8 | 26,6 |
| | Realschulabschluß oder entsprechend | 47 | 41,6 | 43,1 | 69,7 |
| | Abitur/ andere Hochschulreife | 20 | 17,7 | 18,3 | 88,1 |
| | Hochschulabschluß/ FH | 13 | 11,5 | 11,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 4 | 3,5 | | |
| Gesamt | | 113 | 100,0 | | |

Tab. A.17 Höchster erreichter Schulabschluss der Mutter

Schulabschluß des Vater

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|--|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Ohne | 3 | 2,7 | 3,1 | 3,1 |
| | Hauptschulabschluß | 37 | 32,7 | 37,8 | 40,8 |
| | Realschulabschluß oder entsprechend | 26 | 23,0 | 26,5 | 67,3 |
| | Abitur/ andere Hochschulreife | 17 | 15,0 | 17,3 | 84,7 |
| | Hochschulabschluß/ FH | 15 | 13,3 | 15,3 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 15 | 13,3 | | |
| Gesamt | | 113 | 100,0 | | |

Tab. A.18 Höchster erreichter Schulabschluss des Vaters

Familienstand Mutter

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|---------------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | verheiratet | 92 | 81,4 | 84,4 | 84,4 |
| | ledig | 6 | 5,3 | 5,5 | 89,9 |
| | verwitwet | 1 | ,9 | ,9 | 90,8 |
| | getrennt/geschieden | 10 | 8,8 | 9,2 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 4 | 3,5 | | |
| Gesamt | | 113 | 100,0 | | |

Tab. A.19 Familienstand der Mutter

Familienstand Vater

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|---------------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | verheiratet | 82 | 72,6 | 86,3 | 86,3 |
| | ledig | 3 | 2,7 | 3,2 | 89,5 |
| | getrennt/geschieden | 10 | 8,8 | 10,5 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 18 | 15,9 | | |
| Gesamt | | 113 | 100,0 | | |

Tab. A.20 Familienstand des Vaters

Nationalität Mutter

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|---------|------------|---------|------------------|
| Gültig | deutsch | 82 | 88,2 | 95,3 |
| | andere | 4 | 4,3 | 4,7 |
| Fehlend | 999 | 7 | 7,5 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.21 Nationalität der Mutter

Nationalität Vater

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|---------|------------|---------|------------------|
| Gültig | deutsch | 72 | 77,4 | 90,0 |
| | andere | 8 | 8,6 | 10,0 |
| Fehlend | 999 | 13 | 14,0 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.22 Nationalität des Vaters

Perinatale Komplikationen und Risikofaktoren

Atemprobleme

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | ,00 | 32 | 34,4 | 34,4 | 34,4 |
| | 1,00 | 28 | 30,1 | 30,1 | 64,5 |
| | 2,00 | 21 | 22,6 | 22,6 | 87,1 |
| | 4,00 | 12 | 12,9 | 12,9 | 100,0 |
| | Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.23 Perinatale Komplikation: Atemprobleme

Azidose

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | ,00 | 70 | 75,3 | 75,3 | 75,3 |
| | 1,00 | 16 | 17,2 | 17,2 | 92,5 |
| | 2,00 | 7 | 7,5 | 7,5 | 100,0 |
| | Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.24 Perinatale Komplikation: Azidose

Krampfanfälle

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | 79 | 84,9 | 84,9 | 84,9 |
| 1,00 | 6 | 6,5 | 6,5 | 91,4 |
| 2,00 | 8 | 8,6 | 8,6 | 100,0 |
| Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.25 Perinatale Komplikation: Krampfanfälle

Intraventrikuläre Blutung

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | 63 | 67,7 | 67,7 | 67,7 |
| 1,00 | 16 | 17,2 | 17,2 | 84,9 |
| 2,00 | 12 | 12,9 | 12,9 | 97,8 |
| 4,00 | 2 | 2,2 | 2,2 | 100,0 |
| Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.26 Perinatale Komplikation: Intraventrikuläre Blutung

Periventrikuläre Leukomalazie

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | 85 | 91,4 | 91,4 | 91,4 |
| 1,00 | 3 | 3,2 | 3,2 | 94,6 |
| 2,00 | 3 | 3,2 | 3,2 | 97,8 |
| 4,00 | 2 | 2,2 | 2,2 | 100,0 |
| Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.27 Perinatale Komplikation: Periventrikuläre Leukomalazie

Infektion

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | 36 | 38,7 | 38,7 | 38,7 |
| 1,00 | 51 | 54,8 | 54,8 | 93,5 |
| 2,00 | 6 | 6,5 | 6,5 | 100,0 |
| Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.28 Perinatale Komplikation: Infektionen

