

Aus der Klinik für Neonatologie
(Chefarzt: PD Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz)
im Perinatalzentrum der Universitätsfrauenklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber)
am Klinikum Südstadt
der Hanse- und Universitätsstadt Rostock

Kognitive Entwicklung sehr früher Frühgeborener
und/oder Neugeborener mit sehr niedrigem Geburtsgewicht
innerhalb der ersten zwei Lebensjahre

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Josephyn Müller | geboren am 10.09.1990 in Berlin

aus Sindelfingen

Sindelfingen | Oktober 2021

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004018

Dekan:	Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger
1. Gutachter:	PD Dr. med. habil. Dirk Manfred Olbertz Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Neonatologie
2. Gutachterin:	Prof. Dr. med. Astrid Bertsche Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugend- klinik, Neuropädiatrie
3. Gutachter:	Prof. Dr. med. Matthias Heckmann Universitätsmedizin Greifswald, Kinder- und Ju- gendmedizin, Neonatologie/ Pädiatrische Intensiv- medizin
Einreichung:	Oktober 2021
Verteidigung:	17. August 2022

Für meine Lieben.

Abkürzungsverzeichnis

Apgar-Score	Test nach Virginia Apgar zur Beurteilung postnataler Adaptation Neugeborener
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSID	Bayley Scales of Infant Development
BSID-II	Bayley Scales of Infant Development- 2 nd Edition, Bayley-II
BSID-III	Bayley Scales of Infant Development- 3 rd Edition, Bayley-III
ELBW	extrem niedriges Geburtsgewicht, Geburtsgewicht < 1000 g (extremely low birth weight)
ELFRA	Elternfragebögen für die Früherkennung von Risikokindern
EPIPAGE	Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels
EPO	Erythropoietin
EPT	extrem früh geboren, Gestationsalter < 28+0 Schwanger- schaftswochen (extremely preterm)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	Geburtsgewicht
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
IL	Illinois
Item	gleichbedeutend mit Aufgabe
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
LBW	niedriges Geburtsgewicht, Geburtsgewicht 1500 g bis < 2500 g, (low birth weight)
MFED	Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (Munich Functi- onal Developmental Diagnostics, MFDD)
MDI	Mental Development Index
N	Umfang der Grundgesamtheit
n	Umfang der Stichprobe
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
NIH	National Institute of Health
OR	nicht-adjustiertes Chancenverhältnis (Odds Ratio)
OR adj.	adjustiertes Chancenverhältnis (Odds Ratio)

PDI	Psychomotor Development Index
PVHI	Periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
QFR-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene des Gemeinsamen Bundesausschusses
RPM	Frühgeborenenretinopathie, Retinopathia praematurorum (reti- nopathy of prematurity, ROP)
SD	Standardabweichung
SGA	hypotrophes Neugeborenes, Geburtsgewicht < 10. Perzentile (small for gestational age)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPSS	Superior Performance Software System
SSW	Schwangerschaftswoche
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	sehr niedriges Geburtsgewicht, Geburtsgewicht < 1500 g (very low birth weight)
VPT	sehr früh geboren, Gestationsalter < 32+0 Schwangerschaftswo- chen (very preterm)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Frühgeburtlichkeit	2
1.3	Kognitive Entwicklung und Entwicklungsstörungen.....	3
1.4	Medizinische Aspekte und prognostische Parameter.....	4
1.5	Neurologische Entwicklungsdiagnostiken	13
1.5.1	Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik	14
1.5.2	Bayley Scales of Infant Development.....	14
1.6	Therapeutische Interventionen in der Nachbetreuung	15
1.7	Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....	17
2	Patientenkollektiv und Methoden.....	18
2.1	Patientenkollektiv	18
2.2	Methoden	19
2.2.1	Nachuntersuchungen und Entwicklungsdiagnostiken.....	19
2.2.2	Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im Alter von 12 Lebensmonaten	19
2.2.3	Bayley Scales of Infant Development- 2 nd Edition kognitive Skala im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten...	21
2.3	Statistik	24
2.3.1	Analyse des prognostischen Wertes der MFED	24
2.3.2	Korrelation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II	26
2.3.2.1	Univariate Regressionsanalyse.....	27
2.3.2.2	Multivariate Regressionsanalyse	27
2.4	Ethikvotum und Datenschutz	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Ergebnisse kognitiver Entwicklungsdiagnostiken	28
3.2	Prognostischer Wert der MFED	31
3.3	Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II	33
3.3.1	Ausgangskarakteristika und Risikofaktoren.....	33
3.3.2	Univariate Regressionsanalyse.....	36
3.3.3	Multivariate Regressionsanalyse	39

4	Diskussion	42
4.1	Diskussion der Ergebnisse	42
4.1.1	Vorhersagewert der MFED für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II	42
4.1.2	Risikofaktoren für kognitive Entwicklungsverzögerungen im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten	42
4.2	Methodenkritik	44
4.2.1	Patientengut	44
4.2.2	Entwicklungsdiagnostiken	45
4.2.2.1	MFED	45
4.2.2.2	BSID-II kognitive Skala	46
4.2.2.3	BSID-II vs. BSID-III	47
4.2.3	Korrigiertes Alter vs. chronologisches Alter	48
4.3	Limitationen und Stärken	49
4.4	Ausblick für die Zukunft	50
5	Zusammenfassung.....	52
6	Wissenschaftliche Thesen.....	53
7	Literaturverzeichnis	55
8	Abbildungsverzeichnis.....	67
9	Tabellenverzeichnis	68
10	Veröffentlichungen.....	69
11	Curriculum Vitae	73
12	Danksagung.....	74
13	Eidesstattliche Erklärung	75

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Der zunehmende Anstieg der Lebenserwartung von Frühgeborenen mit immer niedrigerem Gestationsalter (GA) und Geburtsgewicht (GG) weckt ein anhaltendes Interesse am Einfluss der Frühgeburt auf die kognitive Entwicklung [1]. Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass sehr unreife Frühgeborene einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, kognitive, motorische und verhaltensbedingte Auffälligkeiten zu entwickeln [2–6]. Kognitive und motorische Defizite müssen zeitnah erkannt werden, um Zugang zur heilpädagogischen Frühförderung zu ermöglichen [7]. Internationale Richtlinien der Nachuntersuchung hochrisikogefährdeter Früh- und Neugeborener wurden u. a. für die United States of America (USA) [8] und das United Kingdom (UK) [9] entwickelt. Ambulante neonatologische Nachbetreuungen finden sowohl in den USA als auch im UK statt, werden jedoch national u. a. aufgrund fehlender Fördermittel nicht einheitlich durchgeführt [10, 11]. In Deutschland sind die gesundheitliche Versorgung und die Leistungserbringung durch die Gesetzliche Krankenversicherung in qualitätsgesicherten Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) näher bestimmt [12]. Seit Dezember 2020 liegt bereits eine aktualisierte Richtlinie des G-BA über „Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V“, kurz QFR-RL, vor. Sie fordert eine „[k]ontinuierliche Teilnahme an [...] entwicklungsneurologische[r] Nachuntersuchung für alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm, wobei eine vollständige Teilnahme an einer Untersuchung im korrigierten Alter von zwei Jahren anzustreben ist“ [13]. Von 2005 bis Dezember 2020 wurde in Deutschland in der vorherigen Version der Richtlinie für diese Patientengruppe die entwicklungsneurologische Nachuntersuchung in den Perinatalzentren Level 1 und 2 speziell mithilfe der Bayley Scales of Infant Development Second Edition (BSID-II, Bayley-II) gefordert [14]. Auch international haben sich die BSID-II als Goldstandard standardisierter Entwicklungsdiagnostik bereits bewährt [1, 15]. Der Bayley-II ist aufwendig, zeit- und kostenintensiv [16]. Die Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED) im Alter von 12 Lebensmonaten ist bislang nicht standardisiert [17], lässt sich jedoch in kürzerer Zeit, mit geringerem Aufwand und niedrigeren Kosten durchführen [16]. Die MFED ist international als Munich Functional Development Diagnostics (MFDD) bisher wenig bekannt, gilt aber bereits als effektive Methode, um die frühkindliche Entwicklung zu beurteilen [18]. Bisher

ist unklar, ob die MFED über einen positiv-prädiktiven Vorhersagewert für kognitive Entwicklungsdefizite sehr unreifer Frühgeborener verfügt und als alternatives Verfahren zur Früherkennung kognitiver Entwicklungsverzögerungen von sehr unreifen Frühgeborenen dienen kann.

Frühgeborene mit bereits erkannten Risikofaktoren und Verzögerungen in der kognitiven Entwicklung sollten schnellstmöglich eine heilpädagogische Frühförderung erhalten, um eine Persistenz dieser zu verhindern [7, 19, 20]. Neben dem GA und dem GG gibt es noch weitere biologische Risikofaktoren, die die Prognose der kognitiven Entwicklung Frühgeborener bestimmen, z. B. fehlende Ernährung mit Muttermilch und das Auftreten von Hirnläsionen [21]. Das Wissen um den Einfluss von Risikofaktoren auf die kognitive Entwicklung Frühgeborener spielt eine zentrale Rolle in der Vor- und Nachsorge. Teils bestehen Uneinigkeiten in der Studienlage bezüglich der Determinierung von prädiktiven Risikofaktoren kognitiver Entwicklungsverzögerungen von sehr bzw. extrem frühen Frühgeborenen sowie Frühgeborenen mit sehr bis extrem niedrigem GG anhand der BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten. Mehr Forschung im Bereich der kognitiven Entwicklung dieser Patientengruppen und zum Einfluss von Risikofaktoren auf die Entwicklung der Kognition sind notwendig, um einen potenziell prognostischen Vorhersagewert für die kognitive Entwicklung anhand neurologischer Entwicklungsdiagnostiken wie der MFED und der BSID ermitteln zu können.

1.2 Frühgeburtlichkeit

In der Neonatologie sind stetig rasante, therapeutische Entwicklungen zu beobachten [22]. Die Rate der Frühgeburten wird weltweit auf 11 % (von ~5 % in Europa bis ~18 % in Teilen Afrikas) geschätzt [23]. In Deutschland lag die Rate der Frühgeborenen von 2009 bis 2017 unverändert bei 8 bis 9 % [24, 25]. Besonders befürchtet ist eine Langzeitmorbidity in der neurologischen und kognitiven Entwicklung der Frühgeborenen [17].

Frühgeburtlichkeit wird anhand des GA oder des GG definiert. Als Frühgeborene werden Neugeborene bezeichnet, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (< 37+0 SSW) geboren werden. Sie weisen dabei ein GA von weniger als 259 Tagen auf. Anhand des GA wird weiter unterschieden zwischen spät Frühgeborenen (32+0 bis < 37+0 SSW), sehr früh Frühgeborenen (< 32+0 SSW, very preterm, VPT) und extrem früh Frühgeborenen (< 28+0 SSW, extremely preterm, EPT) [23]. Basierend auf dem GG wird zwischen einem niedrigen (1500 g bis < 2500 g, low birth weight, LBW), einem sehr niedrigen (< 1500 g, very low birth weight, VLBW) und einem extrem niedrigen (< 1000 g, extremely low birth weight, ELBW) differenziert [26].

Große Fortschritte in der Neonatologie führten in den vergangenen Jahrzehnten zu einer sinkenden Sterblichkeit und Verschiebung der „Grenze der Überlebensfähigkeit“ [27]. Im Gegensatz dazu ist die Entwicklungsmorbidität auffallend hoch [4, 5]. Obwohl die Mortalitätsrate Frühgeborener vor Vollendung von 32+0 SSW und Frühgeborener mit einem sehr geringen GG aufgrund fortwährender wissenschaftlicher Fortschritte in der Behandlung gesunken ist, sind die Komplikationsraten bei Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g im Wesentlichen unverändert geblieben [27]. Insbesondere gilt dies für das Risiko von Entwicklungsstörungen [1]. Daher ist weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig, um das Risiko der Persistenz von Entwicklungsverzögerungen weiter zu minimieren.

1.3 Kognitive Entwicklung und Entwicklungsstörungen

Die Theorie der kognitiven und sensomotorischen Entwicklung des Schweizer Psychologie-Professors *Jean Piaget* (1896–1980) auf Grundlage von Beobachtungen an seinen Kindern spielt in der Entwicklungsdiagnostik eine besondere Rolle [16]. *Piaget* beschrieb ein Stufenmodell, innerhalb dessen frühere Entwicklungsstadien notwendige Voraussetzungen für darauffolgende Stadien darstellen. Heute wird die kindliche Entwicklung als multifaktorielles Geschehen angesehen. Die Prozesse der Entwicklung unterliegen biologischen, sozialen und psychischen Einflussfaktoren [28]. Diese Plastizität der Entwicklung verdeutlicht ihre Beeinflussbarkeit und demzufolge die Möglichkeit der Entwicklungsdiagnostik, Entwicklungsstörungen vorzubeugen. VLBW-Frühgeborene sind einem größeren Risiko ausgesetzt, kognitive Störungen und Verzögerungen zu entwickeln [1]. Eine allgemein akzeptierte Definition einer Entwicklungsstörung liegt nicht vor. Nach *Straßburg et al.* (2018) wurde der Begriff wie folgt näher erläutert: Als übergeordneter Begriff findet die Bezeichnung ‚Entwicklungsauffälligkeit‘ Verwendung [29]. Dieser Begriff erlaubt allerdings keine Aussage zur späteren Prognose. Von einer Entwicklungsverzögerung beziehungsweise -retardierung wird gesprochen, wenn die Entwicklung des Kindes von der einer Normgruppe abweicht. Die Entwicklungsverzögerung kann sowohl umschrieben als auch global auftreten [30]. Es besteht hierbei die Möglichkeit, eine Verzögerung in der Entwicklung wieder aufzuholen. In angloamerikanischer Literatur wird der Begriff jedoch häufig mit bleibenden Einschränkungen verbunden. Um dem erhöhten Risiko für Entwicklungsverzögerungen von Frühgeborenen entgegenzuwirken, sind unverzügliche Maßnahmen in Bereichen umfassender medizinischer Prophylaxe, Früherkennung, Frühbehandlung gestörter Entwicklungen und Nachsorge unumgänglich [29]. Dieses Ziel wird von der Perinatalmedizin, insbesondere der Neonatologie, verfolgt und stellt die Basis weiterer Forschung auf diesem Gebiet dar.

1.4 Medizinische Aspekte und prognostische Parameter

Das menschliche Gehirn ist anfällig für Auswirkungen einer Frühgeburt [31]. So zeigen Ergebnisse der französischen *EPIPAGE* Kohortenstudie von *Beaino et al.* (2011) mit 1593 Teilnehmenden [21] sowie Resultate eines niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekts von 2015 mit 336 Probandinnen und Probanden, dass „[...] nur 27 % der überlebenden Frühgeborenen als kognitiv, neurologisch, motorisch und sprachlich regelrecht entwickelt klassifiziert werden [konnten]“ [32]

Potenzielle Risikofaktoren, die mit Beeinträchtigungen der kognitiven Entwicklung assoziiert sein können und die Prognose sehr unreifer Frühgeborener beeinflussen können, wurden bereits zahlreich untersucht. Im Folgenden wird auf die Studienlage ausgewählter, potenzieller Risikofaktoren kognitiver Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener eingegangen. Diese Darstellung gibt einen Überblick über die einzelnen medizinischen Charakteristika und dient zudem dazu, die teils uneinheitliche Determinierung von Risikofaktoren kognitiver Entwicklung Frühgeborener und die Notwendigkeit weiterer Studien auf diesem Gebiet zu verdeutlichen.

Gestationsalter und Geburtsgewicht

Der prozentuale Anteil VPT- und VLBW-Frühgeborener aller Lebendgeburten in Europa und den USA beträgt 1–2 % [15]. Die Zunahme der Überlebensrate von Frühgeborenen mit immer geringerem GA lässt das Interesse an Verlaufsbeurteilungen und Forschungen bezüglich der Entwicklungen dieser Frühgeborenen wachsen. Frühgeborene, die vor Vollendung von 32+0 SSW geboren wurden, haben ein hohes Risiko für kognitive Entwicklungsstörungen, die sich prädiktiv in späteren Lernschwierigkeiten und mangelhaften schulischen Leistungen widerspiegeln können [21, 33]. Ein frühes GA hat Einfluss auf die kognitive und motorische Entwicklung von VPT- und EPT-Frühgeborenen, das Langzeit-Outcome und die Mortalität [1, 21, 34, 35]. Bezüglich des GG VPT-Frühgeborener besteht insbesondere für SGA-Frühgeborene (small for gestational age) ein erhöhtes Risiko für eine kognitive Entwicklungsverzögerung [21]. Nach *Reis et al.* (2012) waren ELBW-Frühgeborene nicht mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung assoziiert [1]. Unklar ist, ob VLBW-Frühgeborene einem erhöhten Risiko für kognitive Defizite ausgesetzt sind.

Nabelschnurarterien-pH

Der Nabelschnurarterien-pH aus der Arteria umbilicalis direkt nach der Geburt kann Auskunft über eine kindliche Hypoxämie sub partu geben. Ein Nabelschnurarterien-pH $\leq 7,20$ ist ein Indiz für eine Azidose, $< 7,0$ für eine schwere Azidose [36]. Letzteres

wird auch perinatale Asphyxie genannt, das Versagen des Gasaustausches in den Organen [37]. Bei zusätzlicher Störung der postnatalen Adaptation besteht ein erhöhtes Risiko für neurologische Spätfolgen [36].

Die Studienlage zur prognostischen Aussagekraft des Nabelschnurarterien-pH ist uneinheitlich.

Einige Studien zeigten bereits, dass eine perinatale Azidose mit einem erhöhten Risiko für eine allgemeine neurologische [38] und kognitive [39] Entwicklungsverzögerung Frühgeborener assoziiert war. Laut *Hüseman et al.* (2011) konnte kein signifikanter Einfluss des Nabelschnurarterien-pH auf die Mortalität und das neurologische Langzeit-Outcome von Frühgeborenen festgestellt werden [40]. „Insbesondere bei Kindern < 1500 g findet sich nur eine geringe Korrelation zu Überlebensrate und Nabelschnurarterien-pH“ [37]. Laut der *AWMF 024-019-S2k-Leitlinie* (2020) erlaubt es der Nabelschnurarterien-pH insbesondere für EPT-Frühgeborene nicht, prognostische Aussagen zu treffen [41].

Mehrlingsschwangerschaften

Mehrlingsschwangerschaften spielen eine immer bedeutendere Rolle in Industrieländern, nicht allein aufgrund des Trends eines höheren Alters der Erstgebärenden, sondern auch hinsichtlich der Zunahme künstlicher Befruchtungen in der Reproduktionsmedizin [42]. Mehrlingsgeborene sind mit einer höheren Mortalität und Morbidität assoziiert als Einlingsgeborene desselben GA [43]. Studien zeigen, dass Mehrlingsschwangerschaften zu den Risikofaktoren zählen, die mit kognitiven Entwicklungsstörungen einhergehen können [21]. Zwillinge mit einem GA unter 32+0 SSW weisen eher unterdurchschnittliche Leistungen in Tests zur kognitiven Entwicklung auf als Einzelgeborene [21, 44].

Männliches Geschlecht

Das Geschlecht ist dabei relevant, eine Prognose von Frühgeborenen abzuschätzen [1, 21]. Die Studienlage zeigt, dass männliche Frühgeborene eine höhere Sterblichkeitsrate aufweisen als weibliche, insbesondere bei mehreren bestehenden Risikofaktoren [35]. Ein deutlicher Vorteil für das weibliche Geschlecht ist zudem in Entwicklungsuntersuchungen und Testergebnissen zur Einschulung sichtbar [35]. Für männliche Frühgeborene besteht ein signifikant höheres Risiko, dass neurologische [38] und kognitive [45] Entwicklungsstörungen auftreten, verglichen mit weiblichen Frühgeborenen, was durch weitere Risikofaktoren verstärkt wird.

Apgar-Score

Der Apgar-Score aus dem Jahr 1953 wurde von der US-amerikanischen in der Chirurgie und Anästhesie tätigen *Virginia Apgar* beschrieben. Er ist noch immer Teil der deutschen Perinatalerhebung und wird zur klinischen Beurteilung der postnatalen Anpassung von Neu- sowie Frühgeborenen nach einer, fünf und zehn Minuten herangezogen [46]. Ein Apgar-Score von 8 bis 10 wird als normal eingestuft; ein Apgar-Score von 4 bis 7 deutet auf eine mäßige und 0 bis 3 auf eine schwere Depression hin [37]. Der Apgar nach fünf Minuten gilt hierbei als geeignetster Vorhersagewert für Mortalität und Morbidität [47]. Die Studienlage hinsichtlich der postnatalen Beurteilung von Frühgeborenen anhand des Apgar-Scores ist umstritten. Nach *Obladen und Maier* (2017) ist dieser Score aufgrund der starken Abhängigkeit der einzelnen Untersuchungskriterien vom GA nicht hinreichend für die postnatale Beurteilung von Frühgeborenen [37]. Ein „[n]iedriger Apgar mit normalem pH-Wert ist eher die Folge als die Ursache einer Gehirnschädigung“ [37]. Eine andere Studie spricht dem Apgar nach einer Minute und nach fünf Minuten bezüglich der Mortalität und/oder des neurologischen Outcomes auch bei Frühgeborenen einen prognostischen Wert zu [45]. Laut *Källén et al.* (2015) waren ein Apgar < 4 nach einer Minute und ein Apgar < 7 nach fünf Minuten signifikant mit kognitiver Entwicklungsverzögerung im Alter von zwei Jahren assoziiert [45]. Eine retrospektive Populationsstudie der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 1998 bis 2000 mit 508 926 Einlingsgeborenen aus acht Bundesländern zeigte, dass insbesondere die hypotrophen und eutrophen VPT-Frühgeborenen von einer schweren neonatalen Depression (> 50%) betroffen waren [48]. Laut *Olbertz et al.* (2009) ist eine schwere Depression ein ausschlaggebender Vorhersagewert für neurologische Defizite [46].

Frühgeborenenanämie

Die physiologische Trimenonanämie bei Neugeborenen in den ersten drei Lebensmonaten infolge verminderter Erythropoese und verkürzter Lebensdauer des fetalen Hämoglobins tritt bei Frühgeborenen früher (eventuell bereits ab der 3. Lebenswoche) und ausgeprägter auf [49, 50]. Zu den Ursachen einer Frühgeborenenanämie zählen die zunächst reduzierte Bildung von Erythropoietin (EPO) in Leber und Nieren, die erst mit zunehmendem GA ansteigt, sowie die verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten von Frühgeborenen verglichen mit Termingeborenen. Therapeutisch gilt es, eine optimale Ernährung zu bewahren, gegebenenfalls Eisen zu supplementieren, wobei ein höherer Bedarf bei Muttermilchernährung besteht; Blutentnahmen zu limitieren und bei Notwendigkeit, Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren [51]. Zudem sollte eine Hyperoxie verhindert werden, die wiederum zu einem erhöhten Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) oder eine Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, RPM) führen

kann [52]. Eine EPO-Applikation ist nicht routinemäßig empfohlen. So zeigen retrospektive Studien, dass eine frühe EPO-Darreichung die Anzahl der Transfusionen nur minimal reduziert, wohingegen das Risiko für eine RPM steigt [50]. Die Studienlage bezüglich der Therapien ist zahlreich. Unklar ist hingegen weiterhin, ob die Frühgeborenenanämie einen Risikofaktor für kognitive Entwicklungsverzögerungen sehr unreifer Frühgeborener darstellt.

Sepsis

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Entzündungsreaktion des Körpers auf eine Infektion zumeist bakterieller Genese, die sich hämatogen auf den gesamten Körper ausbreiten kann und zu einer hohen Morbidität und Mortalität führen kann. Insbesondere für Frühgeborene besteht ein erhöhtes Risiko [53].

Bei einer Neugeborenensepsis wird im Allgemeinen ein frühes Auftreten in den ersten 72 Stunden von einem späten Auftreten nach den ersten 72 Lebensstunden unterschieden. Zu den Ursachen einer Frühsepsis vor Vollendung der ersten 72 Lebensstunden zählen: In-utero-Infektionen (u. a. Chorioamnionitis) und die mütterliche Rektovaginalflora (u. a. *Escherichia coli* und β -hämolysierende Streptokokken) [55]. Hierbei ist die *E. coli*-Sepsis mit einer besonders hohen Mortalität assoziiert [53]. Eine Spätsepsis wird in Verbindung mit einer nosokomialen Infektion im Rahmen der Hospitalisation gesehen, wobei Koagulase-negative Staphylokokken gefolgt von gram-positiven Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* und β -hämolysierende Streptokokken) bevorzugt auftreten [55].

