

AUS DER KLINIK FÜR NEONATOLOGIE

CHEFARZT:

PD DR. MED. HABIL. DIRK M. OLBERTZ

IM PERINATALZENTRUM DER

UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK

(DIREKTOR: PROF. DR. MED. B. GERBER)

AM KLINIKUM SÜDSTADT DER HANSE-

UND UNIVERSITÄTSSTADT ROSTOCK

ENTWICKLUNG VON SEHR LEICHTEN UND/ODER SEHR UNREIFEN FRÜHGEBORENEN BIS ZUM DRITTEN LEBENSJAHR

UNTER BESONDERER BEACHTUNG DER MOTORIK

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

ANNA HELENE JANNING | GEB. AM 26.11.1998 IN DANZIG/GDANSK (PL)

AUS ESTENFELD

ESTENFELD | 13.11.2023

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004839

GUTACHTER:

1. Prof. Dr. Matthias Heckmann, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald
2. Prof. Dr. Eva Mildenerger, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz
3. PD Dr. Dirk-Manfred Olbertz, Klinik für Neonatologie, Klinikum Südstadt Rostock

Datum der Verteidigung: 02.07.2024

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
1.1	Frühgeburtlichkeit National und International	1
1.2	Folgen der Frühgeburt	3
1.3	Prävention der Langzeitfolgen	5
1.4	Die frühzeitige Diagnostik und deren Aussagekraft	7
1.5	Was wollen wir untersuchen?	8
II.	Patienten und Methoden.....	9
2.1	Patienten und Risikofaktoren	9
2.2	Prävention	11
2.3	Nachuntersuchungen	12
2.3.1	Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED).....	12
2.3.1.1	Testprinzip	12
2.3.1.2	Testdurchführung und Interpretation der Ergebnisse	13
2.3.2	Bayley Scales of Infant Development, 2 nd Edition (BSID II).....	14
2.3.2.1	Testprinzip	14
2.3.2.2	Testdurchführung.....	14
2.4	Statistik	16
2.4.1	Patienten.....	16
2.4.2	Risikofaktoren	16
2.4.3	Prävention	17
2.4.4	Prädiktiver Wert der MFED.....	17
2.5	Ethik	18
III.	Ergebnisse	19
3.1	Demografie der Patienten	19
3.2	Risikofaktoren für die kognitive und die somatische Entwicklung	21
3.3	Risikofaktoren für Motorik.....	26
3.3.1	MFED	29
3.3.2	Klinisch nicht relevante Ergebnisse	34

3.4	PRÄVENTION	36
3.5	PRÄDIKTIVER WERT DER MFED	39
IV.	DISKUSSION	41
4.1	DEMOGRAFISCHE DATEN DER PATIENTEN	41
4.2	KOGNITIVE UND SOMATISCHE ENTWICKLUNG	43
4.3	MOTORISCHE ENTWICKLUNG.....	45
4.4	PRÄVENTION	48
4.5	PRÄDIKTIVER WERT DER MFED	51
4.6	KLINISCH NICHT RELEVANTE ERGEBNISSE	52
4.7	LIMITATIONEN.....	53
V.	ZUSAMMENFASSUNG	55
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	59
VII.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	69
VIII.	THESEN	70
IX.	LEBENS LAUF	71
X.	DANKSAGUNG.....	73

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: STUDIENDESIGN	9
ABBILDUNG 2: RISIKOFAKTOREN FÜR DEN MDI	23
ABBILDUNG 3: RISIKOFAKTOREN FÜR DIE KÖRPERLÄNGE.....	24
ABBILDUNG 4: EINFLUSSFAKTOREN AUF KÖRPERGEWICHT UND KOPFUMFANG.....	25
ABBILDUNG 5: ENTWICKLUNG VON KINDERN MIT BPD	25
ABBILDUNG 6: ERGEBNISSE DER REGRESSIONSANALYSE FÜR DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG .	28
ABBILDUNG 7: EINFLUSS DER IVH.....	29
ABBILDUNG 8: EINFLUSS DER PVL	30
ABBILDUNG 9: EINFLUSS DER NEC	31
ABBILDUNG 10: EINFLUSS DER PNEUMONIE AUF DAS KRABBELALTER	32
ABBILDUNG 11: RISIKOFAKTOREN FÜR DEN PDI	33

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: BERÜCKSICHTIGTE RISIKOFAKTOREN.....	10
TABELLE 2: CUT-OFFS DER METRISCHEN DATEN	16
TABELLE 3: GRUNDLEGENDE CHARAKTERISTIKA DER KOHORTEN.....	20
TABELLE 4: KOGNITIVE UND SOMATISCHE ENTWICKLUNG DER KINDER IM BSID II.....	22
TABELLE 5: MOTORISCHE ENTWICKLUNG DER GESAMTEN KOHORTE	27
TABELLE 6: EINFLUSS DES GESTATIONSALTERS AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG.....	34
TABELLE 7: EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG	34
TABELLE 8: EINFLUSS DER BPD AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG.....	35
TABELLE 9: EINFLUSS DER FRÜHGEBORENENANÄMIE AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG	35
TABELLE 10: EINFLUSS DER FÖRDERUNG AUF KOGNITION UND SOMATIK.....	36
TABELLE 11: EINFLUSS DER FÖRDERUNG AUF DIE MOTORIK	38
TABELLE 12: PRÄDIKTIVER WERT DER MFED	39

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIMS *Alberta Infant Motor Scale*

APIB *Assessment of Premature Infant Behavior*

AWMF *Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften*

BPD *Bronchopulmonale Dysplasie*

BSHG *Bundessozialhilfegesetz*

BSID *Bayley Scales of Infant Development*

EPT *extrem unreife Frühgeborene (extremely preterm birth)*

GNN *German Neonatal Network*

IVH *Intraventrikuläre Hämorrhagie*

KI *Konfidenzintervall*

KiGGS *Kinder- und Jugendgesundheits-Survey*

MDI *Mental Developmental Index*

MFED *Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik*

NEC *Nekrotisierende Enterokolitis*

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

NIDCAP *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*

OR *Odds Ratio*

PDI *Psychomotor Developmental Index*

ROP *Frühgeborenen-Retinopathie*

SGA *Small for gestational age*

SSW *Schwangerschaftswoche*

VLBW *sehr leichte Frühgeborene (very low birth weight)*

VPB *sehr unreife Frühgeborene (very preterm birth)*

WHO *World Health Organisation*

I. EINLEITUNG

1.1 FRÜHGEBURTlichkeit NATIONAL UND INTERNATIONAL

Durch die zunehmend bessere medizinische Versorgung nimmt die Mortalität und das Überleben mit Behinderung bei Frühgeborenen immer weiter ab [1]. Allerdings bleibt die Herausforderung, Frühgeborene so zu versorgen, dass ihnen ein möglichst uneingeschränktes Leben offensteht.

Die reguläre Dauer einer Schwangerschaft beträgt etwa 40 Schwangerschaftswochen (SSW). Bei der Geburt vor Vollendung der 37. SSW spricht man von einer Frühgeburt. Diese kann weiter unterteilt werden in sehr unreife Frühgeborene (very preterm - VPT) vor Vollendung der 32. SSW und extrem unreife Frühgeborene (extremely preterm - EPT) vor Vollendung der 28. SSW [2]. In Deutschland liegt die Grenze zur Überlebensfähigkeit bei 22 bis 24 SSW. Im Zeitraum zwischen der 22 und 24 SSW liegt die Entscheidung über eine maximale lebenserhaltende Therapie oder eine palliative Behandlung im Konsens zwischen Eltern und behandelnden Ärzten [3]. Eine weitere relevante Einteilung Frühgeborener erfolgt über das Geburtsgewicht. Für diese Arbeit sind dabei insbesondere die sehr leichten Neugeborenen (very low birth weight – VLBW) mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g bedeutsam. Im Rahmen der Nachbetreuung wird der Begriff des korrigierten Alters verwendet. Das korrigierte Alter entspricht dem Alter, das ein Frühgeborenes hätte, wenn es erst nach den regulären 40 SSW geboren wäre. Dabei wird auf das tatsächliche, kalendarische Alter die Zeit hinzugerechnet, die das Kind zu früh geboren wurde. Ein Frühgeborenes, welches zwei Monate zu früh geboren wurde erreicht somit zwei Monate nach seinem zweiten Geburtstag das korrigierte Alter von 24 Monaten.

2013 erschien eine fünfteilige Veröffentlichung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die die Epidemiologie sowie medizinische und gesetzliche Hintergründe der weltweiten Frühgeburten beleuchtet. Demnach werden weltweit etwa 13 Millionen Babys zu früh geboren und etwa ein Zehntel davon vor Vollendung der 32. SSW. Dabei liegen die höchsten Frühgeburtenraten im südlichen Asien und Afrika. Weltweit ist die Tendenz steigend. Als wesentliche Risikofaktoren erscheinen Mehrlingsgeburten und Infektionen, aber auch andere Faktoren von Mutter und Umwelt spielen eine Rolle [2].

Die Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) im Jahr 2020 ergab eine Frühgeburtenrate von 8,4 % für Deutschland und liegt damit etwa im europäischen Mittel (8,7 %) [4,5]. Im Vergleich zu den anderen Kontinenten hat Europa jedoch die geringste Frühgeburtenrate [5]. 2015 wurden Ergebnisse einer Studie auf Grundlage der Kinder- und Jugendgesundheits-Survey (KiGGS)- Daten veröffentlicht. Dabei

wurden insgesamt über 17.000 Kinder in Jahren 2003-2006 eingeschlossen. In dieser Erhebung stellte sich die Mehrlingsgeburt als wichtigster Risikofaktor für eine Frühgeburt heraus. Mehr als die Hälfte der Mehrlinge kamen zu früh auf die Welt. Weitere Einflussfaktoren lagen in der Nationalität der Eltern, dem sozialen Status oder der Größe des Wohnorts [6]. Auch aus der Deutschen Perinatalerhebung wurde bei 2,1 Millionen Geburten zwischen 1995 und 2009 der Einfluss verschiedener mütterlicher Faktoren untersucht. Dort zeigte sich, dass Mütter mit Unter- und Übergewicht, sowie sehr junge und sehr alte Mütter (> 40 Jahre) eine erhöhte Rate an Frühgeburten aufwiesen. Ebenfalls erhöht war die Rate bei Müttern, die bereits eine Fehlgeburt erlitten hatten oder mehr als einen Schwangerschaftsabbruch durchführen ließen. Zudem sank die Frühgeburtenrate bei größeren Frauen bis zu einer Körperhöhe von 185 cm [7–9].

1.2 FOLGEN DER FRÜHGEBURT

Eine Frühgeburt ist mit dem erheblich häufigeren Auftreten von kognitiven, somatischen und motorischen Entwicklungsverzögerungen verbunden. Viele Studien untersuchten entweder die motorische, kognitive oder somatische Entwicklung in Verbindung mit den jeweiligen Risikofaktoren. Zusammen betrachtet wurden diese bisher noch nicht.

Es ist bekannt, dass Frühgeborene ein höheres Risiko für verschiedene Erkrankungen haben. Einige davon sind Folge der Unreife bei der Geburt, die sogenannten mit Frühgeburt assoziierten Erkrankungen. Dazu zählen vor allem die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Frühgeborenen-Retinopathie (ROP), Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) oder intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH). Zudem spielt für Frühgeborene auch ein zu geringes Geburtsgewicht eine Rolle. Die britische Leitlinie zur Entwicklungsförderung bei Frühgeborenen spricht diesen Krankheiten ein höheres Risikopotential für motorische und/oder kognitive Entwicklungsverzögerungen zu [10]. Die Assoziation mit der Unreife zeigt sich auch in der Erkenntnis, dass das Risiko für diese Erkrankungen mit früherer Geburt steigt [11]. Die deutsche S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Sozialpädiatrischen Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 1000 g basiert ebenfalls auf den Erkenntnissen über spätere Beeinträchtigungen von Frühgeborenen, weist jedoch keine genauen Risikofaktoren oder -gruppen aus [12].

Auch das Geburtsgewicht verbunden mit dem Aufholwachstum hat einen Einfluss auf die Entwicklung. Neugeborene mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht (< 10. Perzentile) werden als Small-for-gestational-age-Kinder (SGA) bezeichnet [13]. Wenn diese im Laufe der Entwicklung in den altersgerechten Bereich wachsen (10.-90. Perzentile), spricht man von Aufholwachstum. *Klevebro et al.* konnten in ihrer Studie mit 2521 Frühgeborenen eine Assoziation in den ersten Lebenswochen zwischen einem niedrigen Gewicht und dem Auftreten einer ROP oder BPD zeigen [14]. Zudem zeigte eine japanische Studie mit 1667 Frühgeborenen den Einfluss von schlechtem Aufholwachstum auf die Aufmerksamkeitsleistung im Vorschulalter [15].

Als ein großer Risikofaktor stellt sich in der Literatur auch das Auftreten einer Sepsis dar. Diese führte beispielsweise in einer großen deutschen Studie mit fast 15.000 Frühgeborenen je nach Zeitpunkt des Auftretens (Early-onset oder Late-onset) zu erhöhten Risiken für ROP, IVH, BPD, NEC und Tod bei den VLBW-Neugeborenen. Hier stellten sich ebenfalls ein niedriges Gestationsalter und/oder Geburtsgewicht als Risikofaktor für die Erkrankung dar [16].

Darüber hinaus gibt es weitere bekannte Risikofaktoren, die nicht mit der Frühgeburt assoziiert sind. Demnach haben männliche Frühgeborene ein höheres Risiko für motorische und kognitive Entwicklungsverzögerungen [17–19]. Auch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hielt in den Leitlinien fest, dass männliche Frühgeborene besonders gefördert werden sollten [10].

In einer Studie des German Neonatal Network (GNN) wurde die Mortalität von 2221 sehr kleinen Frühgeborenen untersucht. Bei einer Mortalität von etwa 10 % stellten sich auch hier die mit Frühgeburt assoziierten Erkrankungen, sowie das männliche Geschlecht als wichtige Risikofaktoren heraus [20].

Diese Arbeit ist Teil eines Verbundprojektes mit zwei weiteren Doktorandinnen, die sich jeweils mit dem Schwerpunkt somatische bzw. kognitive Entwicklung von Frühgeborenen beschäftigten. Dabei stellten sich die BPD und die Ernährung als Einflussfaktoren für die somatische Entwicklung und die Ernährung mit Muttermilch für eine schlechtere kognitive Entwicklung heraus [21].

Die optimale Ernährung Frühgeborener ist ebenfalls Gegenstand vieler Studien. Die europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und das Ernährungskomitee empfiehlt Muttermilch als Ernährung für Frühgeborene. Dabei muss diese je nach individuellen Risikofaktoren (Gestationsalter, Geburtsgewicht etc.) durch Fortifizierung ergänzt werden [22]. Eine Studie mit 149 Frühgeborenen in Australien zeigte jedoch, dass eine gezielte Ernährung zwar zu einem besseren Aufholwachstum in den ersten Lebenswochen führt, allerdings konnte kein Einfluss auf die neurologische Entwicklung beobachtet werden [23]. *Young et al.* untersuchten in einer Metaanalyse den Einfluss der Fortifizierung bei insgesamt 16 Studien mit insgesamt über 1200 Kindern. Bei spezieller Frühgeborenen-Nahrung war gegenüber der herkömmlichen Formulanahrung ein positiver Effekt hinsichtlich des Wachstums festzustellen. Einen Einfluss auf die kognitiven oder motorischen Ergebnisse hatte dies jedoch nicht [24].

Neben den Risikofaktoren der Neugeborenen spielen auch Charakteristika der Mutter und der Umwelt eine Rolle. Dazu gehören ein frühzeitiger Blasensprung, schlechte sozioökonomische Umweltfaktoren und eine geringe Bildung der Mutter [19]. Durch Kenntnis dieser Faktoren sind bereits Interventionen möglich, um eine Frühgeburt zu verhindern.

1.3 PRÄVENTION DER LANGZEITFOLGEN

Auf Grund des Risikos einer Entwicklungsverzögerung bei Frühgeborenen gilt es, diesem mit Nachuntersuchungen und Präventionsbehandlung frühzeitig entgegenzuwirken. Zu diesem Zweck gab die WHO 2015 auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin eine Liste aus zehn Empfehlungen für eine bessere Entwicklung von Frühgeborenen heraus. Diese umfasst Behandlungsoptionen, wie den Einsatz von vorgeburtlichen Steroiden, Tokolyse, Antibiotika oder Magnesiumsulfat, um Komplikationen der Frühgeborenen zu verhindern. Darüber hinaus werden direkte Behandlungen, wie Wärmebehandlung oder Sauerstoffgabe bei entsprechenden Indikationen empfohlen [25].

International ist die Nachbetreuung von Frühgeborenen sehr unterschiedlich. In Deutschland ist in der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (QFR-RL) des Gemeinsamen Bundesausschuss ein Entwicklungstest im Alter von korrigiert zwei Jahren vorgeschrieben [26]. Darüber hinaus gibt es die Empfehlung zur sozialpädiatrischen Nachsorge von Frühgeborenen unter 1000 g in der AWMF-Leitlinie 071-013. Die Autoren weisen jedoch explizit darauf hin, dass diese auch für andere Frühgeborene verwendet werden kann. Darin sind die Nachuntersuchungen von Klinikentlassung bis zu einem Alter von fünf Jahren und Diagnostik bzw. Therapien empfohlen [12]. Für Großbritannien hat das NICE 2017 ebenfalls eine Leitlinie herausgegeben, die Empfehlungen für die Entwicklungsnachsorge für Frühgeborene beinhaltet. Darin sind Risikofaktoren für eine schlechtere kognitive und/oder motorische Entwicklung, aber auch die Kriterien, die eine besondere Entwicklungsförderung notwendig machen, beschrieben. Dazu gehören ein Gestationsalter unter 30 SSW oder eine Geburt vor Vollendung der 36. SSW mit gleichzeitigem Risikofaktor (IVH oder PVL, HIE, bakterielle Meningitis und / oder Herpes-simplex-Enzephalitis im Neugeborenenalter). Zudem sind die Termine zeitlich festgelegt und die Untersuchungen, die zu den jeweiligen Terminen notwendig sind. So ist die Entwicklungsdiagnostik im Alter von korrigiert 24 Monaten anhand eines Eltern-Fragebogens zu erfassen. Außerdem werden für die Kinder mit Risikofaktoren umfassende Behandlungen mit Physiotherapie und Logopädie sowie die Betreuung durch Neuropädiater und Ernährungsberater empfohlen [10].

In den USA sind zwar organisierte Nachbetreuungs-Programme empfohlen, eine standardisierte Leitlinie dazu gibt es jedoch nicht [27]. So gibt es einzelne Programme, wie z.B. von der Brown University, die allerdings nicht landesweit und einheitlich angewendet werden. In diesem Programm sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g oder einem Reifealter unter 34 SSW eingeschlossen. Ihnen werden ähnlich der deutschen Leitlinie bis zum Alter von fünf Jahren Nachuntersuchungen mit definierten Zeitpunkten und Tests angeboten. Darüber hinaus gibt es Hinweise zur Ernährung und genauere Beschreibungen zu den Testungen

[28]. Ähnliche Handbücher und Empfehlungen gibt es von unterschiedlichen Stellen und Arbeitsgruppen für unterschiedliche Zielgruppen, die jedoch nicht landesweit standardisiert angewendet werden [27,29–31].

Auch eine Umfrage in Neuseeland bei 24 Kinderärzten und 20 „Child Development Services“ ergab eine große Variabilität in den Kriterien und Untersuchungen der Nachbetreuung von Frühgeborenen. Dort zeigte sich, dass ein Gestationsalter unter 32 SSW und/oder ein Geburtsgewicht unter 1500 g als Kriterien für die Durchführung einer Frühgeborenenuntersuchung am meisten verbreitet sind [32].

Ein Programm zur individuellen Entwicklungsförderung bei Frühgeborenen ist das Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). Dabei beurteilt ausgebildetes Personal anhand des Assessment of Premature Infant Behavior (APIB) eine Stunde lang alle zwei Minuten insgesamt 91 Verhaltensweisen der Neugeborenen und entwickelt daraus ein individuelles Betreuungsprogramm für das Kind. Studien und systematische Literaturrecherchen konnten allerdings keinen Hinweis auf einen positiven Effekt dieses Programms finden [33].

1.4 DIE FRÜHZEITIGE DIAGNOSTIK UND DEREN AUSSAGEKRAFT

Eine frühzeitige Diagnostik bei Kindern mit Risikofaktoren kann helfen, die potentiellen Beeinträchtigungen der Entwicklung zu minimieren [34]. Mit den Folgen von Frühgeburtlichkeit gehen erhebliche finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem einher [27,35]. Daher liegt die Anforderung an die Entwicklungsdiagnostik nahe, frühestmöglich eine gute Detektion vorhandener und die Vorhersage zukünftiger Entwicklungsverzögerungen möglich zu machen.