Hypoglycämie

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | 80 | 86,0 | 86,0 | 86,0 |
| 1,00 | 13 | 14,0 | 14,0 | 100,0 |
| Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.29 Perinatale Komplikation: Hypoglycämie

Statistiken

| | | 5-Minuten APGAR-Wert |
|---|--------------------|----------------------|
| N | Gültig | 90 |
| | Fehlend | 3 |
| | Mittelwert | 8,07 |
| | Standardabweichung | 1,564 |
| | Minimum | 3 |
| | Maximum | 10 |

Tab. A.30 5-Minuten APGAR-Wert

Deskriptive Statistik

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|------------|----|---------|---------|------------|--------------------|
| NBRS total | 93 | ,00 | 15,00 | 3,2151 | 3,03906 |

Tab. A.31 gesamt NBRS Wert

Kognitive Entwicklung

Statistiken

| | | K-ABC-SED Standardwert korrigiertes Alter | K-ABC-SGD Standardwert korrigiertes Alter | K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter | K-ABC-NV Standardwert korrigiertes Alter |
|--------------------|---------|---|---|---|--|
| N | Gültig | 88 | 87 | 87 | 87 |
| | Fehlend | 5 | 6 | 6 | 6 |
| Mittelwert | | 103,56 | 99,90 | 100,70 | 97,36 |
| Standardabweichung | | 14,739 | 16,910 | 14,218 | 17,554 |
| Minimum | | 64 | 45 | 62 | 44 |
| Maximum | | 133 | 133 | 126 | 129 |

Tab. A.32 K-ABC (Gesamt-IQ): Ergebnisse kognitive Entwicklung

Test bei einer Stichprobe

| | Testwert = 100 | | | | | |
|-------------------------|----------------|----|-----------------|-----------------------|---|-------|
| | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | Untere | Obere |
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | ,460 | 86 | ,647 | ,701 | -2,33 | 3,73 |
| K-ABC-NV (Handlungs-IQ) | -1,405 | 86 | ,164 | -2,644 | -6,38 | 1,10 |

Tab. A.33 T-Test: Gesamt-IQ bzw. Handlungs-IQ, Testwert = 100

Neurologische Entwicklung

Neuro Gesamtbeurteilung

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|---|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | Neurologisch unauffälliger Befund | 51 | 54,8 | 54,8 | 54,8 |
| | Fraglich pathologischer Befund (Entwicklungsverzögerung) | 23 | 24,7 | 24,7 | 79,6 |
| | Leichtes neurologisches Defizit | 11 | 11,8 | 11,8 | 91,4 |
| | Mittelschweres neurologisches Defizit | 6 | 6,5 | 6,5 | 97,8 |
| | Schweres neurologisches Defizit | 2 | 2,2 | 2,2 | 100,0 |
| | Gesamt | 93 | 100,0 | 100,0 | |

Tab. A.34 Neurologische Entwicklung mit 6,8 Jahren

Neurologie Hirnnerven

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 90 | 96,8 | 97,8 |
| | 1 | 2 | 2,2 | 2,2 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.35 Neurologische Untersuchung: Hirnnerven

Neurologie Hirnstamm

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 86 | 92,5 | 93,5 |
| | 1 | 5 | 5,4 | 5,4 |
| | 2 | 1 | 1,1 | 1,1 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.36 Neurologische Untersuchung: Hirnstamm

Neurologie Sehen

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 70 | 75,3 | 76,1 |
| | 1 | 4 | 4,3 | 4,3 |
| | 2 | 15 | 16,1 | 16,3 |
| | 3 | 3 | 3,2 | 3,3 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.37 Neurologische Untersuchung: Sehen

Neurologie Hören

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 88 | 94,6 | 95,7 |
| | 1 | 1 | 1,1 | 1,1 |
| | 2 | 2 | 2,2 | 2,2 |
| | 3 | 1 | 1,1 | 1,1 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.38 Neurologische Untersuchung: Hören

Neurologie Muskeltonus

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 77 | 82,8 | 83,7 |
| | 1 | 7 | 7,5 | 7,6 |
| | 2 | 5 | 5,4 | 5,4 |
| | 3 | 3 | 3,2 | 3,3 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.39 Neurologische Untersuchung: Muskeltonus

Neurologie Zentrale Parese

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 88 | 94,6 | 95,7 |
| | 2 | 2 | 2,2 | 2,2 |
| | 3 | 2 | 2,2 | 2,2 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.40 Neurologische Untersuchung: Zentrale Parese

Neurologie Periphere Parese

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|-----|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.41 Neurologische Untersuchung: Periphere Parese