Mehrere Studien zeigen, dass perinatale und neonatale Infektionen von Frühgeborenen mit neurologischen Entwicklungsstörungen assoziiert sind [56–59]. Frühgeborene mit einer Sepsis sind einem erhöhten Risiko für neurologische Langzeitschäden ausgesetzt [57, 60]. Sie haben ein bis zu 3-fach höheres Risiko für einen Psychomotor Development Index (PDI) und Mental Development Index (MDI) kleiner 85 bei den BSID-II im korrigierten Alter von 12 Monaten [61]. Eine andere Studie besagt, dass eine Frühgeborenensepsis nicht mit späteren kognitiven Verzögerungen assoziiert werden kann [54]. Aufgrund der kontroversen Studienlage sollte die Sepsis als Risikofaktor für die kognitive Entwicklung Frühgeborener weitergehend betrachtet werden.

Ernährung

Viele Frühgeborene erreichen bis zum Zeitpunkt ihrer Entlassung aus der Klinik noch nicht das für ihr GA entsprechende Körpergewicht [62–64]. Es gilt, ein optimales Aufholwachstum bis zum Geburtstermin und darüber hinaus zu erreichen [65]. Dabei besteht eine nachgewiesene Assoziation zwischen schlechtem Gewichtsgeheim und schlechtem Outcome in der motorischen und kognitiven Entwicklung [66]. Ein erhöhtes Risiko für eine Gedeihstörung besteht bei zusätzlichen Risikofaktoren: BPD, nekrotisierende Enterokolitis (NEK) und parenterale Langzeiternährung [65]. Für Frühgeborene, die vor Vollendung von 35+0 SSW geboren wurden, wird empfohlen, schnellstmöglich eine parenterale Ernährung aufgrund der gastrointestinalen (Gefahr der Ausbildung einer NEK) sowie muskulären und neurologischen Unreife einzuführen (mindestens Glukose und Aminosäuren) bei möglichst gleichzeitigem Beginn mit oraler oder enteraler Ernährung [67, 68]. Im Allgemeinen gilt auch für Frühgeborene Muttermilch als bestmögliche Nahrung [62–64, 69]. Studien zeigen auch, dass sich Stillen positiv auf die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener auswirkt [21, 70]. Frühgeborene benötigen für ein adäquates Gedeihen jedoch mehr Energie, Proteine, Mineralstoffe und Spurenelemente, als die Muttermilch zur Verfügung stellt [62]. Muttermilch kann mithilfe von Supplementen (Kalorien, Proteinen, Kalzium, Phosphor und Vitaminen) angereichert werden; hierzu zählen beispielsweise FM85® der Firma Nestlé und FMS® der Firma Milupa [62, 63]. Aber auch bei Frühgeborenen, die keine Muttermilch erhalten, kann der erhöhte Nährstoffbedarf mit Formulanahrungen gedeckt werden. Während des Klinikaufenthaltes eignen sich Formulanahrungen (u. a. Beba F Stufe 1® von Nestlé und Prematil HA® von Milupa) mit hoher Kaloriendichte zusätzlich zu Proteinen, Vitaminen und Mineralstoffen. Nach der Entlassung schließen sich Frühgeborenenahrungen (u. a. Beba F Stufe 2® von Nestlé und Aptamil PDF® von Milupa) mit erhöhter Energiedichte sowie einem erhöhten Protein- und Kalziumanteil an [62]. Empfehlungen für die Ernährung Frühgeborener nach der Entlassung aus der Klinik beziehen sich auf das Gewicht bei der Entlassung und lauten wie folgt [62, 63]: Frühgeborenen mit altersentsprechendem Gedeihen, einem Gewicht zur Entlassung oberhalb der 10. Perzentile, wird die Supplementierung von Muttermilch bis zum errechneten Geburtstermin empfohlen. Bei Gabe von Formulanahrung wird eine Frühgeborenen-Entlassnahrung bis zum errechneten Geburtstermin empfohlen mit anschließendem Wechsel zu einer Anfangsnahrung. Bei defizitärem Aufholwachstum, das einem Entlassgewicht der Frühgeborenen unterhalb der 10. Perzentile entspricht, ist die Supplementierung von Muttermilch bis zum korrigierten Alter von 12 Wochen empfohlen. Bei Formulanahrung wird die Gabe von Entlassnahrung ebenfalls bis zum korrigierten Alter von 12 Wochen empfohlen, gefolgt von einer Anfangsnahrung (u. a. Beba Start Pre® von Nestlé und Aptamil Pre® von Milupa).

Zusammenfassend ergibt sich hier eine Kontroverse in der Literatur: Es besteht eine nachgewiesene Assoziation zwischen Stillen und besserem Outcome in der kognitiven Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener [21, 70], jedoch benötigen Frühgeborene für ein adäquates Gedeihen [66] mehr Zusätze, die die Muttermilch nicht bietet [62]. Es stellt sich die Frage, ob sowohl die Gabe supplementierter Muttermilch als auch die Verabreichung von Frühgeborenenahrung sich neben einem adäquaten Gedeihen auch positiv auf die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener auswirkt.

Frühgeborenenretinopathie

Die RPM „ist Folge einer gestörten retinalen Gefäßentwicklung bedingt durch eine zu frühe Geburt“ [71]. Sie wird in fünf Stadien gemäß internationaler Klassifikation untergliedert [72]. Zu den eindeutig epidemiologisch identifizierten Risikofaktoren einer RPM zählen die Unreife von Frühgeborenen (GA und GG) sowie die Dauer und Intensität postnataler Sauerstoffapplikation im Stadium noch unzureichend vaskularisierter Netzhaut [73–75]. Bei 10–20 % der Kinder mit einer RPM treten visuelle Langzeitfolgen auf [76, 77]. Hierbei sind die Netzhautablösung und Erblindung zu betonen. In Industrieländern zählt die RPM zu den häufigsten Ursachen einer Erblindung bei Kindern [78]. Ein erhöhtes Risiko für motorische und kognitive Langzeitfolgen besteht insbesondere bei schwerer RPM (Stadium > 3) [79]. „[U]nabhängig von den Narbenstadien einer ROP [werden] weitere Veränderungen beobachtet: Refraktionsanomalien, Strabismus, Amblyopie, Makulahypoplasie, Optikusatrophie, zerebrale Sehstörungen“ [71]. Die Zahl der jährlich in Deutschland untersuchten Kinder auf eine RPM beträgt über 11 000, von denen etwa 2 bis 5 % behandelt werden [80]. Nach der aktualisierten *AWMF 024-010-S2k-Leitlinie* (2020) kann der therapeutische Einsatz von Laserkoagulation, eine intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Antikörpern und ab den Stadien vier und fünf eine Vitrektomie notwendig sein [71]. Häufig sind sehr frühe Stadien einer RPM reversibel [75]. Indikationen für ein RPM-Screening bestehen u. a. für alle Frühgeborene mit einem GA unter 31+0 SSW (oder bei nicht sicher bekanntem GA mit einem GG unter 1500 g) unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffapplikation sowie für alle Frühgeborenen unter 37+0 SSW mit postnataler inhalativer Sauerstoffbedürftigkeit über mehr als fünf Tage [71]. Die augenärztlichen Nachuntersuchungen erfolgen zunächst alle sechs Monate in den ersten beiden Lebensjahren, gefolgt von jährlichen Nachuntersuchungen bis zum sechsten Lebensjahr [71]. Zur Prophylaxe einer RPM zählen u. a. eine verkürzte und weniger intensive postnatale Sauerstoffapplikation [74, 75].

Nach *Msall et al.* (2000) besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer RPM und neurologischen Entwicklungsverzögerungen [81]. Studien zum Screening, zur Therapie und Prophylaxe einer RPM existieren. Laut der *EPICure-Studie* (2000) des UK ist

das Risiko, eine schwere RPM zu entwickeln, mit niedrigem GA assoziiert [82]. Unklar bleibt weiterhin, ob die RPM einen Risikofaktor in der kognitiven Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener darstellt.

Bronchopulmonale Dysplasie

1967 wurde die bei beatmeten Frühgeborenen häufig auftretende chronische potenziell reversible Lungenerkrankung von *Northway et al.* ‚Bronchopulmonale Dysplasie‘ genannt [83]. Die BPD ist klinisch definiert als die Notwendigkeit, eine Sauerstoffzufuhr von mehr als 21 % zur Aufrechterhaltung einer Sauerstoffsättigung von 90 % über mindestens 28 Tage im postkonzeptionellen Alter von 36 Wochen einzusetzen [84, 85]. In der Diagnostik soll gemäß den Kriterien des National Institute of Health (NIH) zwischen einer moderaten (FiO_2 22–29 %) und einer schweren ($\text{FiO}_2 > 30$ %) Form der BPD unterschieden werden [46, 84, 86].

Die BPD zählt zu den häufigsten Erkrankungen von Frühgeborenen und geht mit einem erhöhten Risiko für pulmonale Infektionen, bronchiale Hyperreagibilität, Asthma bronchiale, andere chronische Lungenerkrankungen und einer erhöhten Sterblichkeit einher [46, 87, 88]. Die Ursache einer BPD liegt in einer multifaktoriellen Genese, wobei die Unreife der Lunge von Frühgeborenen eine wesentliche Rolle spielt sowie auf diese prä- und postnatal einwirkende Noxen wie pulmonale und systemische Infektionen, Baro- und Volutrauma sowie erhöhte Sauerstoffzufuhr [46, 84]. Auch eine unzureichende Protein- und Kalorienzufuhr sollen dabei relevant sein [46].

Ein erhöhtes Risiko, dass eine BPD sowie Langzeitfolgen auftreten, besteht vor allem für VLBW-Frühgeborene [89]. Um das Risiko dieser Lungenerkrankung zu reduzieren, trägt vor allem das Vermeiden maschineller Beatmung von Frühgeborenen bei [46].

Laut *Ulrichs* (2016) besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer BPD und neurologischen Entwicklungsverzögerungen [90], wohingegen in einer Studie von *Laug-hon et al.* (2009) das Auftreten einer BPD weder mit einem erniedrigten MDI noch mit einem erniedrigten PDI assoziiert war [91]. Es besteht Ungewissheit, ob die BPD einen Risikofaktor für die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener darstellt.

Hirnläsionen

Die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) zählen zu den häufigsten Hirnläsionen im Rahmen einer Frühgeburt [21].

Die IVH beim Frühgeborenen wurde von *Papile et al.* (1978) in vier Schweregrade klassifiziert [92]. *Joseph J. Volpe* passte diese Schweregradeinteilung an, indem er die vorherige IVH-Blutung Grad IV als eigene Entität (periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung, PVHI) bezeichnete [93, 94]. Häufig verläuft die IVH bei Frühgeborenen

asymptomatisch und wird im Rahmen von routinemäßigen Sonographien des zentralen Nervensystems in der neonatologischen Intensivmedizin diagnostiziert [95]. Das Auftreten einer IVH bei Frühgeborenen steht noch immer großen Problemen der Versorgung gegenüber, weshalb die Priorität auf der Verhinderung sowie der Eindämmung von Folgeschäden liegt. Hierzu zählt beispielsweise die Entwicklung eines Hydrocephalus mit oder ohne permanente Shunt-Versorgung [96]. Ausgangspunkt einer Blutung beim Frühgeborenen ist die germinale Matrix, die subependymal im Bereich des Caput nuclei caudati liegt. Blutdruck- sowie Kohlenstoffdioxidschwankungen und beispielsweise niedrige Apgar-Scores können aufgrund der vulnerablen Gefäße der germinalen Matrix zu Blutungen in diese führen [96]. Bei starken subependymalen Hämorrhagien kann die Blutung in den Ventrikel einbrechen oder sich in das Parenchym ausbreiten. Ursachen einer PVL sind sowohl vaskulärer als auch infektiöser Genese [97]. Die Schädigung betrifft vor allem die Radiatio occipitalis am Trigonum der Seitenventrikel und die weiße Substanz um das Foramen Monroi. Hier entstehen während der zerebralen Gefäßausreifung Grenzversorgungsgebiete, deren Fähigkeit zur Vasodilatation im Rahmen einer arteriellen Hypotonie eingeschränkt erscheinen [97]. Ab der 32. SSW nimmt diese Fähigkeit zu, sodass die Inzidenz der PVL sinkt [98]. Im Rahmen aufsteigender intrauteriner Infektionen führt die Endotoxin-Freisetzung zur fetalen Herz-Kreislauf-Regulationsstörung mit reduzierter zerebraler Durchblutung und folglich zu einer ischämischen Läsion der weißen Hirnsubstanz [99, 100]. Sowohl die PVHI als auch die PVL betreffen vor allem die Pyramidenbahnen zur unteren Extremität, was sich klinisch in einer beinbetonten spastischen Zerebralparese äußern kann [97].

Die Studienlage zeigt, dass eine schwere IVH Grad III, eine PVHI und eine PVL mit einem erhöhten Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome einhergehen [96]. Andere Studienergebnisse zeigten hingegen keine statistische Signifikanz bezüglich des Auftretens von Hirnläsionen und kognitiver Entwicklungsverzögerung von sehr unreifen Frühgeborenen [1, 21].

Nekrotisierende Enterokolitis

Die NEK ist „der häufigste gastrointestinale und kinderchirurgische Notfall bei Frühgeborenen [...]“ [101]. Sie wird nach den Kriterien von *Bell et al.* (1978), modifiziert von *Walsh und Kliegman* (1986), hinsichtlich systemischer, gastrointestinaler und radiologischer Zeichen in drei Stadien mit jeweiligen Untergruppen eingeteilt [102, 103]. Die Inzidenz liegt bei bis zu 15 % VLBW-Frühgeborener [104], in Deutschland bei etwa 4 bis 6 % [105]. Durchschnittlich tritt diese bei VLBW-Frühgeborenen im Alter von 14 bis 21 Tagen auf [105]. Die auslösende Ursache für die NEK ist weitgehend unbekannt. Vorrangig ist bei immunologischer Unreife die Theorie des Zusammentreffens von Ischämie,

Kolonisation mit potenziell pathogenen Bakterien und Nahrung [106]. Es handelt sich um eine Inflammation der Darmwand mit bakterieller Durchwanderung und Nekrosen. Oft geht diese mit einer bakteriellen Peritonitis und Sepsis als Komplikationen einher [105]. Unter Umständen kann eine Resektion von Darmanteilen notwendig werden, einhergehend mit der Gefahr eines Kurzdarmsyndroms [101]. Ein prädiktiver Stuhl-Biomarker (S100A12) zur frühen Detektion und Schwere des Auftretens einer NEK VLBW-Frühgeborener wurde bereits von *Däbritz et al.* (2012) beschrieben [107].

Hinsichtlich neurologischer Folgen haben Kinder mit einer operationsbedürftigen NEK, verglichen mit Kindern ohne operativen Eingriff, ein erhöhtes Risiko für entwicklungsneurologische Einschränkungen [108–110]. Zahlreiche Studien zeigten eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer NEK und neurologischen Entwicklungsstörungen im Allgemeinen [108, 110–112]. Unklar ist, ob die NEK als Risikofaktor für kognitive Entwicklungsverzögerungen gelten kann.

Nicht nur das Auftreten zuvor erläuteter medizinischer Aspekte per se, sondern auch die Anzahl verschiedener Komplikationen im Entwicklungsverlauf sind von großer Bedeutung für die kognitive Entwicklung Frühgeborener. Eine niedrige Komplikationsrate ist ein wesentliches Therapieziel der Neonatologie. Je früher Komplikationen auftreten, desto höher ist das Risiko für eine langfristige Behinderung und Mortalität [27]. Die vorherige Darstellung der medizinischen Aspekte und prognostischen Parameter verdeutlicht die teils unzureichende und uneinheitliche Determinierung von Risikofaktoren im speziellen Hinblick auf die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener.

Dies betont die Relevanz, Entwicklungstests durchzuführen, um Risikofaktoren und Defizite in der kognitiven Entwicklung Frühgeborener zu identifizieren und frühestmöglich intervenieren zu können [15]. Im Folgenden wird hierzu ein Einblick in ausgewählte neurologische Entwicklungsdiagnostiken, die in der vorliegenden Studie Anwendung fanden, und therapeutische Interventionen in der Nachbetreuung sehr unreifer Frühgeborener geboten.

1.5 Neurologische Entwicklungsdiagnostiken

Ein fester Bestandteil der sekundären Prävention ist die Entwicklungsdiagnostik, worunter die Untersuchung des Entwicklungsstandes oder des Entwicklungsverlaufes zu verstehen sind [113]. In der Neonatologie Tätigen stehen hierfür neben der Anamnese und klinischen Untersuchung im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen auch Screeningverfahren sowie Entwicklungstests zur Verfügung. Wie *Reuner und Pietz* (2006) beschrieben, dienen Entwicklungstests der indirekten Darstellung von diversen Formen beobachteten Verhaltens [16].

Sie unterliegen standardisierten Untersuchungen spezifischer Fertigkeiten und legen ihren Fokus auf die Untersuchung spezieller Funktionsbereiche in der Entwicklung. Im Vergleich zu den meisten Screeningverfahren bedarf ein Entwicklungstest eines größeren Zeitaufwandes für die Durchführung, Auswertung und Bewertung. Dafür sind durch standardisierte Entwicklungstests präzisere Ergebnisse zu erwarten. Bei traditionellen Entwicklungstests wird die gesamte Entwicklung häufig in Entwicklungsalter ausgedrückt [114]. Entwicklungstests unterliegen Testgütekriterien der Objektivität (Grad der Unabhängigkeit des Tests von der untersuchenden Person), Reliabilität (Grad der Zuverlässigkeit und Genauigkeit) und Validität (Grad der Gültigkeit). Des Weiteren sollten sie die Kriterien der Nützlichkeit, Ökonomie, Vergleichbarkeit und Normierung erfüllen [115]. Häufig finden in der Entwicklungsdiagnostik Gruppendiagnostiken statt, um auf der Basis der Ergebnisse der Untersuchten Entscheidungen für zukünftige Patientengruppen treffen zu können [16].

In Deutschland liegt eine aktuelle Richtlinie des G-BA zur gesundheitlichen Versorgung von Früh- und Reifgeborenen vor, die eine entwicklungsneurologische Nachbetreuung für alle VLBW-Frühgeborenen fordert [13]. In der QFR-RL wird empfohlen, die entwicklungsneurologische Nachuntersuchung im korrigierten Alter von zwei Jahren durchzuführen. Von 2005 bis 2020 wurden für diese 2-Jahres-Nachuntersuchung VLBW-Frühgeborener noch explizit die BSID-II als Entwicklungsdiagnostik gefordert [14]. Hierbei wurde das korrigierte Alter zur 2-Jahres-Untersuchung nicht erwähnt [14]. Neben diesen Richtlinien existiert zudem eine aktualisierte AWMF-Leitlinie für die „Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm“ [17]. Noch in der vorherigen Version wurden neben den BSID-II u. a. die MFED zur Beurteilung des Entwicklungsstandes dieser Frühgeborener im Alter von 12 Monaten und zwei Jahren empfohlen [116].

Im Folgenden werden beispielhaft zwei Tests entwicklungsneurologischer Nachuntersuchungen Frühgeborener für das erste und (korrigiert) zweite Lebensjahr näher erläutert, die bei den ambulanten neonatologischen Nachuntersuchungen des Klinikums Südstadt

Rostock zwischen 2008 und 2013 hinsichtlich der zuvor erläuterten G-BA-Richtlinie [14] und AWMF-Leitlinie [116] Anwendung fanden.

1.5.1 Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik

Ein Früherkennungsprogramm für Pädiater wurde 1971 von *Theodor Hellbrügge* in Deutschland eingeführt. Die MFED umfasst Untersuchungen im Rahmen des ersten Lebensjahres zur Früherkennung von Krankheitssymptomen und Funktionsstörungen in den acht bedeutendsten psychomotorischen Funktionen [117]. Hierzu zählen das Krabbeln, Sitzen, Laufen, Greifen, die Perzeption, das Sprechen, Sprachverständnis und Sozialverhalten [117]. In der etwa 30-minütigen Untersuchung erfolgt die direkte detaillierte Beobachtung der Kinder unter unbegrenzter Einbeziehung von Angaben der Eltern [16]. Die Ergebnisse können Rückstände in jedem gemessenen Funktionsbereich erkennen. Diese Diagnostik führt jedoch zu keinem Entwicklungsquotienten im Säuglingsalter [117]. *Köhler und Egelkraut* veröffentlichten 1984 die MFED für das zweite und dritte Lebensjahr [118].

Mithilfe dieser Tests können Entwicklungsabweichungen erkannt werden, um rechtzeitig Maßnahmen und Therapien einzuleiten, damit diese möglichst nicht manifest werden [119].

Die MFED ist bisher kein Standardverfahren in der Nachbetreuung sehr unreifer Frühgeborener, lässt sich jedoch in kürzerer Zeit als die BSID-II, mit geringerem Aufwand und niedrigeren Kosten durchführen [16]. Bisher ist noch unklar, inwieweit die MFED eine geeignete Diagnostik zur frühzeitigen Detektion von kognitiven Entwicklungsverzögerungen sehr unreifer Frühgeborener darstellt.

1.5.2 Bayley Scales of Infant Development

Die BSID sind nicht nur die mit Abstand am meisten überregional verbreitete Methode der Nachuntersuchung, sondern gelten auch als Goldstandard, um die neurologische Entwicklung VPT- und VLBW-Frühgeborener innerhalb der ersten drei Lebensjahre zu beurteilen [1, 15].

Nancy Bayley veröffentlichte die Erstversion der BSID 1969 [120]. Die überarbeitete und erweiterte Version wurde 1993 publiziert [121]. Der Altersbereich der untersuchten Kinder wurde dabei von 1 bis 30 Monate auf 42 Monate erweitert. 2007 erschien die erste deutsche Fassung des Bayley-II-Manuals [122].

Die Bayley Scales of Infant Development-2nd Edition bestehen neben einer Verhaltensbeurteilung aus zwei weiteren Testbestandteilen [122]:

- Kognitive Skala: zur Diagnostik kognitiver, sprachlicher und persönlich-sozialer Fertigkeiten
- Motorische Skala: zur Diagnostik fein- und grobmotorischer Fertigkeiten.

Im Vordergrund der BSID steht die Ermittlung von Risikokindern mit einer Entwicklungsverzögerung und in der Folge die Planung früher Förderung sowie die Möglichkeit der Verlaufsbeurteilung. Die dritte Auflage BSID-III erschien 2006 anhand einer US-Normierung in Englisch [123]; 2014 erstmals anhand deutscher Normierung in deutscher Sprache [124]. Die BSID-III bestehen aus drei Testskalen für die Kognition, die Sprache und die Motorik [123, 124]. Die Bayley-Scales zählen noch immer zu den am besten standardisierten entwicklungsdiagnostischen Verfahren [117]. Bisher ist offen, inwiefern die MFED kognitive Entwicklungsverzögerungen sehr unreifer Frühgeborener positiv prädictiv detektieren kann.