In der deutschen Leitlinie zur Sozialpädiatrischen Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener ist im Alter von zwölf Monaten ein Test empfohlen. Welcher Test genau anzuwenden ist, obliegt jedoch der Einrichtung [12]. Als Goldstandard gelten auch in Deutschland die Bayley Scales of Infant Development (BSID) [36]. Die Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED) ist nicht weit verbreitet, dies zeigt auch die kleine internationale Studienlage. Der Vorteil dieser Testung ist, dass die Durchführung mit weniger Aufwand und Kosten verbunden ist, als die der BSID [36]. Genauere Aussagen zu dem prädiktiven Wert der MFED sind bisher nicht zu finden.

Im Allgemeinen gibt es Hinweise auf die Vorhersagekraft von Entwicklungstests auf die spätere Entwicklung bis zum Schulalter oder der Adoleszenz, allerdings ist die Studienlage dort auch uneinig. *Spencer-Smith et al.* untersuchten bei 105 Frühgeborenen (< 30 SSW) die kognitive Entwicklung im Alter von 24 Monaten und vier Jahren. Dort war keine gute Vorhersagekraft der BSID III zu beobachten [37]. In einer anderen Studie wurde das General Movement Assessment mit der BSID verglichen und es konnte eine gute Vorhersagekraft ermittelt werden [38]. Da die MFED bisher noch nicht auf diese Weise validiert wurde, könnte die Bedeutung der Testmethodik gesteigert werden und auch vermehrt zum Einsatz kommen.

1.5 WAS WOLLEN WIR UNTERSUCHEN?

Diese Studie hat das Ziel, den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf die Entwicklung von Frühgeborenen bis zum dritten Lebensjahr zu detektieren. Dabei ist insbesondere die Verknüpfung der verschiedenen Entwicklungsbereiche Kognition, somatische Entwicklung und speziell die Motorik von Bedeutung. Zudem soll der prädiktive Wert der Testmethode im Alter von zwölf Monaten untersucht werden. Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit ist der Einfluss von Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung nach der Entlassung auf die Entwicklung. Hier soll geklärt werden, inwiefern diese nach den aktuellen Leitlinien suffizient ist.

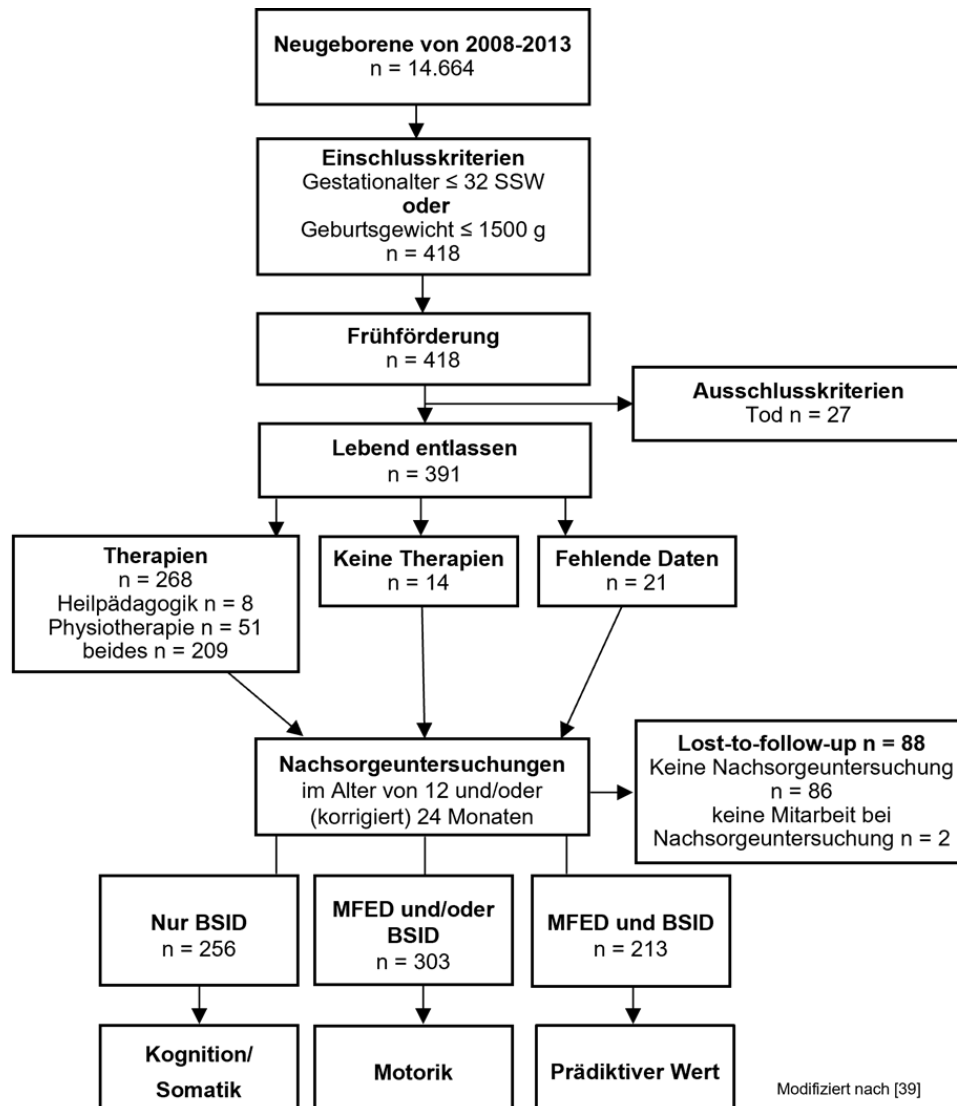


ABBILDUNG 1: STUDIENDESIGN

II. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN UND RISIKOFAKTOREN

Die Analyse umfasst die Daten aller Kinder, die in Jahren 2008 bis 2013 im Klinikum Südstadt, Rostock geboren und auf der neonatologischen Intensivstation behandelt wurden. Es handelt sich dabei um ein Perinatalzentrum Level I, in dem zehn Intensiv- und 14 Überwachungsbetten zur Verfügung stehen. Jährlich werden an der Klinik etwa 3000 Kinder geboren, von denen etwa 30 % stationär behandelt werden müssen. Pro Jahr werden etwa 70 dieser Kinder mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g und/oder einem Reifealter < 32 SSW geboren [39]. Zehn Kinder können parallel beatmet werden. Die Dialyse wird durch das Team der Universitätskinder-

und Jugendklinik sichergestellt. Leberersatzverfahren, sowie extrakorporale membran-oxygenierende Verfahren und herzchirurgische Eingriffe sind nicht verfügbar.

In die Studie wurden alle Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 32 SSW oder einem Geburtsgewicht von maximal 1500 g eingeschlossen. Bei Geburt und Aufnahme auf die Neonatologie werden Basisdaten, wie somatische Parameter, Vitalwerte und Blutgasanalysen erhoben. Die behandelten Kinder bleiben meist bis zur Vollendung der 36. SSW stationär. Im Laufe dieses Aufenthalts werden umfassende Daten, wie das Auftreten von mit Frühgeburtlichkeit assoziierten Krankheiten (z.B. BPD, NEC, IVH etc.), die Ernährung (Muttermilch und/oder Formulanahrung) und andere erhoben [39].

27 Frühgeborene (6 %) starben vor der Entlassung. Es erfolgte eine Aufteilung der Kinder je nach absolvierten Tests. Für die Analyse der somatischen und kognitiven Entwicklung wurden nur die Daten im Alter von 24 Monaten verwendet. 256 (61 %) Kinder beurteilten wir mit dem BSID II und wir nahmen die somatischen Parameter im Alter von korrigiert zwei Jahren auf. Für die Analyse der Motorik wurden sowohl die Daten der MFED im Alter von 12 Monaten als auch Daten der BSID II im Alter von 24 Monaten verwendet. Dies umfasst insgesamt 303 Kinder (72 %), die die MFED und/oder BSID II absolvierten. Für die Berechnung des prädiktiven Werts der MFED konnten nur Datensätze von Frühgeborenen verwendet werden, die an MFED und BSID teilgenommen haben (213, 50 %) (Abbildung 1).

Die Auswahl der in die Auswertung einbezogenen Risikofaktoren erfolgte anhand der Ergebnisse der Literaturrecherche. Für die verbundene Risikoanalyse von somatischer, kognitiver und motorischer Entwicklung verwendeten wir die sechs wichtigsten Faktoren. Um eine umfassendere Einschätzung des Schwerpunkts Motorik zu ermöglichen, wählten wir für den speziellen Teil noch weitere zwölf Faktoren aus (Tabelle 1).

TABELLE 1: BERÜCKSICHTIGTE RISIKOFAKTOREN

Ernährung mit Muttermilch/Formula	NEC
BPD	ROP
Sepsis	IVH
Geschlecht	Frühgeborenenanämie bis 6. Lebensmonat
Geburtsgewicht	PVL
Gestationsalter zur Geburt	Asphyxie
APGAR 5/10 Minuten	Neonatale Pneumonie
Nabelschnur-pH	Physiotherapie/Heilpädagogische Förderung
(grau = zusätzlich für die Motorik)	

2.2 PRÄVENTION

Die Anwendung der Entwicklungsförderung unterscheidet sich in unterschiedlichen Ländern deutlich [40]. Aus diesem Grund befasst sich dieser Abschnitt mit der Förderung nach nationalen Leitlinien, wie sie auch in unserer Klinik verwendet werden [12].

Neben den üblichen Pflegemaßnahmen wie Stressabbau und Unterstützung des Fütterungs- bzw. Schlafrhythmus werden Neugeborene, die mit einem Gestationsalter ≤ 32 Wochen und/oder einem Gestationsgewicht ≤ 1500 g geboren wurden, während des Krankenhausaufenthaltes täglich einer individuellen Physiotherapie unterzogen. Jede Sitzung dauert ca. 20 Minuten und basiert auf neurophysiologischen und entwicklungspsychologischen Grundlagen. Die Übungen zielen u. a. auf die Vorbeugung von Lungenentzündungen und Haltungsanomalien, sowie auf die Stimulation der orofazialen Funktionen und die Förderung der sensomotorischen Entwicklung ab. Zusätzlich wurden die Eltern zu entsprechenden Übungen angeleitet, was wiederum die Bonding-Prozesse zwischen Eltern und Kind unterstützt. Nach der Entlassung wurden die Kinder zur wöchentlichen heilpädagogischen Frühförderung und Physiotherapie überwiesen [39].

Nach dem Bundessozialhilfegesetz ist die Frühförderung als Eingliederungshilfe anzusehen. Entsprechend § 40 Abs. 1 Nr. 2a BSHG handelt es sich dabei um eine heilpädagogische Maßnahme für Kinder, die noch nicht schulpflichtig sind. Darüber hinaus sieht § 43 BSHG eine Befreiung von der Kostenbeteiligung vor [39].

2.3 NACHUNTERSUCHUNGEN

Grundlage für die Nachuntersuchungen stellte die nationale Qualitätssicherungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (QFR-RL), die einen Entwicklungstest im Alter von korrigiert zwei Jahren vorschreibt [26]. Darüber hinaus erfolgte die Orientierung an der nationalen S2k-Leitlinie zur Sozialpädiatrischen Nachsorge für extrem unreife Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (AWMF-Leitlinie 071/013, 2013), auch in den Fällen der Kinder, die mit mehr als 1000 g Geburtsgewicht geboren wurden [12]. Diese empfiehlt, bei jedem Kind eine Entwicklungsdiagnostik mit (korrigiert) zwölf und 24 Monaten durchzuführen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass die Empfehlungen auch für Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1000 g angewendet werden können. Die Methodik zur Entwicklungsdiagnostik im Alter von zwölf Monaten ist nicht standardisiert empfohlen. In der Sprechstunde für Früh- und Risikogeborene am Klinikum Südstadt Rostock, wird sie mittels MFED durchgeführt. Für die Testung im Alter von (korrigiert) 24 Monaten sind die BSID vorgesehen und wurde in Rostock in der zweiten Edition durchgeführt. Im Rahmen der ambulanten Nachbetreuung in der Sprechstunde werden die Kinder zusätzlich im Alter von drei, sechs und neun Monaten untersucht. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden grundlegende Entwicklungscharakteristika wie Körpergewicht, -länge und Kopfumfang erhoben.

Die somatische Entwicklung wurde anhand der Daten aus der KiGGS-Erhebung eingeordnet [41]. Als ausreichendes Aufholwachstum wurde ein somatischer Parameter zwischen der 10. bis 90. Perzentile definiert, wohingegen eine moderate Wachstumsretardierung als somatischer Parameter zwischen der 3. und 7. Perzentile und eine schwere Wachstumsretardierung unter der 3. Perzentile definiert wurde.

2.3.1 MÜNCHENER FUNKTIONELLE ENTWICKLUNGSDIAGNOSTIK (MFED)

Aus: [42]

2.3.1.1 TESTPRINZIP

Die MFED ist ein Entwicklungstest für die isolierte Betrachtung der Entwicklung in einzelnen Funktionsbereichen (oder Entwicklungsbereich) der Kognition und Motorik. In einem Entwicklungs- oder Funktionsbereich werden verschiedene Fähigkeiten ähnlicher Funktionen zusammengefasst. Dabei ist die Annahme, dass die Entwicklung eines Kindes Stufen durchläuft und jede Stufe auf der darunterliegenden aufbaut. So wurde für jedes Alter (in Monaten) ein bestimmtes Verhalten pro Funktionsbereich gefunden, bei dem anders als bei anderen Entwicklungstests nicht der Mittelwert, sondern eine Mindestnorm betrachtet wurde. Diese richtet sich

danach, in welchem Alter 90 % der Referenzkohorte das Item erfüllt haben. Ein Item bezeichnet dabei eine oder mehrere Aufgaben einer Stufe. Die herangezogenen Daten der Referenzkohorte ergaben sich aus der Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie [43]. Dabei kann nur eine Aussage über einen Entwicklungsrückstand getroffen werden. Dieser liegt vor, sobald das erreichte Entwicklungsalter unter dem chronologischen bzw. korrigierten Alter liegt. In unserem Fall der betrachteten Frühgeborenen wurde die Differenz zwischen dem korrigierten Alter und dem errechneten Alter betrachtet.

Die acht betrachteten Funktionsbereiche der MFED sind: Krabbeln, Sitzen, Laufen, Greifen, Perzeption, Sprechen, Sprachverständnis und Sozialverhalten. Für diese werden die Alter je nach Können des Kindes errechnet und nach *Hellbrügge* (1971) als Entwicklungsalter benannt. Für die motorische Entwicklung und damit für diese Arbeit relevant sind dabei nur das Krabbel-, Sitz-, Lauf- und Greifalter. Die Besonderheit bei dieser Diagnostik liegt darin, dass entgegen anderen geläufigen Tests kein Quotient für die gesamte Entwicklung berechnet wird, sondern jeder Entwicklungsbereich für sich betrachtet wird. Somit können einzelne Entwicklungsrückstände gezielt differenziert und gefördert werden.

2.3.1.2 TESTDURCHFÜHRUNG UND INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Um ein Testergebnis zu erhalten, dass dem realen Entwicklungsstand des Kindes entspricht, muss dieses wach und aufmerksam sein. Zudem sollte eine ruhige, ungestörte Atmosphäre herrschen. Die Anwesenheit und Einbeziehung der Mutter oder einer Bezugsperson kann hilfreich sein.

Zu Beginn wird zunächst das korrigierte Alter errechnet (Beispiel: elf Monate). Der Test wird dann mit der Testung des Items der darunterliegenden Altersstufe (Beispiel: zehn Monate) begonnen und schließlich schrittweise im Anspruch erhöht. Beendet wird die Untersuchung, wenn der Untersucher sicher ist, dass keine weiteren Items mehr erfüllt werden können. In der Regel wird dies nach zwei aufeinanderfolgenden, nicht erfüllten Items entschieden. Ein Abbruch ist jedoch unter dem Gesichtspunkt zu erwägen, dass das Kind Stärken in unterschiedlichen Funktionsbereichen aufweisen kann. Daher sollte im Fall einer ungleichmäßigen Entwicklung eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

Auf einem Auswertungsbogen sind die Ergebnisse der Aufgaben zu vermerken. Eine Abweichung von \geq zwei Monaten ist pathologisch, wohingegen eine Abweichung von einem Monat zwar kontrollbedürftig ist, aber nicht zwangsläufig eine Retardierung nachweist. Ebenso ist zu beurteilen, ob die Entwicklungskurve komplett unterhalb des korrigierten Alters liegt (generalisierte Entwicklungsverzögerung) oder nur einzelne Zacken, z.B. in den motorischen Funktionsbereichen, aufweist (partielle Entwicklungsverzögerung).

2.3.2 BAYLEY SCALES OF INFANT DEVELOPMENT, 2ND EDITION (BSID II)

Aus: [44]

2.3.2.1 TESTPRINZIP

Die BSID II gelten als Standardverfahren der frühkindlichen Entwicklungsdiagnostik und dienen der Beurteilung der kindlichen Entwicklung bis zu einem Alter von 42 Monaten [36]. Sie sind in der zweiten Version in drei Teile gegliedert: eine kognitive und eine motorische Skala, sowie die Verhaltensbeurteilung. Die motorische Skala erfasst die Haltungskontrolle bis hin zum aufrechten Stand, sowie die fein- und grobmotorische Koordination. In der kognitiven Skala werden frühe Gedächtnisleistungen, Problemlösefähigkeiten und kommunikative Fähigkeiten erfasst. Anders als bei der MFED wird hier ein Index errechnet (Mittelwert = 100; Standardabweichung = 15). Die Diagnostik ermöglicht eine Beurteilung der globalen Entwicklung und liefert keine Rückschlüsse auf partielle Entwicklungsretardierungen. Dennoch kann über die Art der gelösten und nicht gelösten Aufgaben eine Aussage darüber getroffen werden, in welchem Bereich das Kind Stärken oder Schwächen hat (z.B. Würfel-Item für visuell-motorische Fertigkeiten). Die Normierung erfolgte 1988 mit 1700 Kindern in den USA. Eine deutsche Normierung ist in der verwendeten Edition nicht erfolgt, lediglich das Handbuch wurde in die deutsche Sprache übersetzt.

2.3.2.2 TESTDURCHFÜHRUNG

Je nach Kind kann dieser Test 45-60 Minuten in Anspruch nehmen. Die Aufgaben sind nach aufsteigender Schwierigkeit geordnet, wobei diese Reihenfolge für jedes Kind individuell angepasst werden kann. Für die Bestimmung des Einstieg- und Ausstiegslevels schreibt das Handbuch klare Regeln vor. So muss ein Kind bspw. in einem motorischen Aufgabenbereich vier oder mehr Aufgaben lösen, um von dort starten zu können. Ansonsten ist die Stufe schrittweise zu reduzieren, bis diese Regel erfüllt werden kann. Eine Beendigung des Tests ist vorzunehmen, wenn das Kind zwei oder mehr Aufgaben falsch löst. Die Anweisungen für den Untersucher sind im Handbuch klar geregelt. Die Durchführung und Auswertung sind auf dem Protokollbogen zu verzeichnen. Anhand dieses Protokollbogens kann dann ein Rohwert für die Entwicklung des Kindes errechnet werden, der dann mit Hilfe der Tabellen im Manual zu dem schlussendlichen Psychomotor Developmental Index (PDI) bzw. Mental Developmental Index (MDI) umgewandelt wird.

Ähnlich der MFED kann auch hier ein Entwicklungsalter errechnet werden. Dabei werden die gelösten Items mit einem Kreuz versehen und anhand des grafischen Eindrucks auf dem Aus-

wertungsbogen kann dann auf das Entwicklungsalter sowohl im motorischen als auch kognitiven Bereich geschlossen werden. Dieses dient jedoch lediglich der Orientierung. Als Standardwert zur Beurteilung ist der errechnete Index zu verwenden.

In der Sprechstunde für Früh- und Risikogeborene in der Klinik für Neonatologie am Klinikum Südstadt Rostock wurden die Kinder zu Beginn der von uns verwendeten Aufzeichnungen nach chronologisch 24 Monaten beurteilt. Im Laufe der Zeit (ab 2014) wurden das Testalter dann auf korrigiert 24 Monate geändert.

2.4 STATISTIK

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 25 und 27© [45,46]. Die grafische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism 5 und 9 [47,48].