Neurologie Extrapyramidalmotorische Störungen

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 88 | 94,6 | 95,7 |
| | 1 | 2 | 2,2 | 2,2 |
| | 2 | 1 | 1,1 | 1,1 |
| | 3 | 1 | 1,1 | 1,1 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.42 Neurologische Untersuchung: Extrapyramidalmotorische Störungen

Neurologie Ataxie/Koordination

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 62 | 66,7 | 67,4 |
| | 1 | 15 | 16,1 | 16,3 |
| | 2 | 14 | 15,1 | 15,2 |
| | 3 | 1 | 1,1 | 1,1 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.43 Neurologische Untersuchung: Ataxie/Koordination

Neurologie anderer wichtiger Befund

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente |
|---------|--------|------------|---------|------------------|
| Gültig | 0 | 82 | 88,2 | 89,1 |
| | 1 | 5 | 5,4 | 5,4 |
| | 2 | 3 | 3,2 | 3,3 |
| | 3 | 2 | 2,2 | 2,2 |
| | Gesamt | 92 | 98,9 | 100,0 |
| Fehlend | 999 | 1 | 1,1 | |
| Gesamt | | 93 | 100,0 | |

Tab. A.44 Neurologische Untersuchung: andere wichtige Befunde

Perinatale Risikofaktoren und kognitive Entwicklung

Korrelationen

| | | K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter |
|--|--------------------------|---|
| K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter | Korrelation nach Pearson | 1 |
| | Signifikanz (2-seitig) | |
| | N | 87 |
| Schwangerschaftswoche | Korrelation nach Pearson | ,251 [*] |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,019 |
| | N | 87 |
| Geburtsgewicht | Korrelation nach Pearson | ,449 ^{**} |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| | N | 87 |
| apgar score kind 1 minute 5 | Korrelation nach Pearson | ,264 [*] |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,014 |
| | N | 85 |
| NBRS total | Korrelation nach Pearson | -,314 ^{**} |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,003 |
| | N | 87 |
| intubationsbeatmung total in tagen | Korrelation nach Pearson | -,386 ^{**} |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| | N | 82 |
| kliniktage total | Korrelation nach Pearson | ,051 |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,639 |
| | N | 87 |

Tab. A.45 Korrelationsanalyse (Pearson): Gesamt-IQ – Risikofaktoren (metrisch)

Korrelationen

| | | | K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter |
|--|--|-------------------------|---|
| Spearman-Rho | K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter | Korrelationskoeffizient | 1,000 |
| | | Sig. (2-seitig) | |
| | | N | 87 |
| | beatmung maximum | Korrelationskoeffizient | -,284 |
| | | Sig. (2-seitig) | ,008 |
| | | N | 87 |
| | azidose maximum | Korrelationskoeffizient | -,134 |
| | | Sig. (2-seitig) | ,215 |
| | | N | 87 |
| | krampfanfälle maximum | Korrelationskoeffizient | -,085 |
| | Sig. (2-seitig) | ,436 | |
| | N | 87 | |
| intraventrikuläre blutung maximum | Korrelationskoeffizient | -,221 | |
| | Sig. (2-seitig) | ,039 | |
| | N | 87 | |
| periventrikuläre leukomalazie maximum | Korrelationskoeffizient | ,004 | |
| | Sig. (2-seitig) | ,967 | |
| | N | 87 | |
| infektion maximum | Korrelationskoeffizient | -,103 | |
| | Sig. (2-seitig) | ,340 | |
| | N | 87 | |
| hypoglycämie maximum | Korrelationskoeffizient | ,054 | |
| | Sig. (2-seitig) | ,621 | |
| | N | 87 | |
| FamilienFB Schulabschluß Mutter | Korrelationskoeffizient | ,258 | |

| | | |
|------------------------------|-------------------------|-------|
| | Sig. (2-seitig) | ,018 |
| | N | 84 |
| kaiserschnitt kind1 | Korrelationskoeffizient | -,107 |
| | Sig. (2-seitig) | ,326 |
| | N | 87 |
| small for gestational age k1 | Korrelationskoeffizient | ,115 |
| | Sig. (2-seitig) | ,306 |
| | N | 81 |

Tab. A.46 Korrelationsanalyse (Spearman): Gesamt-IQ – Risikofaktoren (kategorial)

Gruppenstatistiken

| | Geschlecht | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|-----------------------|------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | männlich | 41 | 100,66 | 13,703 | 2,140 |
| | weiblich | 46 | 100,74 | 14,814 | 2,184 |