1.6 Therapeutische Interventionen in der Nachbetreuung

„Bevor ein Organ, ein Organsystem oder eine Funktion endgültig ausdifferenziert ist, besteht eine hohe Plastizität, d. h. eine große Um- und Anpassungsfähigkeit“ [117], die die zentrale Rolle der frühen Einleitung von therapeutischen Interventionen widerspiegelt. Frühe Interventionen dienen dem Schutz des sich entwickelnden Gehirns, unter anderem den Untergang von Neuronen nach Traumata zu reduzieren, die Neuronenverbindungen zu stärken und neue Verbindungen zwischen diesen zu knüpfen [125]. Je unreifer ein Frühgeborenes ist, desto anfälliger ist sein Gehirn für Entwicklungsstörungen, weshalb die Relevanz der neurologischen Nachbetreuung steigt [126]. *Allotey et al.* (2018) publizierten, dass Frühgeburtlichkeit unabhängig vom Grad der Unreife die kognitive Leistungsfähigkeit von Frühgeborenen beeinflusst [127]. Die weitere Förderung der kindlichen sowohl kognitiven als auch motorischen Entwicklung ist ein zentrales Thema in der Nachbetreuung Frühgeborener. Frühe therapeutische Interventionen sollten bereits während des stationären Aufenthaltes der Neonatologie begonnen werden. Für die Umsetzung ist eine interdisziplinäre Betreuung durch therapeutische, pädagogische und pädiatrische/neonatologische Fachleute unerlässlich. *Soleimani et al.* (2020) veröffentlichten, dass entwicklungsfördernde neonatologische Pflege bereits erhebliche Auswirkungen auf die kognitive und motorische Entwicklung von Frühgeborenen vor allem im ersten Lebensjahr haben könnte [125]. Frühförderung dient der Unterstützung und Förderung von Kindern von der Geburt bis zum Schulbeginn [128]. Für die kognitive

Entwicklung wird eine heilpädagogische Frühförderung in häuslicher Umgebung empfohlen, die speziell auf vorsprachliche Fertigkeiten und Kommunikationsmöglichkeiten eingeht [122]. Zielgruppen der heilpädagogischen Frühförderung sind im Allgemeinen peri- und postnatale Risikokinder für Entwicklungsauffälligkeiten [129]. Zu den Zielen der Frühförderung zählen die Vorbeugung, Eindämmung und Beseitigung von Entwicklungsauffälligkeiten. Bei Auftreten von Entwicklungsverzögerungen kann in der Sprachentwicklung die Logopädie, in der Feinmotorik die Ergotherapie und in der Grobmotorik die Physiotherapie nach dem Bobath-Konzept zum Einsatz kommen. Jenes basiert auf neurophysiologischen und entwicklungsneurologischen Grundlagen zur Sekundärprävention. Dabei werden die Kinder in Übungen zur Funktion von Haltung und stabilen Mobilität angeleitet [130].

Der positive Einfluss der Teilnahme an therapeutischen Interventionen auf die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener konnte bereits gezeigt werden [6, 131, 132]. Eltern von Frühgeborenen sollten über diesen nachgewiesenen positiven Effekt auf die neurologische Entwicklung informiert sein, um die Eltern-Kind-Interaktion im Sinne der Sekundärprävention zu stärken [131]. Eine einheitlich und ausführlich organisierte Nachbetreuung für Frühgeborene in Deutschland wurde bisher nur für ELBW-Frühgeborene formuliert [17]. Weitere Behandlungsstrategien und Konzepte in der strukturierten Nachbetreuung weiterer Untergruppen von Frühgeborenen (u. a. VLBW, VPT) gilt es hier zu etablieren [131].

1.7 Ziele und Fragestellungen der Arbeit

Das Ziel dieser neuen Studie war zum einen, den positiv-prädiktiven Wert der MFED im ersten Lebensjahr für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II im (korrigierten) zweiten Lebensjahr zu untersuchen. Dieses Ziel begründet sich aus den Erläuterungen zum Hintergrund dieser Studie (1.1).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war zum anderen, prädiktive Risikofaktoren im speziellen Hinblick auf eine kognitive Entwicklungsverzögerung von VPT-Frühgeborenen und/oder VLBW-Neugeborenen anhand der BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten zu eruieren. Dieses Ziel ist aus der zuvor erläuterten Studienlage (1.4) medizinischer Aspekte und prognostischer Parameter kognitiver Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener mit stellenweise kontroverser und uneinheitlicher Determinierung von Risikofaktoren innerhalb dieser Risikogruppe abgeleitet.

Entsprechend diesen Zielen ergaben sich folgende zwei Hauptfragestellungen der Arbeit:

1. Ist die MFED als alternatives Verfahren zur Früherkennung kognitiver Entwicklungsverzögerungen von VPT- und/oder VLBW-Säuglingen in den ersten beiden Lebensjahren geeignet?
2. Welche Risikofaktoren sind mit kognitiver Entwicklungsverzögerung von VPT-Frühgeborenen und/oder VLBW-Neugeborenen im Alter von 2 Jahren assoziiert?

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden die Daten von 418 Frühgeborenen ausgewertet, die zwischen 2008 und 2013 im Klinikum Südstadt Rostock geboren wurden und in der Klinik für Neonatologie (Perinatalzentrum Level 1) des Klinikums Südstadt Rostock hospitalisiert waren. Eingeschlossen waren hierbei sehr unreife Frühgeborene mit einem GA unterhalb 32+0 SSW und/oder einem GG unterhalb 1500 g (Abb. 1).

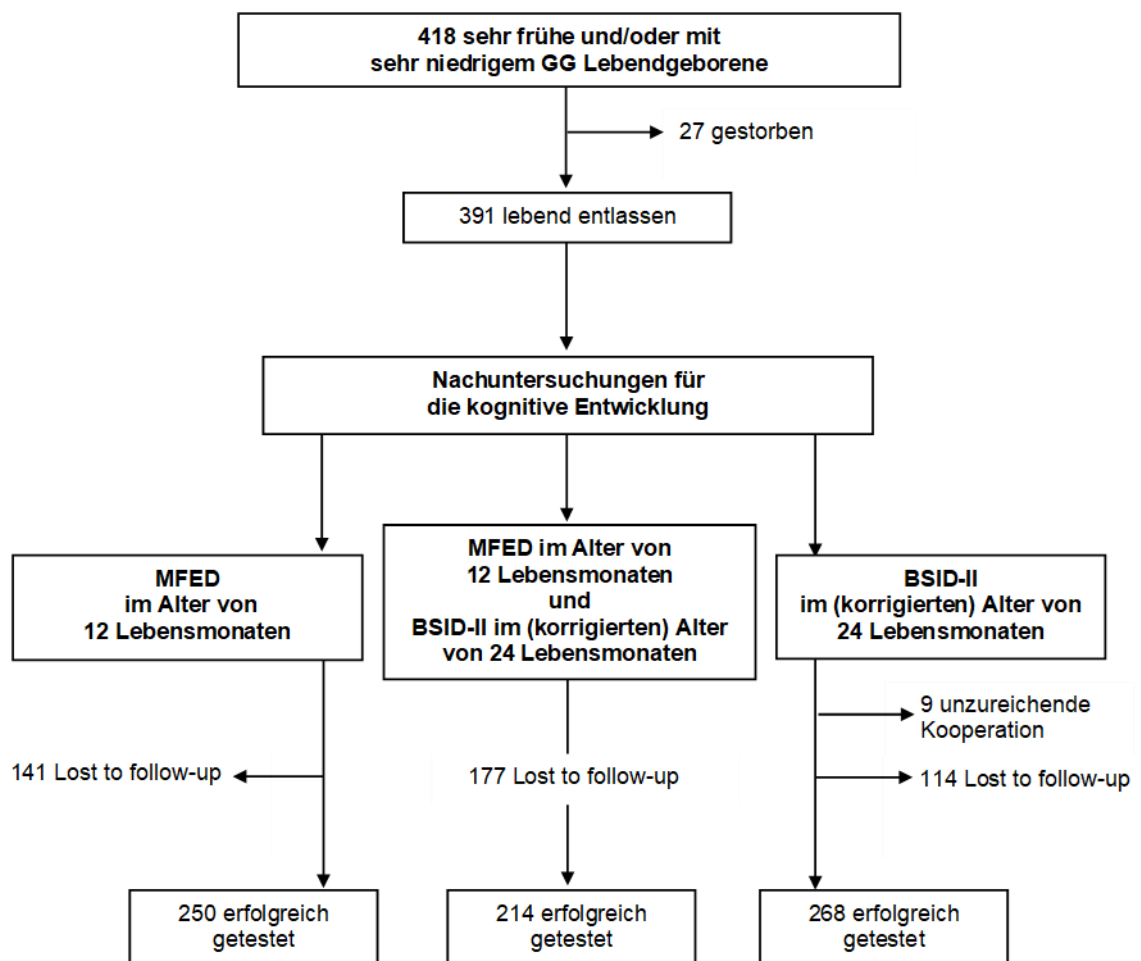


Abb. 1 Studienpopulation 2008–2013 (N = 418)

2.2 Methoden

2.2.1 Nachuntersuchungen und Entwicklungsdiagnostiken

Bei dieser Studie handelt es sich um pädiatrische Nachuntersuchungen für die somatische, kognitive und motorische Entwicklung Frühgeborener, die in der ambulanten neonatologischen Nachbetreuung des Klinikums Südstadt Rostock zu 3, 6, 9, 12 und (korrigiert) 24 Monaten stattfinden. Dabei werden neben Parametern der motorischen und kognitiven Entwicklung auch jene der somatischen Entwicklung (Körpergewicht und -länge sowie Kopfumfang) bei allen Nachuntersuchungen erhoben (Tab. 1). Nachuntersuchungen der kognitiven Entwicklung erfolgen in Form der MFED im Alter von 12 Lebensmonaten sowie den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (Abb. 1).

Tab. 1 Nachuntersuchungen und Datenerhebungen für die kognitive Entwicklung

	0 Monate	12 Monate	(korrigiert) 24 Monate
Patientencharakteristika Körpergewicht und -länge, Kopfumfang, Ernährung (Art, Menge, Zusätze), medizini- sche Behandlung, Physiotherapie, Frühförderung, Kindesentwicklung, sonstige Besonderheiten	×	×	×
MFED Motorische Entwicklungsalter: Krabbeln, Sitzen, Laufen, Greifen Kognitive Entwicklungsalter: Perzeption, Sprechen, Sprachverständnis und Sozialverhalten		×	
BSID-II Psychomotorisches Entwicklungsalter, PDI Kognitives Entwicklungsalter, MDI			×

2.2.2 Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im Alter von 12 Lebensmonaten

Die MFED wurde herausgegeben von *Hellbrügge et al.* im Jahre 1978 [117]. Diese Entwicklungsdiagnostik wird nicht nur als Frühbewertung der acht bedeutendsten psychomotorischen Funktionen von Säuglingen, sondern auch als Früherkennung von Entwicklungsverzögerungen eingesetzt. Zu den acht untersuchten Funktionsbereichen gehören: das Krabbel-, Sitz-, Lauf-, Greif-, Perzeptions-, Sprech-, Sprachverständnis- und Sozialalter (Tab. 1). Krabbeln, Sitzen und Laufen sind Funktionen, die zu den grobmotorischen

Fertigkeiten zählen, wohingegen das Greifen auch feinmotorische Fertigkeiten beinhaltet. Die kognitive Aktivität wird anhand des Alters der Perzeption, des Sprechens, der Sprachverständlichkeit und des sozialen Verhaltens beurteilt. Für die Dokumentation der Testergebnisse stehen zwei Auswertungsbögen zur Verfügung. Hierzu wird das genaue Alter des Kindes, gegebenenfalls das korrigierte postnatale Alter ermittelt. Letzteres wird bei Geburt vor dem errechneten Geburtstermin verwendet, indem die Zahl der Wochen, um die das Kind zu früh geboren wurde, vom chronologischen Alter abgezogen wird. Das zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial ist in Abb. 2 dargestellt.



Foto: PD Dr. med. habil. Dirk Manfred Olbertz, mit freundlicher Genehmigung

Abb. 2 Untersuchungsmaterial Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Neonatologie.

Die Untersuchung beginnt grundsätzlich mit Aufgaben, die mindestens eine Monatsstufe unterhalb des (korrigierten) postnatalen Alters liegen. Gegebenenfalls muss mit niedrigeren Altersstufen begonnen werden, falls das Kind in den ersten Beobachtungen in der Entwicklung zurückgeblieben erscheint. Es wird von Aufgaben niedriger zu höherer Altersstufen vorangeschritten, bis keine Aufgaben höherer Stufen gelöst werden können. Die untersuchende Person notiert bei allen geprüften Aufgaben ein Plus für gelöst und ein Minus für nicht gelöst sowie ein Fragezeichen bei nicht beurteilbaren Verhaltensweisen auf dem Auswertungsbogen. Anhand gelöster Aufgaben der höchsten Altersstufen

werden für jeden Funktionsbereich Entwicklungsalter ermittelt und notiert. Diese Entwicklungsalter der entsprechenden Funktionsbereiche werden daraufhin für ein Entwicklungsprofil des (korrigierten) postnatalen Alters auf dem vorgesehenen Profilbogen durch kleine Kreuze eingetragen. Die Markierungspunkte werden miteinander verbunden, woraus sich das Entwicklungsprofil des Kindes zum Zeitpunkt der Diagnostik ergibt. Aus Gründen des Testschutzes der MFED konnte die ‚Hansisches Verlagskontor GmbH‘ keine Abdruckrechte der Auswertungsbögen zur Veröffentlichung einräumen.

2.2.3 Bayley Scales of Infant Development- 2nd Edition kognitive Skala im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten

Im Rahmen der ambulanten Nachbetreuung Frühgeborener wird die BSID-II als Standardverfahren angesehen, „da valide und im Langzeitverlauf gut vergleichbare Daten zur frühkindlichen Entwicklung gewonnen werden können“ [122]. Das Verfahren der Bayley Scales of Infant Development- 2nd Edition ermöglicht nicht nur, Erkenntnisse zur Entwicklung eines Individuums zu erlangen, sondern macht auch einen internationalen Vergleich dieser Daten möglich. Die Standardisierungsstichprobe der BSID-II umfasste 1700 US-amerikanische Termingeborene ohne wesentliche Geburtskomplikationen oder medizinische Probleme. Die deutsche Übersetzung der Items der BSID-II aus der englischen Sprache des Originals von 1993 bezieht sich sowohl auf die kognitive Skala (Mental Scale) als auch auf die motorische Skala (Motor Scale). Mithilfe dieser beiden Skalen ist es möglich, die aktuelle kognitive, sprachliche, persönlich-soziale sowie fein- und grobmotorische Entwicklung eines Kleinkindes zu untersuchen.

In dieser Studie wurde nur die kognitive Skala der BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten, die die Items 113 bis 148 umfasst, betrachtet. Die BSID-II werden von speziell geschultem ärztlichen Fachpersonal angewendet, das an einer Fortbildung des Kinderzentrums München der Theodor-Hellbrügge-Stiftung teilnahm. Die Durchführung und Interpretation der BSID-II ist komplex und erfordert umfangreiches Wissen über die frühkindliche Entwicklung, deren Einschätzung und zudem hohe Flexibilität seitens der untersuchenden Person. Anweisungen des bis zu sechzigminütigen Tests sind genau zu befolgen, wobei kurze Pausen eingelegt und die Reihenfolge der zu lösenden Aufgaben an die Ausführung des Kleinkindes angepasst werden können. In den BSID-II werden hierbei altersbezogene Aufgabenbereiche festgelegt, die von einem Kind in Abhängigkeit seines chronologischen Alters zu bearbeiten sind [122]. Bei Frühgeborenen wird entsprechend dem korrigierten Alter stets Bezug auf den altersbezogenen Aufgabenbereich genommen [133]. Dies wird sowohl bei der Wahl des Aufgabenbereichs als auch für die Beurteilung berücksichtigt. Die einzelnen Aufgabenbereiche enthalten dabei

Im Klinikum Südstadt Rostock wurden die BSID-II bis 2012 im chronologischen Alter von 24 Monaten und in den nachfolgenden Jahren im korrigierten Alter von 24 Monaten durchgeführt:

- Das Verwenden des korrigierten Alters zu zwei Jahren wird empfohlen, um die Zeit, die das Kind zu früh geboren wurde, zu berücksichtigen und somit die Entwicklung der Frühgeborenen mit Termingeborenen besser vergleichen zu können [1].

Abb. 3 Untersuchungsmaterial Bayley-II, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Neonatologie.

22

Mit Beginn des Tests müssen mindestens fünf Einstiegskriterien, nicht zwangsläufig in chronologischer Reihenfolge, erfüllt werden. Hierzu zählen das Sprechen von acht Wörtern, die Verwendung eines Zwei-Wort-Satzes, die Vervollständigung des Formbrettes in 180 Sekunden, die Unterscheidung von Strichen und Gekritzeln sowie die Fähigkeit, einen Zwei-Wort-Satz zu limitieren. Werden diese fünf Einstiegskriterien ausgeführt, gelten die vorherigen 112 Items als erfüllt. Wird die Einstiegsregel nicht erfüllt, muss zum nächsten leichteren Aufgabenbereich zurückgegangen werden, um dort die fünf Einstiegskriterien zu erfüllen. Wird die Aufgabe korrekt ausgeführt, kann ein Punkt vergeben werden. Der Test gilt als beendet, wenn mindestens drei Ausstiegskriterien erfüllt sind. Dies bedeutet, dass drei oder mehr Aufgaben im höchsten Aufgabenbereich nicht mehr korrekt ausgeführt wurden. Die kognitive Skala umfasst in den BSID-II die Items 113–148 für die Altersgruppe 23 bis 25 Monate, sodass ein Rohwert von 148 in dieser Altersgruppe maximal erreicht werden kann [1, 122]. In dieser Altersgruppe sind 36 Aufgaben zu lösen, wobei 19 davon überwiegend die sprachlichen Fertigkeiten und 17 die nicht-sprachlichen Fertigkeiten prüfen. Diese Aufgaben, die dem entsprechend zu erzielenden Entwicklungsalter zugeteilt sind, umfassen: „frühe Gedächtnisleistungen, Habituation, Problemlösefähigkeiten, frühe Zahlkonzepte, Klassifikation und Kategorisierungsfähigkeit, Vokalisation und sprachliche Kompetenzen sowie frühe sozial-kommunikative Fähigkeiten“ [122].

Zur Auswertung wird sowohl für die kognitive als auch die motorische Skala jeweils der in den BSID-II ermittelte Rohwert herangezogen, um diesen unter Berücksichtigung des Alters des untersuchten Kindes in eine Standardwertskala mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung (SD) von 15 zu transformieren. Für jede Altersstufe liegen hierbei Standardwerte von 50 bis 150 vor [121]. Die kognitive Leistung, die von dem Kleinkind während des einstündigen Bayley-II erzielt wurde, wird mithilfe des MDI ausgedrückt.

Klassifizierung der kognitiven Entwicklung [1, 122]:

- MDI > 115: überdurchschnittliche kognitive Leistung
- MDI zwischen 115 und 85: Leistung innerhalb des normalen Bereichs
- MDI zwischen 84 und 70: Hinweise für das Vorliegen einer leicht unterdurchschnittlichen Leistung
- MDI < 70: deutlich unterdurchschnittliche Leistung, Indiz für eine schwere kognitive Entwicklungsverzögerung.

Hierbei ergibt sich ein allgemeiner Leistungsindex zum kognitiven Entwicklungsstand des Kleinkindes zum Zeitpunkt der Testung. Somit ist eine Aussage zur Gesamtentwick-

lung des Kleinkindes möglich, wobei die Indices keine detaillierten Hinweise auf Störungen in spezifischen Funktionsbereichen der kognitiven und motorischen Entwicklung geben [117].

Die Bayley-Scales zählen noch immer zu den am besten standardisierten entwicklungsdiagnostischen Verfahren [117].

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programmes Superior Performance Software System (SPSS), Version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

2.3.1 Analyse des prognostischen Wertes der MFED

Für die Analyse des prognostischen Wertes der MFED konnten Testergebnisse von 214 Patientinnen und Patienten verwendet werden, die an der MFED im Alter von 12 Monaten und an den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Monaten teilnahmen (Abb. 1).

Die binäre logistische Regressionsanalyse wurde genutzt, um die Assoziation kognitiver Entwicklungsverzögerung, die in der MFED sowie in den BSID-II (kognitive Skala) diagnostiziert wurde, zu analysieren. Dabei wurde das korrigierte Alter der Patientinnen und Patienten mit ihren kognitiven Entwicklungsaltern im Ergebnis der neurologischen Entwicklungsdiagnostiken durch die MFED und BSID-II verglichen. Als auffällig zählt dabei ein negatives Abweichen des korrigierten Alters zum Testzeitpunkt verglichen mit dem Entwicklungsalter, das zum Untersuchungszeitpunkt erhoben wurde [117].

Als Ergebnisse der MFED ergeben sich acht einzelne Entwicklungsalter aus den acht untersuchten Funktionsbereichen. Somit existiert kein Entwicklungsalter für die Kognition allein verglichen mit den BSID-II. Um beide Diagnostiken hinsichtlich der kognitiven Entwicklung vergleichen zu können, wurde ein kognitives Entwicklungsalter der MFED bestehend aus den jeweiligen Entwicklungsaltern der Perzeption, des Sprechens, des Sprachverständnisses und Sozialverhaltens eruiert. Hierbei wurde ein Mittelwert für das kognitive Entwicklungsalter der MFED berechnet. Damit sollte ein potenzieller Zusammenhang zwischen kognitiver Entwicklungsverzögerung, festgestellt in der MFED, mit derjenigen, diagnostiziert in den BSID-II der kognitiven Skala, analysiert werden.

Determinierung kognitiver Entwicklungsverzögerung

Als kognitive Entwicklungsverzögerung wird ein negatives Abweichen des in den Diagnostiken (MFED und BSID-II kognitive Skala) erzielten kognitiven Entwicklungsalters

vom korrigierten Alter der Patientin oder des Patienten zum Testzeitpunkt gewertet [117, 122]. Wie von *Hellbrügge et al.* (2011) publiziert ist jede negative Abweichung beachtenswert, da sich an den Ergebnissen von 90 % der Stichprobe der MFED orientiert wird [117]. Bereits eine Abweichung von einem Monat kann hinweisend für eine Entwicklungsverzögerung sein [117]. Als Beispiel: Die Patientin oder der Patient weist zum Testzeitpunkt der MFED ein korrigiertes Alter von 12 Monaten auf, erzielt jedoch in der neurologischen Entwicklungsdiagnostik ein kognitives Entwicklungsalter von 10 Monaten. Das kognitive Entwicklungsalter, das in der MFED ermittelt wurde, weicht somit um zwei Monate vom korrigierten Alter ab. Dies deutet auf ein kognitives Entwicklungsdefizit zum Testzeitpunkt der MFED hin.

Im Gegensatz dazu liegt keine kognitive Entwicklungsverzögerung vor, wenn das Testergebnis des kognitiven Entwicklungsalters der neurologischen Entwicklungsdiagnostiken der MFED und des Bayley-II nicht negativ vom korrigierten Alter der Patientin oder des Patienten zum Testzeitpunkt abweicht oder das getestete kognitive Entwicklungsalter das korrigierte Alter des Untersuchten übertrifft [117, 122].

Der Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen und den Ergebnissen wird durch die Berechnung des Odds Ratios (OR) analysiert. Dieses dient der Quantifizierung, wie stark das Vorhandensein oder Fehlen einer Abweichung des Entwicklungsalters vom korrigierten Alter mit Vorhandensein oder Fehlen von kognitiver Entwicklungsverzögerung assoziiert ist. Ein 95 % Konfidenzintervall (KI) reflektiert hierbei ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Der p-Wert für die Heterogenität des OR dient als Prädiktor für kognitive Defizite. Ein p-Wert $< 0,02$ ist als höchst signifikant anzusehen.

2.3.2 Korrelation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II

Es wurden medizinische Charakteristika sehr früher Frühgeborener und/oder Neugeborener mit sehr niedrigem Geburtsgewicht hinsichtlich eines potenziellen Risikos für eine kognitive Entwicklungsverzögerung, die in den BSID-II aufgezeigt wird, untersucht. Für diese Analyse flossen 268 Testergebnisse des Bayley-II von Frühgeborenen mit einem GA unterhalb 32+0 SSW und/oder einem GG unterhalb 1500 g ein, die erfolgreich teilnahmen (Abb. 1).

Zur Vergleichbarkeit der Studienlage sind die Einflussvariablen dieser Studie anhand medizinischer Charakteristika ausgewählt, die bereits in anderen Studien untersucht wurden.

Dazu gehören:

- Beaino et al. (2011) [21]: GA < 32 SSW, SGA, Geschlecht, Mehrlingsschwangerschaften, Apgar-Score, Muttermilchernährung, zerebrale Läsionen wie IVH, PVHI und PVL, Frühgeborenenanämie, NEK, BPD
- Spinillo et al. (2009) [38]: SGA, IVH/PVHI, Nabelschnurarterien-pH < 7,20
- Reis et al. (2012) [1]: GA < 28 SSW, GG < 1000 g, Geschlecht, PVHI, BPD
- Källen et al. (2015) [45]: Geschlecht, APGAR < 7 nach 5 Min
- Msall et al. (2000) [81]: RPM
- Costeloe et al. (2000) [82]: therapeutische RPM
- Kiechl-Kohlendorfer et al. (2009) [61]: SGA, IVH, Sepsis
- Orton et al. (2009) [132]: Teilnahme an therapeutischen Interventionen (Frühförderung)
- Ferreira et al. (2014) [54]: Sepsis
- Angelsen (2001) [70]: Muttermilchernährung

Diese potenziellen Einflussvariablen wurden zuerst in der univariaten logistischen Regressionsanalyse und daraufhin in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für ausgewählte Risikofaktoren mit statistischer Signifikanz und Trend zur Signifikanz getestet.