Die Daten für die fünf gemessenen Parameter (somatische, motorische, kognitive Entwicklung) sind nicht normalverteilt.

Die betrachteten Risikofaktoren finden sich in Tabelle 1.

2.4.1 PATIENTEN

Für die patientenbezogenen Daten wurden mittels deskriptiver Statistik Mittelwerte und Standardabweichungen von Gewicht, Reifealter und somatischen Parametern bestimmt, sowie die Prävalenz von Geschlecht und Risikofaktoren (Tabelle 1). Bei den Risikofaktoren wurde jedes Auftreten unabhängig von der Schwere als „ja“ gewertet.

TABELLE 2: CUT-OFFS DER METRISCHEN DATEN

Geburtsgewicht	$\leq / > 1000\text{g}$
Gestationsalter bei Geburt	$< / \geq 28 \text{ SSW}$
APGAR (5 / 10 Minuten)	$< / \geq 7 \text{ Punkte}$

2.4.2 RISIKOFAKTOREN

Der Einfluss der Risikofaktoren wurde mittels binär logistischer Regression getestet und in Form der Odds Ratio (OR) quantifiziert. Diese gibt an, in welchem Ausmaß ein Risikofaktor das Risiko erhöht oder erniedrigt, um ein Entwicklungsdefizit zu zeigen. Eine OR = 1 bedeutet, dass es keinen Einfluss auf das Risiko gibt. Bei $0 < \text{OR} < 1$, wird das Risiko gesenkt und umgekehrt bei einem $\text{OR} > 1$, steigt das Risiko um den jeweiligen Faktor.

Bei signifikanten bzw. auffälligen Ergebnissen wurden die Ergebnisse der Kinder mit und ohne diese Risikofaktoren noch einmal genauer differenziert. Mittels χ^2 -Test wurden die Unterschiede in den Anteilen der entwicklungsverzögerten Kinder mit und ohne Risikofaktor auf Signifikanz getestet. Der *Mann-Whitney-U*-Test beurteilte die Signifikanz der Unterschiede der erreichten Ergebnisse differenziert nach den Funktionsbereichen der MFED, MDI, PDI und den somatischen Variablen. Bei einer erwarteten Zellhäufigkeit unter $n = 5$ wurde in allen Schritten noch ein Exakt-Test nach *Fisher* angeschlossen.

Die im zweiten und dritten Schritt benannten Berechnungen wurden für jeden einzelnen motorischen Entwicklungsbereich der MFED einzeln durchgeführt. Dabei wurde die Differenz aus

dem korrigierten Alter und errechnetem Alter für die einzelnen Bereiche ermittelt und als metrische Daten ausgewertet. Die in den Tabellen verwendeten Einteilungen beruhen auf diesen Differenzen. Dabei ist nach dem Testmanual jede negative Differenz ohne Defizit zu werten, eine Differenz ≥ 2 Monaten ist pathologisch.

Die metrisch skalierten Daten (Geburtsgewicht, Gestationsalter, 5- / 10-Minuten-APGAR, Nabelarterien-pH) wurden für die Regression metrisch belassen, jedoch für die tabellarische Differenzierung in binäre Gruppen aufgeteilt. Die Grenzwerte beruhen auf allgemein gültigen Einteilungen der Neonatologie (Tabelle 2).

Die Einteilung der Variable „Ernährung“ erfolgte wie folgt: sofern das Kind jemals mit Muttermilch (gestillt oder abgepumpt) gefüttert wurde, erfolgte die Einordnung in die Kategorie „Muttermilch“. Lediglich Kinder, die laut unserer Datenbank nie Muttermilch bekamen, wurden in die Kategorie „Formula“ eingeteilt. Des Weiteren war eine Einteilung der Variablen „IVH“ und „ROP“ nötig. Hier wurden alle Kinder, die jeweils einen Schweregrad \geq II aufwiesen, in die Kategorie „ja“ eingeteilt.

Als eine Entwicklungsverzögerung wurde bei der MFED jede Differenz > 0 Monate, bei der BSID II ein Index < 85 und bei den somatischen Parametern ein Wert ≤ 10 . Perzentile gewertet.

Das Signifikanzlevel wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei einem $p < 0,12$ wurde dieses Ergebnis als tendenziell signifikant gewertet.

2.4.3 PRÄVENTION

Um den Einfluss der Prävention durch Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung zu ermitteln, wurden zunächst alle Kinder ausgewertet. Danach erfolgte eine Aufteilung je nach Risikofaktor und Behandlung. Dabei galt eine Prävention als durchgeführt, sofern die Durchführung von Physiotherapie und/oder Heilpädagogik vermerkt war. Wie auch schon bei den Risikofaktoren wurden die beiden Gruppen (Prävention ja/nein) gegenübergestellt und der Einfluss der Prävention mittels binär logistischer Regression ermittelt.

2.4.4 PRÄDIKTIVER WERT DER MFED

Auch für Berechnung des prädiktiven Werts wurde eine logistische Regression verwendet. Dabei war das Ergebnis des PDI die abhängige und die vier Entwicklungsalter die Einflussvariable. Die errechneten OR zeigen dann die Korrelation zwischen Ergebnis der MFED und BSID II.

2.5 ETHIK

Die Studie wurde von der Ethikkommission für Forschung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt (Genehmigungs-Nummer: A 2015-0128, A 2015-0178 und A 2020-0207).

III. ERGEBNISSE

Grafisch erfolgt die Auswertung der Regressionen in Form von *Forest-Plots*. Diese zeigen auf der x-Achse das OR an, welches dann für die einzelnen Risikofaktoren aufgetragen wird. Ebenfalls aufgetragen werden die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) als horizontale Balken.

Die grafische Auswertung der direkten Vergleiche von Mittelwerten erfolgt mittels Boxplots. Dabei stellt die Linie in der Box den Median dar, die obere und untere Begrenzung sind jeweils die Quartile und die Balken zeigen den Bereich der Daten an.

3.1 DEMOGRAFIE DER PATIENTEN

Die Merkmale der Studienpopulation sind in Abbildung 1 dargestellt. Aus einer Gesamtzahl von 14.664 Geburten wurden 418 Lebendgeburten mit einem Gestationsalter ≤ 32 SSW und/oder einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g identifiziert. Von diesen wurden 391 (94 %) lebend entlassen. 27 Frühgeborene (6%) starben vor der Entlassung (Abbildung 1). Grundlegende Charakteristika der Patienten während des Krankenhausaufenthalts, z. B. Gestationsalter, Geburtsgewicht und Risikofaktoren, sind in Tabelle 3 dargestellt. Der Vergleich der Frühgeborenen zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechtes, Geburtsgewichts, der Geburtskörperlänge und des Kopfumfanges sowie Gestationsalters. Die beiden Geschlechter waren etwa gleich verteilt.

Es erfolgte eine Aufteilung der Kinder je nach absolvierten Tests. Für die Analyse der somatischen und kognitiven Entwicklung wurden jeweils nur die Daten im Alter von 24 Monaten verwendet. 256/391 (61 %) Kinder wurden nach dem BSID II beurteilt und von diesen wurden die somatischen Parameter im Alter von korrigiert zwei Jahren aufgenommen. Für die Analyse der motorischen Entwicklung wurden sowohl die Daten der MFED als auch BSID II verwendet. Dies umfasst insgesamt 303/391 Kinder (72 %), die die MFED und/oder BSID II absolvierten. Für die Berechnung des prädiktiven Werts der MFED konnten nur Datensätze von Frühgeborenen verwendet werden, die an MFED und BSID teilgenommen haben ($n = 213/391$, 54 %) (Abbildung 1, Tabelle 3).

Im Mittel kamen die Kinder mit 29 ± 2 SSW auf die Welt. Drei Frühgeborene wurden vor Vollendung der 24. SSW geboren und liegen damit innerhalb der definierten Grenze der Überlebensfähigkeit. Das mittlere Geburtsgewicht lag mit 1200 ± 350 g unter der 1. Perzentile für bei 29 ± 2 SSW geborene Kinder. 15-17 % ($n = 45$ bzw. $51/303$) der Frühgeborenen erlitten im Laufe des Beobachtungszeitraums eine Sepsis bzw. BPD. Bei etwa einem Drittel (33 %, $n = 100/303$) wurde eine ROP diagnostiziert. Nur 3 % ($n = 9$) der Kinder entwickelten eine NEC.

Eine Hirnschädigung in Form einer IVH wurde bei 15 % ($n = 45/303$) der Frühgeborenen festgestellt. Etwa ein Viertel der Frühgeborenen (25 %, $n = 75$) wurden ausschließlich mit Formulanahrung ernährt (Tabelle 3).

TABELLE 3: GRUNDLEGENDE CHARAKTERISTIKA DER KOHORTEN

		<i>n</i> = 303	
		<i>n</i>	%
weiblich		154	51
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	$\bar{x} \pm s$	29 \pm 2	
< 24		3	1
24- 27 ⁶		89	29
28-31 ⁶		183	60
≥ 32		28	9
Geburtsgewicht (g)	$\bar{x} \pm s$	1202 \pm 356	
< 750		36	12
750-999		62	21
1.000-1499		156	52
≥ 1500		49	16
Formulanahrung bis 6 Monate		75	25
Sepsis bis Entlassung		45	15
BPD bis Entlassung		51	17
IVH bis Entlassung			
I.°		24	8
II.°		8	3
III. + IV. °		13	4
NEC bis Entlassung		9	3
ROP bis Entlassung		100	33
Modifiziert nach [49]			

3.2 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE KOGNITIVE UND DIE SOMATISCHE ENTWICKLUNG

Die Zahlen in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Kohorte der Kinder, die mit der BSID II untersucht wurden ($n = 256$) und bei denen die kognitive und somatische Entwicklung zu diesem Zeitpunkt verglichen werden konnten. 100 von ihnen (39 %) waren in allen Bereichen mindestens altersgerecht entwickelt. Lediglich 10 Frühgeborene (4 %) wiesen ein Defizit in allen vier Bereichen auf. Insgesamt zeigten 83 % ($n = 212/256$) dieser Kohorte eine altersgemäße kognitive Entwicklung. 65-72 % ($n = 209-230/256$) zeigten eine altersgemäße Wachstumsentwicklung hinsichtlich des Körpergewichts, der Körperlänge und des Kopfumfangs (Tabelle 4).

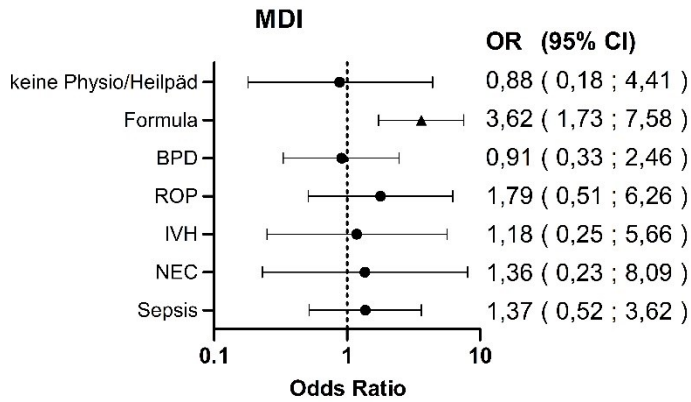
Im Mittel zeigten die betrachteten Patienten in der BSID II mit korrigiert 24 Monaten eine altersgerechte Entwicklung. So erreichten die Kinder im Schnitt einen MDI von 97 ± 15 (42. Perzentile). Auch in den somatischen Parametern lagen die durchschnittlichen Ergebnisse über der Grenze zur Entwicklungsverzögerung, allerdings nicht so deutlich wie bei der kognitiven und der motorischen Entwicklung. Die Frühgeborenen wogen durchschnittlich 11.354 ± 1693 g (15. Perzentile), waren 86 ± 5 cm lang (23. Perzentile) und hatten einen Kopfumfang von $47,5 \pm 1,8$ cm (19. Perzentile).

Ein schweres Defizit ($MDI < 70$) ließen 5 % ($n = 12/256$) erkennen. Bei den somatischen Parametern lagen die Anteile der Kinder darüber. 23 % ($n = 57/256$) hatten ein Gewicht, 18 % ($n = 45/256$) eine Körperlänge und 17 % ($n = 43/256$) einen Kopfumfang unter der 3. Perzentile (Tabelle 4).

TABELLE 4: KOGNITIVE UND SOMATISCHE ENTWICKLUNG DER KINDER IM BSID II

	< 85 / < 10. Perz.		≤ 70 / ≤ 3. Perz.		Gesamt
	n	%	n	%	$\bar{x} \pm s$
Alle (n = 256 / 100 %)					
MDI	37	15	7	3	97 ± 15
Körpergewicht (g)	32	13	57	23	11.354 ± 1693
Körperlänge (cm)	26	10	45	18	86 ± 5
Kopfumfang (cm)	47	19	43	17	48 ± 2
Formula (n = 63 / 27 %)					
MDI	23	37	6	10	90 ± 15
Körpergewicht (g)	22	36	12	19	11.300 ± 1606
Körperlänge (cm)	14	23	6	10	87 ± 4
Kopfumfang (cm)	26	37	10	16	48 ± 2
Sepsis (n = 40 / 16 %)					
MDI	10	25	3	8	95 ± 16
Körpergewicht (g)	13	33	8	21	10.900 ± 1301
Körperlänge (cm)	10	26	7	18	85 ± 4
Kopfumfang (cm)	18	46	8	21	47 ± 2
BPD (n = 43 / 17 %)					
MDI	10	23	2	5	94 ± 15
Körpergewicht (g)	21	50	16	38	10.554 ± 1350
Körperlänge (cm)	20	48	14	33	84 ± 4
Kopfumfang (cm)	24	57	9	21	47 ± 2
IVH ≥ Grad II (n = 14 / 5 %)					
MDI	4	29	2	14	88 ± 19
Körpergewicht (g)	9	70	6	46	9.870 ± 1229
Körperlänge (cm)	6	46	5	38	83 ± 3
Kopfumfang (cm)	7	54	4	31	47 ± 2
NEC (n = 8 / 3 %)					
MDI	3	38	1	13	89 ± 18
Körpergewicht (g)	4	57	2	29	11.231 ± 1778
Körperlänge (cm)	4	57	3	43	83 ± 4
Kopfumfang (cm)	1	14	1	14	48 ± 1
ROP ≥ Grad II (n = 17 / 7 %)					
MDI	6	35	2	12	92 ± 18
Körpergewicht (g)	10	59	5	29	10.435 ± 1504
Körperlänge (cm)	8	47	5	29	83 ± 4
Kopfumfang (cm)	10	59	6	35	46 ± 2
Modifiziert nach [39]					

A Regressionsanalyse



▲ $p < 0,05$
 ● $p \geq 0,05$
 CI Konfidenzintervall
 Abbildung modifiziert nach [39]

B Einfluss der Ernährung

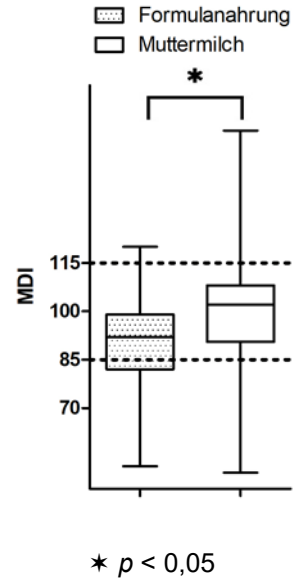
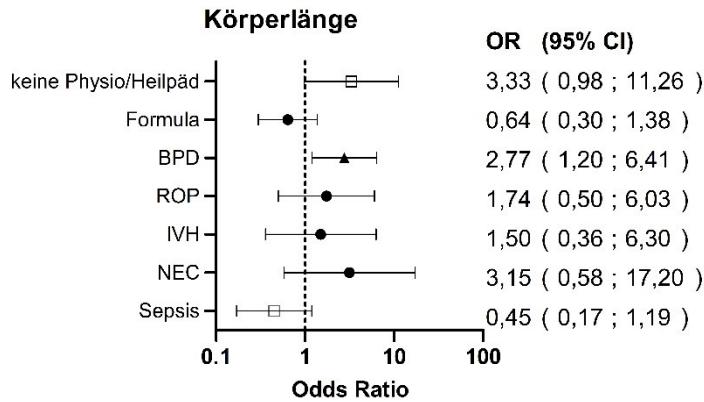


ABBILDUNG 2: RISIKOFAKTOREN FÜR DEN MDI

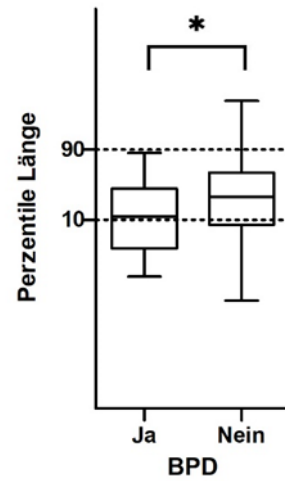
Eine ausschließliche Ernährung mit Muttermilch war mit einem 3,6-fachen Risiko für kognitive Entwicklungsverzögerungen assoziiert (MDI 99 ± 14 vs. 90 ± 15 , $p < 0,001$; Abbildung 2). Unter den Kindern, die mit Muttermilch ernährt wurden ($n = 196/256$), zeigten 15 % ($n = 26/195$) eine kognitive Entwicklungsverzögerung ($p < 0,001$).

A Regressionsanalyse



▲ $p < 0,05$
 □ $p < 0,12$
 ● $p \geq 0,12$
 CI Konfidenzintervall

B Einfluss der BPD



* $p < 0,05$

Abbildungen modifiziert nach [39]

ABBILDUNG 3: RISIKOFAKTOREN FÜR DIE KÖRPERLÄNGE

BPD war mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko für eine Wachstumsverzögerung bezüglich der Länge verbunden ($86,4 \pm 4,7$ cm vs. $84,1 \pm 4,2$ cm, $p < 0,01$; Abbildung 3). Auch für die beiden anderen somatischen Parameter (Gewicht, Kopfumfang) war der Unterschied der Mittelwerte signifikant (Gewicht 11.513 ± 1712 g vs. 10.554 ± 1350 g, $p < 0,05$; Kopfumfang $47,7 \pm 1,8$ cm vs. $46,8 \pm 1,5$ cm, $p < 0,01$) jedoch führte dies nur zu einer tendenziell signifikanten Risikoerhöhung (OR Gewicht 2,0, Kopfumfang 2,0, $p < 0,12$; Abbildung 4).