Tab. A.47.1 T-Test: Geschlecht – Gesamt-IQ

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) |
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | Varianzen sind gleich | ,776 | ,381 | -,026 | 85 | ,979 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -,026 | 84,874 | ,979 |

Tab. A.47.2 T-Test: Geschlecht – Gesamt-IQ

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------|
| | | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | Untere | Obere |
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | Varianzen sind gleich | -,081 | 3,072 | -6,188 | 6,027 |
| | Varianzen sind nicht gleich | -,081 | 3,058 | -6,161 | 5,999 |

Tab. A.47.3 T-Test: Geschlecht – Gesamt-IQ

Gruppenstatistiken

| | Intubationsbeatmung (d) | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|-----------------------|-------------------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | >= 8 Tage | 28 | 92,75 | 16,462 | 3,111 |
| | 0-7 Tage | 59 | 104,47 | 11,340 | 1,476 |

Tab. A.48.1 T-Test: Dauer der Intubationbeatmung >= / < 8 Tagen – Gesamt-IQ

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) |
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | Varianzen sind gleich | 6,680 | ,011 | -3,875 | 85 | ,000 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | -3,405 | 39,595 | ,002 |

Tab. A.48.2 T-Test: Dauer der Intubationbeatmung >= / < 8 Tagen – Gesamt-IQ

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------|
| | | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | Untere | Obere |
| K-ABC-SIF (Gesamt-IQ) | Varianzen sind gleich | -11,725 | 3,026 | -17,740 | -5,709 |
| | Varianzen sind nicht gleich | -11,725 | 3,444 | -18,687 | -4,763 |

Tab. A.48.3 T-Test: Dauer der Intubationbeatmung \geq/\leq 8 Tagen – Gesamt-IQ

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

| Modell | Aufgenommene Variablen | Entfernte Variablen | Methode |
|--------|-----------------------------------|---------------------|--|
| 1 | Geburtsgewicht | . | Schrittweise Selektion (Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme \leq ,050, Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluß \geq ,100). |
| 2 | FamilienFB Schulabschluß Mutter | . | Schrittweise Selektion (Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme \leq ,050, Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluß \geq ,100). |
| 3 | intraventrikuläre blutung maximum | . | Schrittweise Selektion (Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme \leq ,050, Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluß \geq ,100). |

Tab. A.49.1 Schrittweise lineare Regression: Gesamt-IQ - Einflussfaktoren

Modellzusammenfassung

| Modell | R | R-Quadrat | Korrigiertes R-Quadrat | Standardfehler des Schätzers |
|--------|-------------------|-----------|------------------------|------------------------------|
| 1 | ,449 ^a | ,202 | ,192 | 13,043 |
| 2 | ,516 ^b | ,267 | ,248 | 12,580 |
| 3 | ,553 ^c | ,306 | ,279 | 12,318 |

Tab. A.49.2 Schrittweise lineare Regression: Gesamt-IQ - Einflussfaktoren

ANOVA^d

| Modell | | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|--------|--------------------------------|--------------|----|---------------------|--------|-------------------|
| 1 | Regression | 3436,639 | 1 | 3436,639 | 20,202 | ,000 ^a |
| | Nicht standardisierte Residuen | 13608,874 | 80 | 170,111 | | |
| | Gesamt | 17045,512 | 81 | | | |
| 2 | Regression | 4542,822 | 2 | 2271,411 | 14,352 | ,000 ^b |
| | Nicht standardisierte Residuen | 12502,690 | 79 | 158,262 | | |
| | Gesamt | 17045,512 | 81 | | | |
| 3 | Regression | 5210,786 | 3 | 1736,929 | 11,448 | ,000 ^c |
| | Nicht standardisierte Residuen | 11834,726 | 78 | 151,727 | | |
| | Gesamt | 17045,512 | 81 | | | |

Tab. A.49.3 Schrittweise lineare Regression: Gesamt-IQ - Einflussfaktoren

Koeffizienten^a

| Modell | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Standardisierte Koeffizienten | T | Sig. |
|--------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------|--------|------|
| | | Regressionskoeffizient B | Standardfehler | Beta | | |
| 1 | (Konstante) | 79,118 | 4,947 | | 15,993 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,022 | ,005 | ,449 | 4,495 | ,000 |
| 2 | (Konstante) | 65,595 | 6,995 | | 9,377 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,021 | ,005 | ,428 | 4,425 | ,000 |
| | FamilienFB Schulabschluß Mutter | 3,567 | 1,349 | ,256 | 2,644 | ,010 |
| 3 | (Konstante) | 68,442 | 6,982 | | 9,802 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,020 | ,005 | ,400 | 4,181 | ,000 |
| | FamilienFB Schulabschluß Mutter | 3,677 | 1,322 | ,264 | 2,781 | ,007 |
| | intraventrikuläre blutung maximum | -6,197 | 2,953 | -,200 | -2,098 | ,039 |