Determinierung kognitiver Entwicklungsverzögerung

Von einer kognitiven Entwicklungsverzögerung wird gesprochen, wenn in den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Monaten ein MDI < 85 zum Testzeitpunkt erreicht wird [122]. Eine kognitive Entwicklungsverzögerung liegt nicht vor, wenn in den BSID-II

im (korrigierten) Alter von 24 Monaten als Testergebnis ein MDI ≥ 85 resultiert. Dieser weist auf eine normale und ein MDI > 115 auf eine überdurchschnittliche kognitive Leistung zum Testzeitpunkt hin [122].

2.3.2.1 Univariate Regressionsanalyse

Zunächst wurde die univariate logistische Regressionsanalyse verwendet, um medizinische Charakteristika als Risikofaktoren für eine mit den BSID-II (kognitive Skala) diagnostizierten kognitiven Entwicklungsverzögerung zu identifizieren. In der univariaten Regressionsanalyse wurden Einflussfaktoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) und mit einem Trend zur Signifikanz ($p < 0,12$) bestimmt. Die Ergebnisse wurden als nicht-adjustierte OR erfasst, wobei mögliche Einflüsse von Kofaktoren nicht berücksichtigt sind, und deren 95 % KI ermittelt.

2.3.2.2 Multivariate Regressionsanalyse

Daraufhin wurden die Einflussfaktoren der univariaten Regressionsanalyse mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) und mit einem Trend zur Signifikanz ($p < 0,12$) für die multivariate Regressionsanalyse genutzt, da Zielvariablen durch mehr als einen Risikofaktor beeinflusst werden. In der multivariaten Regressionsanalyse wurden die Faktoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) als Einflussfaktoren definiert.

Für die Ergebnisse wurden adjustierte OR, wobei mögliche Einflüsse von Kofaktoren berücksichtigt sind, und deren 95 % KI erfasst.

2.4 Ethikvotum und Datenschutz

Die Studie wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt (Registriernummer: A 2015–0128). Die Ausgangsdatenbank wurde von Frau Dipl.-Inf. Angela Schulz, Mitarbeiterin der Leitung der Abteilung für Elektronische Datenverarbeitung des Klinikums Südstadt Rostock, erstellt und die Datensätze anonymisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse kognitiver Entwicklungsdiagnostiken

In die Studie wurden sehr unreife Frühgeborene mit einem GA unter 32+0 SSW und/oder einem GG unter 1500 g eingeschlossen, darunter 214 Jungen und 204 Mädchen (Tab. 2). Die meisten von ihnen wurden VPT oder VLBW geboren. Der Durchschnitt des GA betrug 29,1 Wochen [SD 2,525] und des GG 1220,1 g [SD 404,214]. Von diesen Frühgeborenen haben 391 überlebt und konnten in die Häuslichkeit entlassen werden (Abb. 1).

Tab. 2 Charakteristika der Studienpopulation geboren 2008–2013 (N = 418)

		N (%)
Geschlecht	weiblich	204 (48,8)
	männlich	214 (51,2)
GA (SSW)	< 24+0	9 (2,1)
	24+0–27+6	122 (29,2)
	28+0–31+6	241 (57,7)
	≥ 32+0	46 (11,0)
	<i>Mittelwert [SD]</i>	<i>29,1 [2,525]</i>
GG (g)	< 750	57 (13,6)
	750–999	79 (18,9)
	1000–1499	206 (49,3)
	≥ 1500	76 (18,2)
	<i>Mittelwert [SD]</i>	<i>1220,1 [404,214]</i>

Für 64 % (n = 250) der 391 entlassenen Patientinnen und Patienten konnte die MFED erfolgreich durchgeführt werden (Abb. 1). Hierbei wird lediglich quantitativ dargestellt, wie viele Testergebnisse der MFED der entlassenen Patientinnen und Patienten (n = 391) vorliegen. Diese Patientengruppe (n = 250) wurde nicht als Stichprobengröße der Analysen genutzt.

Von 214 (55 %) Untersuchten der 391 entlassenen Patientinnen und Patienten lagen Ergebnisse der Nachuntersuchungen für beide Diagnostiken, der MFED und den BSID-II, vor (Abb. 1 u. Abb. 4), die als Stichprobengröße (n = 214) der Analyse des prognostischen Wertes der MFED dienten (Tab. 3).

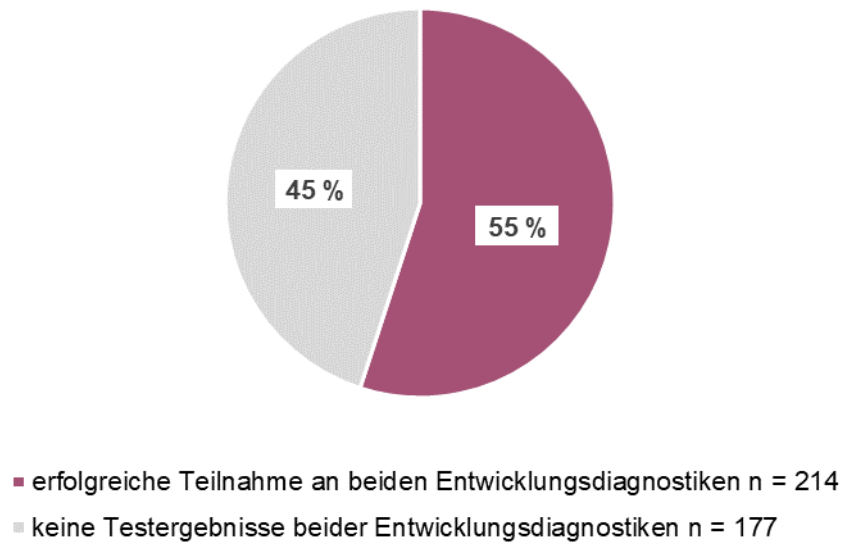
MFED und BSID-II (kognitive Skala)

Abb. 4 Stichprobengröße der Analyse des prognostischen Wertes der MFED (n = 214)

Hingegen konnten für 69 % (n = 268) Daten der kognitiven Entwicklung erfolgreich in den BSID-II (kognitive Skala) erhoben werden (Abb. 1 u. Abb. 5). Als Stichprobengröße für die Analyse von Risikofaktoren kognitiver Entwicklungsverzögerung wurde n = 268 verwendet. Es wird lediglich quantitativ dargestellt, wie viele Testergebnisse zu den BSID-II vorliegen. Die Teilnahme der Patientinnen und Patienten an der MFED im Alter von 12 Lebensmonaten ist nicht ausgeschlossen.

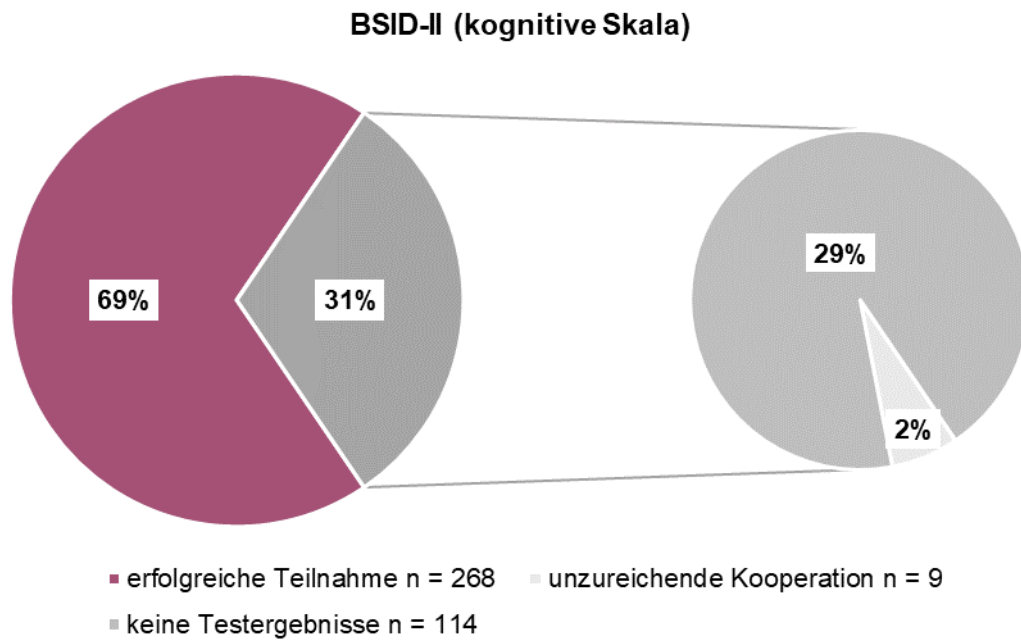


Abb. 5 Stichprobengröße für die Analyse von Risikofaktoren kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (n = 268)

Es ist zu erwähnen, dass von 2008 bis 2011 die BSID-II zum chronologischen Alter von 24 Monaten durchgeführt wurden (n = 190, Mittelwert des MDIs = 94,91, SD = 14,637). In den Jahren 2012 bis 2013 wurde der Bayley-II hingegen im korrigierten Alter von 24 Monaten abgehalten (n = 78, Mittelwert des MDIs = 99,23, SD = 17,462).

3.2 Prognostischer Wert der MFED

Um herauszufinden, ob eine in der MFED diagnostizierte kognitive Entwicklungsverzögerung hinweisend für eine kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II im Alter von zwei Jahren sein kann, wurde die statistische Analyse einer binär logistischen Regression durchgeführt.

In der Studie zeigte sich, dass das Auftreten einer kognitiven Entwicklungsverzögerung in der MFED zum ersten Lebensjahr um mehr als das Dreifache mit einer Entwicklungsverzögerung der Kognition in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von zwei Lebensjahren korreliert (OR: 3,03; 95 % KI: 1,65–5,54) (Tab. 3). Diese Assoziation ist als höchst signifikant ($p < 0,001$) anzusehen. Die Angaben basierten auf erhobenen Daten der untersuchten Patienten und Patientinnen, die sowohl erfolgreich an der MFED zum ersten Lebensjahr als auch an den BSID-II im (korrigierten) Alter von zwei Lebensjahren teilgenommen hatten [Vorliegen der Ergebnisse für MFED und BSID-II: $n = 214$ (55 %); fehlende Nachuntersuchungen: $n = 177$ (45 %)] (Abb. 1 u. Abb. 4).

Tab. 3 Binäre logistische Regression zur Analyse der Assoziation zwischen kognitiver Entwicklungsverzögerung in der MFED und in den BSID-II kognitive Skala ($n = 214$)

	BSID-II kognitive Skala kognitive Entwicklungsverzögerung vs. keine kognitive Entwicklungsverzögerung*	
	OR (95 % KI)	p-Wert
MFED kognitive Entwicklungsverzögerung vs. keine kognitive Entwicklungsverzögerung*	3,03 (1,65–5,54)	< 0,001

* *Referenzgruppe, keine kognitive Entwicklungsverzögerung: das Testergebnis des kognitiven Entwicklungsalters in den neurologischen Entwicklungsdiagnostiken (MFED und BSID-II) weicht nicht negativ vom korrigierten Alter zum Testzeitpunkt ab, kognitive Entwicklungsverzögerung: ein negatives Abweichen des in den Diagnostiken (MFED und BSID-II) erzielten kognitiven Entwicklungsalters vom korrigierten Alter zum Testzeitpunkt*

Ergänzend zu Tab. 3 werden die Ausgangscharakteristika zur Analyse der Assoziation zwischen kognitiver Entwicklungsverzögerung in der MFED und in den BSID-II (kognitive Skala) nachfolgend erläutert. Von den 214 Patientinnen und Patienten erreichten 145 (68 %) ein durchschnittliches oder überdurchschnittliches kognitives Entwicklungsalter in der MFED zum ersten Lebensjahr und wiesen somit keine kognitive Entwicklungsverzögerung auf (Abb. 6).

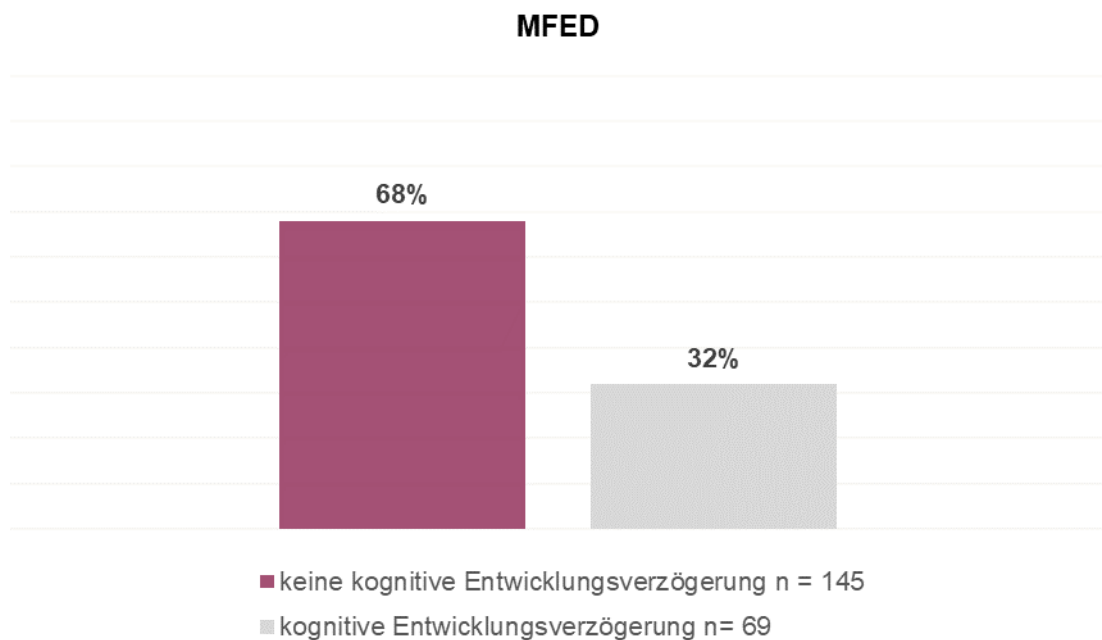


Abb. 6 MFED Testergebnisse kognitiver Entwicklung im Alter von 12 Lebensmonaten (n = 214)

Hingegen zeigten 69 (32 %) eine kognitive Entwicklungsverzögerung aufgrund des negativen Abweichens des getesteten kognitiven Entwicklungsalters von ihrem korrigierten Alter zum Zeitpunkt der MFED (Abb. 6).

Zu den BSID-II wiesen die Hälfte (n = 107) der 214 Patientinnen und Patienten keine kognitive Entwicklungsverzögerung auf, wohingegen die anderen 50 % (n = 107) ein negatives Abweichen des Entwicklungsalters von ihrem korrigierten Alter zum Testzeitpunkt zeigten (Abb. 7).

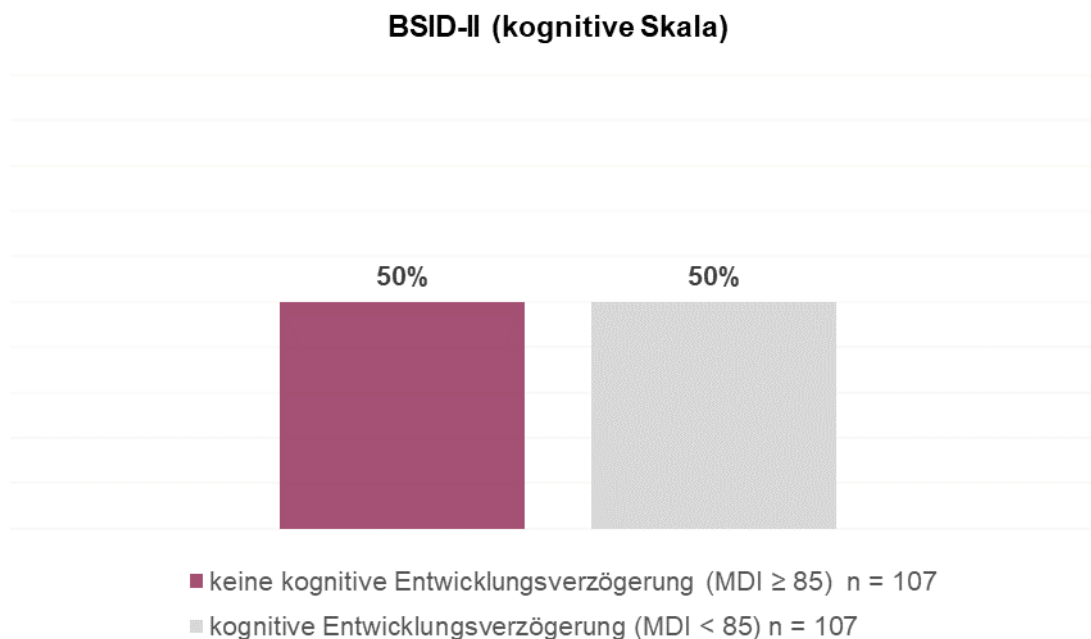


Abb. 7 BSID-II (kognitive Skala) Testergebnisse kognitiver Entwicklung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 214)

3.3 Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II

3.3.1 Ausgangscharakteristika und Risikofaktoren

Die statistischen Häufigkeiten der einzelnen medizinisch erhobenen Charakteristika sind in der Tab. 4 dargestellt. Die Ausgangscharakteristika und Risikofaktoren wurden in zwei Patientengruppen unterteilt; mit und ohne kognitive Entwicklungsverzögerungen zu den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten. Keine kognitive Entwicklungsverzögerung liegt bei einem MDI \geq 85 vor, der auf eine normale bis überdurchschnittliche (MDI > 115) Leistung in den BSID-II (kognitive Skala) hinweist. Hingegen deutet ein MDI < 85 auf eine kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) zweiten Lebensjahr hin.

In den BSID-II (kognitive Skala) zeigten 79 % (n = 211) eine normale bis überdurchschnittliche kognitive Leistung definiert als MDI \geq 85 (Mittelwert = 102,4, SD = 9,870), während für 21 % (n = 57) eine leicht unterdurchschnittliche Leistung definiert als MDI < 85 (Mittelwert = 73,3, SD = 10,822) in den BSID-II (kognitive Skala) ermittelt (Abb. 8).

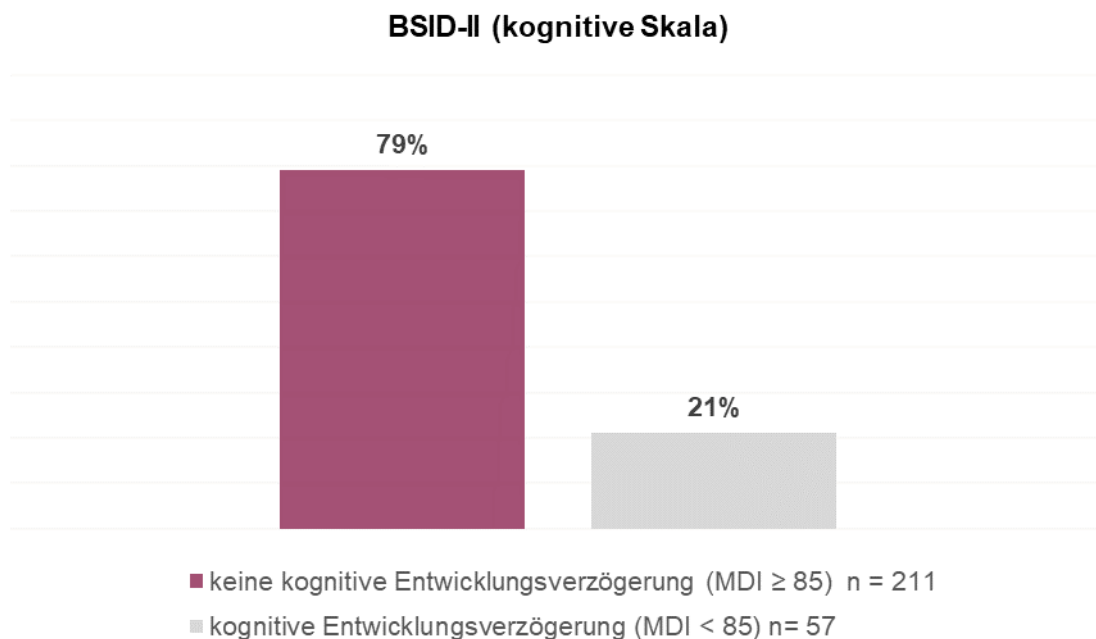


Abb. 8 BSID-II (kognitive Skala) Testergebnisse kognitiver Entwicklung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)

Die fehlenden Testergebnisse des Bayley-II von 123 Patientinnen und Patienten innerhalb des Zeitraums von der Entlassung bis zu den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (Abb. 1) sind zum einen auf die unzureichende Kooperation des Kindes während der BSID-II (n = 9) und zum anderen auf Nichterscheinen bei den Nachuntersuchungsterminen der BSID-II (n = 114) zurückzuführen (Abb. 5).

Tab. 4 Ausgangscharakteristika und Risikofaktoren kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)

	MDI < 85 (n = 57) *		MDI ≥ 85 (n = 211) **	
	N (%)	Mittelwert [SD]	N (%)	Mittelwert [SD]
Ernährung				
Formula	22 (39)	75,6 [8,438]	42 (20)	98,6 [8,746]
Muttermilch	31 (54)	72,5 [11,242]	166 (79)	103,3 [10,015]
keine Ernährung bei NEK	4 (7)	66,0 [17,512]	3 (1)	100,7 [2,309]
RPM				
keine RPM	21 (37)	72,4 [12,371]	42 (20)	100,8 [8,884]
	36 (63)	73,8 [9,960]	169 (80)	102,7 [10,089]
Frühgeborenenanämie				
keine Anämie	39 (68)	72,7 [12,040]	110 (52)	101,9 [10,200]
	18 (32)	74,6 [7,694]	101 (48)	102,8 [9,524]
Hirnschäden				
PVL				
keine PVL	5 (9)	70,4 [17,743]	5 (2)	100,4 [3,847]
	52 (91)	73,5 [10,151]	206 (98)	102,4 [9,971]
IVH/PVHI				
keine IVH/PVHI	11 (19)	67,6 [14,109]	30 (14)	99,7 [8,639]
	46 (81)	74,6 [9,588]	181 (86)	102,8 [10,013]
Nabelschnurarterien-pH				
< 7,20	8 (14)	75,3 [15,002]	13 (6)	100,5 [9,666]
≥ 7,20	49 (86)	72,9 [10,152]	198 (94)	102,5 [9,895]
Apgar				
zu 5 min < 7	11 (19)	70,7 [13,979]	22 (10)	99,4 [8,726]
zu 5 min ≥ 7	46 (81)	73,9 [10,019]	189 (90)	102,7 [9,957]
GA (SSW)				
< 28+0	24 (42)	70,9 [13,174]	63 (30)	100,0 [8,491]
≥ 28+0	33 (58)	74,9 [8,549]	148 (70)	103,4 [10,265]
NEK				
keine NEK	4 (7)	74,0 [15,144]	5 (2)	100,6 [4,669]
	53 (93)	73,2 [10,624]	206 (98)	102,4 [9,965]
GG (g)				
< 1000	25 (44)	72,7 [13,440]	69 (33)	101,0 [9,218]
≥ 1000	32 (56)	73,7 [8,445]	142 (67)	103,0 [10,141]
Sepsis				
keine Sepsis	13 (23)	71,9 [13,101]	31 (15)	102,0 [8,497]
	44 (77)	73,7 [10,191]	180 (85)	102,4 [10,108]
Frühförderung				
keine Teilnahme	45 (79)	73,8 [11,569]	130 (62)	103,4 [10,036]
	12 (21)	71,2 [8,075]	81 (38)	99,8 [9,726]
Physiotherapie				
keine Physiotherapie	51 (89)	73,2 [11,116]	177 (84)	102,7 [9,853]
	6 (11)	73,0 [1,414]	34 (16)	103,6 [10,173]
BPD				
keine BPD	8 (14)	73,3 [13,977]	25 (12)	100,1 [8,643]
	49 (86)	75,4 [8,065]	186 (88)	101,5 [9,170]
Geschlecht				
männlich	27 (47)	72,6 [11,463]	106 (50)	101,3 [9,674]
weiblich	30 (53)	73,9 [10,371]	105 (50)	103,5 [9,986]
Mehrlingsgeborene				
Einling	19 (33)	75,8 [7,779]	77 (36)	102,4 [10,213]
	38 (67)	72,0 [11,955]	134 (64)	102,3 [9,707]

* MDI < 85 (n = 57): Mittelwert MDI = 73,3, SD = 10,822, ** MDI ≥ 85 (n = 211): Mittelwert MDI = 102,4, SD = 9,870, Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat, MDI ≥ 85 normale bis überdurchschnittliche (MDI > 115) Leistung in den BSID-II (kognitive Skala), MDI < 85 kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala), NEK Stadien II und III, RPM Stadien 1–5

3.3.2 Univariate Regressionsanalyse

Einflussfaktoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$)

Vier Einflussfaktoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) für eine kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten sehr früher Frühgeborener und/oder Neugeborener mit sehr niedrigem Geburtsgewicht wurden mithilfe der univariaten Regressionsanalyse ermittelt (Tab. 5).