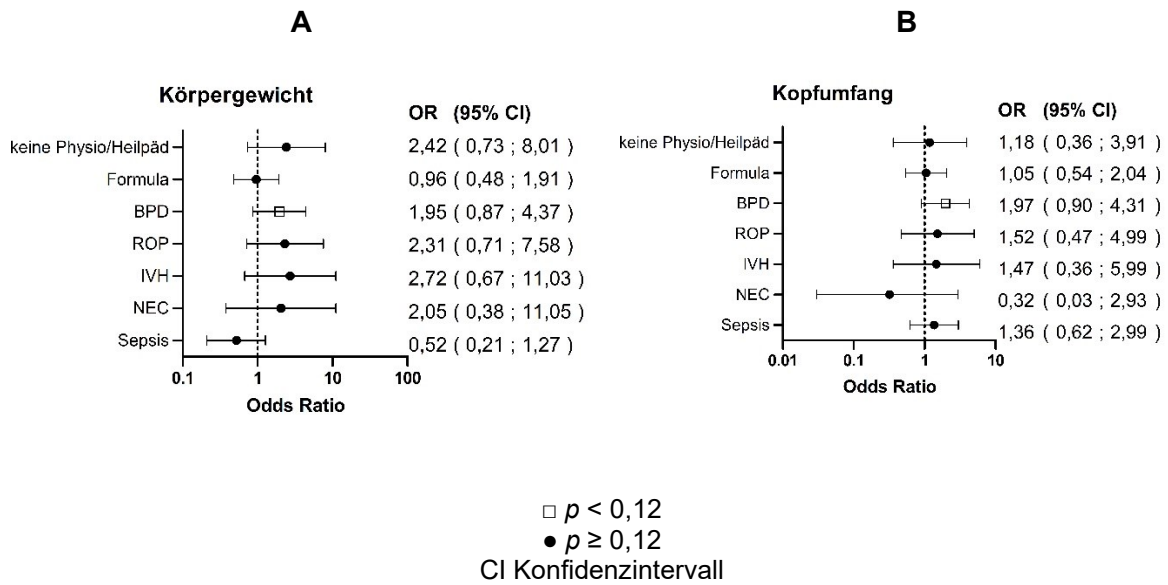


ABBILDUNG 4: EINFLUSSFAKTOREN AUF KÖRPERGEWICHT UND KOPFUMFANG

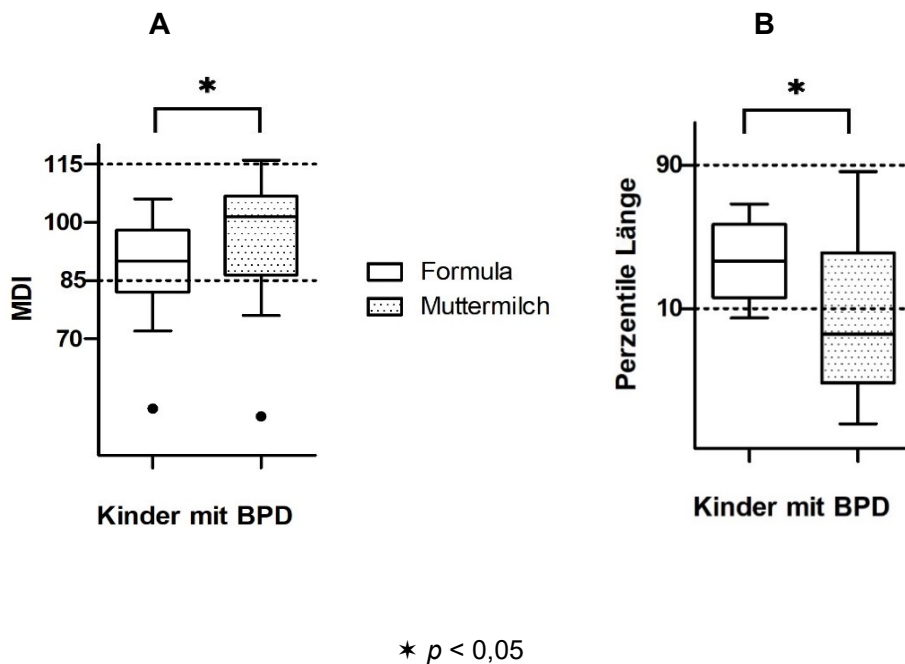


ABBILDUNG 5: ENTWICKLUNG VON KINDERN MIT BPD

Es wurden nun die beiden Risikofaktoren Formulanahrung und BPD miteinander vereint. Frühgeborene mit BPD profitierten in Hinblick auf ihre kognitive Entwicklung von der Ernährung mit Muttermilch (MDI 98 ± 15 vs. 88 ± 14 , $p < 0,05$, Abbildung 5A), die somatische Entwicklung wurde darunter allerdings schlechter (Länge $83,2 \pm 4,3$ cm vs. $86,0 \pm 3,3$ cm, $p < 0,05$; Abbildung 5B).

3.3 RISIKOFAKTOREN FÜR MOTORIK

Dieser Abschnitt bezieht sich auf alle Kinder, bei denen die MFED und/oder die BSID II durchgeführt wurde ($n = 303$). Von diesen Kindern wiesen 86 (28 %) in keinem der fünf betrachteten Bereiche ein Defizit auf.

In den vier motorischen Entwicklungsbereichen der MFED hatte die Kohorte in etwa ein Entwicklungsalter, das nicht relevant vom korrigierten Alter abwich. Die mittleren Differenzen (Krabbelalter -0,24 Monate, Sitzalter -0,18 Monate, Laufalter +0,07 Monate, Greifalter -0,16 Monate) zeigen eine altersgerechte Entwicklung. Die Mehrheit aller Kinder wies in allen Funktionsbereichen keinen Unterschied zwischen errechnetem und korrigiertem Alter auf oder waren errechnet besser. Im Sitz- und Greifalter wiesen jeweils etwa 6 % ($n = 16$ bzw. $15/303$) eine schwere Entwicklungsverzögerung von mindestens zwei Monaten auf. Beim Krabbel- und Laufalter waren es etwa doppelt so viele (13 %, $n = 34$ bzw. $32/303$, Tabelle 5).

Im PDI zeigten die Kinder mit einem mittleren Ergebnis von 99 ebenfalls eine altersgerechte Entwicklung. 91 % ($n = 237/303$) hatten mit einem Index von mindestens 85 überhaupt keine Verzögerung und nur 5 % ($n = 13/303$) fielen mit einer schweren Retardierung ($PDI < 70$) auf (Tabelle 5).

In der Regressionsanalyse ergab sich für das Geburtsgewicht in allen Funktionsbereichen eine signifikante bzw. tendenziell signifikante OR. Jedoch liegt diese $OR \approx 1$, bei einem sehr kleinen Standardfehler, sodass das Ergebnis keine medizinische Relevanz hat. Daher wird dieser Faktor von der Erläuterung der Ergebnisse ausgenommen.

TABELLE 5: MOTORISCHE ENTWICKLUNG DER GESAMTEN KOHORTE

	Diff > 0 Mon / PDI < 85		Diff ≥ 2 Mon / PDI ≤ 70		Gesamt
	n	%	n	%	$\bar{X} \pm s$
Alle (n = 303 / 100 %)					
Krabbelalter	55	22	34	14	-0,2 ± 1,9
Sitzalter	88	35	16	6	-0,2 ± 1,6
Laufalter	78	31	32	13	0,1 ± 1,8
Greifalter	61	24	15	6	-0,2 ± 1,4
PDI	11	4	13	5	99 ± 19
IVH ≥ Grad II (n = 19 / 6 %)					
Krabbelalter	3	16	10	53	1,8 ± 2,4
Sitzalter	10	53	5	26	1,4 ± 1,9
Laufalter	2	11	8	42	1,5 ± 2,9
Greifalter	4	21	8	42	1,3 ± 2,2
PDI	1	7	2	14	91 ± 16
NEC (n = 8 / 3 %)					
Krabbelalter	3	38	3	38	1,4 ± 2,3
Sitzalter	4	50	2	25	1,4 ± 2,1
Laufalter	2	25	2	25	1,0 ± 2,7
Greifalter	4	50	2	25	1,4 ± 1,8
PDI	1	13	1	13	92 ± 20
PVL (n = 10 / 3 %)					
Krabbelalter	1	10	6	60	2,3 ± 2,8
Sitzalter	4	40	5	50	1,9 ± 2,1
Laufalter	3	30	5	50	2,4 ± 3,4
Greifalter	3	30	5	50	2,3 ± 2,9
PDI	0	0	2	29	89 ± 23
Pneumonie (n = 13 / 4 %)					
Krabbelalter	3	23	6	46	1,5 ± 2,8
Sitzalter	5	39	2	15	0,9 ± 2,4
Laufalter	4	31	3	23	1,0 ± 2,6
Greifalter	3	23	3	23	0,7 ± 1,8
PDI	0	0	1	9	98 ± 17
Formula-Ernährung (n = 59 / 19 %)					
Krabbelalter	9	15	14	24	0,1 ± 2,4
Sitzalter	18	31	6	10	0,1 ± 1,9
Laufalter	12	20	11	19	0,2 ± 2,2
Greifalter	13	22	6	10	0,1 ± 1,7
PDI	4	6	7	11	92 ± 21
Modifiziert nach [49]					

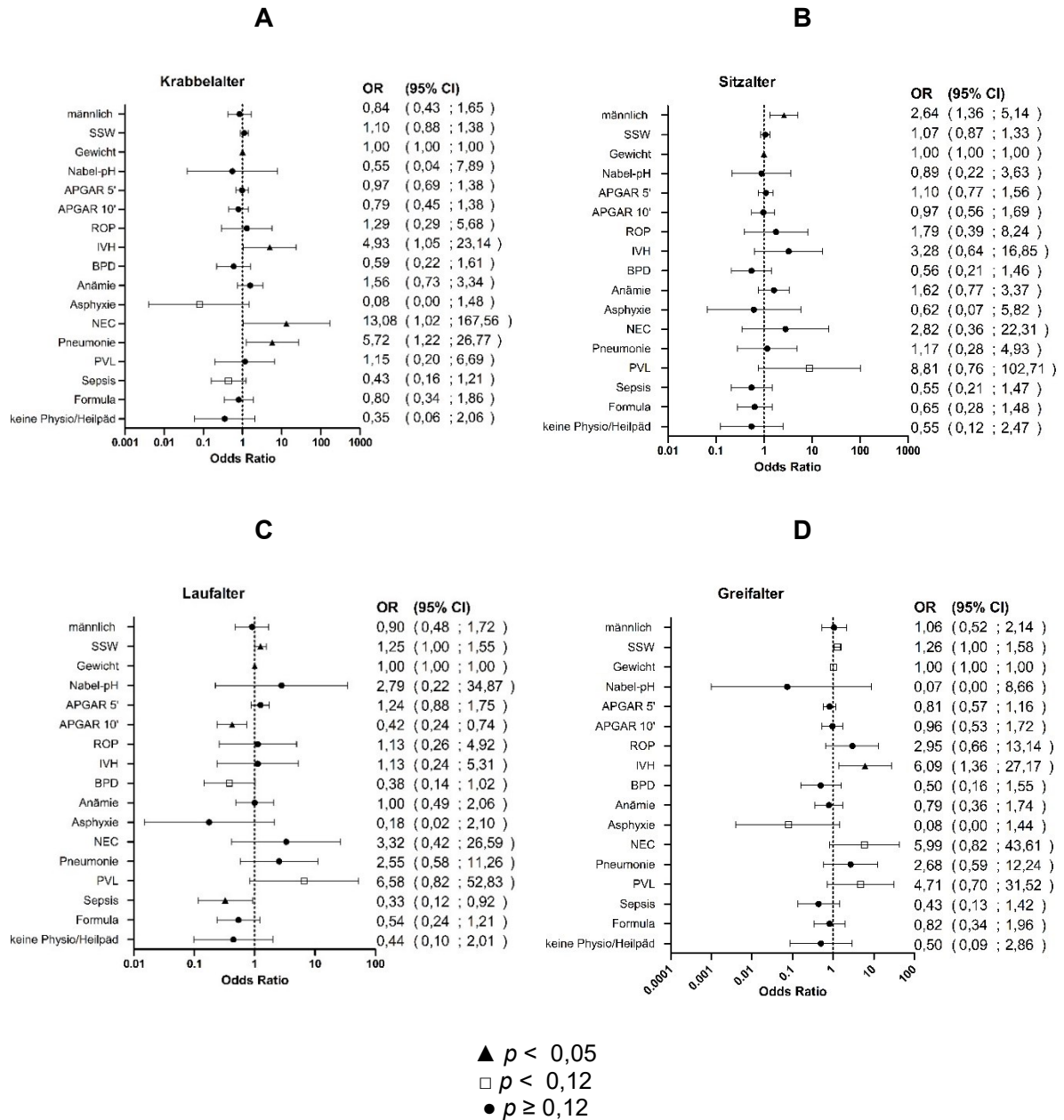
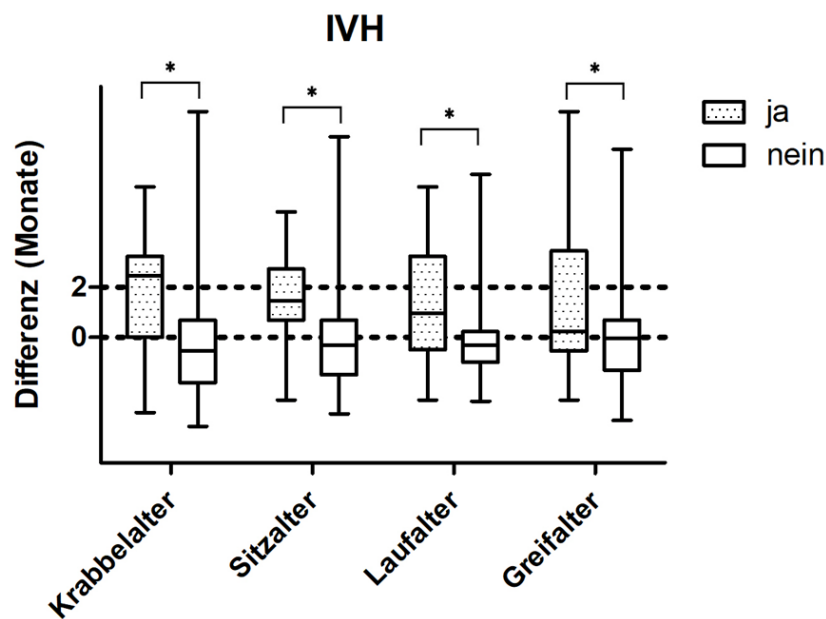


Abbildung modifiziert nach [49]

ABBILDUNG 6: ERGEBNISSE DER REGRESSIONSANALYSE FÜR DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG

3.3.1 MFED

Insgesamt wiesen die Kinder mit einer IVH in allen vier Entwicklungsbereichen Beeinträchtigungen auf. Die Regressionsanalyse ergab eine Risikosteigerung um den Faktor 4,9 bzw. 6,1 ($p < 0,05$) in den Funktionsbereichen des Krabbelns und Greifens (Abbildung 6 A+D). In den anderen beiden Bereichen zeigten sich keine statistisch signifikante Risikosteigerungen, allerdings fielen auch dort die Kinder mit einer signifikant schlechteren Entwicklung auf. Bei jeweils mehr als der Hälfte (53-79 %) der Kinder mit IVH wurden ein Entwicklungsrückstand diagnostiziert (38-29 %, $n = 64-89/282$, $p < 0,01$). Auch die Differenzen zwischen dem ermittelten Entwicklungsalter und dem korrigierten Alter waren in allen vier Bereichen statistisch signifikant. Die Kinder ohne IVH waren durchschnittlich altersgerecht entwickelt, während die betroffenen Frühgeborenen eine mittlere Differenz zwischen 1,3 und 1,8 Monaten aufwiesen (Krabbelalter: $1,8 \pm 2,4$ vs. $-0,4 \pm 1,8$ Monate, $p < 0,001$; Sitzalter: $1,4 \pm 1,9$ vs. $-0,3 \pm 1,5$ Monate, $p < 0,001$; Laufalter: $1,5 \pm 2,9$ Monaten vs. $-0,1 \pm 1,7$ Monate, $p < 0,05$; Greifalter: $1,3 \pm 2,2$ vs. $-0,3 \pm 1,2$ Monate; $p < 0,01$, Abbildung 7).



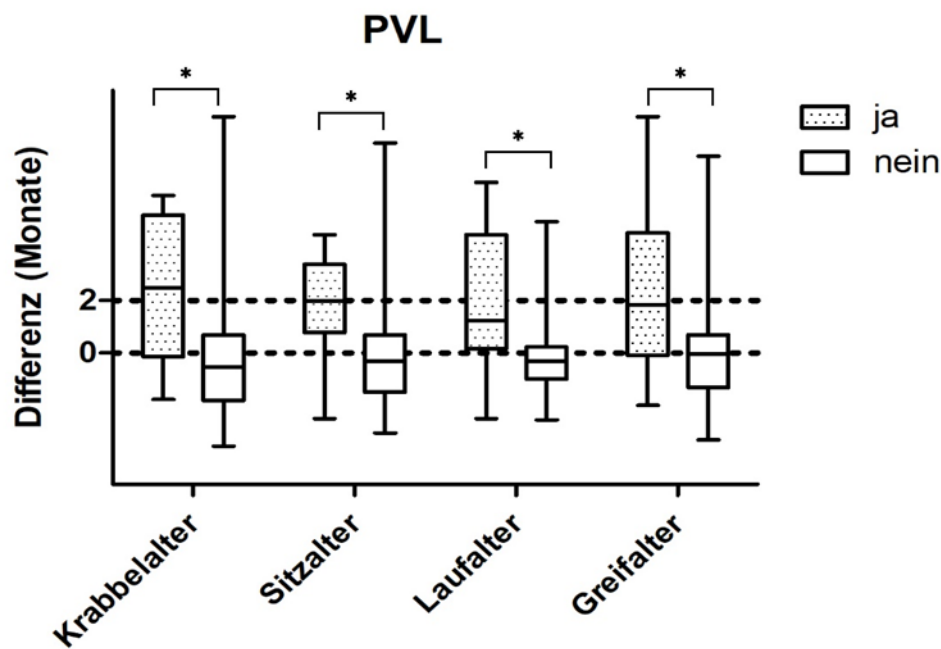
* $p < 0,05$

Modifiziert nach [49]

ABBILDUNG 7: EINFLUSS DER IVH

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse waren für die PVL in keinem Entwicklungsbereich statistisch signifikant, allerdings zeigten die Berechnungen für das Sitz- und Lauf- und Greifalter eine statistische Tendenz. Zudem waren die Unterschiede zwischen erkrankten und nicht erkrankten Kindern deutlich und erschienen uns damit von medizinischer Relevanz zu sein.

Für das Sitz- und Laufalter ergab sich eine Risikosteigerung für eine Entwicklungsretardierung um das 6,3- bzw. 9-fache ($p < 0,12$ Abbildung 6 B+C). 70-90 % ($n = 7-9/10$) der Frühgeborenen mit PVL wiesen einen verdächtigen Entwicklungsrückstand in allen vier Entwicklungsbereichen auf. Im Vergleich dazu waren bei den nicht betroffenen Frühgeborenen nur 28-43 % betroffen ($n = 68-102/291$, $p < 0,05$). Im Mittel lagen die betroffenen Kinder in allen Funktionsbereichen signifikant im pathologischen Bereich bei einer durchschnittlichen Differenz zwischen korrigiertem und errechnetem Alter von 1,9 bis 2,4 Monaten (Krabbelalter: $2,3 \pm 2,8$ vs. $-0,4 \pm 1,8$ Monate, $p < 0,01$; Sitzalter: $1,9 \pm 2,1$ vs. $-0,3 \pm 1,6$ Monate, $p < 0,01$; Laufalter: $2,4 \pm 3,4$ vs. $0,0 \pm 1,7$ Monate, $p < 0,05$; Greifalter: $2,0 \pm 2,9$ vs. $-0,3 \pm 1,2$ Monate, $p < 0,01$, Abbildung 8).

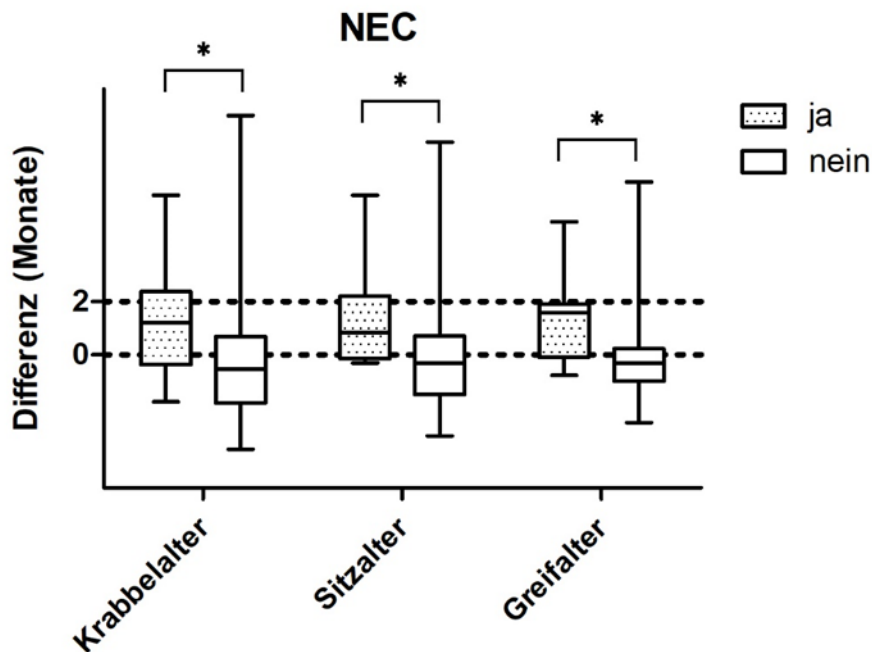


* $p < 0,05$

Modifiziert nach [49]

ABBILDUNG 8: EINFLUSS DER PVL

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei der NEC. Hier waren ebenfalls klinisch relevante Ergebnisse der Regression zu beobachten. So führte die Erkrankung zu einem 13,1-fach höherem Risiko im Krabbelalter ($p < 0,05$) und zu einem 6,0-fach höherem Risiko im Greifalter ($p < 0,12$, Abbildung 6 A+D). In diesen beiden Entwicklungsbereichen waren 75 % ($n = 6/8$) von einer Entwicklungsverzögerung betroffen, mit signifikantem Unterschied zu den nicht betroffenen Kindern (29 bzw. 34 %, $n = 70$ bzw. $83/242$, $p < 0,05$). Darüber hinaus waren zusätzlich zu Krabbel- und Greifalter auch noch im Sitzalter die Ergebnisse für das errechnete Alter signifikant unterschiedlich zum korrigierten Alter. Die nicht von der NEC betroffene Kohorte war dabei altersgerecht entwickelt und der Unterschied zwischen den beiden Kohorten signifikant (Krabbelalter: $1,4 \pm 2,3$ vs. $-0,3 \pm 1,9$ Monate, $p < 0,05$; Sitzalter: $1,4 \pm 2,1$ vs. $-0,2 \pm 1,6$ Monate, $p < 0,05$; Greifalter: $1,4 \pm 1,8$ vs. $-0,2 \pm 1,4$ Monate, $p < 0,01$, Abbildung 9).