Tab. A.49.4 Schrittweise lineare Regression: Gesamt-IQ - Einflussfaktoren

Ausgeschlossene Variablen^d

| Modell | | Beta In | T | Sig. | Partielle Korrelation | Kollinearitätsstatistik |
|--------|-----------------------------------|--------------------|--------|------|-----------------------|-------------------------|
| | | | | | | Toleranz |
| 1 | apgar score kind 1 minute 5 | ,224 ^a | 2,281 | ,025 | ,249 | ,986 |
| | beatmung maximum | -,167 ^a | -1,317 | ,192 | -,147 | ,614 |
| | intraventrikuläre blutung maximum | -,189 ^a | -1,910 | ,060 | -,210 | ,981 |
| | FamilienFB Schulabschluß Mutter | ,256 ^a | 2,644 | ,010 | ,285 | ,993 |
| 2 | apgar score kind 1 minute 5 | ,198 ^b | 2,069 | ,042 | ,228 | ,974 |
| | beatmung maximum | -,225 ^b | -1,833 | ,071 | -,203 | ,598 |
| | intraventrikuläre blutung maximum | -,200 ^b | -2,098 | ,039 | -,231 | ,980 |
| 3 | apgar score kind 1 minute 5 | ,180 ^c | 1,907 | ,060 | ,212 | ,965 |
| | beatmung maximum | -,185 ^c | -1,503 | ,137 | -,169 | ,579 |

Tab. A.49.5 Schrittweise lineare Regression: Gesamt-IQ - Einflussfaktoren

Handlungs-IQ

Korrelationen

| | | K-ABC-NV Standardwert korrigiertes Alter | |
|---------------------------------------|--|--|-------|
| Spearman-Rho | K-ABC-NV Standardwert korrigiertes Alter | 1,000 | |
| | Korrelationskoeffizient | | |
| | Sig. (2-seitig) | | |
| | N | 87 | |
| | beatmung maximum | Korrelationskoeffizient | -,302 |
| | Sig. (2-seitig) | ,004 | |
| | N | 87 | |
| | azidose maximum | Korrelationskoeffizient | -,135 |
| | Sig. (2-seitig) | ,214 | |
| N | 87 | | |
| krampfanfälle maximum | Korrelationskoeffizient | -,111 | |
| Sig. (2-seitig) | ,306 | | |
| N | 87 | | |
| intraventrikuläre blutung maximum | Korrelationskoeffizient | -,201 | |
| Sig. (2-seitig) | ,062 | | |
| N | 87 | | |
| periventrikuläre leukomalazie maximum | Korrelationskoeffizient | -,096 | |
| Sig. (2-seitig) | ,375 | | |
| N | 87 | | |
| infektion maximum | Korrelationskoeffizient | -,085 | |
| Sig. (2-seitig) | ,431 | | |
| N | 87 | | |
| hypoglycämie maximum | Korrelationskoeffizient | ,041 | |
| Sig. (2-seitig) | ,704 | | |
| N | 87 | | |

| | | |
|---------------------------------|-------------------------|-------|
| kaiserschnitt kind1 | Korrelationskoeffizient | -,084 |
| | Sig. (2-seitig) | ,439 |
| | N | 87 |
| small for gestational age k1 | Korrelationskoeffizient | ,144 |
| | Sig. (2-seitig) | ,201 |
| | N | 81 |
| FamilienFB Schulabschluß Mutter | Korrelationskoeffizient | ,173 |
| | Sig. (2-seitig) | ,117 |
| | N | 84 |
| FamilienFB Schulabschluß Vater | Korrelationskoeffizient | ,102 |
| | Sig. (2-seitig) | ,381 |
| | N | 76 |

Tab. A.50 Korrelationsanalyse (Spearman): Handlungs-IQ mit Risikofaktoren (kategorial)

Korrelationen

| | | K-ABC-NV Standardwert korrigiertes Alter |
|--|--------------------------|--|
| K-ABC-NV Standardwert korrigiertes Alter | Korrelation nach Pearson | 1 |
| | Signifikanz (2-seitig) | |
| | N | 87 |
| Schwangerschaftswoche | Korrelation nach Pearson | ,309** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,004 |
| | N | 87 |
| Geburtsgewicht | Korrelation nach Pearson | ,473** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| | N | 87 |
| apgar score kind 1 minute 5 | Korrelation nach Pearson | ,312** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,004 |
| | N | 85 |
| NBRS total | Korrelation nach Pearson | -,297** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,005 |
| | N | 87 |
| intubationsbeatmung total in tagen | Korrelation nach Pearson | -,403** |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 |
| | N | 82 |
| kliniktage total | Korrelation nach Pearson | -,011 |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,920 |
| | N | 87 |