Hierzu zählen:

- Ernährung mit Formulanahrung im Reifealter von 37–40 Wochen (OR: 2,81; 95 % KI: 1,48–5,33; $p = 0,002$)
- RPM Stadien 1–5 (OR: 2,35; 95 % KI: 1,24–4,43; $p = 0,008$)
- Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat (OR: 1,99; 95 % KI: 1,07–3,70; $p = 0,030$)
- PVL (OR: 3,96; 95 % KI: 1,11–14,20; $p = 0,035$).

In der univariaten Analyse (Tab. 5) ist die Ernährung mit Formulanahrung im Reifealter von 37–40 Wochen im Vergleich zu Muttermilch fast um das Dreifache signifikant (OR: 2,81; 95 % KI: 1,48–5,33) assoziiert mit kognitiver Entwicklungsverzögerung (MDI < 85) in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten ($p = 0,002$). Kleinkinder, die als Frühgeborene eine RPM Stadien 1–5 (OR: 2,35; 95 % KI: 1,24–4,43; $p = 0,008$) erlitten, sind bis zu zweimal signifikant häufiger von einer Entwicklungsverzögerung in der Kognition (MDI < 85) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten betroffen. Eine bis zum 6. Lebensmonat bestehende Frühgeborenenanämie (OR: 1,99; 95 % KI: 1,07–3,70; $p = 0,030$) korreliert zweimal häufiger mit einem MDI < 85. Zuletzt waren Kleinkinder mit einer PVL in der Frühgeborenenperiode bis zu viermal signifikant häufiger assoziiert mit kognitiver Entwicklungsverzögerung zu den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) zweiten Lebensjahr (OR: 3,96; 95 % KI: 1,11–14,20; $p = 0,035$).

Einflussfaktoren mit Trend zur Signifikanz ($p < 0,12$)

Fünf Faktoren konnten mithilfe der univariaten Regressionsanalyse ermittelt werden, die einen Trend zur Signifikanz ($p \geq 0,05$ bis $p < 0,12$) für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II zeigten (Tab. 5).

Hierzu zählen folgende:

- Nabelschnurarterien-pH $< 7,20$ (OR: 2,49; 95 % KI: 0,98–6,33; $p = 0,056$)
- fünf Minuten Apgar < 7 (OR: 2,05; 95 % KI: 0,93–4,54; $p = 0,075$)
- GA $< 28+0$ SSW (OR: 1,71; 95 % KI: 0,94–3,12; $p = 0,082$)
- NEK Stadien II und III (OR: 3,11; 95 % KI: 0,81–11,98; $p = 0,099$)
- GG < 1000 g (OR: 1,61; 95 % KI: 0,89–2,92; $p = 0,119$).

Ein Nabelschnurarterien-pH $< 7,20$ zeigte einen Trend sehr nah zur Signifikanz ($p = 0,056$). Das Auftreten dieses Risikofaktors war mit einem 2-fach höheren Risiko für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten assoziiert verglichen mit einem höheren Nabelschnurarterien-pH bei Geburt (OR: 2,49; 95 % KI: 0,98–6,33; $p = 0,056$).

Nicht signifikante Faktoren und Faktoren ohne Trend zur Signifikanz

In der univariaten Regressionsanalyse wurden folgende Faktoren ohne statistische Signifikanz und ohne Trend zur Signifikanz ($p < 0,12$) für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II ermittelt (Tab. 5):

- Sepsis (OR: 1,72; 95 % KI: 0,83–3,55; $p = 0,145$)
- Frühförderung (OR: 1,98; 95 % KI: 0,73–5,37; $p = 0,180$)
- IVH Grad I–III oder PVHI (OR: 1,44; 95 % KI: 0,67–3,09; $p = 0,346$)
- Physiotherapie (OR: 2,02; 95 % KI: 0,44–9,17; $p = 0,364$)
- BPD (OR: 1,39; 95 % KI: 0,67–2,90; $p = 0,382$)
- männliches Geschlecht (OR: 1,12; 95 % KI: 0,62–2,02; $p = 0,701$)
- Mehrlingsgeborene (OR: 1,12; 95 % KI: 0,60–2,08; $p = 0,722$).

Diese Faktoren wurden daher nicht in die multivariate Regressionsanalyse einbezogen.

Tab. 5 Univariate Regressionsanalyse zur Analyse der Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)

Medizinische Charakteristika	Univariate Regressionsanalyse	
	MDI < 85 vs. MDI ≥ 85*	
	OR (95 % KI)	p-Wert
Ernährung (Reifealter 37–40 Wochen) Formula vs. Muttermilch*	2,81 (1,48–5,33)	0,002
RPM RPM vs. keine RPM*	2,35 (1,24–4,43)	0,008
Frühgeborenenanämie Anämie vs. keine Anämie*	1,99 (1,07–3,70)	0,030
Hirnschäden PVL vs. keine PVL*	3,96 (1,11–14,20)	0,035
Nabelschnurarterien-pH < 7,20 vs. ≥ 7,20*	2,49 (0,98–6,33)	0,056
Apgar zu 5 min < 7 vs. ≥ 7*	2,05 (0,93–4,54)	0,075
GA (SSW) < 28+0 vs. ≥ 28+0*	1,71 (0,94–3,12)	0,082
NEK NEK vs. keine NEK*	3,11 (0,81–11,98)	0,099
GG (g) < 1000 vs. ≥ 1000*	1,61 (0,89–2,92)	0,119
Sepsis Sepsis vs. keine Sepsis*	1,72 (0,83–3,55)	0,145
Frühförderung Frühförderung vs. keine Frühförderung*	1,98 (0,73–5,37)	0,180
Hirnschäden IVH/PVHI vs. keine IVH/PVHI*	1,44 (0,67–3,09)	0,346
Physiotherapie Physiotherapie vs. keine Physiotherapie*	2,02 (0,44–9,17)	0,364
Lungenerkrankung BPD vs. keine BPD*	1,39 (0,67–2,90)	0,382
Geschlecht männlich vs. weiblich*	1,12 (0,62–2,02)	0,701
Mehrlingsgeborene Mehrlinge vs. Einlinge*	1,12 (0,60–2,08)	0,722

* Referenzgruppe, Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat, MDI ≥ 85 normale bis überdurchschnittliche (MDI > 115) Leistung in den BSID-II (kognitive Skala), MDI < 85 kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala), NEK Stadien II und III, p-Wert < 0,05 ist signifikant (Fettdruck), p-Wert 0,05 bis < 0,12 zeigt einen Trend zur statistischen Signifikanz, RPM Stadien 1–5

3.3.3 Multivariate Regressionsanalyse

Die signifikanten Einflussvariablen der univariaten Analyse (Ernährung mit Formulanahrung im Reifealter von 37–40 Wochen, RPM Stadien 1–5, Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat und PVL) wurden mit potenziellen Einflussvariablen, die einen Trend zur Signifikanz ($p < 0,12$) für kognitive Entwicklungsverzögerung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten zeigten (Nabelschnurarterien-pH $< 7,20$, Apgar-Score < 7 , GA $< 28+0$ SSW, NEK Stadien II bis III und GG < 1000 g), für die multivariate logistische Regressionsanalyse verwendet (Tab. 6). Diese wurde durchgeführt, da Zielvariablen durch mehr als einen Risikofaktor beeinflusst werden.

Einflussfaktoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$)

Zwei Risikofaktoren mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) für das Auftreten einer kognitiven Entwicklungsverzögerung in den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten Frühgeborener mit einem GA unter $32+0$ SSW und/oder einem GG unter 1500 g wurden mithilfe der multivariaten Regressionsanalyse ermittelt (Tab. 6).

Hierzu zählen:

- Ernährung mit Formulanahrung im Reifealter von 37–40 Wochen (OR: 3,14; 95 % KI: 1,59–6,20; $p = 0,001$)
- RPM Stadien 1–5 (OR: 2,30; 95 % KI: 1,01–5,21; $p = 0,047$).

Es zeigte sich, dass die Ernährung mit Formulanahrung im Reifealter von 37–40 Wochen im Vergleich zu Muttermilch um mehr als das Dreifache mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung (MDI < 85) in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten assoziiert war (OR: 3,14; 95 % KI: 1,59–6,20; $p = 0,001$). Das Ergebnis ist als höchst signifikant einzustufen.

Kleinkinder, die als Frühgeborene von einer RPM Stadien 1–5 betroffen waren, wiesen mehr als doppelt so häufig eine kognitive Unreife in den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten auf (OR: 2,30; 95 % KI: 1,01–5,21; $p = 0,047$) als Kleinkinder, die als Frühgeborene keine RPM erlitten hatten.

Nicht signifikante Faktoren

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden folgende Faktoren ohne statistische Signifikanz für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II ermittelt (Tab. 6):

- Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat (OR: 1,35; 95 % KI: 0,63–2,93; $p = 0,441$)
- PVL (OR: 2,93; 95 % KI: 0,65–13,38; $p = 0,164$)
- Nabelschnurarterien-pH $< 7,20$ (OR: 1,93; 95 % KI: 0,65–5,70; $p = 0,236$)
- fünf Minuten Apgar < 7 (OR: 1,67; 95 % KI: 0,67–4,20; $p = 0,270$)
- GA $< 28+0$ SSW (OR: 1,29; 95 % KI: 0,50–3,34; $p = 0,606$)
- NEK Stadien II und III (OR: 3,80; 95 % KI: 0,57–25,47; $p = 0,169$)
- GG < 1000 g (OR: 1,04; 95 % KI: 0,43–2,50; $p = 0,933$)

Die oben aufgelisteten medizinischen Charakteristika waren in der vorliegenden Studie mit kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II assoziiert, erzielten jedoch keine statistische Signifikanz. Die Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat war in der univariaten Regressionsanalyse signifikant mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung in den BSID-II im Alter von (korrigiert) 24 Monaten assoziiert (OR: 1,99; 95 % KI: 1,07–3,70; $p = 0,030$). Entgegen den univariaten Untersuchungen ist der multivariaten Analyse zu entnehmen, dass das Auftreten einer Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat kein bedeutsamer unabhängiger Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung darstellt (OR: 1,35; 95 % KI: 0,63–2,93; $p = 0,441$). Abweichend von den Angaben aus der vorhandenen Literatur zeigt sich das Auftreten einer PVL in der multivariaten Regressionsanalyse nicht als bedeutender unabhängiger Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung (OR: 2,93; 95 % K 0,65–13,38; $p = 0,164$). Dieser in der univariaten Analyse noch stark markierte Risikofaktor (OR: 3,96; 95 % KI: 1,11–14,20; $p = 0,035$) wird offenbar durch Kofaktoren überlagert.

Tab. 6 Multivariate Regressionsanalyse zur Analyse der Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)

	Multivariate Regressionsanalyse	
Medizinische Charakteristika	MDI < 85 vs. MDI ≥ 85*	
	OR adj. (95% KI)	p-Wert
Ernährung (Reifealter 37–40 Wochen) Formula vs. Muttermilch*	3,14 (1,59–6,20)	0,001
RPM RPM vs. keine RPM*	2,30 (1,01–5,21)	0,047
Frühgeborenenanämie Anämie vs. keine Anämie*	1,35 (0,63–2,93)	0,441
Hirnschäden PVL vs. keine PVL*	2,93 (0,65–13,38)	0,164
Nabelschnurarterien-pH < 7,20 vs. ≥ 7,20*	1,93 (0,65–5,70)	0,236
APGAR zu 5 min < 7 vs. ≥ 7*	1,67 (0,67–4,20)	0,270
GA (SSW) < 28+0 vs. ≥ 28+0*	1,29 (0,50–3,34)	0,606
NEK NEK vs. keine NEK*	3,80 (0,57–25,47)	0,169
GG (g) < 1000 vs. ≥ 1000*	1,04 (0,43–2,50)	0,933

* Referenzgruppe, Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat, MDI ≥ 85 normale bis überdurchschnittliche (MDI > 115) Leistung in den BSID-II (kognitive Skala), MDI < 85 kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala), NEK Stadien II und III, OR adj. - adjustiertes Odds Ratio, angepasst durch multivariate logistische Regression (für Ernährung, Frühgeborenenretinopathie, Frühgeborenenanämie, PVL - periventrikuläre Leukomalazie, Nabelschnurarterien-pH, Apgar zu 5 min, GA, NEK und GG), p-Wert < 0,02 ist höchst signifikant (Fettdruck), p-Wert < 0,05 ist signifikant (Fettdruck), RPM Stadien 1–5

Weder in der multivariaten (Tab. 6) noch in der univariaten Analyse (Tab. 5) zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen kognitiven Entwicklungsverzögerungen und dem Auftreten folgender medizinischer Aspekte: GA < 28+0 SSW, GG < 1000 g, Nabelschnurarterien-pH < 7,20, Apgar-Score nach 5 Minuten < 7, männliches Geschlecht, Mehrlingsschwangerschaften, NEK Stadien II und III, IVH Grad I–III und PVHI, BPD, Sepsis sowie fehlende Frühförderung und Physiotherapie als ambulante Therapien.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Vorhersagewert der MFED für kognitive Entwicklungsverzögerungen in den BSID-II

Diese Studie unterstreicht den hohen positiven Vorhersagewert der MFED bei der frühzeitigen Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen VPT-Frühgeborener und/oder VLBW-Neugeborener in den ersten beiden Lebensjahren. Die Ergebnisse zeigen, dass kognitive Entwicklungsverzögerungen, die in der MFED des ersten Lebensjahres detektiert wurden, mit hoher Signifikanz mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung in den BSID-II im (korrigierten) zweiten Lebensjahr assoziiert sind. Vergleichbare Studien hierzu existieren nicht.

Die MFED im Alter von 12 Lebensmonaten kann mit ihrem hohen positiven Vorhersagewert für kognitive Defizite die BSID-II im Alter von (korrigiert) 24 Monaten ergänzen. Die Diagnostik im Alter von 12 Lebensmonaten wird bisher nicht einheitlich durchgeführt [17]. Die MFED lässt sich in kürzerer Zeit, mit geringerem Aufwand und niedrigeren Kosten durchführen [16]. Aus diesen Gründen könnte die Etablierung dieser Entwicklungsdiagnostik auch in Ländern Subsahara-Afrikas und Südasiens, die mit über 60 % die höchste Rate an Frühgeburten verzeichnen [134], von großem Nutzen in der Förderung frühkindlicher Entwicklung sein.

Die allgemeine Initiierung dieses Tests sollte Aufgabe künftiger, größer angelegter Studien sein.

4.1.2 Risikofaktoren für kognitive Entwicklungsverzögerungen im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten

Die Studienlage bezüglich des Einflusses von Risikofaktoren auf die neurologische Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener ist weitreichend. Zu den beschriebenen Risikofaktoren neurologischer Entwicklungsverzögerungen zählen: die BPD [90, 135], die NEK [110–112], das männliche Geschlecht [38], die IVH und PVHI [96], ein Nabelschnurarterien-pH < 7,20 [38], die RPM [81] und die Sepsis [54].

Der potenzielle Einfluss von Risikofaktoren auf die motorische und kognitive Entwicklung wird zunehmend getrennt betrachtet. Folgende signifikante Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung wurden bereits beschrieben: ein GA < 28+0 SSW [21], SGA [21], das

männliche Geschlecht [45], ein Apgar-Score < 7 zu 5 Minuten [45], die Gabe von Ersatznahrung statt Muttermilch [21, 70], zerebrale Läsionen wie die IVH, PVHI und PVL [21], ein Nabelschnurarterien-pH < 7,20 [39], Mehrlingsschwangerschaften [21], die Sepsis [61] und fehlende therapeutische Interventionen (u. a. Frühförderung) [6, 131, 132]. Auch in den vorliegenden Analysen wurden Einflussfaktoren gefunden, die signifikant mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung (MDI < 85) in den BSID-II im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten assoziiert waren. Die vorliegende Studie zeigt, dass VPT-Frühgeborene und/oder VLBW-Neugeborene, deren Ernährung aus Formulanahrung im Reifealter von 37–40 Wochen bestand, ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Entwicklungsverzögerung in der Kognition im Alter von (korrigiert) 24 Monaten zeigten. Besondere Betonung liegt auf der Bedeutung der reinen Muttermilchernährung, da diese das Risiko für Komplikationen bei VPT-Frühgeborenen, zum Beispiel die BPD, NEK und RPM, effektiv senken kann [136]. Die Studie von *Angelsen* (2001) zeigte, dass eine längere Dauer der Verabreichung von Muttermilch für die kognitive Entwicklung von Vorteil ist [70]. Auch *Beaino et al.* (2011) publizierten, dass eine fehlende Muttermilchernährung einen signifikanten Risikofaktor für milde bis schwere kognitive Entwicklungsverzögerungen darstellt [21].

Ein ebenfalls hervorzuhebendes Risiko für eine kognitive Entwicklungsverzögerung ist das Auftreten einer RPM. In der vorliegenden Studie war das OR für kognitive Entwicklungsverzögerung im (korrigierten) Alter von 24 Monaten doppelt so hoch für Kleinkinder, die als Frühgeborene eine RPM der Stadien 1 bis 5 erlitten hatten. Die *EPICure-Studie* von *Costeloe et al.* (2000) belegte bereits, dass ein niedriges GA ein prädiktiver Risikofaktor für das Auftreten einer schweren RPM darstellt [82]. Der potenzielle Einfluss des Auftretens einer RPM auf die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener wurde bisher wenig untersucht ohne signifikante Ergebnisse [1, 21, 38]. Eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer RPM von VLBW-Neugeborenen und einer allgemein neurologischen Beeinträchtigung im Alter von fünfeinhalb Jahren wurde durch *Msall et al.* (2000) beschrieben [81]. Die vorliegende Studie betont, dass die RPM einen signifikanten Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung VPT-Frühgeborener und/oder VLBW-Neugeborener darstellt. *Kemper et al.* (2016) publizierten, dass eine bleibende Sehbehinderung aus verspäteter Diagnostik einer RPM resultieren kann [137]. Aktuelle Richtlinien fordern daher eine serielle Prüfung der Augenfunktion von Frühgeborenen mit einem GA unter 31+0 SSW, um eine drohende RPM frühzeitig detektieren zu können [71]. Falls das GA nicht sicher bekannt ist, gilt als Grenze ein GG unter 1500 g [71].

Im Gegensatz zur univariaten Analyse ist der multivariaten Analyse zu entnehmen, dass das Auftreten einer Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat kein bedeutsamer

unabhängiger Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung darstellt. Vergleichbare Studien zum Einfluss einer Frühgeborenenanämie auf die kognitive Entwicklung sehr unreifer Frühgeborener existieren hierzu bisher nicht.

Außerdem zeigt die vorliegende Studie verglichen mit der Studie von *Beaino et al.* (2011), dass das Auftreten einer PVL in der multivariaten Regressionsanalyse keinen bedeutsamen unabhängigen Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung darstellt [21]. Dieser in der univariaten Analyse noch stark markierte Risikofaktor wird offenbar durch Kofaktoren überlagert.

Abweichend von der vorhandenen Literatur sind weder in der multivariaten (Tab. 6) noch in der univariaten Analyse (Tab. 5) der vorliegenden Studie signifikante Assoziationen zwischen kognitiven Entwicklungsverzögerungen und dem Auftreten folgender medizinischer Aspekte festzustellen: GA < 28+0 SSW [21], GG < 1000 g [21], Nabelschnurarterien-pH < 7,20 [39], Apgar-Score nach 5 Minuten < 7 [45], männliches Geschlecht [45], Mehrlingsschwangerschaften [21], IVH Grad I–III sowie PVHI und PVL [21], Sepsis [61] und keine Teilnahme an therapeutischen Interventionen, beispielsweise Frühförderung [6, 131, 132]. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Stichprobengröße verglichen mit anderen Studien klein ist, was sich auf die Untergruppen der Ausgangscharakteristika potenzieller Einflussfaktoren auswirkt (Tab. 4).

Wie auch in anderen Studien zeigten sich in dieser Studie weder in der multivariaten (Tab. 6) noch in der univariaten Analyse (Tab. 5) signifikante Assoziationen zwischen kognitiven Entwicklungsverzögerungen und dem Auftreten folgender medizinischer Aspekte: NEK, BPD [91], GG < 1000 g [1] und Sepsis [54].

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Patientengut

Mit 45 % ist die Anzahl der in der Nachbeobachtung verlorenen gegangenen Patientinnen und Patienten der Untersuchungsgruppe, die sowohl an der MFED als auch an den BSID-II teilnahm, sehr hoch (Abb. 1 u. Abb. 4). Eine höhere Teilnahme an den Nachuntersuchungen und ein größeres Patientenkollektiv hätten die Studie verstärken können. Zukünftig gilt es, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fehlender Teilnahme an den neurologischen Nachuntersuchungsterminen zu reduzieren. Ein größerer Stichprobenumfang würde zudem Untergruppenanalysen zur Eignung der neurologischen Diagnostiken für bestimmte Patientengruppen erlauben [19].

4.2.2 Entwicklungsdiagnostiken

Im Rahmen von Entwicklungstests erfolgt die Bewertung eines individuellen Verhaltens verglichen zur Population über Normen, die jedoch einem zeitlichen Verfall unterliegen. Dies gilt nicht nur für Intelligenz-, sondern auch für Entwicklungstests [138]. Aus veralteten Normierungen können grobe Fehleinschätzungen bei der Beurteilung einer Entwicklung resultieren [16]. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Testergebnisse abhängig sind von der Kooperation des untersuchten Kindes. Das Untersuchungsergebnis kann wesentlich durch Aufmerksamkeits- und Impulsschwankungen sowie Vorlieben für gewisse Materialien moduliert werden.

Häufig wird die prognostische Validität von Entwicklungstests in der frühen Kindheit diskutiert [16, 139–142]. Der Fokus liegt hierbei auf der Vorhersage späterer Leistungen aus Beobachtungen in der frühen Kindheit sowie der Prognose späterer Intelligenzleistungen. Jedoch wurde bereits zu Beginn entwicklungspsychologischer Forschung diese Güte der Vorhersagen als gering eingeschätzt [143]. Insbesondere gilt dies für Testergebnisse des ersten Lebensjahres; nachfolgend steigt die Vorhersagekraft an [16]. Die Entwicklungsdiagnostik ermöglicht es, den aktuellen Entwicklungsstand zu ermitteln, um weitere Schritte einleiten zu können, beispielsweise Elternberatungen sowie Therapien und Fördermaßnahmen. Sie dienen der sekundären Prävention im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen.

4.2.2.1 MFED

Die standardisierten Daten der MFED basieren auf Nachuntersuchungen von 1660 in zwei Münchener Frauenkliniken geborenen Kindern, die zwischen 1971 und 1974 zur Welt gekommen sind [117]. Die Daten der MFED gelten hinsichtlich der Reliabilität und Validität als umstritten [16, 113, 138]. Die standardisierten Daten sind über vierzig Jahre alt und beziehen sich nicht explizit auf Frühgeborene.

Die MFED ist bisher kein Standardverfahren in der Nachbetreuung sehr unreifer Frühgeborener [16]. Das Verfahren vermeidet im Vergleich zu anderen internationalen Tests die Bildung eines Quotienten, der longitudinal nicht immer vergleichbar ist. Es werden einzelne Entwicklungsalter der acht untersuchten Funktionsbereiche ermittelt. Die Beurteilung der Leistungen des Kindes ist für jeden Funktionsbereich nur getrennt zu betrachten. Das Ermitteln eines globalen Entwicklungsquotienten ist hierbei nicht gängig, da dies zu falschen Einschätzungen des Entwicklungsstandes des Kindes führen

kann [117]. Dies begründen *Hellbrügge et al.* (2011) außerdem mit einer Vernachlässigung wesentlicher Beobachtungen für eine Störung in einem speziellen Funktionsbereich, die therapeutischer Intervention bedarf [117].