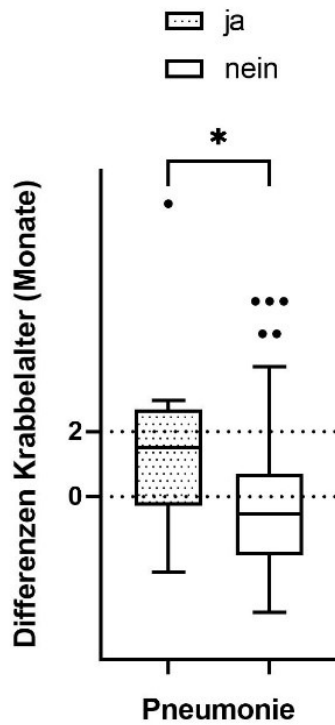


* $p < 0,05$

Modifiziert nach [49]

ABBILDUNG 9: EINFLUSS DER NEC

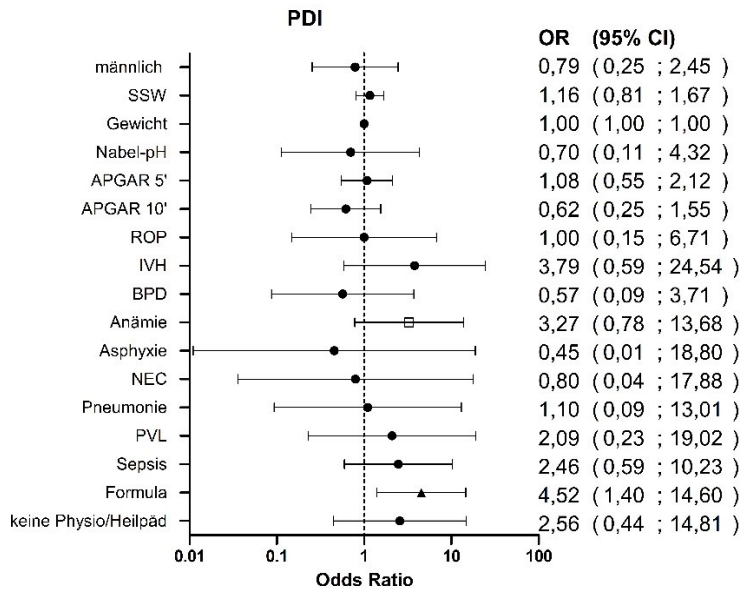
Das Auftreten einer Pneumonie war beim Krabbelalter mit einem 5,7-fach erhöhten Risiko assoziiert ($p < 0,05$, Abbildung 6A). Mit 70 % ($n = 9/13$) wiesen etwa doppelt so viele der an Pneumonie erkrankte Kinder eine Entwicklungsverzögerung auf, als die nicht betroffenen Kinder (34 %, $n = 80$, $p < 0,05$). Auch die durchschnittlichen Differenzen unterschieden sich signifikant ($1,5 \pm 2,8$ vs. $-0,3 \pm 1,8$ Monate, $p < 0,01$, Abbildung 10).



* $p < 0,05$
 Modifiziert nach [49]

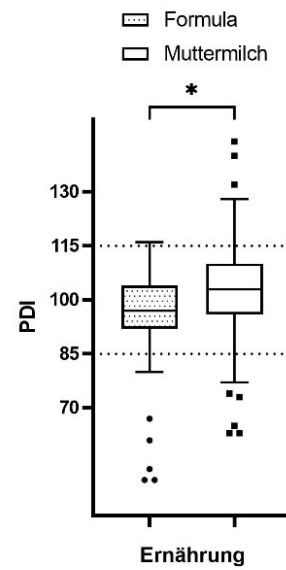
ABBILDUNG 10: EINFLUSS DER PNEUMONIE AUF DAS KRABBELALTER

A Regressionsanalyse



▲ $p < 0,05$
 □ $p < 0,12$
 ● $p \geq 0,12$

B Einfluss der Ernährung



* $p < 0,05$

ABBILDUNG 11: RISIKOFAKTOREN FÜR DEN PDI

Frühgeborene, die nur mit Formulanahrung ernährt wurden, zeigten ein 4,5-fach höheres Risiko für ein Entwicklungsdefizit im PDI (Abbildung 11 A). Mit einem mittleren PDI von 92 ± 21 waren die Kinder, gegenüber denen, die mit Muttermilch ernährt wurden mit einem Durchschnitt von 101 ± 18 , signifikant schlechter entwickelt ($p < 0,001$). Beide Kohorten waren im Mittel jedoch altersgerecht entwickelt. Insgesamt wiesen 17 % ($n = 11/65$) der mit Formulanahrung gefütterten Kinder ein Rückstand auf; bei den mit Muttermilch ernährten waren es 7 % ($n = 13/186$, $p < 0,05$, Abbildung 11 B).

3.3.2 KLINISCH NICHT RELEVANTE ERGEBNISSE

In diesem Abschnitt sollen Ergebnisse vorgestellt werden, die statistisch eine Signifikanz ergaben, jedoch keinen medizinischen Einfluss auf die Frühgeborenen erkennen ließen.

Zunächst sind hier Geburten vor der 28. SSW, also extrem unreife Frühgeborene zu nennen. Für das Laufalter ergab die Regression mit einer (tendenziellen) Signifikanz eine Risikoerhöhung jeweils um den Faktor 1,3 ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,12$). Zudem war der Unterschied im Krabbel-, Sitz- und Laufalter, sowie beim PDI zwischen Kindern mit Geburt vor der 28. SSW und reiferen Frühgeborenen statistisch signifikant, jedoch im altersgerechten Bereich und daher nicht medizinisch relevant (Tabelle 6).

TABELLE 6: EINFLUSS DES GESTATIONSALTERS AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG

		Gestationsalter		p-Wert
		< 28 SSW	≥ 28 SSW	
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	0,4 ± 2,4	-0,6 ± 1,6	0,002
Sitzalter		0,3 ± 1,9	-0,4 ± 1,4	0,001
Laufalter		0,5 ± 2,2	-0,1 ± 1,6	0,11
Greifalter		0,2 ± 1,6	-0,3 ± 1,2	0,04
PDI		95 ± 21	100 ± ± 18	0,02

Des Weiteren war das männliche Geschlecht mit einem 2,6-fachen Risiko für eine Entwicklungsverzögerung im Sitzalter assoziiert ($p < 0,05$). Jedoch war auch dort der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen in keinem Entwicklungsbereich der MFED oder beim PDI statistisch oder medizinisch signifikant (Tabelle 7).

TABELLE 7: EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG

		Geschlecht		p-Wert
		männlich	weiblich	
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	-0,33 ± 1,87	-0,16 ± 1,96	0,59
Sitzalter		-0,11 ± 1,61	-0,24 ± 1,64	0,40
Laufalter		-0,1 ± 1,59	0,23 ± 2,00	0,30
Greifalter		-0,25 ± 1,33	-0,08 ± 1,44	0,30
PDI		99 ± 20	98 ± 18	0,42

Außerdem war die BPD als Risikofaktor auffällig, jedoch mit einem OR < 1, daher rechnerisch mit einer Risikominderung verbunden. Der direkte Vergleich zeigte in allen Entwicklungsbereichen der MFED allerdings eine Verschlechterung, beim Krabbel- und Sitzalter auch im statistisch signifikanten Bereich. Die Werte lagen jedoch trotzdem im altersgerechten Bereich und sind damit medizinisch als nicht relevant zu betrachten (Tabelle 8).

TABELLE 8: EINFLUSS DER BPD AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG

		BPD		p-Wert
		ja	nein	
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	0,59 ± 2,25	-0,43 ± 1,78	0,003
Sitzalter		0,39 ± 1,71	-0,3 ± 1,28	0,006
Laufalter		0,56 ± 2,27	-0,05 ± 1,68	0,15
Greifalter		0,33 ± 1,67	-0,28 ± 1,29	0,07
PDI		98 ± 17	99 ± 19	0,34

Ebenfalls deutlich war der Einfluss der IVH auf die im Mittel erreichten Ergebnisse des PDI. Die erkrankte Kohorte erreichte einen Wert von 91 ± 16 , der sich signifikant von der nicht betroffenen Gruppe mit 99 ± 19 unterschied ($p < 0,05$).

TABELLE 9: EINFLUSS DER FRÜHGEBORENENANÄMIE AUF DIE MOTORISCHE ENTWICKLUNG

		Frühgeborenenanämie		p-Wert
		ja	nein	
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	0,02 ± 2,18	-0,58 ± 1,43	0,97
Sitzalter		0,11 ± 1,78	-0,55 ± 1,32	0,006
Laufalter		0,23 ± 2,01	-0,15 ± 1,51	0,34
Greifalter		0,02 ± 1,58	-0,41 ± 1,05	0,20
PDI		98 ± 19	99 ± 19	0,49

Bei der Frühgeborenenanämie zeigte sich eine Risikosteigerung im PDI um den Faktor 3,3 ($p < 0,12$). Im Mittel waren die Kinder jedoch altersgerecht und nicht signifikant unterschiedlich entwickelt (Tabelle 9).

3.4 PRÄVENTION

Insgesamt erreichten Kinder mit und ohne entwicklungsfördernde Behandlung im Alter von (korrigiert) 24 Monaten altersgemäße Mittelwerte hinsichtlich der kognitiven Entwicklung (MDI 97 ± 15 bzw. 98 ± 15 , $p = 0,63$), ohne signifikanten Unterschied. Bei den somatischen Parametern war lediglich in der Körperlänge ein tendenziell signifikanter Risikoanstieg zu verzeichnen, wenn die Kinder keine Therapien erhalten haben (OR 3,3, $p = 0,05$). Mit im Mittel $83,7 \pm 4,7$ cm lag diese Gruppe etwa auf der 10. Perzentile und ist damit gerade noch altersgerecht entwickelt. Auch bei Kindern mit relevanten Risikofaktoren für somatische und kognitive Entwicklungsverzögerungen (Formulanahrung und BPD) konnten Physiotherapie oder heilpädagogische Frühförderung keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Allerdings ist auch hier anzumerken, dass die Gruppen ohne Therapien nur wenige Kinder umfassen (Tabelle 10).

TABELLE 10: EINFLUSS DER FÖRDERUNG AUF KOGNITION UND SOMATIK

Nur BSID		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung		OR (95 % KI)	p-Wert	
		nein (n = 13)	ja (n = 221)			
MDI	$\bar{x} \pm s$	98 ± 14	97 ± 15	0,9 (0,2; 4,4)	†	
Körpergewicht (g)		11.145 ± 2578	11.376 ± 1624	2,4 (0,7; 8,0)		
Körperlänge (cm)		$83,7 \pm 4,7$	$86,2 \pm 4,6$	3,3 (1,0; 11,3)		0,05
Kopfumfang (cm)		$47,1 \pm 1,2$	$47,6 \pm 1,8$	1,2 (0,4; 3,9)		†
BPD		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung				
		nein (n = 2)	ja (n = 37)			
MDI	$\bar{x} \pm s$	96 ± 14	94 ± 15	< 0,1*	†	
Körpergewicht (g)		10.450 ± 2758	10.679 ± 1235	1,2 (0,1; 23,2)		
Körperlänge (cm)		$84,3 \pm 7,4$	$84,6 \pm 3,9$	1,2 (0,1; 23,9)		
Kopfumfang (cm)		$47,3 \pm 0,4$	$46,9 \pm 1,4$	> 100*		
Formulanahrung		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung				
		nein (n = 3)	ja (n = 54)			
MDI	$\bar{x} \pm s$	83 ± 10	90 ± 14	1,4 (0,1; 18,9)	†	
Körpergewicht (g)		11.250 ± 1465	11.250 ± 1665	0,7 (0,1; 10,3)		
Körperlänge (cm)		$85,3 \pm 4,3$	$86,4 \pm 4,2$	1,8 (0,1; 25,3)		
Kopfumfang (cm)		$47,8 \pm 0,7$	$47,5 \pm 1,9$	0,5 (0,0; 8,6)		

† nicht signifikant ($p > 0,05$); * KI nicht nutzbar

KI Konfidenzintervall

Modifiziert nach [39]

In der Kohorte der Kinder, die mit MFED und/oder BSID beurteilt wurden, erhielten nur 14/303 (5 %) Kinder keine entwicklungsfördernden Therapien. Alle Kinder mit IVH, NEC und PVL wurden mit Physiotherapie bzw. heilpädagogischer Frühförderung behandelt. Daher konnte hier keine statistische Auswertung des Einflusses erfolgen. Ein Kind mit Pneumonie wurde nicht entwicklungsfördernd behandelt, und zeigte daraufhin in allen vier Bereichen der MFED eine deutliche Entwicklungsverzögerung (Tabelle 11). Bezogen auf die gesamte Kohorte und auf die Frühgeborenen mit Formulanahrung, ist kein signifikanter Einfluss der Förderung zu erkennen. Die Daten sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Gruppe der nicht therapierten Kinder klein ist und daher eine Regressionsanalyse nicht möglich war. Insgesamt waren die Kinder beider Gruppen in der gesamten Kohorte altersgerecht entwickelt. Von den mit Formulanahrung ernährten Frühgeborenen, wurden 4/69 (9 %) nicht gefördert. Im Schnitt zeigten diese auch eine deutliche Entwicklungsverzögerung vor allem im Krabbelalter ($3,0 \pm 5,2$ Monate) und im PDI (63 ± 55). Eine statistische Signifikanz konnte hier jedoch auch nicht ermittelt werden (Tabelle 11).

TABELLE 11: EINFLUSS DER FÖRDERUNG AUF DIE MOTORIK

MFED/BSID		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung		OR (95 % KI)	p-Wert
		nein (n = 14)	ja (n = 268)		
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	-0,2 ± 3,2	-0,3 ± 1,8	0,4 (0,1; 2,1)	†
Sitzalter		-0,2 ± 2,9	-0,2 ± 1,5	0,6 (0,1; 2,5)	
Laufalter		0,0 ± 3,0	0,1 ± 1,8	0,4 (0,1; 2,0)	
Greifalter		-0,3 ± 1,9	-0,2 ± 1,3	0,5 (0,1; 2,9)	
PDI		98 ± 32	98 ± 19	2,6 (0,4; 14,8)	
IVH ≥ Grad II		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung			
		nein (n = 0)	ja (n = 20)		
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	---	1,9 ± 2,5	¶	¶
Sitzalter		---	1,4 ± 1,9		
Laufalter		---	1,5 ± 3,0		
Greifalter		---	1,3 ± 2,2		
PDI		---	91 ± 17		
NEC		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung			
		nein (n = 0)	ja (n = 9)		
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	---	1,4 ± 2,3	¶	¶
Sitzalter		---	1,4 ± 2,1		
Laufalter		---	1,0 ± 2,7		
Greifalter		---	1,4 ± 1,8		
PDI		---	92 ± 20		
PVL		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung			
		nein (n = 0)	ja (n = 12)		
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	---	2,3 ± 2,8	¶	¶
Sitzalter		---	1,9 ± 2,1		
Laufalter		---	2,4 ± 3,4		
Greifalter		---	2,0 ± 2,9		
PDI		---	89 ± 23		
Pneumonie		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung			
		nein (n = 1)	ja (n = 12)		
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	9,0	0,9 ± 1,8	¶	¶
Sitzalter		8,0	0,3 ± 1,2		
Laufalter		7,5	0,5 ± 1,8		
Greifalter		5,0	0,4 ± 1,2		
PDI		---	98 ± 18		
Formulanahrung		Physiotherapie/Heilpädagogische Frühförderung			
		nein (n = 4)	ja (n = 65)		
Krabbelalter	$\bar{x} \pm s$	3,0 ± 5,2	-0,1 ± 2,2	¶	¶
Sitzalter		2,2 ± 5,1	-0,1 ± 1,7		
Laufalter		2,3 ± 4,5	0,1 ± 2,1		
Greifalter		1,7 ± 2,9	0,0 ± 1,6		
PDI		63 ± 55	93 ± 19		

† nicht signifikant ($p > 0,05$); ¶ Regressionsanalyse nicht möglich
 KI Konfidenzintervall
 Modifiziert nach [49]

3.5 PRÄDIKTIVER WERT DER MFED

TABELLE 12: PRÄDIKTIVER WERT DER MFED

	OR	<i>p</i> -Wert
<i>Krabbelalter</i>	1,55	0,052
Sitzalter	1,31	0,35
Laufalter	0,71	0,15
Greifalter	1,93	0,03

Modifiziert nach [49]

Insbesondere eine Verzögerung im Greifalter der Kinder war prädiktiv für die motorische Entwicklung im BSID II im Alter von 24 Monaten. Hier zeigte sich eine signifikante Risikosteigerung um das 1,9-fache für einen verzögerten PDI ($p < 0,05$). Auch das Krabbelalter machte diese Tendenz deutlich. Kinder mit einer Verzögerung im Krabbelalter im MFED wiesen auch ein 1,6-fach höheres Risiko auf eine Entwicklungsverzögerung mit 24 Monaten zu entwickeln. Dieses Ergebnis war jedoch knapp über dem Signifikanzlevel ($p = 0,05$).

IV. DISKUSSION

Diese Studie ist eine zusammenfassende Analyse von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und/oder einer Geburt vor der 32. SSW bezüglich der Risikofaktoren für die Entwicklung und dem Einfluss der Präventionstherapien.

4.1 DEMOGRAFISCHE DATEN DER PATIENTEN

In unserer Kohorte zeigte sich eine Gesamtsterblichkeit von 6,5 %. Die Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) wies 2018 eine Sterblichkeit bei Frühgeborenen < 32 SSW oder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g von 3,95 % aus [50].

Im Durchschnitt kamen die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1202 ± 356 g und in einem Gestationsalter von 29 SSW auf die Welt. Im Vergleich zu Studien mit einem ähnlichen Studiendesign (Gestationsalter < 32 SSW und/oder Geburtsgewicht < 1500 g) sind diese Werte durchaus vergleichbar. So zeigte sich dort ein durchschnittliches Gewicht von 1100 bis 1178 g und ein Gestationsalter von 28-30 SSW [51,52].

Es zeigte sich eine Prävalenz der ROP von 26-28 %. In den betrachteten Studien wurde alleine bei den Kindern mit einer ROP > Grad II eine Prävalenz von 5-34 % beschrieben [52–55]. Auch das IQTIG betrachtete lediglich die höhergradigen ROP-Fälle und wies dabei eine Prävalenz von 3,4 % aus [50]. Eine Studie wies den Anteil von Kindern mit ROP unabhängig des Grads mit 52 % aus [56].

Die NEC trat in etwa 3 % der Fälle auf. Diese Zahl deckt sich mit den Zahlen des IQTIG für 2018 [50]. Vergleichbare Studien kamen auf Prävalenzen zwischen 1-3 % und 10 % [51,53].

Bei 15 % der Frühgeborenen wurde bis zur Entlassung eine IVH diagnostiziert, davon 4 % mit einem Grad III. Auch diese Zahlen werden in etwa vom IQTIG für 2018 so bestätigt [50]. In der Literatur wurden deutlich höhere Raten von 39 % beschrieben. Eine IVH Grad III trat in vergleichbaren Studien bei 8-10 % auf [53–56].

In unserer Kohorte wurden 17 % der Kinder mit einer BPD entlassen. Dieser Wert liegt im Vergleich zur Literatur zwar in den meisten Fällen unter den beschriebenen Zahlen (11-75 %) [51–54,56], jedoch liegt es deutlich über den Werten des IQTIG für Deutschland mit 5,5 % [50]. Ursächlich könnten Unsicherheiten im Zusammenhang mit unterschiedlichen Definitionen der BPD sein.

Eine Sepsis trat bei 15 % unserer Frühgeborenen auf. Auch hier zeigt die Literatur eine größere Spanne (3-33 %), die unsere Zahlen mit einfasst [51,53,56].

Etwa ein Viertel aller Kinder wurde nicht mit Muttermilch gefüttert und bekamen ausschließlich Formulanahrung. In einer vergleichbaren Studie aus Schweden waren es etwa die Hälfte der Kinder [54].