Tab. A.51 Korrelationsanalyse (Pearson): Handlungs-IQ mit Risikofaktoren (metrisch)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

| Modell | Aufgenommene Variablen | Entfernte Variablen | Methode |
|--------|-----------------------------|---------------------|---|
| 1 | Geburtsgewicht | . | Schrittweise Selektion (Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme \leq ,050, Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluß \geq ,100). |
| 2 | apgar score kind 1 minute 5 | . | Schrittweise Selektion (Kriterien: Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Aufnahme \leq ,050, Wahrscheinlichkeit von F-Wert für Ausschluß \geq ,100). |

Tab. A.52.1 Schrittweise lineare Regression: Handlungs-IQ - Einflussfaktoren

Modellzusammenfassung

| Modell | R | R-Quadrat | Korrigiertes R-Quadrat | Standardfehler des Schätzers |
|--------|-------------------|-----------|------------------------|------------------------------|
| 1 | ,476 ^a | ,226 | ,217 | 15,834 |
| 2 | ,544 ^b | ,296 | ,278 | 15,202 |

Tab. A.52.2 Schrittweise lineare Regression: Handlungs-IQ - Einflussfaktoren

ANOVA^c

| Modell | | Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F | Sig. |
|--------|--------------------------------|--------------|----|---------------------|--------|-------------------|
| 1 | Regression | 5864,534 | 1 | 5864,534 | 23,392 | ,000 ^a |
| | Nicht standardisierte Residuen | 20056,161 | 80 | 250,702 | | |
| | Gesamt | 25920,695 | 81 | | | |
| 2 | Regression | 7664,225 | 2 | 3832,112 | 16,582 | ,000 ^b |
| | Nicht standardisierte Residuen | 18256,470 | 79 | 231,095 | | |
| | Gesamt | 25920,695 | 81 | | | |

Tab. A.52.3 Schrittweise lineare Regression: Handlungs-IQ - Einflussfaktoren

Koeffizienten^a

| Modell | | Nicht standardisierte Koeffizienten | | Standardisierte Koeffizienten | T | Sig. |
|--------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------|--------|------|
| | | Regressionskoeffizient B | Standardfehler | Beta | | |
| 1 | (Konstante) | 69,151 | 6,006 | | 11,514 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,029 | ,006 | ,476 | 4,837 | ,000 |
| 2 | (Konstante) | 45,338 | 10,299 | | 4,402 | ,000 |
| | Geburtsgewicht | ,027 | ,006 | ,445 | 4,677 | ,000 |
| | apgar score kind 1 minute 5 | 3,141 | 1,126 | ,265 | 2,791 | ,007 |

Tab. A.52.4 Schrittweise lineare Regression: Handlungs-IQ - Einflussfaktoren

Ausgeschlossene Variablen^c

| Modell | | Beta In | T | Sig. | Partielle Korrelation | Kollinearitätsstatistik |
|--------|-----------------------------------|--------------------|--------|------|-----------------------|-------------------------|
| | | | | | | Toleranz |
| 1 | apgar score kind 1 minute 5 | ,265 ^a | 2,791 | ,007 | ,300 | ,986 |
| | intraventrikuläre blutung maximum | -,140 ^a | -1,419 | ,160 | -,158 | ,981 |
| | FamilienFB Schulabschluß Mutter | ,129 ^a | 1,312 | ,193 | ,146 | ,993 |
| 2 | intraventrikuläre blutung maximum | -,116 ^b | -1,220 | ,226 | -,137 | ,973 |
| | FamilienFB Schulabschluß Mutter | ,101 ^b | 1,062 | ,291 | ,119 | ,981 |