Die Berechnung eines Mittelwertes für das kognitive Entwicklungsalter der MFED in der vorliegenden Studie hat es jedoch erst ermöglicht, einen Vergleich mit dem kognitiven Entwicklungsalter der BSID-II herzustellen. Vergleichbare Studien hierzu existieren bisher noch nicht.

4.2.2.2 BSID-II kognitive Skala

Frühgeborene sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, kognitive, motorische und verhaltensauffällige Defizite zu entwickeln [2, 3, 6, 15]. Der Schlüssel zu besseren Behandlungsmethoden besteht darin, Einflüsse auf die neurologische Entwicklung zu kennen [144]. Obwohl es keine standardisierte Methode gibt, um kognitive Verzögerungen in der Entwicklung von Frühgeborenen zu erkennen, sind die BSID von Nancy Bayley [122] die am häufigsten und am weitesten verbreitete Maßnahme [145, 146]. Die BSID sind der Goldstandard in der Beurteilung der neurologischen Entwicklung von VPT- und VLBW-Frühgeborenen in deren ersten 42 Lebensmonaten [1, 15]. Es erfolgt die Ermittlung von Indices, die analog zu Intelligenzquotienten eine verlaufsbezogene Interpretation möglich machen [16].

Die standardisierten Daten der BSID-II [122] basieren auf Ergebnissen von amerikanischen Kindern, die in den 80er-Jahren geboren wurden. Obwohl die Daten dieser Entwicklungsdiagnostik viele Jahre alt sind, werden sie nicht als obsolet betrachtet. In Deutschland forderte der G-BA bis Ende des Jahres 2020 die entwicklungsneurologische 2-Jahres-Nachuntersuchung VLBW-Frühgeborener explizit mithilfe des Bayley-II [14]. Folglich basieren die Daten der vorliegenden Studie von 2008 bis 2013 auf den Bayley-II als Entwicklungsdiagnostik der 2-Jahres-Nachuntersuchungen VLBW-Frühgeborener.

Die BSID-II sind weder für die deutsche Bevölkerung noch für hochrisikogefährdete Kleinkinder standardisiert. Ergebnisse der kognitiven Entwicklung müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da interkulturelle Aspekte zwischen der amerikanischen und deutschen Bevölkerung bestehen können, die an sich einen Einfluss auf eine normale kognitive Entwicklung haben können [1]. Weitere Forschung ist notwendig, um die aktuellen Entwicklungstestverfahren für die Analyse der Kognition zu verbessern. Insbesondere für Hochrisikofrühgeborene und Frühgeborene mit Risikofaktoren ist unklar, inwieweit diese Testverfahren eine individuelle kognitive Entwicklung vorhersagen können [15]. Es besteht zudem Unklarheit, inwieweit frühzeitig diagnostizierte Lernschwierigkeiten und

kognitive Entwicklungsverzögerungen Persistenz zeigen [19]. Personen im ärztlichen Dienst sollten sich des eingeschränkten Vorhersagewertes der BSID bewusst sein, da einige Studien zu dem Schluss gekommen sind, dass die BSID-II angemessene Aussagen für die zukünftige Entwicklung der Kleinkinder vorhersagen können [139, 140], während andere jedoch gegenteilige Ergebnisse vorlegten [141, 142].

4.2.2.3 BSID-II vs. BSID-III

Die BSID-III wurden als dritte Ausgabe 2006 veröffentlicht [123]. Im Vergleich zu dem Zwei-Faktoren-Modell der BSID-II mit der Erfassung der kognitiven und psychomotorischen Entwicklung ermitteln die BSID-III zusätzlich die Sprachskala separat. In diesen drei Skalen werden in fünf Untertests alle fünf relevanten Domänen der Kognition, rezeptiven Sprache (u. a. passive Wortschatzentwicklung und Verständnis von Tätigkeitswörtern) und expressiven Sprache (Erfassen aktiver Sprachproduktion) sowie der Fein- und Grobmotorik erfasst [123, 124, 145, 147]. Mit den BSID-III werden die kognitiven und sprachlichen Leistungen im Vergleich zu den vorherigen BSID getrennt voneinander erhoben, was eine differenzierte und präzise Diagnostik einzelner Leistungsbereiche ermöglicht [123, 124]. Zudem wurde die kognitive Skala um das Konzept des Spielverhaltens erweitert, um die Entwicklung von Kleinkindern einzuschätzen. Es besteht, angepasst an die Bedürfnisse des untersuchten Kindes und der Testsituation, eine freie Wahl der Reihenfolge der Untertests. Das Testmaterial wurde u. a. für eine hohe Motivation der Kinder überarbeitet und angepasst. Elternfragebögen sind Bestandteil der BSID-III, um das selbstständige und sozial-emotionale Verhalten der Kinder beurteilen zu können. Dies bietet einen größeren Umfang an klinischen Daten zur Einschätzung früher Kindesentwicklung und kann dabei helfen, mehr funktionale Bereiche aufzuzeigen, die ein frühzeitiges Eingreifen und eine Frühförderung benötigen. Es wurde bereits diskutiert, dass die Bewertungen des Bayley-III sensitiver für Frühgeborene und Frühgeborene mit Risikofaktoren im Vergleich zu den Ergebnissen der BSID-II sein können [145]. Im Gegensatz dazu publizierte *Msaill* (2010), dass die Testergebnisse mit Vorsicht zu betrachten seien, da die BSID-III weniger sensitiv in der frühen Detektion von Frühgeborenen, die Frühförderung benötigen, seien als die BSID-II [148]. Diese Hypothese wurde durch mehrere Studien vertreten [145, 147, 149]. Sie betonten die Unterschätzung der Detektion von Entwicklungsverzögerungen der zweijährigen Kleinkinder in einer Kohorte von VPT- und EPT-Frühgeborenen sowie VLBW- und ELBW-Frühgeborenen. Dieses Verfahren der BSID-III existierte bis 2014 in den Sprachen Englisch und Niederländisch. Bis dahin lag eine US-amerikanische Normierung aus dem Jahr 2004 vor.

Diese wurde mit einer Gesamtstichprobe von 1700 Kindern normiert. Insbesondere für die Sprachskala galt es für andere Nationen, kulturspezifische Aspekte zu überprüfen [16].

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Vorzügen verglichen mit der vorherigen Version des Bayley-II-Tests bietet der Bayley-III seit einigen Jahren erstmals eine deutsche Normierung. Die BSID-III wurden mit einer Gesamtstichprobe von $N = 1009$ normiert, dabei erfolgte die Datenerhebung unter Einbeziehung deutscher Kinder ohne bekannte Handicaps ($n = 878$) aufgeteilt auf 17 Altersgruppen [124]. Die Normstichprobe wurde mit $n = 131$ Säuglingen, die in den Niederlanden geboren wurden, ergänzt [124]. Als internationaler Standard haben sich die BSID-III vor allem bei der Detektion von Entwicklungsverzögerungen und dem Einsatz gezielter Frühförderung bereits bewährt [124]. In Deutschland liegen Empfehlungen u. a. für die Verwendung der BSID-III in den entwicklungsneurologischen Nachuntersuchungen im Alter von 12 und 24 Monaten bisher nur für ELBW-Frühgeborene vor [17]. In der QFR-RL von 2020 ist keine explizite Entwicklungsdiagnostik in der entwicklungsneurologischen 2-Jahres-Nachuntersuchung VLBW-Frühgeborener gefordert [13]. Eine einheitlich organisierte Nachbetreuung VLBW-Frühgeborener existiert in Deutschland bisher noch nicht [131]. Der deutsch-normierte Bayley-III ist seit 2021 Bestandteil in der Nachbetreuung VLBW-Frühgeborener der Klinik für Neonatologie des Klinikums Südstadt Rostock, wird jedoch deutschlandweit bisher noch nicht einheitlich durchgeführt. Zukünftige, groß angelegte Studien sollten sich der Etablierung dieses Tests annehmen.

4.2.3 Korrigiertes Alter vs. chronologisches Alter

Die aktuelle QFR-RL fordert, dass „[...] eine vollständige Teilnahme an einer Untersuchung im korrigierten Alter von zwei Jahren anzustreben ist“ [13]. In der vorherigen Richtlinienversion, die zum Zeitpunkt der entwicklungsneurologischen Nachuntersuchungen dieser Studie in Kraft war, wurde die 2-Jahres-Untersuchung nicht explizit im korrigierten Alter gefordert [14]. Die Verwendung des korrigierten Alters im Vergleich zum chronologischen Alter ist empfohlen, um den Einfluss der Frühgeburt auf die neurologische Entwicklung teilweise zu minimieren und um eine bessere Vergleichbarkeit der Entwicklung Frühgeborener mit Termingeborenen zu ermöglichen [1].

Am Klinikum Südstadt Rostock wurde das korrigierte Alter für die entwicklungsneurologische 2-Jahres-Nachuntersuchung mithilfe der BSID-II seit 2013 verwendet. Vor 2013 wurde die kognitive Skala der BSID-II anhand des chronologischen Alters ausgewertet.

Die einzige Verwendung des korrigierten Alters hätte möglicherweise dazu führen können, den Einfluss der Frühgeburt auf die kognitive Entwicklung der Frühgeborenen in den neurologischen Nachuntersuchungen zu reduzieren.

4.3 Limitationen und Stärken

Zur näheren Beurteilung der Aussagekraft der erhobenen Daten und Ergebnisse sind nachfolgend die Limitationen und Stärken der Arbeit erwähnt.

Als mögliche Einschränkung der Studie ist der kurze Studienzeitraum von sechs Jahren und die kleine Studiengruppengröße anzusehen. Limitiert wurde die Arbeit dadurch, dass die Ausgangsdatenbank der Abteilung für elektronische Datenverarbeitung zur Vollständigkeit durch Daten der Studiengruppe händisch durch die Autorin und Frau Luisa Neumann ergänzt wurden. Eine weitere Limitation besteht in der Anzahl der in der Nachbeobachtung verloren gegangenen Patientinnen und Patienten. Zudem erfolgten die Nachuntersuchungen durch verschiedene Ärztinnen und Ärzte, wodurch die Ergebnislage und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die individuelle Beurteilung negativ beeinflusst sein können. Einige weitere Faktoren bezüglich der betrachteten Entwicklungsdiagnostiken limitieren die Studie. Die standardisierten Daten der MFED beziehen sich auf Ergebnisse in Deutschland geborener Kinder, sind jedoch über vierzig Jahre alt. Die deutschsprachige Version der BSID-II ist auf Ergebnisse amerikanischer Kinder standardisiert und ebenfalls schon viele Jahre alt. Die BSID-III finden immer mehr Anerkennung aufgrund der erstmaligen deutschen Normierung der Daten. Sowohl die MFED als auch die BSID-II sind nicht auf Frühgeborene und hochrisikogefährdete Kinder standardisiert. Beide Entwicklungsdiagnostiken sind abhängig von der Konzentrationsfähigkeit des Kindes zum Testzeitpunkt, wobei die BSID-II eine längere Testzeit sowie eine striktere Vorgehensweise und geringere Individualität der untersuchten Patientinnen und Patienten vorgibt. Zur Vergleichbarkeit beider Diagnostiken wurden in der MFED Mittelwerte der kognitiven Entwicklungsalter errechnet. Hieraus ergibt sich ein weiterer Forschungsbedarf, da diese Vorgehensweise bisher noch nicht studiert wurde. Eine weitere Limitation besteht in der nicht kontinuierlichen Verwendung des korrigierten Alters für die Nachuntersuchungen zum zweiten Lebensjahr. Zuletzt soll beachtet werden, dass die longitudinale Methode eine Prognose zu potenziell langfristigen Ergebnissen nur bedingt zulässt.

Zu den Stärken der Studie zählen die Aktualität des gewählten Studienthemas, das interdisziplinär angesprochene Interesse und die Zukunftsorientierung. Die statistischen Berechnungen wurden von der Autorin persönlich in Korrespondenz mit dem Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alternsforschung der Universität Rostock

durchgeführt, wodurch mögliche Fehlerquellen minimiert wurden. Diese Studie zeichnet sich insbesondere durch eine große Auswahl internationaler Literatur und die Vergleichbarkeit der Studienlage aufgrund der ausgewählten Analysen und potenziellen Einflussvariablen, die ebenfalls Bestandteil vergleichbarer Studien sind, aus. Trotz der vergleichsweise kleinen Studiengruppe wurden aussagekräftige Ergebnisse erzielt. Erstmals wurde der positive prognostische Vorhersagewert der MFED für kognitive Entwicklungsverzögerungen Frühgeborener analysiert. Die Untersuchungsergebnisse verdeutlichen, dass die MFED zur Einschätzung kognitiver Entwicklung von Frühgeborenen herangezogen werden kann. Sie ist kostengünstiger, schneller und praktikabler durchzuführen als die BSID-II [16]. In Zusammenschau kann die MFED Bestandteil weiterführender Forschung im Bereich entwicklungsneurologischer Nachsorge Frühgeborener sein. Verglichen mit anderen Studien [21, 70, 136] bestätigen die dargelegten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Bedeutsamkeit der Muttermilchernährung für die kognitive Entwicklung und Minimierung von Risikofaktoren. Verglichen mit anderen Studien [1, 21, 38] hebt diese Arbeit zudem das Auftreten einer RPM als ein Risiko für kognitive Entwicklungsverzögerungen hervor. Dieses Ergebnis betont die Relevanz der aktuellen Richtlinien, eine serielle Prüfung der Augenfunktion von Frühgeborenen zu fordern [71].

4.4 Ausblick für die Zukunft

Sehr unreife Frühgeborene mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung müssen nicht zwangsläufig in der zukünftigen kognitiven Entwicklung beeinträchtigt bleiben [15]. Unklar bleibt außerdem, ob eine kognitive Beeinträchtigung Persistenz bis in das Erwachsenenalter zeigt [150]. Nachuntersuchungen sollten daher bis in das frühe Erwachsenenalter fortgeführt werden. Um Aussagen über die zukünftige kognitive Entwicklung von sehr unreifen Frühgeborenen treffen zu können, bedarf es eines umfangreichen Algorithmus, der viele bekannte Risikofaktoren für eine defizitäre kognitive Entwicklung in Betracht zieht. Dennoch ist jedes Individuum einzigartig und damit auch seine Entwicklung, sodass es unmöglich erscheint, einen solchen Algorithmus jemals für den Vorhersagewert der kognitiven Entwicklung eines jeden einzelnen Frühgeborenen ermitteln zu können. Elternfragebögen können ebenfalls für die neurologischen Nachuntersuchungen hinsichtlich der breiteren Erfassung der kognitiven Entwicklung von Vorteil sein, da die Nachuntersuchungen zum Teil zeitaufwendig und kostenintensiv sind. Empfehlungen für den Einsatz von Elternfragebögen z. B. ELFRA 1 für 12 Monate und 2 für 24 Monate [151] als Bestandteil entwicklungsneurologischer Nachuntersuchungen zur Beurteilung der Sprachentwicklung im Alter von 12 Lebensmonaten und zwei Jahren existieren in Deutschland bisher nur für ELBW-Frühgeborene [17]. Elternfragebögen können

dabei unterstützen, Entwicklungsdefizite aufzufinden, die in die routinemäßigen Nachkontrolluntersuchungen mit einfließen und den Eltern ermöglichen, Teil der Nachuntersuchungen und der Entwicklung ihres Kindes zu sein [152, 153]. Für Eltern ist es wahrscheinlicher, Lernauffälligkeiten oder Entwicklungsverzögerungen im Alltag zu detektieren [154]. Sie sollten über die Bereitstellung von Lernunterstützungen und geeigneten Interventionsprogrammen für ihre Kinder frühzeitig aufgeklärt werden, um die Persistenz von Entwicklungsdefiziten zu vermeiden [7, 20]. Eine Metaanalyse von 25 Studien mit 3615 Frühgeborenen führte zu dem Schluss, dass frühe Interventionsprogramme einen positiven Einfluss auf die kognitive Entwicklung von Kleinkindern haben und dieser Einfluss bis in das Vorschulalter anhalten würde [6, 132]. Dennoch sind weitere Untersuchungen und Studien erforderlich, um beurteilen zu können, welche Formen der Frühförderung am effektivsten für die kognitive Entwicklung von sehr unreifen Frühgeborenen sind, auch unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren [1].

Des Weiteren soll noch einmal betont werden, dass die Etablierung der BSID-III Aufgabe künftiger, größer angelegter Studien sein sollte. Der Bayley-III bietet verglichen mit dem Bayley-II-Test neben der erstmaligen deutschen Normierung aufgrund der differenzierteren Struktur noch eine „bessere Unterscheidung kognitiver, expressiv-/rezeptiv-sprachlicher und fein-/grobmotorischer Leistungen“ [124].

5 Zusammenfassung

Abschließend unterstreicht diese Studie den hohen positiven Vorhersagewert der MFED bei der frühzeitigen Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen in den ersten beiden Lebensjahren. Die Ergebnisse zeigen, dass kognitive Entwicklungsverzögerungen sehr früher Frühgeborener und/oder Neugeborener mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, die in der MFED mit Vollendung des ersten Lebensjahres detektiert wurden, mit hoher Signifikanz mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung in der kognitiven Skala der BSID-II im (korrigierten) Alter von zwei Jahren assoziiert waren. Die MFED ist eine kostengünstige und weniger zeitintensive Entwicklungsdiagnostik als die BSID-II. Sie kann bereits bei Vollendung des ersten Lebensjahres kognitive Entwicklungsverzögerungen von Frühgeborenen aufzeigen. Die Durchführung beider Entwicklungsdiagnostiken, der MFED und der BSID-II, in der ambulanten Nachbetreuung deutscher Kliniken ist bei Weitem nicht gängig. Mithilfe der MFED als Entwicklungsdiagnostik für kognitive Entwicklungsverzögerungen im Alter von 12 Monaten können bereits sehr früh Frühfördermöglichkeiten eingeleitet werden. Die MFED im ersten Lebensjahr könnte die BSID-II im (korrigierten) Alter von zwei Jahren in der Früherkennung kognitiver Entwicklungsverzögerungen von VPT- und/oder VLBW-Säuglingen ergänzen.

Auch in Entwicklungsländern mit allgemein höherer Frühgeburtenrate könnte die Etablierung dieser kostengünstigen und weniger zeitaufwendigen Entwicklungsdiagnostik von großem Nutzen in der Förderung frühkindlicher Entwicklung sein. Die allgemeine Etablierung dieses Tests sollte Aufgabe künftiger, größer angelegter Studien sein.

Darüber hinaus gilt es, den Einfluss von medizinischen Charakteristika, insbesondere die Ernährung mit Formulanahrung und das Auftreten einer RPM als Risikofaktoren, die mit kognitiver Entwicklungsverzögerung von VPT-Frühgeborenen und/oder VLBW-Neugeborenen assoziiert sind, zu betonen. Die fehlende Ernährung mit Muttermilch und das Auftreten einer RPM sind als signifikante Risikofaktoren für eine kognitive Entwicklungsverzögerung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten anzusehen. Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit, Entwicklungsverzögerungen in der Kognition frühzeitig zu erkennen, um schnellstmöglich Frühförderungsmaßnahmen einzuleiten und eine mögliche Persistenz einer kognitiven Entwicklungsverzögerung zu vermeiden. Um Vorhersagen über zukünftige kognitive Entwicklungen von sehr unreifen Frühgeborenen treffen zu können, sind mehr Forschung auf diesem Gebiet und spezialisierte Entwicklungsdiagnostiken, die mehrere Risikofaktoren für Defizite in der kognitiven Kindesentwicklung in die Auswertung einbeziehen, nötig.

6 Wissenschaftliche Thesen

1. Frühgeborene sind einem erhöhten Risiko für kognitive Entwicklungsverzögerungen ausgesetzt, wobei das Risiko mit dem Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren steigt.
2. Es gibt Risikofaktoren für kognitive Entwicklungsverzögerungen von sehr frühen Frühgeborenen (VPT) und/oder Neugeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (VLBW), die in den ersten beiden Lebensjahren bestehen können.
3. **Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED): Erstes Lebensjahr**
 - 3.1. Die MFED im Alter von 12 Lebensmonaten wird bisher nicht regulär in der Nachbetreuung Frühgeborener durchgeführt. Sie lässt sich jedoch in kürzerer Zeit, mit geringerem Aufwand und niedrigeren Kosten, verglichen mit den Bayley Scales of Infant Development Second Edition (BSID-II), umsetzen.
 - 3.2. Als neurologische Entwicklungsdiagnostik besitzt die MFED einen hohen Vorhersagewert bei der frühzeitigen Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen in den ersten beiden Lebensjahren.
 - 3.3. Kognitive Entwicklungsdefizite in der MFED korrelieren hoch signifikant mit jenen in den BSID-II.
 - 3.4. Mithilfe der MFED als Entwicklungsdiagnostik für kognitive Entwicklungsverzögerungen im Alter von 12 Lebensmonaten können bereits früh Frühförderungsmöglichkeiten eingeleitet werden.
 - 3.5. Der Einsatz der kostengünstigen und weniger zeitaufwendigen MFED könnte von großem Nutzen bei der Förderung der frühkindlichen Entwicklung sein.
4. **Bayley Scales of Infant Development Second Edition (BSID-II): Zweites Lebensjahr**
 - 4.1. Die BSID-II sind der Goldstandard in der Beurteilung der neurologischen Entwicklung von VPT- und VLBW-Frühgeborenen.
 - 4.2. Die BSID-II als neurologische Entwicklungsdiagnostik sind geeignet für die Detektion von kognitiven Entwicklungsverzögerungen zum zweiten Lebensjahr.
 - 4.3. Mithilfe der BSID-II können kognitive Entwicklungsverzögerungen VPT-Frühgeborener und/oder VLBW-Neugeborener mit zusätzlichen Risikofaktoren erkannt werden.

5. Risikofaktoren für kognitive Entwicklungsverzögerungen im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten unter Berücksichtigung möglicher weiterer Einflüsse von Kofaktoren (multivariate Analyse)

- 5.1. Einer der bedeutendsten Risikofaktoren für eine kognitive Entwicklungsverzögerung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten VPT-Frühgeborener und/oder VLBW-Neugeborener stellt die Ernährung mit Formulanahrung verglichen mit der Muttermilchernährung dar.
- 5.2. Ein ebenfalls hervorzuhebendes Risiko für eine kognitive Entwicklungsverzögerung ist das Auftreten einer Frühgeborenenretinopathie.
- 5.3. Entgegen den univariaten Untersuchungen ist der multivariaten Analyse zu entnehmen, dass das Auftreten einer Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat kein bedeutsamer unabhängiger Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung darstellt.
- 5.4. Abweichend von der vorhandenen Literatur stellt sich das Auftreten einer periventrikulären Leukomalazie in der multivariaten Regressionsanalyse nicht als bedeutender unabhängiger Risikofaktor für eine kognitive Entwicklungsverzögerung heraus. Dieser in der univariaten Analyse noch stark markierte Risikofaktor wird offenbar durch Kofaktoren überlagert.
- 5.5. Im Gegensatz zur vorhandenen Literatur zeigten sich weder in der multivariaten noch in der univariaten Analyse signifikante Assoziationen zwischen kognitiven Entwicklungsverzögerungen und dem Auftreten folgender medizinischer Charakteristika: ein Gestationsalter vor Vollendung von 28+0 Schwangerschaftswochen, ein Geburtsgewicht unterhalb von 1000 g, ein Nabelschnurarterien-pH kleiner 7,20, ein Apgar-Score zu fünf Minuten kleiner 7, das männliche Geschlecht, Mehrlingsschwangerschaften, die nekrotisierende Enterokolitis (Stadien 2 und 3), die intraventrikuläre Hämorrhagie Grad I–III und die periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung, die bronchopulmonale Dysplasie, Sepsis sowie fehlende Frühförderung und Physiotherapie als ambulante Therapien.