Bei den vorbeschriebenen Studien bleibt jedoch festzustellen, dass in zwei Arbeiten Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 27 SSW und in einer Arbeit Frühgeborene < 29 SSW eingeschlossen wurden [53–55]. Daher ist es möglich, dass die mit Frühgeburt assoziierten Erkrankungen bei den EPT häufiger auftreten.

Zusammenfassend bleibt im Vergleich zur Literatur also festzuhalten, dass unsere Kohorte etwa die deutschen Zahlen widerspiegelt. Im Vergleich zu internationalen Daten sind die Ergebnisse bei uns an einigen Stellen besser, also weniger Kinder sind von Beeinträchtigungen betroffen.

4.2 KOGNITIVE UND SOMATISCHE ENTWICKLUNG

Kognitiv waren die Frühgeborenen unserer Kohorte im Durchschnitt altersgerecht entwickelt. Es zeigte sich bei etwa 17 % eine Verzögerung (MDI < 85). Eine Studie des Neonatal Research Networks in den USA wertete die Daten von 2113 Kindern, geboren vor Vollendung der 27. SSW im Alter von 18 bis 26 Monaten, aus. Dabei zeigte sich in der BSID III bei 28 % ein MDI < 85 und bei 10 % ein MDI < 70 [57]. Dieser Unterschied zu unseren Daten zeigte sich trotz dessen, dass die Kinder in der BSID III bessere Werte erreichen und auch weniger häufig mit einer Entwicklungsverzögerung identifiziert werden [58,59]. Bei *Månsson et al.* wurden 399 EPT (< 27 SSW) und 366 Reifgeborene mit dem BSID III im Alter von durchschnittlich 30 Monaten verglichen. Dabei zeigte sich wie in unserer Kohorte auch für die Frühgeborenen eine altersgerechte Entwicklung. Dort zeigte sich außerdem eine moderate bis schwere Entwicklungsverzögerung im kognitiven Bereich bei 11 % der Kinder [60]. Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass unsere Daten im internationalen Vergleich bestätigt werden und eher im besseren Bereich liegen.

Somatisch waren die Kinder auch altersgerecht entwickelt, lagen jedoch mit einem Ergebnis in der 15.-23. Perzentile im unteren Bereich. 10-18 % waren verzögert entwickelt. Im Vergleich zu einer Metaanalyse mit 24 Studien aus 11 Ländern liegt unsere Rate eher im unteren Teil der beschriebenen Bereiche (2-90 %) [61]. Es zeigt sich also auch hier ein besseres Abschneiden unserer Kohorte im Vergleich zu den in der internationalen Literatur beschriebenen Ergebnissen.

Die Ernährung mit Formulanahrung zeigte ein größeres Risiko eine kognitive Entwicklungsverzögerung zu entwickeln im Vergleich zur Muttermilch-Ernährung. Im Gegensatz dazu konnte in einer Cochrane Metaanalyse kein Einfluss von Formulanahrung auf die kognitive Entwicklung beobachtet werden. In der Studie von *Quigley et al.* wurden 12 Studien mit 1871 Kindern (< 37 SSW oder < 2500 g Geburtsgewicht) eingeschlossen. Dabei konnte in keiner der betrachteten Studien ein Effekt auf die Ergebnisse in der BSID beschrieben werden [62]. Auch die zusätzliche Fortifizierung von Formulanahrung konnte keinen Unterschied bei dem Ergebnis des MDI bewirken, wie eine weitere Cochrane Analyse mit sieben Studien (590 Frühgeborene < 37 SSW) zeigte. Es konnte dort auch kein Einfluss auf das Langzeitergebnis mit acht Jahren ermittelt werden [63]. Ein direkter Vergleich zwischen Muttermilch und Formulanahrung in einer doppelverblindeten, randomisierten Studie mit 363 Frühgeborenen konnte ebenfalls keine Unterschiede feststellen [64]. Damit ist der von uns beobachtete Einfluss nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht beschrieben worden.

Einen Einfluss auf die somatische Entwicklung, in unserem Fall die Körperlänge, hatte die BPD. Dies ist mit Ergebnissen aus der Literatur in Einklang zu bringen. *Klevebro et al.* zeigten

ebenfalls eine Verbindung zwischen einer BPD und geringerem körperlichem Wachstum [14]. *Reiterer et al.* beschrieb zwar kein größeres Auftreten von Wachstumsverzögerungen unter der 10. Perzentile, allerdings zeigte sich dort ein deutlicher Unterschied bezüglich des Körpergewichts mit zwei Jahren und des Kopfumfangs im Vorschulalter [65]. Der Verzögerung des Wachstums kann mit der Ernährung von Formulanahrung entgegengewirkt werden, jedoch besteht dann das Risiko, dass sich das Frühgeborene kognitiv schlechter entwickelt. Eine Studie mit 108 Früh- und 70 Reifgeborenen konnte auch den negativen Einfluss der BPD auf das Wachstum feststellen. Die Kinder in dieser Arbeit wurden alle gezielt ernährt. Diese gezielte Ernährung bestand aus einem hohen Protein- und Fettgehalt in den ersten Lebenstagen zusätzlich zur enteralen Ernährung mit fortifizierter Muttermilch oder Formulanahrung. Laut den Autoren hat diese Ernährung jedoch keinen Einfluss auf die Entwicklung einer BPD. Sie weisen auch darauf hin, dass dies in größeren Studien validiert werden muss [66]. Generell kann eine Ernährung mit Formulanahrung einen positiven Einfluss auf die Gewichtszunahme und Wachstumsrate der Kinder ausüben. Die Studien hierzu zeigen allerdings auch eine große Heterogenität [62]. Fortifizierung zeigt zwar keinen Einfluss auf die Zeit, in der der Gewichtsverlust wieder ausgeglichen ist, aber dennoch eine stärkere Zunahme an Körpergewicht, im Vergleich zu herkömmlicher Formulanahrung [39,63]. Zusammengefasst kann der Einfluss der BPD auf die somatische Entwicklung im internationalen Vergleich bestätigt werden. Die Rolle der Ernährung muss jedoch noch weiter untersucht werden.

4.3 MOTORISCHE ENTWICKLUNG

Insgesamt zeigte sich bei der MFED in keinem Entwicklungsbereich eine deutliche Differenz zwischen Entwicklungsalter und korrigiertem Alter. Somit waren die Frühgeborenen im Mittel reifealtersgerecht entwickelt. In einer Studie mit 303 Kindern im Alter bis zu zwölf Monaten wurden die Frühgeborenen mit der Alberta Infant Motor Scale (AIMS) beurteilt. Diese prüft die vom Kind ausgeführten Bewegungen in verschiedenen Positionen und ist besonders für die Diagnostik bis zu einem Alter von zwölf Monaten geeignet [67]. Dabei zeigten die Frühgeborenen eine verzögerte Entwicklung im Vergleich zu den Normwerten [68] (p 381). Im Gegensatz dazu zeigten sich in einer Studie mit 46 Früh- und 48 Reifgeborenen kein Unterschied im Alter von zwölf Monaten [55] (p 575). Auch im internationalen Vergleich bestätigt sich also das Risiko, dass Frühgeborene zu einer verzögerten Entwicklung neigen.

Es zeigte sich bei maximal 14 % eine Abweichung von mehr als zwei Monaten und damit ein deutliches Defizit. Bei 22-35 % konnte eine grenzwertige Abweichung festgestellt werden. Bei *Pascal et al.* bestätigt sich die Tendenz, dass die leichten Defizite häufiger auftreten als schwere (18 % vs. 8,6 %). Jedoch liegt die Rate der schweren Defizite in unserer Kohorte im Vergleich zu *Pascal et al.* höher [69]. So zeigt sich diesbezüglich ein schlechteres Ergebnis als in vergleichbaren Studien.

Im Durchschnitt waren die Kinder auch im Alter von (korrigiert) 24 Monaten altersgerecht entwickelt. Etwa 10 % waren motorisch mit einem PDI von < 85 verzögert entwickelt. Die oben genannte Studie des Neonatal Research Networks ergab in der BSID III bei 31 % ein PDI < 85 und bei 13 % ein PDI < 70 [57]. Bei *Månsson et al.* zeigten sich wie in unserer Kohorte auch für die Frühgeborenen eine altersgerechte motorische Entwicklung. Außerdem ergab sich eine schwere motorische Entwicklungsverzögerung bei 7-12 % der Kinder [60]. Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass unsere Daten im internationalen Vergleich für die motorische Entwicklung mit 24 Monaten ein besseres Ergebnis zeigen.

Frühgeborene, die eine IVH erlitten, hatten ein etwa 5- bis 7-fach höheres Risiko einen Rückstand in der motorischen Entwicklung mit zwölf Monaten zu entwickeln. Auch das Ergebnis des PDI wurde negativ von der IVH beeinflusst. Den Einfluss der IVH bestätigten auch *Syren-gelas et al.* in ihrer Arbeit mit 403 Frühgeborenen und einer Kontrollgruppe von 1038 Reifgeborenen. Dabei wurde die motorische Entwicklung zwischen 1 und 19 Monaten mittels der AIMS beurteilt. Es zeigte sich bei Kindern mit einer IVH eine Verschlechterung des AIMS-Werts um 1,93 Punkte pro Stadium [56]. Diese Werte liegen unterhalb unserer Beobachtungen. *Calisici et al.* untersuchten den Einfluss der IVH in Verbindung mit dem Geburtsgewicht bei 138 Kindern. Dabei konnten sie keine Unterschiede zwischen Gruppen mit verschiedenen Geburtsgewichten bei Kindern mit schwerer IVH feststellen. Daher scheint die schwere IVH

ein alleiniger Risikofaktor für ein schlechteres Outcome zu sein [70]. Insgesamt bestätigt sich also der negative Einfluss der IVH auf die motorische Entwicklung der Frühgeborenen.

In unserer Studie zeigte sich ein klinisch relevanter Einfluss der NEC. Betroffene Kinder wiesen ein 6- bis 13-faches Risiko auf. Dies zeigte sich in unserer Kohorte jedoch nicht mit einer statistischen Signifikanz, sodass hier weitere Forschung nötig scheint. Durch eine systemische Inflammation wie bei einer NEC oder Sepsis scheinen sich Frühgeborene gegenüber einer Kontrollgruppe schlechter zu entwickeln. Dies konnten *Lee et al.* in ihrer Studie mit 100 Frühgeborenen < 30 SSW oder < 1250 g Geburtsgewicht ebenfalls beobachten. Die Entwicklung wurde im Alter von 18 Monaten mittels BSID III getestet und kam zu einem signifikant schlechteren Ergebnis bei den erkrankten Kindern (PDI 100 vs. 91). Entgegen unserer Ergebnisse sind diese Kinder jedoch im Mittel altersgerecht entwickelt [71]. Zudem korreliert eine NEC auch mit dem Auftreten von Entwicklungsdefiziten bei IVH. In der Studie mit 6638 Kindern zeigte sich eine bis zu 6,8-fache Risikosteigerung bei gleichzeitigem Auftreten einer chirurgische versorgten NEC bei IVH [72]. Alles im allem bestätigt sich also auch im internationalen Vergleich der Bedarf an Forschung hinsichtlich des Einflusses der NEC. Es ist allerdings auch schon die Tendenz für einen negativen Effekt erkennbar.

Das Erkranken an einer Pneumonie zeigte ein 5,7-fach Erhöhung des Risikos für eine Entwicklungsverzögerung insbesondere im Entwicklungsbereich des Krabbelns. Vergleichbare Studien dazu waren in der Literatur nicht zu finden. Jedoch scheint die Gabe von Sauerstoff und mechanischer Beatmung einen negativen Einfluss zu haben [51,53]. Auch hier besteht also noch die Notwendigkeit weiterführender Forschung.

Auch Kinder mit PVL zeigten im Vergleich zu den nicht betroffenen Kindern ein erhöhtes Risiko und im Mittel schlechtere Ergebnisse in allen betrachteten Bereichen. Auch hier war das Ergebnis der Regression statistisch nicht signifikant, sodass sich hier ein Anknüpfungspunkt für weitere Forschung bietet. Studien mit kleinen Fallzahlen ($n = 25$ bzw. 20) weisen allerdings ebenfalls auf einen relevanten Einfluss für die Entwicklung unter der PVL hin. Dort waren jeweils mindestens die Hälfte der Frühgeborenen mit PVL von einem Entwicklungsdefizit betroffen [73,74]. Insgesamt weist der Blick auf die internationale Literatur aber auch das Erfordernis weiterer Forschung hin.

Deutlich mehr Kinder, die vor der 28. SSW geboren wurden, wiesen ein Entwicklungsdefizit auf, als die später geborenen Kinder. 2019 zeigten *Myrhaug et al.* in ihrer Metaanalyse mit 65 Studien eine deutliche Risikoreduktion für Entwicklungseinschränkungen bei zunehmendem Reifealter zur Geburt [75]. Auch eine Metaanalyse mit 10.293 Kindern wies auf eine deutlich höhere Prävalenz von motorischen Entwicklungsverzögerungen bei Frühgeborenen vor Vollendung von 28 SSW hin [69] (p 347).

Männliche Frühgeborene hatten ein 2,6-fach höheres Risiko für eine verzögerte Entwicklung bezogen auf das Sitzalter. Der Einfluss des männlichen Geschlechtes scheint für die Entwicklung von Frühgeborenen über einen längeren Zeitraum relevant zu sein. *Velikos et al.* korrelierten dies mit einer schlechteren motorischen Entwicklung mit 12 Monaten [51]. *Su et al.* zeigten in der ihrer Arbeit für männliche Frühgeborene im Alter von 24 Monaten ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte Entwicklung [52]. *Linsell et al.* dokumentierten ein Risiko für männliche Frühgeborene auch im späteren Alter [17]. Somit sind unsere Daten hinsichtlich des Geschlechts und des Gestationsalters im internationalen Vergleich bestätigt.

Frühgeborene, die ausschließlich mit Formulanahrung ernährt wurden, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für ein motorisches Defizit mit 24 Monaten. Dieses Ergebnis ist wie der Einfluss in der Kognition auch noch nicht in der Literatur beschrieben. Im Gegenteil, mehrere Studien konnten auch bei der motorischen Entwicklung keinen Unterschied zwischen natürlicher und Formulanahrung feststellen [64,76,77]. Zusammengefasst hat diese Arbeit im Vergleich zu anderen Studien ein neues Ergebnis aufgezeigt. Dieses muss im Rahmen weiterer Forschung validiert werden.

4.4 PRÄVENTION

Die Frühgeborenen-Nachbetreuung ist von Land zu Land und Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich [40,78]. Daher stellt sich auch ein Vergleich mit der internationalen Literatur als schwierig dar.

In unserer Studie konnte die entwicklungsfördernde Therapie keine Unterschiede bezüglich der somatischen, kognitiven und motorischen Entwicklung erzielen. Bis auf die Sepsis konnte auch die Entwicklung bezüglich relevanter Risikofaktoren nicht verbessert werden.

Die internationale Datenlage zur Effektivität der inhomogenen Nachbetreuungs-Programme zeigt sich kontrovers. Eine Analyse der Daten von 3635 Frühgeborenen (< 32 SSW) aus Europa ergab eine Teilnahme in den Programmen von durchschnittlich etwa 90 %. Dabei wurden Daten aus den Jahren 2011 und 2012 aus elf europäischen Ländern ausgewertet und die Entwicklungsdaten mittels Fragebogen der Eltern erfasst [39,79]. Auch in unserer Kohorte nahm ein Großteil der Frühgeborenen die Nachbetreuungs-Angebote zumindest zeitweise in Anspruch. Die soziodemografischen Daten der Familien wurden nicht erfasst, allerdings legte diese internationale Vergleichsstudie nahe, dass insbesondere sozial schwächere Familien die Angebote weniger in Anspruch nahmen [79].

Eine Metanalyse zur Beurteilung des Effekts der amerikanischen NIDCAP-Methode stellte fest, dass dieses Programm zu keiner signifikanten Verbesserung des Überlebens oder Behinderungsfreiheit führt [80]. Bei diesem Programm handelt es sich allerdings auch um eine Frühförderung, die bereits im Krankenhaus beginnt. Im weiteren Verlauf zeigte sich ebenfalls keine weitere Verbesserung der Kinder in ihrer kognitiven und motorischen Entwicklung [39,80]. Mehrere große Metaanalysen berichten hingegen einen positiven Einfluss auf die motorische und kognitive Entwicklung. So ergab eine systematische Literaturrecherche von *Solaimani et al.* mit 21 Studien durchaus eine Verbesserung der MDI- und PDI-Ergebnisse sowohl mit zwölf als auch mit 24 Monaten. Die Entwicklungsförderung der eingeschlossenen Studien bestand aus individuellen Programmen, wie NIDCAP, Reduktion des Umweltstresses und die Einbeziehung der Eltern, die alle auf einer neonatologischen Intensivstation durchgeführt wurden. Die Ergebnisse zeigten jedoch auch eine große Heterogenität, sodass dort unterschiedliche Faktoren eine Änderung erzielten und bezogen nicht die Behandlungen nach der Entlassung mit ein [40]. *Spittle et al.* beschrieb ebenfalls einen positiven Effekt, dieser zeigt sich jedoch bei der kognitiven Entwicklung größer als bei der Motorik. Hier wurden 25 Studien (3615 Kinder) eingeschlossen, die eine Förderung auch nach der Entlassung beinhalteten. So manifestierte sich die bessere kognitive Entwicklung nicht nur im Kleinkind-Alter, sondern auch bis zum Vorschulalter. Für die motorische Entwicklung stellte sich dieser Einfluss nur im Kleinkindalter dar. Allerdings wiesen die Forscher auch hier auf eine große Heterogenität und die

schlechte Vergleichbarkeit der einzelnen Interventionsprogramme hin [39,81]. Eine Metaanalyse mit 42 eingeschlossenen Publikationen ($n = 3484$) ergab einen positiven Effekt von Interventionen auf die Motorik von Frühgeborenen im Alter von drei bis 24 Monaten. Auch hier wurde nicht genau nach Art der Programme unterschieden, aber alle Behandlungen gingen über die reguläre Versorgung der Kinder hinaus. Die einzelnen Studien wendeten verschiedene Methoden an, entweder die Einbeziehung der Eltern oder zusätzliche Therapien durch Physiotherapeuten etc. Einzig im Alter von drei Monaten zeigte eine speziell auf die Motorik abzielende Behandlung einen größeren Effekt als allgemeine Interventionen [78].

Khurana et al. schlüsselten in ihrer Metanalyse mit 15 Studien die Interventionen genauer auf. Eine Behandlung durch die Eltern unter Anleitung von geschultem Personal hatte einen signifikanten, positiven Einfluss auf die motorische und kognitive Entwicklung im ersten Lebensjahr. In der Gruppe der Entwicklungsförderung während und nach dem Intensivstationsaufenthalt konnte auch im ersten Jahr ein positiver Effekt auf Entwicklung der Kognition und Motorik beobachtet werden. Im Alter von 24 Monaten war dieser Einfluss nicht mehr eindeutig zu beschreiben [82].

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich sagen, dass die Interventionen durchaus das Potential haben, die Entwicklung der Kinder zu verbessern. Allerdings ist die Heterogenität der untersuchten Programme sehr groß. In Deutschland gibt es mit der AWMF-Leitlinie 071-13 zur sozialmedizinischen Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener ein evidenzbasiertes, einheitliches Konzept, das allerdings nicht Früh- und Risikogeborene über 1000 g Geburtsgewicht einschließt. Jedoch orientiert sich die Praxis der Nachbetreuung Früh- und Risikogeborener mit höherem Geburtsgewicht in Rostock auch an dieser Leitlinie.

Insgesamt zeigt sich im internationalen Vergleich ein besseres Abschneiden der Kinder unserer Kohorte. Eine Studie aus dem Perinatalzentrum in Ulm aus 2013 mit 142 beobachteten Kindern zeigte ebenfalls ein größtenteils altersgerechtes Outcome bei den Frühgeborenen [83]. Auch andere Studien des GNN wiesen in Hinblick auf die Mortalität von extrem unreifen Frühgeborenen auf ein besseres Therapieergebnis hin als im internationalen Vergleich [84]. Daher stellt sich die Frage, wie diese gute Entwicklung zu Stande kommt. Für die genauere Einschätzung der bislang verwendeten physiotherapeutischen oder heilpädagogischen Behandlungen in Deutschland ist zum einen ein größeres Patientenkollektiv und zum anderen eine genauere Aufschlüsselung über Art und Dauer der einzelnen Interventionen nötig.