Tab. A.52.5 Schrittweise lineare Regression: Handlungs-IQ - Einflussfaktoren

Perinatale Risikofaktoren und neurologische Entwicklung

Korrelationen

| | | | Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien | |
|--|---|-------------------------|--|------|
| Spearman-Rho | Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien | Korrelationskoeffizient | 1,000 | |
| | | Sig. (2-seitig) | . | |
| | | N | 93 | |
| | | beatmung maximum | Korrelationskoeffizient | ,321 |
| | | Sig. (2-seitig) | ,002 | |
| | | N | 93 | |
| | | azidose maximum | Korrelationskoeffizient | ,153 |
| | | Sig. (2-seitig) | ,143 | |
| | | N | 93 | |
| krampfanfälle maximum | Korrelationskoeffizient | ,179 | | |
| Sig. (2-seitig) | ,086 | | | |
| N | 93 | | | |
| intraventrikuläre blutung maximum | Korrelationskoeffizient | ,230 | | |
| Sig. (2-seitig) | ,027 | | | |
| N | 93 | | | |
| periventrikuläre leukomalazie maximum | Korrelationskoeffizient | ,242 | | |
| Sig. (2-seitig) | ,020 | | | |
| N | 93 | | | |
| infektion maximum | Korrelationskoeffizient | ,028 | | |
| Sig. (2-seitig) | ,787 | | | |
| N | 93 | | | |
| hypoglycämie maximum | Korrelationskoeffizient | ,191 | | |
| Sig. (2-seitig) | ,067 | | | |
| N | 93 | | | |

| | | |
|------------------------------------|-------------------------|--------|
| Schwangerschaftswoche | Korrelationskoeffizient | -,204 |
| | Sig. (2-seitig) | ,050 |
| | N | 93 |
| Geburtsgewicht | Korrelationskoeffizient | -,200 |
| | Sig. (2-seitig) | ,055 |
| | N | 93 |
| kaiserschnitt kind1 | Korrelationskoeffizient | ,129 |
| | Sig. (2-seitig) | ,219 |
| | N | 93 |
| small for gestational age k1 | Korrelationskoeffizient | -,037 |
| | Sig. (2-seitig) | ,733 |
| | N | 87 |
| apgar score kind 1 minute 5 | Korrelationskoeffizient | ,037 |
| | Sig. (2-seitig) | ,728 |
| | N | 90 |
| NBRS total | Korrelationskoeffizient | ,316** |
| | Sig. (2-seitig) | ,002 |
| | N | 93 |
| intubationsbeatmung total in tagen | Korrelationskoeffizient | ,302** |
| | Sig. (2-seitig) | ,004 |
| | N | 88 |
| kliniktage total | Korrelationskoeffizient | ,123 |
| | Sig. (2-seitig) | ,241 |
| | N | 93 |
| FamilienFB Schulabschluß Mutter | Korrelationskoeffizient | -,008 |
| | Sig. (2-seitig) | ,937 |
| | N | 90 |

Tab. A.53 Korrelationsanalyse (Spearman): neurologische Entwicklung - Risikofaktoren

Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien * Geschlecht des Kindes Kreuztabelle

| | | | Geschlecht des Kindes | | Gesamt |
|---|--|--|-----------------------|----------|--------|
| | | | männlich | weiblich | |
| Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien | Neurologisch unauffälliger Befund | Anzahl | 20 | 31 | 51 |
| | | % innerhalb von Geschlecht des Kindes | 43,5% | 66,0% | 54,8% |
| | Fraglich pathologischer Befund (Entwicklungsverzögerung) | Anzahl | 16 | 7 | 23 |
| | | % innerhalb von Geschlecht des Kindes | 34,8% | 14,9% | 24,7% |
| | neurologisches Defizit | Anzahl | 10 | 9 | 19 |
| | | % innerhalb von Geschlecht des Kindes | 21,7% | 19,1% | 20,4% |
| Gesamt | Anzahl | 46 | 47 | 93 | |
| | % innerhalb von Geschlecht des Kindes | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tab. A.54.1 Kreuztabelle: Geschlecht des Kindes – Neurologische Entwicklung

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | df | Asymptotische Signifikanz (2-seitig) |
|--------------------------------|--------------------|----|---|
| Chi-Quadrat nach Pearson | 5,937 ^a | 2 | ,051 |
| Likelihood-Quotient | 6,051 | 2 | ,049 |
| Zusammenhang linear-mit-linear | ,662 | 1 | ,416 |
| Anzahl der gültigen Fälle | 93 | | |

Tab. A.54.2 Chi-Quadrat-Test: Geschlecht des Kindes – Neurologische Entwicklung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

| | | Anzahl | Randprozentsatz |
|--------------------------------------|--|--------|-----------------|
| Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien | Neurologisch unauffälliger Befund | 51 | 54,8% |
| | Fraglich pathologischer Befund (Entwicklungsverzögerung) | 23 | 24,7% |
| | neurologisches Defizit | 19 | 20,4% |
| beatmung maximum | ,00 | 32 | 34,4% |
| | 1,00 | 28 | 30,1% |
| | 2,00 | 21 | 22,6% |
| | 4,00 | 12 | 12,9% |
| intraventrikuläre blutung maximum | ,00 | 63 | 67,7% |
| | 1,00 | 16 | 17,2% |
| | 2,00 | 14 | 15,1% |
| Gültig | | 93 | 100,0% |
| Fehlend | | 0 | |
| Gesamt | | 93 | |