7 Literaturverzeichnis

1. Reis ABR, Reis de Mello R, Morsch M et al. Mental performance of very low birth weight preterm infants_assessment of stability in the first two years of life and factors associated with mental performance. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15: 13–24
2. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH et al. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728–37
3. Jongbloed-Pereboom M, Janssen AJ, Steenbergen B et al. Motor learning and working memory in children born preterm: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1314–1330
4. Soleimani F, Teymouri R, Biglarian A. Predicting developmental disorder in infants using an artificial neural network. *Acta Medica Iranica* 2013; 347–52
5. Soleimani F, Zaheri F, Abdi F. Long-term neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e17965
6. Spittle A, Orton J, Anderson PJ et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD005495
7. Nordhov SM, Ronning JA, Ulvund SE et al. Early intervention improves behavioral outcomes for preterm infants: Randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129: E9–E16
8. AAP- American Academy of Pediatrics. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics* 2004; 114 (5): 1377–1397
9. NICE- National Institute for Health and Care Excellence. Developmental follow-up of children and young people born preterm (08/2017). Im Internet: www.nice.org.uk/guidance/ng72. Abgerufen: 24.04.2021
10. Kuppala VS, Tabangin M, Haberman B et al. Current state of high-risk infant follow-up care in the United States: results of a national survey of academic follow-up programs. *J Perinatol* 2012; 32 (4): 293–8
11. Modi N, Ashby D, Battersby C et al. Developing routinely recorded clinical data from electronic patient records as a national resource to improve neonatal health care: the Medicines for Neonates research programme. *Programme Grants Appl Res* 2019; 7 (6)
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gemeinsamer Bundesausschuss (03/2021). Im Internet: www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/selbstverwaltung/gemeinsamer-bundesausschuss.html. Abgerufen: 24.03.2021

13. G-BA- Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL (12/2020). Im Internet: www.g-ba.de/downloads/62-492-2420/QFR-RL_2020-12-03_iK-2020-12-01.pdf. Abgerufen: 24.04.2021
14. G-BA- Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 137 Absatz 1 Nummer 2 SGB V. Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen (01/2010). Im Internet: www.g-ba.de/downloads/62-492-404/VB-NICU_samt-Anlagen_2009-08-20.pdf. Abgerufen: 24.04.2021
15. Luttkhuizen dos Santos ES, Kieviet JF, Königs M et al. Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/ very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Hum Dev* 2013; 89: 487–496
16. Reuner G, Pietz J. Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154: 305–313
17. AWMF 071-013-S2k-Leitlinie. Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (12/2018). Im Internet: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/071-013l_S2k_Sozialpaed-Nachsorge-Fruehgeborener-unter-1000-g_2019-01.pdf. Abgerufen: 23.04.2021
18. Bondar'kova YA. The role of Munich Diagnostics for the assessment of developmental changes of younger children. *Special Education* 2016; 1: 20–31
19. Lobo MA, Galloway JC. Assessment and stability of early learning abilities in pre-term and full-term infants across the first two years of life. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 1721–1730
20. McManus BM, Carle AC, Poehlmann J. Effectiveness of part C early intervention physical, occupational, and speech therapy services for preterm or low birth weight infants in Wisconsin, United States. *Acad Pediatr* 2012; 12: 96–103
21. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr* 2011; 100: 370–378
22. Kerbl R, Pollak. Neonatologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014; 162: 768–769
23. WHO- World Health Organization. Born too soon: the global action report on pre-term birth (2012). Im Internet: www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf; Abgerufen: 18.02.2020
24. IQTIG- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017, Geburtshilfe Qualitätsindikatoren (08/2018). Im Internet: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf; Abgerufen: 18.02.2020

-
25. SQG- Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2009 16/1, Geburtshilfe (06/2010). Im Internet: https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2009/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2009.pdf; Abgerufen: 18.02.2020
 26. WHO- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, second edition. WHO 2004
 27. Göpel W. Komplikationen bei Frühgeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 2016; 164: 668–672
 28. Oerter R, Montada L. Entwicklungspsychologie. 5. vollständig überarbeitete Aufl. Weinheim, Basel: BeltzPVU; 2002
 29. Straßburg HM, Dacheneder W, Kreß W. Entwicklungsstörungen bei Kindern. 6. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2018
 30. Moog U, Blank R. Entwicklungsstörungen und Behinderungen. Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, Berner R. (eds) Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019: 1–6
 31. Jaekel J, Baumann N, Wolke D. Effects of gestational age at birth on cognitive performance: a function of cognitive workload demands. PloS one 2013; 8: e65219
 32. Voss W, Damm G, Wagner M. Ergebnisse des Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekts. Kinderarztl Prax 2015; 86: 27–33
 33. Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8: 234–240
 34. Berger A, Kiechl-Kohlendorfer U, Berger J et al. Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit. Monatsschr Kinderheilkd 2016; 165: 139–147
 35. Bühner C. Sehr kleine Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. Monatsschr Kinderheilkd 2016; 164: 660–667
 36. Krause U. Nabelarterien-pH-Wert. Im Internet: www.pschyrembel.de/Nabelarterien-pH-Wert/K01BD/doc/; Abgerufen: 12.02.2020
 37. Obladen M, Maier RF. Normale und gestörte Adaptation, Neugeborenenintensivmedizin. 9. Aufl. Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2017
 38. Spinillo A, Montanari L, Gardella B et al. Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. Dev Med Child Neurol 2009; 51: 518–525
 39. Randolph DA, Nolen TL, Ambalavanan N et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with acidosis at birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: F263–F268
-

40. Hüseman D, Metze B, Walch E et al. Laboratory markers of perinatal acidosis are poor predictors of neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2011; 87: 677–681
41. AWMF 024-019-S2k-Leitlinie. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit (05/2020). Im Internet: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Fr%C3%BChgeburt_Grenze_Lebensf%C3%A4higkeit_2021-01.pdf. Abgerufen: 23.04.2021
42. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 2013; 369: 2218
43. Gezer A, Rashidova M, Güralp O et al. Perinatal mortality and morbidity in twin-pregnancies: the relationship between chorionicity and gestational age at birth. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 353
44. Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blondel B et al. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F480
45. Källén K, Serenius F, Westgren M et al. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1203–1214
46. Olbertz DM. Pulmonale Erkrankungen des Früh- und Neugeborenen. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 124–125
47. Drage JS, Kennedy C, Schwarz BK. The Apgar score as an index of neonatal mortality: a report from the Collaborative Study of Cerebral Palsy. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 222–230
48. Olbertz DM, Voigt M, Straube S et al. Beziehungen zwischen Apgar-Benotungen, Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht und somatischer Klassifikation der Neugeborenen, 17. Mitteilung: Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1998–2000 aus 8 Bundesländern Deutschlands. Apgar-Scores, Duration of Pregnancy, Birth Weight, and Somatic Classification of Neonates, 17th Communication: An Analysis of Newborns From Eight German Federal States Born between 1998 and 2000. *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: 525–532
49. Brown MS, Phibbs RH, Garcia JF et al. Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *J Pediatr* 1983; 103: 612
50. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004863
51. Zagol K, Lake DE, Vergales B et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood-transfusions. *J Pediatr* 2012; 161: 417

-
52. Garcia-Prats JA, Abrams SA, Mahoney DH Jr. et al. Anemia of prematurity. Im Internet: www.uptodate.com/contents/anemia-of-prematurity; Abgerufen: 29.06.2020
 53. Edwards MS, Weisman LE, Kaplan SL et al. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. Im Internet: www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants; Abgerufen: 30.04.2021
 54. Ferreira RC, Mello RR, Silva KS. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 293–299
 55. Pammi M, Garcia-Prats JA, Edwards MS et al. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants < 34 weeks gestation. Im Internet: www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-bacterial-sepsis-in-preterm-infants-less-than34-weeks-gestation; Abgerufen: 06.04.2021
 56. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009; 123: 313
 57. Chapman IA, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infants. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 290
 58. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008; 153: 170
 59. Stoll BJ, Hansen NI, Chapman IA et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292: 2357
 60. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013; 33: 558–564
 61. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Peglow UP et al. Adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr* 2009; 98: 792
 62. ÖGKJ- Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Arbeitsgruppe Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Ernährung Frühgeborener nach der Entlassung. Konsensuspapier der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) gemeinsam mit der Arbeitsgruppe Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 491–498
-

-
63. ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C et al. Feeding preterm infants after hospital discharge. A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 596–603
 64. Greer FR. Post-discharge nutrition: what does the evidence support? *Semin Perinatol* 2007; 31: 89–95
 65. Kiechl-Kohlendorfer U, Peglow UP. Früh- und Neugeborenennachsorge in der Praxis, Pädiatrie II (Neonatologie), Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 1047–1056
 66. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163–170
 67. AWMF 073-023-S3-Leitlinie. Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin (08/2014). Im Internet: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/073-023l_S3_Parenterale_Ern%C3%A4hrung_P%C3%A4diatrie_Kinder_Jugendmedizin_2014-08-abgelaufen.pdf. Abgerufen: 23.04.2021
 68. Jochum F, Krohn K, Kohl M et al. AWMF 073-023-S3-Leitlinie. Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e99–e147
 69. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115: 496–506
 70. Angelsen NK. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 2001; 85: 183–188
 71. AWMF 024-010-S2k-Leitlinie. Augenärztliche Screening-Untersuchungen von Frühgeborenen (03/2020). Im Internet: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-010l_S2k_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_Fr%C3%BChgeborene_2020-07.pdf. Abgerufen: 23.04.2021
 72. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991–999
 73. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F193–5
 74. Pelken L, Maier RF. Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematorum. *Ophthalmologe* 2008; 105: 1108–13
 75. Staubach F, Lagrèze WA. Frühgeborenenretinopathie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 302–308
-

-
76. Haines L, Fielder AR, Baker H et al. UK population-based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F240
 77. Van Sorge AJ, Termote JU, de Vries MJ et al. The incidence of visual impairment due to retinopathy of prematurity and concomitant disabilities in the Netherlands: a 30-year overview. *BR J Ophthalmol* 2011; 95: 937
 78. Pierce EA, Mukai S. Controversies in the management of retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 121–148
 79. Coats DK, Garcia-Prats JA, Scott EO et al. Retinopathy of prematurity: Treatment and prognosis. Im Internet: www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-treatment-and-prognosis; Abgerufen: 21.04.2021
 80. Stahl A, Göpel W. Screening und Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 730–5
 81. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 2000; 106: 998–1005
 82. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106 (4): 659–71
 83. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–368
 84. AWMF 024-014-S2-Leitlinie. Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener (06/2009). Im Internet: www.gnpi.de/wp-content/uploads/2020/07/024-014_S2_Praevention_und_Therapie_der_bronchopulmonalen_Dysplasie_Fruehgeborener_06-2009_06-2014.pdf. Abgerufen: 23.04.2021
 85. Ofman G, Caballero MT, Paggi DA et al. The discovery BPD (D-BPD) program: study protocol of a prospective translational multicenter collaborative study to investigate determinants of chronic lung disease in very low birth weight infants. *BMC Pediatr* 2019; 19: 227
 86. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729
 87. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again. *Pediatr Res* 2017; 81: 210–3
 88. Isayama T, Lee SK, Yang J et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 271–9
-

-
89. Short EJ, Klein NK, Lewis BA et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: e359
 90. Ulrichs F. Bronchopulmonale Dysplasie und Langzeitfolgen_Ein Update. *Pneumologie* 2016; 1
 91. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009; 124: 637–648
 92. Papile LA, Burstein J, Burstein R et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529–34
 93. El-Dib M, Massaro AN, Bulas D et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. *Am J Perinatol* 2010; 27: 803–18
 94. Valdez SP, Hernández RP, Quiñones HDG et al. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst* 2019; 35: 917–27
 95. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67: 1–8
 96. Nimmervoll M, Auer C, Hauser T et al. Aktuelles zur intraventrikulären Blutung des Frühgeborenen/Intraventricular hemorrhage in preterm infants – an update. *J für Neur Neurochir und Psychiatr* 2019; 20: 134–139
 97. Berger R, Söder S, Abele H et al. Neuroprotektion bei Frühgeborenen- Hirnschäden verhindern. *Pädiatrie* 2016; 5
 98. Behl C. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 433–442
 99. Garnier Y, Coumans A, Berger R et al. Endotoxemia severely affects circulation during normoxia and asphyxia in immature fetal sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 134–142
 100. Garnier Y, Coumans AB, Jensen A et al. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 450–459
 101. AWMF 024-009-S2k-Leitlinie. Nekrotisierende Enterokolitis (10/2017). Im Internet: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-009l_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2018-02.pdf. Abgerufen: 23.04.2021
 102. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1–7
 103. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179–200
-

104. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson ABR et al. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2142–61
105. Genzel-Boroviczeny O. Leitlinie zur nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKiC), *Monatsschr Kinderheilkd* 2011; 159: 968–976
106. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP et al. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 2007; 27: 124–33
107. Däbritz J, Jenke A, Wirth S et al. Fecal phagocyte-specific S100A12 for diagnosing necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2012; 161: 1059–1064
108. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F193–F198
109. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 583–590
110. Soraisham AS, Amin HJ, Al-Hindi MY et al. Does necrotising enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g? *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 499–504
111. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 696–703
112. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T et al. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 2000; 89: 528–32
113. Rennen-Allhoff B. Testgüte von Entwicklungstests - Ergebnisse der Marburger Säuglingsstudie. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 1990
114. Brack UB. Frühdiagnostik und Frühtherapie. Weinheim: Beltz-Verlag, 1993
115. Lienert GA. Testaufbau und Testanalyse. Weinheim: Beltz-Verlag, 1994
116. AWMF 071/013-S2k-Leitlinie. Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (11/2013). Im Internet: aerzteinformationen.auf-der-bult.de/fileadmin/media/docs/KIB-ARZ/AWMF-FG_Leitlinie_Nachsorgeuntersuchungen_11-2013.pdf. Abgerufen: 24.04.2021
117. Hellbrügge T, Lajosi F, Menara D, Schamberger R, Rautenstrauch T. Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik. Erstes Lebensjahr. Fortschritte der Sozialpädiatrie 4. 8. unveränderte Aufl. Lübeck: Hansisches Verlagskontor GmbH, 2011

118. Köhler G, Egelkraut H. Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik für das zweite und dritte Lebensjahr. München: Urban & Schwarzenberg, 1984
 119. Straßburg HM, Dacheneder W, Kreß W. Entwicklungsstörungen bei Kindern - Grundlagen der interdisziplinären Betreuung. München: Urban & Fischer Verlag; 2000
 120. Bayley N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1969
 121. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. 2nd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1993
 122. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, 2nd edition, Manual- deutsche Fassung. Heidelberg und Frankfurt: Harcourt Test Services GmbH; 2007
 123. Bayley N. Technical Manual of the Bayley Scales of Infant and toddler Development. 3rd edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006
 124. Bayley N, Reuner G, Rosenkranz J. Bayley-III, Bayley Scales of Infant Development, 3rd edition, deutsche Bearbeitung. Frankfurt am Main: Pearson Deutschland GmbH; 2014
 125. Soleimani F, Azari N, Ghiasvand H et al. Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis. BMC Pediatr 2020; 20: 67
 126. Altimier LB. Neuroprotective core measure 1: the healing NICU environment. Newborn Infant Nurs Rev 2015; 15: 91–6
 127. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. BJOG 2018; 125: 16–25
 128. Thyen U, Simon L. Frühe Förderung und Frühe Hilfen in Deutschland. Monatsschr Kinderheilkd 2020; 168: 195–207
 129. Harder U, Friedrich J, Kirchner S, Polleit H, Stiefel A. Wochenbettbetreuung in der Klinik und zu Hause. 4. aktualisierte Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 2015, S. 160
 130. Viebrock H, Forst B. Therapiekonzepte in der Physiotherapie. Bobath. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2008
 131. Spiegler J, Ortfeld S, Herting E et al. Frühförderung bei sehr kleinen Frühgeborenen in Deutschland. Monatsschr Kinderheilkd 2020; 168: 580–589
 132. Orton J, Spittle A, Doyle LW et al. Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systemic review. Dev Med Child Neur 2009; 51: 851–859
-

-
133. Black M, Matula K. Essentials of Bayley Scales of Infant Development-II-Assessment. New York: John Wiley & Sons; 2000
 134. Liu L, Oza S, Hogan D et al. Global, regional, and national causes of under 5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet* 2016; 388: 3027–35
 135. Lademann H, Janning A, Müller J et al. Risk Factors of Growth Retardation and Developmental Deficits in Very Preterm Infants in a German Tertiary Neonatal Unit. *Children*. 2021; 8 (5): 394
 136. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C et al. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *Pediatrics* 2016; 169: 76–80
 137. Kemper AR, Prosser LA, Wade KC et al. A comparison of strategies for retinopathy of prematurity detection. *Pediatrics* 2016; 137: 1–10
 138. Macha T, Proske A, Petermann F. Validität von Entwicklungstests. *Kindheit Entwicklung* 2005; 14: 150–162
 139. Munck P, Niemi P, Lapinleimu H et al. Stability of cognitive outcome from 2 to 5 years of age in very low birth weight children. *Pediatrics* 2012; 129: 503–8
 140. Sajaniemi N, Hakamies-Blomqvist L, Katainen S et al. Early cognitive and behavioral predictors of later performance: a follow-up study of ELBW children from ages 2 to 4. *Early Child Res Q* 2001; 16: 343–61
 141. Hack M, Taylor HG, Drotar D et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005; 116: 333–41
 142. Janssen AJ, Nijhuis-van der Sanden MWG, Akkermans RP et al. A model to predict motor performance in preterm infants at 5 years. *Early Hum Dev* 2009; 85: 599–604
 143. Bayley N. Mental growth during the first three years. *Gen Psychol Monogr* 1933; 14: 1–92
 144. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 123–128
 145. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E et al. Underestimation of developmental delay by the New Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 352–356
 146. Potharst ES, Houtzager BA, van Sonderen L et al. Prediction of cognitive abilities at the age of 5 years using developmental follow-up assessments at the age of 2 and 3 years in very preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 240–6
 147. Silveira RC, Filipouski GR, Goldstein DJ et al. Agreement between Bayley Scales Second and Third Edition Assessments of Very Low-Birth-Weight Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1075–1076
-

- 148. Msall ME. Measuring outcomes after extreme prematurity with the Bayley-III Scales of infant and toddler development: a cautionary tale from Australia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 391–393
- 149. Moore T, Johnson S, Haider S et al. Relationship between Test Scores Using the Second and Third Edition of the Bayley Scales in Extremely Preterm Children. *J Pediatr* 2012; 160: 553–558
- 150. Robinson R, Lahti-Pulkkinen M, Schnitzlein D et al. Mental health outcomes of adults born very preterm or with very low birth weight: A systematic review. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25: 101113
- 151. Grimm H, Doil H, Aktas M et al. ELFRA Elternfragebögen für die Früherkennung von Risikokindern, 3. überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2019
- 152. Glascoe FP. Screening for developmental and behavioral problems. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005; 11: 173–179
- 153. Johnson S, Wolke D, Marlow N. Developmental assessment of preterm infants at 2 years: validity of parent reports. *Dev Med Child Neur* 2008; 50: 58–62
- 154. Baker M, Schafer G, Alcock KJ et al. A parentally administered cognitive development assessment for children from 10 to 24 months. *Infant Beh Dev* 2013; 36: 279–287

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Studienpopulation 2008–2013 (N = 418)	18
Abb. 2	Untersuchungsmaterial Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Neonatologie.	20
Abb. 3	Untersuchungsmaterial Bayley-II, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Neonatologie.....	22
Abb. 4	Stichprobengröße der Analyse des prognostischen Wertes der MFED (n = 214).....	29
Abb. 5	Stichprobengröße für die Analyse von Risikofaktoren kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (n = 268).....	30
Abb. 6	MFED Testergebnisse kognitiver Entwicklung im Alter von 12 Lebensmonaten (n = 214).....	32
Abb. 7	BSID-II (kognitive Skala) Testergebnisse kognitiver Entwicklung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 214).....	33
Abb. 8	BSID-II (kognitive Skala) Testergebnisse kognitiver Entwicklung im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268).....	34

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Nachuntersuchungen und Datenerhebungen für die kognitive Entwicklung	19
Tab. 2	Charakteristika der Studienpopulation geboren 2008–2013 (N = 418)	28
Tab. 3	Binäre logistische Regression zur Analyse der Assoziation zwischen kognitiver Entwicklungsverzögerung in der MFED und in den BSID-II kognitive Skala (n = 214)	31
Tab. 4	Ausgangsscharakteristika und Risikofaktoren kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)	35
Tab. 5	Univariate Regressionsanalyse zur Analyse der Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)	38
Tab. 6	Multivariate Regressionsanalyse zur Analyse der Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) im (korrigierten) Alter von 24 Lebensmonaten (n = 268)	41

10 Veröffentlichungen

10.1. Risk Factors of Growth Retardation and Developmental Deficits in Very Preterm Infants in a German Tertiary Neonatal Unit

Authors: Hanne Lademann^{1,*}, Anna Janning², Josephyn Müller²⁺³, Luisa Neumann², Dirk Olbertz^{4,†}, Jan Däbritz^{1,†}

¹ Department of Pediatrics, Rostock University Medical Center, 18057 Rostock, Germany

² Medical School, Rostock University Medical Center, 18055 Rostock, Germany

³ Department of Neonatology, Böblingen Children's Hospital Perinatal Centre Level 3, Klinikverbund Südwest, 71032 Böblingen, Germany

⁴ Department of Neonatology, Südstadt Hospital Rostock, 18059 Rostock, Germany

* Author to whom correspondence should be addressed.

† These authors contributed equally and are both senior authors.

Abstract: Over the last two decades, improvements in perinatology have led to increased survival rates of preterm infants. A large number of studies and meta-analyses have investigated of preterm infants and/or the influence of developmental care. However, the combined influence of the most frequent risk factors and developmental care on the long-term somatic, motor, and cognitive outcome of preterm infants remains unclear. This retrospective, single-center cohort study includes 256 children treated in a tertiary neonatal intensive care unit in Rostock, Germany, between 2008 and 2013. Follow-up examinations (somatic, psychomotor, and mental development) were performed at (corrected) 24 months using Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II). Developmental care was carried out according to the legal framework and national guidelines (physiotherapy and/or early education). Bronchopulmonary dysplasia (BPD) and an exclusive formula feeding showed a 2.8–4.6-fold higher risk (95% Confidence Interval: Mental Developmental Index 1.73–7.58; Psychomotor Developmental Index 1.44–14.54; body length 1.20–6.41) for developmental deficits (mental and psychomotor developmental index; body length). Developmental care after discharge according to national guidelines did not prevent this. Since this is a retrospective pilot study, no recommendations can be made based on this analysis. Therefore, future research should evaluate whether standard developmental care should be extended by tailored measures depending on individual risk factors.

Journal: *Children*. 2021; 8(5):394. <https://doi.org/10.3390/children8050394>

10.2. Poster bei der 46. Jahrestagung der GNPI Digital 2020

Universität
Rostock

Traditio et Innovatio

Universitätsmedizin
Rostock

Kognitive Entwicklung Frühgeborener unterhalb der 32. SSW und/oder einem Geburtsgewicht <1500g- Korrelation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II

J Müller¹, H Lademann², L Neumann¹, A Schulz³, J Däbritz², DM Olbertz⁴¹ Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Rostock; ² Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Rostock; ³ Klinikum Südstadt Rostock, EDV,⁴ Klinik für Neonatologie, Klinikum Südstadt Rostock

Hintergrund

Das Risiko für kognitive Entwicklungsdefizite sehr unreifer Frühgeborener ist hoch¹. Kognitive Defizite müssen zeitnah erkannt werden, um Zugang zur heilpädagogischen Frühförderung zu ermöglichen². Bisher wird der sogenannte Bayley-Test (Bayley Scales of Infant Development Second Edition, BSID-II) gemäß des Gemeinsamen Bundesausschusses nach zwei Lebensjahren genutzt³. Das Wissen um den Einfluss von Risikofaktoren auf die kognitive Entwicklung Frühgeborener spielt eine zentrale Rolle in der Vor- und Nachsorge. Das Ziel dieser Studie ist daher, prädiktive Risikofaktoren einer kognitiven Entwicklungsverzögerung von sehr beziehungsweise extrem früh Frühgeborenen sowie Frühgeborenen mit sehr bis extrem niedrigem Geburtsgewicht anhand der BSID-II zu (korrigiert) 24 Lebensmonaten zu eruieren.