Tab. A.55.1 Ordinale Regression: neurologische Entwicklung - Einflussfaktoren

Information zur Modellanpassung

| Modell | -2 Log-Likelihood | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|---------------------|-------------------|-------------|----------------|------|
| Nur konstanter Term | 73,929 | | | |
| Final | 50,803 | 23,126 | 5 | ,000 |

Tab. A.55.2 Ordinale Regression: neurologische Entwicklung - Einflussfaktoren

Anpassungsgüte

| | Chi-Quadrat | Freiheitsgrade | Sig. |
|------------|-------------|----------------|------|
| Pearson | 13,275 | 15 | ,581 |
| Abweichung | 16,658 | 15 | ,340 |

Tab. A.55.3 Ordinale Regression: neurologische Entwicklung - Einflussfaktoren

Pseudo R-Quadrat

| | |
|---------------|------|
| Cox und Snell | ,220 |
| Nagelkerke | ,255 |
| McFadden | ,124 |

Tab. A.55.4 Ordinale Regression: neurologische Entwicklung - Einflussfaktoren

Parameterschätzer

| | Schätzer | Standardfehler | Wald | Freiheitsgrade | Sig. | |
|----------|----------------|----------------|------|----------------|------|------|
| Schwelle | [beurt3 = 1] | -1,166 | ,673 | 3,002 | 1 | ,083 |
| | [beurt3 = 2] | ,298 | ,657 | ,206 | 1 | ,650 |
| Lage | [maxk1be=,00] | -2,596 | ,826 | 9,871 | 1 | ,002 |
| | [maxk1be=1,00] | -2,704 | ,815 | 11,018 | 1 | ,001 |
| | [maxk1be=2,00] | -1,545 | ,782 | 3,901 | 1 | ,048 |
| | [maxk1be=4,00] | 0 ^a | . | . | 0 | . |
| | [maxk1iv=,00] | ,656 | ,710 | ,853 | 1 | ,356 |
| | [maxk1iv=1,00] | 1,964 | ,816 | 5,798 | 1 | ,016 |
| | [maxk1iv=2,00] | 0 ^a | . | . | 0 | . |

Tab. A.55.5 Ordinale Regression: neurologische Entwicklung - Einflussfaktoren

Parameterschätzer

| | | Konfidenzintervall 95% | |
|----------|----------------|------------------------|------------|
| | | Untergrenze | Obergrenze |
| Schwelle | [beurt3 = 1] | -2,485 | ,153 |
| | [beurt3 = 2] | -,989 | 1,586 |
| Lage | [maxk1be=,00] | -4,215 | -,976 |
| | [maxk1be=1,00] | -4,301 | -1,108 |
| | [maxk1be=2,00] | -3,079 | -,012 |
| | [maxk1be=4,00] | . | . |
| | [maxk1iv=,00] | -,736 | 2,047 |
| | [maxk1iv=1,00] | ,365 | 3,562 |
| | [maxk1iv=2,00] | . | . |

Tab. A.55.6 Ordinale Regression: neurologische Entwicklung - Einflussfaktoren

Neurologische und kognitive Entwicklung

Korrelationen

| | | | Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien |
|--------------|--|-------------------------|--|
| Spearman-Rho | K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter | Korrelationskoeffizient | -,410** |
| | | Sig. (2-seitig) | ,000 |
| | | N | 87 |

Tab. A.56 Spearman-Korrelationskoeffizient: Kognitive – Neurologische Entwicklung

Deskriptive Statistik

| Neuro Gesamtbeurteilung 3 Kategorien | | | Statistik | Standardfehler |
|--|---|--------------------|-----------|----------------|
| K-ABC-SIF Standardwert korrigiertes Alter | Neurologisch unauffälliger Befund | Mittelwert | 105,25 | 1,504 |
| | | Standardabweichung | 10,744 | |
| | | Minimum | 81 | |
| | | Maximum | 126 | |
| | Fraglich pathologischer Befund (Entwicklungsverzögerung) | Mittelwert | 101,76 | 2,312 |
| | | Standardabweichung | 10,597 | |
| | | Minimum | 81 | |
| | | Maximum | 125 | |
| | neurologisches Defizit | Mittelwert | 83,73 | 4,347 |
| | | Standardabweichung | 16,837 | |
| | | Minimum | 62 | |
| | | Maximum | 111 | |

Tab. A.57 Mittlerer Gesamt-IQ mit Neurologischen Kategorien