Material & Methoden

In dieser retrospektiven Studie werden die Daten von 418 sehr unreifen Frühgeborenen <32 Schwangerschaftswochen und/oder <1500g ausgewertet, die zwischen 2008 und 2013 im Klinikum Südstadt Rostock geboren wurden. Nachuntersuchungen der kognitiven Entwicklung erfolgten u. a. mithilfe der BSID-II im (korrigierten) Alter von zwei Jahren (Abb. 1). Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde zur Analyse der Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) durchgeführt (Tab. 1). Eine kognitive Entwicklungsverzögerung liegt vor, wenn in den BSID-II zu (korrigiert) 24 Monaten ein MDI < 85 erreicht wird⁴. Testergebnisse der BSID-II (kognitive Skala) liegen für 268 Patienten vor (Abb. 2). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt (Registrierungsnummer: A2015-0126).

Ergebnisse

Es zeigte sich (Tab. 1), dass die Verabreichung von Formula-Nahrung während des Reifealters von 37 bis 40 Gestationswochen im Vergleich zu Muttermilch mehr als das Dreifache mit einer kognitiven Entwicklungsverzögerung (MDI < 85) in den BSID-II zu (korrigiert) 24 Lebensmonaten assoziiert war (p=0,001). Kleinkinder, welche als Frühgeborene von einer Frühgeborenen-Retinopathie (RPM) Grad 1 bis 5 betroffen waren, wiesen mehr als doppelt so häufig eine kognitive Unreife in den BSID-II zu (korrigiert) 24 Lebensmonaten auf (p=0,047) als jene, die keine RPM erlitten (Tab. 1).

Diskussion

Allgemeine Einflussfaktoren für die kognitive Entwicklung sehr früh Frühgeborener sind mehrfach beschrieben^{5,6,7}. Hiervon abweichend zeigten sich in unserer Studie signifikante Assoziationen nur zwischen kognitiver Entwicklungsverzögerung und dem Auftreten einer RPM und der Gabe von Formula-Nahrung. Im Vergleich zu anderen Studien ist unsere Stichprobengröße klein⁸. Die BSID-II sind weder für die deutsche Bevölkerung noch für hochrisikoführende Kleinkinder standardisiert⁴. Insbesondere für Hochrisiko- Frühgeborene und Frühgeborene mit Risikofaktoren ist unklar, inwieweit diese Entwicklungsdiagnostik eine individuelle kognitive Entwicklung vorhersagen kann⁹. Der BSID-II Test bietet seit einigen Jahren erstmals eine deutsche Normierung⁹. Zukünftige, groß angelegte Studien sollen sich der Etablierung dieses Tests annehmen.

Schlussfolgerung

Mit dieser Studie wird der Einfluss von Risikofaktoren, insbesondere die Verabreichung von Formula-Nahrung und das Auftreten einer RPM, herausgearbeitet, die mit kognitiver Entwicklungsverzögerung von sehr früh Frühgeborenen und/oder Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht assoziiert sind. Dies betont die Bedeutsamkeit einer frühzeitigen Erkennung von Entwicklungsverzögerungen in der Kognition, um schnellstmöglich Frühförderungsmaßnahmen einzuleiten und eine mögliche Persistenz von kognitiven Entwicklungsverzögerungen zu vermeiden.

Quellen

- Spittle AJ, Orton J, Anderson PJ et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2015; 11: CD0054
- Nordhov SM, Ronning JA, Ulund SE et al. Early intervention improves behavioral outcomes for preterm infants: Randomized controlled trial. Pediatrics 2012; 129: E9-E16
- AWMF 07/013 – S2k Leitlinie: Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm, 11/2013
- Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, 2nd edition, Manual: deutsche Fassung. Heidelberg und Frankfurt: Harcourt Test Services GmbH, 2007
- Escalino G, Khoshnood B, Kaminski M et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. Acta Paediatr 2011; 100: 370–378
- Ferreira RC, Mello RR, Silva KS. Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. J Pediatr (Rio J) 2014; 90: 293–299
- Rios ABR, Reis de Mello R, Morsch M et al. Mental performance of very low birth weight preterm infants: assessment of stability in the first two years of life and factors associated with mental performance. Rev Bras Epidemiol 2012; 15: 13–24
- Luttkhuizen dos Santos ES, Kievit JF, Königs M et al. Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm very low birth weight children: a meta-analysis. Early Hum Dev 2013; 89: 487–496
- Bayley N, Reuser G, Rosenkranz J. Bayley-II. Bayley Scales of Infant Development, 3rd edition, deutsche Bearbeitung. Frankfurt am Main: Pearson Deutschland GmbH; 2014

Interessenskonflikt Es liegt kein Interessenskonflikt vor.

Kontakt j.mueller@klinikverbund-suedwest.de

418 Lebendgeborene GA < 32 SSW und/oder GG < 1500g

27 gestorben (6 %)

391 lebend entlassen (94 %)

Nachuntersuchung für die
kognitive EntwicklungBayley Scales of Infant Development Second
Edition zu (korrigiert) 24 Lebensmonaten9 Kinder
incompliant (2 %)268 erfolgreich
getestet (69 %)

Abb. 1

Studienpopulation

GA= Gestationsalter, GG= Geburtsgewicht, SSW= Schwangerschaftswochen

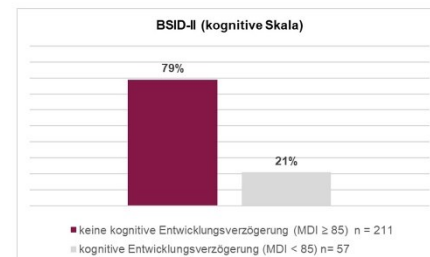


Abb. 2

BSID-II (kognitive Skala) Testergebnisse

Kognitive Entwicklung zu (korrigiert) 24 Lebensmonaten (n = 268)

Tab. 1

Multivariate Regressionsanalyse

zur Analyse der Assoziation zwischen Risikofaktoren und kognitiver Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala) zu (korrigiert) 24 Lebensmonaten (n = 268)

Medizinische Charakteristika	Multivariate Regressionsanalyse	
	MDI < 85 vs. MDI ≥ 85*	p-Wert
	Odds Ratio adj. (95% KI)	
Ernährung (Reifealter 37 - 40 Wochen)		
Formula vs. Muttermilch*	3,14 (1,59 - 6,20)	0,001
Frühgeborenenretinopathie		
RPM vs. keine RPM*	2,30 (1,01 - 5,21)	0,047
Frühgeborenenanämie		
Anämie vs. keine Anämie*	1,35 (0,63 - 2,93)	0,441
Hirnschäden		
PVL vs. keine PVL*	2,93 (0,65 - 13,38)	0,164
Nabelarterien-pH		
< 7,20 vs. ≥ 7,20*	1,93 (0,65 - 5,70)	0,236
APGAR		
zu 5 min < 7 vs. ≥ 7*	1,67 (0,67 - 4,20)	0,270
Gestationsalter (Wochen)		
< 28 vs. ≥ 28*	1,29 (0,50 - 3,34)	0,606
NEK		
NEK vs. keine NEK*	3,80 (0,57 - 25,47)	0,169
Geburtsgewicht (g)		
< 1000 vs. ≥ 1000*	1,04 (0,43 - 2,50)	0,933

* Referenzgruppe, 95 % KI= ein 95 % Konfidenzintervall reflektiert ein Signifikanzniveau von 0,05. Frühgeborenenanämie bis zum 6. Lebensmonat, Frühgeborenenretinopathie Stadien 1 bis 5, MDI < 85 normale bis überdurchschnittliche (MDI > 115) Leistung in den BSID-II (kognitive Skala), MDI < 85 kognitive Entwicklungsverzögerung in den BSID-II (kognitive Skala), NEK: Nekrotisierende Enterokolitis (Stadien II und III), Odds Ratio adj.: angepasst durch multivariate logistische Regression für Ernährung, Frühgeborenenretinopathie, Frühgeborenenanämie, Periventrikuläre Leukomalazie, Nabelarterien-pH, Apgar zu 5 min, Gestationsalter, Nekrotisierende Enterokolitis und Geburtsgewicht, p-Wert für die Hierarchien der Odds Ratios als Prädiktoren für kognitive Defizite, p-Wert < 0,02 ist höchst signifikant (Fettdruck), p-Wert < 0,05 ist signifikant (Fettdruck)

10.3 Poster bei der 46. Jahrestagung der GNPI Digital 2020

Universität
Rostock

Traditio et Innovatio

Universitätsmedizin
Rostock

Somatische Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g

Lademann H¹, Neumann L², Müller J², Schulz A³, Däbritz J¹, Olbertz DM⁴¹Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock; ²Medizinische Fakultät, Universität Rostock; ³Analyse und Controlling, Klinikum Südstadt Rostock;⁴Klinik für Neonatologie, Klinikum Südstadt Rostock.

Einleitung

Medizinische Fortschritte in den Bereichen der pränatalen, geburtshilflichen und neonatalen Versorgung führten zu steigenden Überlebensraten der sehr unreifen Frühgeborenen [1]. In früheren Studien konnte eine Korrelation zwischen einem geringen Aufholwachstum im Alter von (korrigiert) 2 Jahren und bestimmten Risikofaktoren, wie z.B. einem niedrigen Geburtsgewicht und/oder einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gezeigt werden [2,3]. Nur wenige Studien beschreiben die somatische Langzeitentwicklung von sehr unreifen Frühgeborenen in Deutschland.

Ergebnisse

204 Mädchen und 214 Jungen wurden anhand potentieller Risikofaktoren untersucht. 27 Kinder starben und konnten nicht in den Nachsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden. Einen Überblick über die Kohorte liefert Tabelle 1. 62% der Kohorte, die zu 24 Monaten untersucht wurde, zeigte ein suffizientes Aufholwachstum (≥ 10 . Perzentile) für die Körpergröße sowie 58% für das Körpergewicht (Tab. 2). In der durchgeführten geschlechterspezifischen linearen Regressionsanalyse konnte herausgearbeitet werden, dass die betrachteten Einflussfaktoren Sepsis, NEC, Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Physiotherapie, heilpädagogische Frühförderung und Ernährung keine signifikante Wirkung auf das Aufholwachstum der Kinder ausübten. Lediglich die BPD erwies sich in den Analysen als nahezu durchgehend signifikanter Einflussfaktor auf das Aufholwachstum der Jungen ($p(\text{Gewicht})=0.002$; $p(\text{Größe})=0.021$) und Mädchen ($p(\text{Größe})=0.028$) zu (korrigiert) 24 Monaten (Abb. 1). In der Gruppe der an BPD erkrankten Kinder konnte dennoch ein Aufholwachstum bei 60% (Größe) bzw. 57% (Gewicht) zu (korrigiert) 24 Monaten verzeichnet werden. Die Vergleichsgruppe erzielte hier ein Aufholwachstum zu 77% (Größe) bzw. 76% (Gewicht) (Tab. 2).

Material & Methoden

Diese retrospektive monozentrische Studie umfasst Kinder, die mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g bzw. 32 Schwangerschaftswochen (SSW) in der Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock in den Jahren von 2008 bis 2013 behandelt wurden. Nach Entlassung erfolgten ambulante Nachsorgeuntersuchungen im Alter von 3, 6, 9, 12 und (korrigiert) 24 Monaten. Um das Aufholwachstum zu evaluieren, wurden verschiedene Einflussfaktoren (z.B. Ernährung, BPD, Sepsis, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)) untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv, sowie mittels regressiver Regressionsanalyse. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission an der Universität Rostock liegt vor (Nr. A 2015-0187).

Tab. 1 Deskriptive Statistik Kinder mit BPD zu (korrigiert) 24 Monaten. SD = Standardabweichung

	Jungen			Mädchen		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Aufnahmegewicht [g]	25	808,4	217,5	33	952,3	277,5
Aufnahmelänge [cm]	24	33,8	4,1	33	35,1	3,3
Kopfumfang bei Aufnahme [cm]	25	24,4	3,7	33	25,1	2,7
Gewicht 6 Monate [g]	22	4726,6	1091,7	27	5051,0	1070,5
Länge 6 Monate [cm]	22	55,4	4,1	27	57,5	4,2
Kopfumfang 6 Monate [cm]	20	37,9	1,7	26	39,6	2,3
Gewicht 12 Monate [g]	22	7480,6	1086,8	23	7568,1	1168,7
Länge 12 Monate [cm]	22	69,4	3,9	23	70,0	3,9
Kopfumfang 12 Monate [cm]	22	43,3	1,7	23	44,2	1,9
Gewicht 24 Monate [g]	13	10306,9	1427,6	22	10233,9	1551,7
Länge 24 Monate [cm]	13	82,9	4,6	22	83,8	4,4
Kopfumfang 24 Monate [cm]	13	46,7	1,3847	22	46,9	1,7

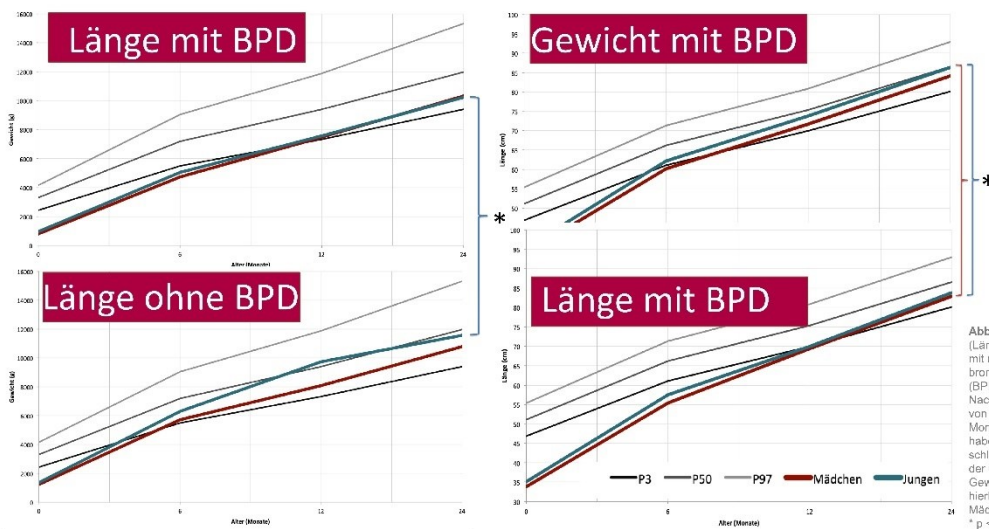


Abb. 1 Perzentilkurven (Länge, Gewicht) der Kinder mit und ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen im Alter von 3, 6, 9, 12 und 24 Monaten. Kinder mit BPD haben ein signifikant schlechteres Aufholwachstum der Größe und des Gewichtes. Ausgenommen hierbei ist die Länge der Mädchen.
* $p < 0,05$

Schlussfolgerung

Anhand der Analysen konnte gezeigt werden, dass durch das Auftreten einer BPD nach wie vor ein signifikanter Einfluss auf das Aufholwachstum von Frühgeborenen in den ersten 24 Lebensmonaten besteht. Allerdings lässt sich auch erkennen, dass mehr als die Hälfte der erkrankten Kinder dieser Kohorte trotzdem ihr Aufholwachstum zum 24. Lebensmonat erreichen konnten (Tab. 2). Außerdem erreichte ebenfalls mehr als die Hälfte der Kohorte ein suffizientes Aufholwachstum trotz des Vorhandenseins vormalig bekannter Einflussfaktoren (Tab. 2).

Quellen [1] Jeffrey D et al. Ped. 2002 [2] Serenius F et al. JAMA. 2013 [3] Stoll BJ et al. Ped. 2010 Interessenkonflikt Es liegt kein Interessenkonflikt vor. Kontakt: harne.lademann@med.uni-rostock.de

Tab. 2 Suffizientes Aufholwachstum in Prozent im Alter von 24 Monaten

	N	Gewicht	Länge
Kohorte	418	68,8	62,8
Jungen	214	72,8	65,2
Mädchen	204	64,7	64,8
BPD	58	57,1	60,0
Ohne BPD	326	75,6	76,9

10.4 Poster bei der 44. Jahrestagung der GNPI 2018



Früherkennung kognitiver Entwicklungsdefizite sehr unreifer Frühgeborener in den ersten zwei Lebensjahren

J Müller¹, H Lademann^{2*}, L Neumann¹, A Schulz², J Däbritz^{3,4}, DM Olbertz²

¹ Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Rostock; ² Klinikum Südost, Abteilung für Neonatologie, Rostock; ³ Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Rostock; ⁴ Centre for Immunobiology, Blizard Institute, Barts Cancer Institute the Barts & The London School of Medicine & Dentistry, Queen Mary University of London, England *gleichberechtigte Erstautorin, Vortragende

Hintergrund Das Risiko für kognitive, motorische und soziale Entwicklungsdefizite bei sehr unreifen Frühgeborenen ist hoch¹. Kognitive und motorische Defizite müssen zeitnah erkannt werden, um Zugang zur heilpädagogischen Frühförderung zu ermöglichen². Bisher wird der sogenannte Bayley-Test (Bayley Scales of Infant Development Second Edition, BSID-II) gemäß des Gemeinsamen Bundesausschusses nach zwei Lebensjahren genutzt³. Er ist aufwendig, zeit- und kostenintensiv⁴. Die Diagnostik nach 12 Lebensmonaten ist bisher nicht standardisiert³. Die Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED) lässt sich in kürzerer Zeit, mit geringerem Aufwand und niedrigeren Kosten durchführen⁴.

Fragestellung Es soll der positiv-prädiktive Wert der MFED für kognitive Entwicklungsdefizite in der BSID-II untersucht werden.

Patienten und Methoden In dieser retrospektiven Studie werden die Daten von 418 Frühgeborenen ausgewertet, die zwischen 2008 und 2013 im Klinikum Südost Rostock geboren wurden. Eingeschlossen wurden hierbei sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Schwangerschaftswochen (SSW) und/ oder einem Geburtsgewicht < 1500g. Nachuntersuchungen der kognitiven Entwicklung erfolgten in Form der MFED mit 12 Lebensmonaten sowie dem BSID-II im (korrigierten) Alter von zwei Jahren (Abbildung 1). Hierbei wurden ein kognitives Entwicklungsdefizit als ein Abweichen des kognitiven Entwicklungsalters vom korrigierten Alter sowie einem Mental Developmental Index (MDI) < 85 in den BSID-II definiert.

Tabelle 1 Binäre logistische Regression zur Analyse der Assoziation einer kognitiven Entwicklungsverzögerung (KEV) in der MFED und den BSID-II (N=214). KEV in der MFED: kognitives Entwicklungsalter (Mittelwert der Entwicklungsalter für Perzeption, Sprechen, Sprachverständnis und Sozialverhalten) in der MFED < korrigiertes Alter zum Testzeitpunkt; in den BSID-II (kognitive Skala): Entwicklungsalter in den BSID-II < korrigiertes Alter; MFED Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik, BSID-II Bayley Scales of Infant Development Second Edition, CI confidence interval

	BSID- II (kognitive Skala) KEV vs. keine KEV	
	Odds Ratio (95% CI)	p-Wert
MFED KEV vs. keine KEV	3,03 (1,65-5,54)	< 0,001

Ergebnisse Kognitive Entwicklungsdefizite in der MFED korrelieren hoch signifikant mit jenen in den BSID-II (OR: 3,03; 95% CI: 1,65-5,54; p < 0,001) (Tabelle 1).

Diskussion Die MFED ist bisher kein Standardverfahren in der Nachsorge sehr unreifer Frühgeborener⁴. Das Verfahren vermeidet im Vergleich zu anderen internationalen Tests (z.B. Griffith) die Bildung eines Quotienten, welcher longitudinal nicht immer vergleichbar ist. Die Normierungsdaten der MFED gelten als schwach, da diese lediglich auf Elternbeobachtungen einer kleinen Untersuchungsgruppe basieren⁵.

Schlussfolgerung Die MFED im Alter von 12 Lebensmonaten könnte mit ihrem hohen positiven Vorhersagewert für kognitive Defizite die BSID-II im Alter von 24 Monaten ergänzen. Die Etablierung dieses Tests sollte Aufgabe künftiger, größer angelegter Studien sein.

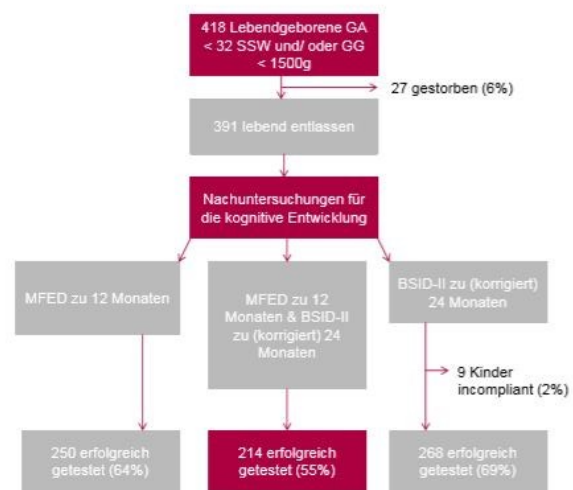


Abbildung 1 Studienpopulation, GA Gestationsalter, SSW Schwangerschaftswochen, GG Geburtsgewicht, MFED Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik, BSID-II Bayley Scales of Infant Development Second Edition

* Spittle A et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 11: CD005495

* Nordhov SM et al. Early intervention improves behavioral outcomes for preterm infants: Randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012; 129(1): E9-E18.

* AWMF 071/013 – S2k-Leitlinie: Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm, 11/2013

* Reuner G, Pietz J et al. Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2006; 154(305-313)

11 Curriculum Vitae

Aus datenschutzrechtlichen Gründen erscheint der Lebenslauf in der Online-Version nicht.

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die auf verschiedenen Wegen zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. Dirk Manfred Olbertz, der es mir ermöglichte, mit diesem Dissertationsthema der Klinik für Neonatologie des Klinikums Südstadt Rostock promovieren zu können. Seine Unterstützung, Ideengebung und Präsenz, seine motivierende und konstruktive Kritik haben mir bei der Bearbeitung meines Dissertationsthemas sowie der Teilnahme an Kongressen sehr geholfen.

Zudem möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz bedanken, der meine Dissertation, die Publikation sowie die Teilnahmen an der GNPI im Jahr 2018 sowie im Jahr 2020 mit großem Engagement unterstützte. Besonders hervorheben möchte ich die herausragende Hilfsbereitschaft und Betreuung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Hanne Lademann, für die enge Zusammenarbeit, Unterstützung sowie konstruktive Kritik der Dissertation, Publikation und Abstracts der GNPI 2018 und GNPI 2020 aussprechen. Ihr danke ich auch für die stellvertretende Präsentation meines Posters auf der GNPI 2018 aufgrund meines PJ-Aufenthaltes in Providence, Rhode Island, USA.

Ebenso bin ich Frau Dipl.-Inf. Angela Schulz, Mitarbeiterin der Leitung der EDV-Abteilung, dankbar für das Bereitstellen der Ausgangsdatenbank, die mir und Frau Luisa Neumann als Grundlage für den weiteren Ausbau und die Ergänzung für unsere Dissertationsthemen diente.

Des Weiteren danke ich Frau Kollow, Sekretärin der Klinik für Neonatologie des Klinikums Südstadt Rostock, für ihre organisatorische Unterstützung.

Darüber hinaus gilt mein Dank Frau PD Dr. habil. Änne Glass sowie Frau Doreen Diedrich für die Geduld und Mühe sowie für die konstruktiven Diskussionen und Erklärungen im Bereich der Biostatistik.

Aus tiefstem Herzen bin ich meiner Mutti dankbar, die mich in allen Lebenslagen unterstützt und mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht hat. Ohne sie wäre das alles nicht möglich gewesen. Zudem möchte ich ihr für die liebe Unterstützung im Korrekturlesen danken.

Unverzichtbar waren die motivierenden Worte meiner Familie und Freunde.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Lukas für den Rückhalt und die allzeit liebevolle Unterstützung herzlichst bedanken.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials, der Herstellung des Manuskripts und der Datenbank habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- PD Dr. med. habil. Dirk Manfred Olbertz, Chefarzt, Klinik für Neonatologie, Klinikum Südstadt Rostock
- Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz, ehemaliger Direktor, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock
- Dr. med. Hanne Lademann, Assistenzärztin, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock
- Dipl.-Inf. Angela Schulz, Mitarbeiterin der Leitung der EDV-Abteilung, Klinikum Südstadt Rostock
- PD Dr. habil. Änne Glass, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alternsforschung IBIMA, Universitätsmedizin Rostock
- Doreen Diedrich, ehemalige Mitarbeiterin, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alternsforschung IBIMA, Universitätsmedizin Rostock
- Luisa Neumann, Promovendin, Universität Rostock, Medizinische Fakultät

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich keine Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock anerkenne.

Sindelfingen, 8. Oktober 2021

Josephyn Müller