Im Vergleich zu anderen Ländern gibt es eine solche einheitliche Leitlinie dort meist nicht. Damit sind auch die Therapien, wie Physiotherapie / Heilpädagogische Frühförderung und die

Nachuntersuchungen nicht standardisiert. Somit bleiben die hier betrachteten Studien und Metaanalysen unter dem Aspekt zu betrachten, aus welchem Land die Daten kommen und wie dort die Nachbetreuung der Frühgeborenen geregelt ist.

4.5 PRÄDIKTIVER WERT DER MFED

Unsere Studie zum prädiktiven Wert der MFED liefert die ersten Vergleichsdaten für diese Diagnostik. Vergleichbar dazu ist die AIMS, die bei der Studie von *Su et al.* bei 369 Frühgeborenen verwendet wurde. Dabei wird deutlich, dass sich ein motorisches Defizit aus dem ersten Lebensjahr auch im Ergebnis mit 24 Monaten widerspiegelt und die Kinder dann eher ein schlechteres motorisches Ergebnis zeigen. Diese Vorhersagekraft scheint auch für die kognitive Entwicklung zu gelten. So hatten Frühgeborene mit einem motorischen Defizit auch ein höheres Risiko für eine kognitive Retardierung [52].

Generell zeigt die internationale Studienlage die Möglichkeit, dass die frühkindliche Entwicklung eine Vorhersagekraft für die spätere Entwicklung hat. Eine Metaanalyse von *Luttikhuisen et al.* mit 16 Studien und mehr als 1000 Frühgeborenen fand zu diesem Thema heraus, dass insbesondere der MDI in den ersten Lebensjahren einen hohen prädiktiven Wert für die kognitiven Fähigkeiten im Vorschul- und Schulalter hat. Aber auch der PDI stellte sich mit einer Vorhersagekraft dar und es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Ergebnis im BSID und der späteren motorischen Funktion nachgewiesen werden [85].

Zusammengefasst legen die Daten nahe, dass Kinder, die in der MFED bereits mit einem schlechteren Ergebnis auffallen, schon ab dem Alter von einem Jahr intensiv gefördert werden sollten, da sich dieses Defizit bis ins spätere Alter hindurchziehen kann. Inwiefern die Frühgeborenen durch gezielte Förderung auch für das spätere Leben das Defizit ausgleichen können, sollte Inhalt weiterer Forschung sein. Auch die Bedeutung der MFED kann durch die weitere Validierung der Vorhersagekraft gestärkt werden.

4.6 KLINISCH NICHT RELEVANTE ERGEBNISSE

Im Gegensatz zur Literatur sind in unserer Kohorte viele beschriebene Risikofaktoren nicht mit einer schlechteren Entwicklung verbunden.

So zeigte insbesondere die BPD zwar statistisch signifikante Unterschiede beim Entwicklungsalter, diese lagen jedoch alle im altersgerechten Bereich. somit handelt es sich nicht um medizinisch relevante Ergebnisse. Im Gegenzug dazu zeigt die Studienlage einen Zusammenhang zwischen BPD und einer schlechteren motorischen Entwicklung auf [53,55,86]. Dieser Einfluss kann durch die nötige mechanische Ventilation und Gabe von Sauerstoff bedingt sein. Nach *Velikos et al.* ist der Einsatz dieser Behandlungen mit einer schlechteren Entwicklung assoziiert [51]. Entgegen den Beobachtungen von *Twilhaar et al.* hatte die BPD keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Entwicklung der Frühgeborenen. Dort zeigte sich auch, dass die Lungenreifebehandlung mit Kortikosteroiden und Surfactant zu einer Intelligenzminderung führte. Allerdings wies diese Metanalyse auch auf eine große Inhomogenität der Ergebnisse in den Studien hin [87].

In unserer Kohorte hatten das Geburtsgewicht oder die APGAR-Werte keinen Einfluss. Die Literatur weist jedoch darauf hin, dass es eine mögliche Assoziation zwischen einem geringen Geburtsgewicht oder einem niedrigerem APGAR-Wert und einer schlechteren Entwicklung geben kann [51,55,77].

Auch andere Faktoren, wie eine Frühgeborenenanämie und eventuell damit verbundene Bluttransfusionen, wurden in der Literatur als Risikofaktoren beschrieben, zeigen bei uns jedoch keine relevante Risikosteigerung [51,77]. Dies trifft auch auf die ROP und Sepsis zu [53].

4.7 LIMITATIONEN

Die grundlegendsten Einschränkungen dieser Studie liegen in den Testprinzipien. Auch wenn es sich gerade bei der BSID um einen Goldstandard der Entwicklungsdiagnostik handelt, gibt es Theorien, nach denen der Gedanke, dass alle Entwicklungsstufen nacheinander durchlaufen werden, nicht mehr zeitgemäß ist. Nach *Remo Largo* könnten demnach Entwicklungsstufen auch übersprungen oder ersetzt werden, ohne dass es sich dabei um eine pathologische Entwicklungsverzögerung handelt. Bei den hier verwendeten Testmethoden wird ein Test in der Stufe abgebrochen, in dem das Kind die Aufgaben nicht mehr erfüllen kann. Es bleibt also zu hinterfragen, ob eventuell eine Stufe höher dann wieder bewältigt werden könnte und die Fähigkeiten durch andere ersetzt worden sind. Zudem rät *Largo* generell von einem Vergleich zu anderen Kindern ab [88].

Reuner et al. veröffentlichte 2006 ein Review, dass die damals verwendeten Entwicklungstests miteinander vergleicht. Demnach ermöglicht die MFED aufgrund des Alters der zugrundeliegenden Normierung nur eine begrenzte Aussage [36].

In unserer Studie wurde mit der deutschen Version der BSID II gearbeitet. Bei der deutschen Version von *Reuner et al.* [44] bietet sich jedoch das Problem, dass es sich hier nur um eine Übersetzung des Handbuchs handelt und nicht um eine eigene Normierung anhand von deutschen Testpopulationen. Diese gibt es erst seit 2014 mit der BSID III. Den Einfluss der unterschiedlichen Normen haben *Fuiko et al.* untersucht. Dabei wurden 450 Frühgeborene jeweils mit der deutschen und der US-amerikanischen Version der BSID III untersucht. Dabei erreichten die Kinder mit der deutschen Norm signifikant schlechtere Ergebnisse, als mit der amerikanischen [89].

Eine weitere Schwäche dieser Studie entsteht bei der Einordnung der Ergebnisse in die internationale Literatur. Im Gegensatz zur BSID II wird in vielen hier herangezogenen Vergleichsstudien die BSID III verwendet. Im Vergleich dieser beiden Versionen wird deutlich, dass Kinder in der BSID II zu eher schlechteren Ergebnissen tendieren und eher mit einem Defizit eingeschätzt werden [58,59,69]. Ähnliche Einflüsse unterschiedlicher Normierungen zeigen sich auch bei anderen Tests, z.B. beim Movement ABC 2 [90]. Bei dem Vergleich der Ergebnisse ist also immer zu beachten, welcher Test verwendet wurde und auf welcher Basis die Normierung erfolgte.

Mit einem Lost-to-follow-up von 22 % bzw. 35 % besteht das Risiko, dass altersgerecht entwickelte Kinder nicht erfasst und damit das Ergebnis verfälscht wurde. Zudem handelt es sich hier um ein retrospektives Studiendesign mit kleiner Kohorte. Eine Interpretation der Daten muss daher mit Vorsicht erfolgen, um die vorliegenden Ergebnisse nicht zu überinterpretieren.

Wie bereits in einer weiteren Studie mit ähnlicher Kohorte an unserem Klinikum beschrieben wurde, spielt der sogenannte „Center-Effekt“ eine Rolle. Durch „generalized linear mixed models“ (GLMM) werden Effekte durch unterschiedlich große medizinische Zentren ausgeglichen. In dieser Arbeit wurde dieser Ausgleich nicht durchgeführt, muss aber beim Vergleich mit internationalen Studien berücksichtigt werden [91,92].

Unsere Studie dokumentierte nicht den Einsatz von Steroiden vor, während oder nach der Geburt. Die Literatur zeigt hier unterschiedliche Ergebnisse. Zum einen scheint der Einsatz von Steroiden vor der Geburt zur Unterstützung der Lungenreifung die Entwicklung zu unterstützen [53], zum anderen wiesen *Pin et al.* auf eine Verschlechterung der motorischen Entwicklung bei Verwendung von Steroiden nach der Geburt hin [55].

Darüber hinaus erfassten wir in unserer Studie nicht die mütterlichen Faktoren. Studien zeigen, dass die Ausbildung der Mutter oder auch die körperlichen Eigenschaften mit Unterschieden in der Entwicklung von Motorik oder Kognition vergesellschaftet sein können [77]. Der damit verbundene sozioökonomische Status spielt ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung [53]. Auch der Zugang zu sauberem Trinkwasser und Hygiene spielte in unserer Untersuchung entgegen der Literatur keine Rolle, da die Standards in Deutschland dementsprechend hoch anzunehmen sind [77].

Auf Grund dieser Einschränkungen ist weitere Forschung notwendig, um die Ergebnisse zu validieren. Nichtsdestotrotz kann mit unseren Ergebnissen eine Grundlage für eine weiter verbesserte Nachbetreuung von Frühgeborenen in Deutschland geschaffen werden.

v. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die steigende Qualität der medizinischen Versorgung sinken die Mortalität und Morbidität Frühgeborener weltweit. Dennoch bleibt die Herausforderung, die überlebenden Frühgeborenen bestmöglich zu versorgen, um ihnen auch ein möglichst unbeeinträchtigtes Leben zu ermöglichen.

Die Folgen der Frühgeburt resultieren in vielen Fällen aus der Unreife des Kindes bei Geburt. Dadurch sind die Organsysteme noch nicht ausreichend entwickelt. Die damit assoziierten Erkrankungen (BPD, IVH, NEC etc.) sind in der Literatur auch als Auslöser für eine Verschlechterung der somatischen, kognitiven und motorischen Entwicklung bekannt. Darüber hinaus können auch andere Risikofaktoren, wie z.B. das männliche Geschlecht oder ein geringes Geburtsgewicht die Entwicklung negativ beeinflussen. Auch mütterliche Faktoren oder Umwelteinflüsse sind bei Betrachtung der Entwicklung der Frühgeborenen zu berücksichtigen.

Um das Risiko einer Entwicklungsverzögerung zu minimieren, gilt es, die Kinder frühzeitig mit Entwicklungsförderung zu unterstützen. International gibt es dazu verschiedene Ansätze, wie z.B. das NIDCAP als individuelles Programm auf der Intensivstation und auch zahlreiche Studien, die den Effekt dieser Therapien beleuchten. Metanalysen weisen jedoch immer wieder auf eine große Heterogenität zwischen den einzelnen Ansätzen und Studien hin, da es bisher wenig einheitliche Konzepte zur Förderung gibt. Es zeigt sich dabei jedoch eine Tendenz, dass eine frühe Förderung einen positiven Einfluss auf die spätere Entwicklung hat. In Deutschland ist dies durch die AWMF-Leitlinie 071-013 zu sozialmedizinischen Nachsorge Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g empfohlen, mit dem Verweis, dass dies auch für andere Früh- und Risikogeborene mit höherem Geburtsgewicht angewendet werden sollte. Das empfohlene Nachsorgeprogramm umfasst regelmäßige Nachuntersuchungen, sowie Entwicklungstests mit zwölf und 24 Monaten. Die Behandlung durch Physio- oder Ergotherapie sowie heilpädagogischer Frühförderung erfolgt allerdings nicht standardisiert. Eine andere wichtige Säule bei der frühzeitigen Verhinderung von Entwicklungsdefiziten ist ihre frühe Diagnose. Dabei zeigte sich bereits für einige Tests eine gute Vorhersagekraft. Für die in Rostock verwendete MFED liegt allerdings noch keine Datenlage davor.

Aus diesem Grund entwickelten sich folgende Ziele für diese Studie: Zum einen sollten die Risikofaktoren für eine schlechtere somatische, kognitive und motorische Funktion ermittelt werden. Zum anderen sollte der Effekt der erfolgten Physiotherapie oder Heilpädagogischen Frühförderung in Hinblick auf diese Risikofaktoren betrachtet werden. Zuletzt sollte die Vorhersagekraft der MFED für die Entwicklung mit 24 Monaten bestimmt werden.

Die vorliegende Studie analysierte die Daten der zwischen 2008 und 2013 geborenen Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g und/oder weniger als 32 SSW in Rostock. Die Entwicklungsdiagnostik erfolgte im Rahmen der Nachuntersuchungen mit zwölf und (korrigiert) 24 Monaten durch die MFED und die BSID II. Darüber hinaus wurden medizinisch relevante Informationen und Daten über die erfolgte Förderung gesammelt.

Es stellte sich für die somatische Entwicklung mit (korrigiert) 24 Monaten insbesondere die BPD als relevanter Risikofaktor heraus. Dies konnte durch die Literatur bestätigt werden. Bisher nicht beschrieben ist dagegen der Einfluss der Ernährung mit Formulanahrung auf die kognitive und motorische Entwicklung in diesem Alter. Für das Alter von zwölf Monaten zeigten sich IVH, NEC und PVL mit einem relevanten Einfluss auf die motorische Entwicklung. Insbesondere für die NEC und PVL besteht weiterer Forschungsbedarf, um diesen Einfluss näher zu beschreiben.

Darüber hinaus zeigte sich keine Verbesserung der Entwicklung der Kinder durch die erfolgte Förderung. Auch die Entwicklung unter den einzelnen Risikofaktoren unterschied sich nicht signifikant zwischen den Frühgeborenen mit und ohne Förderung. In Deutschland ist die Nachbetreuung in der AWMF-Leitlinie 071-013 sozialmedizinischen Nachsorge Frühgeborener empfohlen. Solche Empfehlungen gibt es in vielen anderen Ländern nicht. Daher bleibt auch hier die Frage, wie mit gezielter Förderung die Entwicklung von Frühgeborenen unter bestimmten Risikofaktoren verbessert werden kann.

Die Arbeit am Thema „Entwicklung von Frühgeborenen“ soll mit dieser Promotion nicht beendet sein. Als direktes Folgeprojekt ist eine Validierung der Ergebnisse im deutschlandweiten Kontext geplant. Dafür wird ab November 2021 die Analyse von Risikofaktoren und der Einfluss der Förderung mit Daten des GNN durchgeführt. Es sollen ebenso, wie in dieser Arbeit, Risikofaktoren identifiziert werden und dann aber eine erweiterte Analyse der bisherigen Förderung verwirklicht werden. Dabei soll differenzierter auf Dauer und Art der Behandlungen eingegangen und der Effekt sowohl auf den gesamten Outcome als auch auf die Entwicklung unter einzelnen Risikofaktoren untersucht werden. Ziel ist es, eine solide Grundlage zur Entwicklung eines nationalen Konzepts für die Förderung von Früh- und Risikogeborenen zu legen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Pierrat, V.; Marchand-Martin, L.; Arnaud, C.; Kaminski, M.; Resche-Rigon, M.; Lebeaux, C.; Bodeau-Livinec, F.; Morgan, A.S.; Goffinet, F.; Marret, S.; et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* **2017**, *358*, j34448, doi:10.1136/bmj.j34448.
 2. Blencowe, H.; Cousens, S.; Chou, D.; Oestergaard, M.; Say, L.; Moller, A.-B.; Kinney, M.; Lawn, J. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health* **2013**, *10 Suppl 1*, S2, doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
 3. Bühner, C.; Felderhoff-Müser, U.; Kribs, A.; Roll, C.; Völkner, A.; Gembruch, U.; Hecher, K.; Kainer, F.; Maier, R.F.; Vetter, K.; et al. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, Akademie für Ethik in der Medizin, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin unter Mitwirkung des Deutschen Hebammenverbandes und des Bundesverbandes "Das frühgeborene Kind". *Z. Geburtshilfe Neonatol.* **2015**, *219*, 12–19, doi:10.1055/s-0034-1395575.
 4. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung. *Gynäkologie: Qualitätsindikatoren und Kennzahlen*. Bundesauswertung, Berlin, 2021. Available online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf (accessed on 3 December 2021).
 5. Chawanpaiboon, S.; Vogel, J.P.; Moller, A.-B.; Lumbiganon, P.; Petzold, M.; Hogan, D.; Landoulsi, S.; Jampathong, N.; Kongwattanakul, K.; Laopaiboon, M.; et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health* **2019**, *7*, e37-e46, doi:10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
 6. Weichert, A.; Weichert, T.M.; Bergmann, R.L.; Henrich, W.; Kalache, K.D.; Richter, R.; Neymeyer, J.; Bergmann, K.E. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **2015**, *75*, 819–826, doi:10.1055/s-0035-1557817.
 7. Dudenhausen, J.W.; Kunze, M.; Wittwer-Backofen, U.; Hagenah, H.P.; Strauss, A.; Günther, V.; Alkatout, I.; Grunebaum, A.; Voigt, M. The relationship between maternal age, body mass index, and the rate of preterm birth. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* **2018**, *19*, 182–186, doi:10.4274/jtgga.2018.0057.
-

8. Voigt, M.; Briese, V.; Pietzner, V.; Kirchengast, S.; Schneider, K.T.M.; Straube, S.; Jorch, G. Evaluierung von mütterlichen Merkmalen als Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit (Einzel- und Kombinationswirkung). *Z. Geburtshilfe Neonatol.* **2009**, *213*, 138–146, doi:10.1055/s-0029-1231027.
 9. Voigt, M.; Hagenah, H.-P.; Jackson, T.; Kunze, M.; Wittwer-Backofen, U.; Olbertz, D.M.; Straube, S. Birth risks according to maternal height and weight - an analysis of the German Perinatal Survey. *J. Perinat. Med.* **2018**, *47*, 50–60, doi:10.1515/jpm-2017-0038.
 10. National Institute for Health and Care Excellence. *Developmental follow-up of children and young people born preterm: NICE guidelines*, 2017. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng72/resources/developmental-followup-of-children-and-young-people-born-preterm-pdf-1837630868677> (accessed on 22 March 2021).
 11. Stoll, B.J.; Hansen, N.I.; Bell, E.F.; Shankaran, S.; Laptook, A.R.; Walsh, M.C.; Hale, E.C.; Newman, N.S.; Schibler, K.; Carlo, W.A.; et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **2010**, *126*, 443–456, doi:10.1542/peds.2009-2959.
 12. Wurst C; Abele H; Hertzberg C; Peters M; Reuner G; Roll C et al. *S2k-Leitlinie 071-013: Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm.: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 071-013, Entwicklungsstufe: S2k*, 2018. Available online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/071-013_S2k_Sozialpaed-Nachsorge-Fruehgeborener-unter-1000-g_2019-01.pdf (accessed on 16 December 2020).
 13. Lundgren, P.; Kistner, A.; Andersson, E.M.; Hansen Pupp, I.; Holmström, G.; Ley, D.; Niklasson, A.; Smith, L.E.H.; Wu, C.; Hellström, A.; et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One* **2014**, *9*, e109460, doi:10.1371/journal.pone.0109460.
 14. Klevebro, S.; Lundgren, P.; Hammar, U.; Smith, L.E.; Bottai, M.; Domellöf, M.; Löfqvist, C.; Hallberg, B.; Hellström, A. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open* **2016**, *6*, e012872, doi:10.1136/bmjopen-2016-012872.
 15. Takeuchi, A.; Yorifuji, T.; Hattori, M.; Tamai, K.; Nakamura, K.; Nakamura, M.; Kageyama, M.; Kubo, T.; Ogino, T.; Kobayashi, K.; et al. Catch-up growth and behavioral development among preterm, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev.* **2019**, *41*, 397–405, doi:10.1016/j.braindev.2018.12.004.
 16. Köstlin-Gille, N.; Härtel, C.; Haug, C.; Göpel, W.; Zemlin, M.; Müller, A.; Poets, C.F.; Herting, E.; Gille, C. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low
-

- Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2021**, *40*, 255–259, doi:10.1097/INF.0000000000002976.
17. Linsell, L.; Malouf, R.; Morris, J.; Kurinczuk, J.J.; Marlow, N. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* **2016**, *58*, 554–569, doi:10.1111/dmcn.12972.
 18. Reis, A.B.R.; Mello, R.R. de; Morsch, D.S.; Meio, M.D.B.B.; da Silva, K.S. 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, doi:10.1590/s1415-790x2012000100002.
 19. Evensen, K.A.I.; Ustad, T.; Tikanmäki, M.; Haaramo, P.; Kajantie, E. Long-term motor outcomes of very preterm and/or very low birth weight individuals without cerebral palsy: A review of the current evidence. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **2020**, *25*, 101116, doi:10.1016/j.siny.2020.101116.
 20. Stichtenoth, G.; Demmert, M.; Bohnhorst, B.; Stein, A.; Ehlers, S.; Heitmann, F.; Rieger-Fackeldey, E.; Olbertz, D.; Roll, C.; Emeis, M.; et al. Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin. Padiatr.* **2012**, *224*, 276–281, doi:10.1055/s-0032-1306344.
 21. Neumann, L. Somatische Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g und/oder weniger als 32 SSW: eine retrospektive Analyse eines Perinatalzentrums Level I 2008 - 2013. Dissertation; Universitätsmedizin, Rostock, in Vorbereitung.
 22. Lapillonne, A.; Bronsky, J.; Campoy, C.; Embleton, N.; Fewtrell, M.; Fidler Mis, N.; Gerasimidis, K.; Hojsak, I.; Hulst, J.; Indrio, F.; et al. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2019**, *69*, 259–270, doi:10.1097/MPG.0000000000002397.
 23. Power, V.A.; Spittle, A.J.; Lee, K.J.; Anderson, P.J.; Thompson, D.K.; Doyle, L.W.; Cheong, J.L.Y. Nutrition, Growth, Brain Volume, and Neurodevelopment in Very Preterm Children. *J. Pediatr.* **2019**, *215*, 50-55.e3, doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.031.
 24. Young, L.; Embleton, N.D.; McGuire, W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. *The Cochrane database of systematic reviews* **2016**, *12*, CD004696, doi:10.1002/14651858.CD004696.pub5.
 25. WHO. *WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes*; WHO Press: Geneva, 2015, ISBN 978 92 4 150898 8.
 26. Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL. *Bundesanzeiger*, 2021.
-

27. Gong, A.; Johnson, Y.R.; Livingston, J.; Matula, K.; Duncan, A.F. Newborn intensive care survivors: a review and a plan for collaboration in Texas. *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* **2015**, *1*, 24, doi:10.1186/s40748-015-0025-2.
28. Brown University. *Neonatal Follow-Up Program Handbook*, 2015. Available online: <https://www.brown.edu/academics/medical/education/fellowships/neonatal-perinatal/sites/brown.edu.academics.medical.education.fellowships.neonatal-perinatal/files/uploads/Neonatal%20Follow-up%20Manual%20Jan%202015%20021815%20FINAL%20FINAL%20FINAL%20%283%29.pdf> (accessed on 22 March 2021).
29. Phillips, R.M.; Goldstein, M.; Hougland, K.; Nandyal, R.; Pizzica, A.; Santa-Donato, A.; Staebler, S.; Stark, A.R.; Treiger, T.M.; Yost, E. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants. *J. Perinatol.* **2013**, *33 Suppl 2*, S5-22, doi:10.1038/jp.2013.53.
30. Gauer, R.L.; Burket, J.; Horowitz, E. Common questions about outpatient care of premature infants. *Am. Fam. Physician* **2014**, *90*, 244–251.
31. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics* **2004**, *114*, 1377–1397, doi:10.1542/peds.2004-0866.
32. Gledhill, N.; Scott, G.; Vries, N.K. de. Routine follow-up of preterm infants in New Zealand. *J. Paediatr. Child Health* **2018**, *54*, 535–540, doi:10.1111/jpc.13787.
33. Ohlsson, A.; Jacobs, S.E. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics* **2013**, *131*, e881-93, doi:10.1542/peds.2012-2121.
34. Spittle, A.J.; Boyd, R.N.; Inder, T.E.; Doyle, L.W. Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: the role of qualitative magnetic resonance imaging and general movements assessments. *Pediatrics* **2009**, *123*, 512–517, doi:10.1542/peds.2008-0590.
35. Allotey, J.; Zamora, J.; Cheong-See, F.; Kalidindi, M.; Arroyo-Manzano, D.; Asztalos, E.; van der Post, J.; Mol, B.W.; Moore, D.; Birtles, D.; 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, doi:10.1111/1471-0528.14832.
36. Reuner, G.; Pietz, J. Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter. *Monatsschr Kinderheilkd* **2006**, *154*, 305–313, doi:10.1007/s00112-006-1315-6.
37. Spencer-Smith, M.M.; Spittle, A.J.; Lee, K.J.; Doyle, L.W.; Anderson, P.J. Bayley-III Cognitive and Language Scales in Preterm Children. *Pediatrics* **2015**, *135*, e1258-65, doi:10.1542/peds.2014-3039.
38. Bock, F. de; Will, H.; Behrenbeck, U.; Jarczok, M.N.; Hadders-Algra, M.; Philippi, H. Predictive value of General Movement Assessment for preterm infants' development at 2

- years - implementation in clinical routine in a non-academic setting. *Research in Developmental Disabilities* **2017**, *62*, 69–80, doi:10.1016/j.ridd.2017.01.012.
39. Lademann, H.; Janning, A.; Müller, J.; Neumann, L.; Olbertz, D.; Däbritz, J. Risk Factors of Growth Retardation and Developmental Deficits in Very Preterm Infants in a German Tertiary Neonatal Unit. *Children (Basel)* **2021**, *8*, doi:10.3390/children8050394.
40. Soleimani, F.; Azari, N.; Ghiasvand, H.; Shahrokhi, A.; Rahmani, N.; Fatollahierad, S. Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* **2020**, *20*, 67, doi:10.1186/s12887-020-1953-1.
41. Neuhauser, H.; Schienkiewitz, A.; Schaffrath Rosario, A.; Dortschy, R. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage **2013**.
42. Hellbrügge, T.A. *Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik: Erstes Lebensjahr, 7.*, unveränd. Aufl.; Hansisches Verl.-Kontor: Lübeck, 2002, ISBN 3873020823.
43. Schirm, H.; Sadowsky, K.; Faus-Keßler, T. *Münchener pädiatrische Längsschnittstudie: Früherkennung neuromotorischer Entwicklungsstörungen im Vorschulalter; mit 107 Tabellen*; Fischer: Stuttgart, 1986, ISBN 3437110438.
44. Reuner, G.; Rosenkranz, J.; Pietz, J.; Horn, R. *Bayley Scales of Infant Development, Second Edition (Bayley II) - Deutsche Fassung*; Pearson Assessment: Frankfurt (Main), 2007.
45. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics*; Armonk, NY, 2017.
46. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics*; Armonk, NY, 2020.
47. GraphPad Software. *GraphPad Prism*; San Diego, CA, 2008.
48. GraphPad Software. *GraphPad Prism*; San Diego, CA, 2020.
49. Janning, A.; Lademann, H.; Olbertz, D. Predictive Value of the Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik Used to Determine Risk Factors for Motor Development in German Preterm Infants. *Biomedicines* **2023**, *11*, 2626, doi:10.3390/biomedicines11102626.
50. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung. *Neonatologie: Qualitätsindikatoren und Kennzahlen*. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018, Berlin, 2019. Available online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/neo/QSKH_NEO_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf (accessed on 4 January 2021).
51. Velikos, K.; Soubasi, V.; Michalettou, I.; Sarafidis, K.; Nakas, C.; Papadopoulou, V.; Zafeiriou, D.; Drossou, V. Bayley-III Scales at 12 Months of Corrected Age in Preterm Infants: Patterns of Developmental Performance and Correlations to Environmental and Biological Influences. *Research in Developmental Disabilities* **2015**, *8*, 110–119, doi:10.1016/j.ridd.2015.07.014.
-

52. Su, Y.-H.; Jeng, S.-F.; Hsieh, W.-S.; Tu, Y.-K.; Wu, Y.-T.; Chen, L.-C. Gross Motor Trajectories During the First Year of Life for Preterm Infants With Very Low Birth Weight. *Physical Therapy* **2017**, *97*, 365–373, doi:10.1093/ptj/pzx007.
 53. Schlapbach, L.J.; Adams, M.; Proietti, E.; Aebischer, M.; Grunt, S.; Cristina Borradori-Tolsa, C.; Bickle-Graz, M.; Bucher, H.U.; Latal, B.; Natalucci, G. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr.* **2012**, doi:10.1186/1471-2431-12-198.
 54. Serenius, F.; Källén, K.; Blennow, M.; Ewald, U.; Fellman, V.; Holmström, G.; Lindberg, E.; Lundqvist, P.; Maršál, K.; Norman, M.; et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* **2013**, *309*, 1810–1820, doi:10.1001/jama.2013.3786.
 55. Pin, T.W.; Eldridge, B.; Galea, M.P. Motor trajectories from 4 to 18 months corrected age in infants born at less than 30 weeks of gestation. *Early Hum. Dev.* **2010**, *86*, 573–580, doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.07.008.
 56. Syrengelas, D.; Kalampoki, V.; Kleisiouni, P.; Manta, V. Alberta Infant Motor Scale (AIMS) Performance of Greek Preterm Infants: Comparisons With Full-Term Infants of the Same Nationality and Impact of Prematurity-Related Morbidity Factors. *Physical Therapy* **2016**, *96*, 1102–1108, doi:10.2522/ptj.20140494.
 57. Adams-Chapman, I.; Heyne, R.J.; DeMauro, S.B.; Duncan, A.F.; Hintz, S.R.; Pappas, A.; Vohr, B.R.; McDonald, S.A.; Das, A.; Newman, J.E.; et al. Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics* **2018**, *141*, doi:10.1542/peds.2017-3091.
 58. Yi, Y.G.; Sung, I.Y.; Yuk, J.S. Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. *Ann. Rehabil. Med.* **2018**, *42*, 313–320, doi:10.5535/arm.2018.42.2.313.
 59. Sharp, M.; DeMauro, S.B. Counterbalanced Comparison of the BSID-II and Bayley-III at Eighteen to Twenty-two Months Corrected Age. *J. Dev. Behav. Pediatr.* **2017**, *38*, 322–329, doi:10.1097/DBP.0000000000000441.
 60. Månsson, J.; Stjernqvist, K. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatr.* **2014**, *103*, 504–511, doi:10.1111/apa.12585.
 61. Martínez-Jiménez, M.D.; Gómez-García, F.J.; Gil-Campos, M.; Pérez-Navero, J.L. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review. *Eur. J. Pediatr.* **2020**, *179*, 1255–1265, doi:10.1007/s00431-020-03613-8.
-

62. Quigley, M.; Embleton, N.D.; McGuire, W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews* **2019**, 7, CD002971, doi:10.1002/14651858.CD002971.pub5.
63. Walsh, V.; Brown, J.V.E.; Askie, L.M.; Embleton, N.D.; McGuire, W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* **2019**, 7, CD004204, doi:10.1002/14651858.CD004204.pub3.
64. O'Connor, D.L.; Gibbins, S.; Kiss, A.; Bando, N.; Brennan-Donnan, J.; Ng, E.; Campbell, D.M.; Vaz, S.; Fusch, C.; Asztalos, E.; et al. Effect of Supplemental Donor Human Milk Compared With Preterm Formula on Neurodevelopment of Very Low-Birth-Weight Infants at 18 Months: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2016**, 316, 1897–1905, doi:10.1001/jama.2016.16144.
65. Reiterer, F.; Scheuchenegger, A.; Resch, B.; Maurer-Fellbaum, U.; Avian, A.; Urlsberger, B. Bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: Outcome up to pre-school age, in a single center of Austria. *Pediatr. Int.* **2019**, 61, 381–387, doi:10.1111/ped.13815.
66. Panagiotounakou, P.; Sokou, R.; Gounari, E.; Konstantinidi, A.; Antonogeorgos, G.; Grivea, I.N.; Daniil, Z.; Gourgouliannis, K.I.; Gounaris, A. Very preterm neonates receiving "aggressive" nutrition and early nCPAP had similar long-term respiratory outcomes as term neonates. *Pediatr. Res.* **2019**, 86, 742–748, doi:10.1038/s41390-019-0514-5.
67. van Iersel, P.A.M.; La Bastide-van Gemert, S.; Wu, Y.-C.; Hadders-Algra, M. Alberta Infant Motor Scale: Cross-cultural analysis of gross motor development in Dutch and Canadian infants and introduction of Dutch norms. *Early Hum. Dev.* **2020**, 151, 105239, doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105239.
68. Formiga, C.K.M.R.; Linhares, M.B.M. Motor development curve from 0 to 12 months in infants born preterm. *Acta Paediatrica* **2011**, 100, 379–384, doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02002.x.
69. Pascal, A.; Govaert, P.; Oostra, A.; Naulaers, G.; Ortibus, E.; van den Broeck, C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev. Med. Child Neurol.* **2018**, 60, 342–355, doi:10.1111/dmcn.13675.
70. Calisici, E.; Eras, Z.; Oncel, M.Y.; Oguz, S.S.; Gokce, İ.K.; Dilmen, U. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2015**, 28, 2115–2120, doi:10.3109/14767058.2014.979783.

71. Lee, E.S.; Kim, E.-K.; Shin, S.H.; Choi, Y.-H.; Jung, Y.H.; Kim, S.Y.; Koh, J.W.; Choi, E.K.; Cheon, J.-E.; Kim, H.-S. Factors associated with neurodevelopment in preterm infants with systematic inflammation. *BMC Pediatr.* **2021**, *21*, 114, doi:10.1186/s12887-021-02583-6.
 72. Goldstein, R.F.; Cotten, C.M.; Shankaran, S.; Gantz, M.G.; Poole, W.K. Influence of gestational age on death and neurodevelopmental outcome in premature infants with severe intracranial hemorrhage. *J. Perinatol.* **2013**, *33*, 25–32, doi:10.1038/jp.2012.91.
 73. Imamura, T.; Ariga, H.; Kaneko, M.; Watanabe, M.; Shibukawa, Y.; Fukuda, Y.; Nagasawa, K.; Goto, A.; Fujiki, T. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatr. Neonatol.* **2013**, *54*, 367–372, doi:10.1016/j.pedneo.2013.04.006.
 74. Al Rifai, M.T.; Al Tawil, K.I. The Neurological Outcome of Isolated PVL and Severe IVH in Preterm Infants: Is It Fair to Compare? *Pediatr. Neurol.* **2015**, *53*, 427–433, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.004.
 75. Myrhaug, H.T.; Brurberg, K.G.; Hov, L.; Markestad, T. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* **2019**, *143*, doi:10.1542/peds.2018-0933.
 76. Michels, K.A.; Ghassabian, A.; Mumford, S.L.; Sundaram, R.; Bell, E.M.; Bello, S.C.; Yeung, E.H. Breastfeeding and motor development in term and preterm infants in a longitudinal US cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, *106*, 1456–1462, doi:10.3945/ajcn.116.144279.
 77. Sania, A.; Sudfeld, C.R.; Danaei, G.; Fink, G.; McCoy, D.C.; Zhu, Z.; Fawzi, M.C.S.; Akman, M.; Arifeen, S.E.; Barros, A.J.D.; et al. Early life risk factors of motor, cognitive and language development: a pooled analysis of studies from low/middle-income countries. *BMJ Open* **2019**, *9*, e026449, doi:10.1136/bmjopen-2018-026449.
 78. Hughes, A.J.; Redsell, S.A.; Glazebrook, C. Motor Development Interventions for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* **2016**, *138*, doi:10.1542/peds.2016-0147.
 79. Seppänen, A.-V.; Draper, E.S.; Petrou, S.; Barros, H.; Andronis, L.; Kim, S.W.; Maier, R.F.; Pedersen, P.; Gadzinowski, J.; Lebeer, J.; et al. Follow-up after very preterm birth in Europe. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2021**, doi:10.1136/archdischild-2020-320823.
 80. Torchin, H.; Morgan, A.S.; Ancel, P.-Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **2020**, *25*, 101109, doi:10.1016/j.siny.2020.101109.
-

81. Spittle, A.; Orton, J.; Anderson, P.J.; Boyd, R.; Doyle, L.W. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* **2015**, CD005495, doi:10.1002/14651858.CD005495.pub4.
 82. Khurana, S.; Kane, A.E.; Brown, S.E.; Tarver, T.; Dusing, S.C. Effect of neonatal therapy on the motor, cognitive, and behavioral development of infants born preterm: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* **2020**, doi:10.1111/dmcn.14485.
 83. Struck, A.; Almaazmi, M.; Bode, H.; Sander, S.; Hay, B.; Schmid, M.; Hummler, H. Entwicklungsneurologische Nachuntersuchung von sehr unreifen Frühgeborenen im Perinatalzentrum Ulm. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* **2013**, *217*, 65–71, doi:10.1055/s-0033-1341503.
 84. Humberg, A.; Härtel, C.; Rausch, T.K.; Stichtenoth, G.; Jung, P.; Wieg, C.; Kribs, A.; Wense, A. von der; Weller, U.; Höhn, T.; et al. Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2020**, *105*, 190–195, doi:10.1136/archdischild-2018-316770.
 85. Luttikhuisen dos Santos, E.S.; Kieviet, J.F. de; Königs, M.; van Elburg, R.M.; Oosterlaan, J. 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, doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008.
 86. Karagianni, P.; Tsakalidis, C.; Kyriakidou, M.; Mitsiakos, G.; Chatziioanidis, H.; Porpodi, M.; Evangelidou, A.; Nikolaidis, N. Neuromotor outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Neurol.* **2011**, *44*, 40–46, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.07.008.
 87. Twilhaar, E.S.; Wade, R.M.; Kieviet, J.F. de; van Goudoever, J.B.; van Elburg, R.M.; Oosterlaan, J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr.* **2018**, *172*, 361–367, doi:10.1001/jamapediatrics.2017.5323.
 88. Largo, R.H. *Babyjahre: Entwicklung und Erziehung in den ersten vier Jahren*; Piper e-books: München, 2017, ISBN 9783492965712.
 89. Fuiko, R.; Oberleitner-Leeb, C.; Klebermass-Schrehof, K.; Berger, A.; Brandstetter, S.; Giordano, V. The Impact of Norms on the Outcome of Children Born Very-Preterm when Using the Bayley-III: Differences between US and German Norms. *Neonatology* **2019**, *116*, 29–36, doi:10.1159/000497138.
 90. Costa, R.; Johnson, S.; Cuttini, M.; Pierrat, V.; Sarrechia, I.; Barros, H.; Zeitlin, J. The impact of choice of norms on classification of motor impairment for children born very preterm. *Early Hum. Dev.* **2020**, *146*, 105056, doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105056.
-

91. Abshagen, K.F. Hypothermiebehandlung in der Neonatologie: Indikationserweiterung bei Frühgeborenen nach hypoxisch Ischämischer Enzephalopathie. Dissertation; Universitätsmedizin, Rostock, in Vorbereitung.
92. Das, A.; Tyson, J.; Pedroza, C.; Schmidt, B.; Gantz, M.; Wallace, D.; Truog, W.E.; Higgins, R.D. Methodological issues in the design and analyses of neonatal research studies: Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Seminars in Perinatology* **2016**, *40*, 374–384, doi:10.1053/j.semperi.2016.05.005.

VII. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

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. Die Dissertation wurde unter Betreuung von PD Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz, Chefarzt der Klinik für Neonatologie am Klinikum Südstadt, in enger Kooperation mit der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock (Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Dr. med. Hanne Lademann) erstellt.

Die Ergebnisse dieser Promotion wurde in wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit Verfahren zur Qualitätssicherung (Peer-review) veröffentlicht: 1. Janning A, Lademann H, Olbertz D *Predictive value of the Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik used to determine risk factors for motor development in German preterm infants*. Biomedicines 2023, 11, 2626. <https://doi.org/10.3390/biomedicines111026262>. 2. Lademann H, Janning A, Müller J, Neumann L, Olbertz D*, Däbritz J*. *Risk Factors of Growth Retardation and Developmental Deficits in Very Preterm Infants in a German Tertiary Neonatal Unit*. Children (Basel) 2021;8(5). PubMed PMID: 34068894; PubMed Central PMCID: PMC8156291 (*geteilte Letztautorenschaft). Sie ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Estenfeld

13.11.2023

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

VIII. THESEN

1. Eine Frühgeburt und die damit verbundenen Erkrankungen sind mit einem erheblichen Risiko für kognitive, motorische und somatische Entwicklungsverzögerungen verbunden, welches in der bisherigen Forschung noch nicht zusammenhängend betrachtet wurde.
 2. International ergibt sich durch unterschiedliche Leitlinien ein heterogenes Bild hinsichtlich der Wirksamkeit verschiedener entwicklungsfördernder Therapien.
 3. Mit der Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik (MFED) ist ein einfaches und kostengünstiges Tool verfügbar, allerdings besteht bisher keine Aussage über die Vorhersagekraft.
 4. Diese Studie beleuchtet die Risikofaktoren für eine kognitive, somatische und vor allem motorische Entwicklungsverzögerung im Alter von 12 und (korrigiert) 24 Monate, sowie den Einfluss von Physiotherapie und Heilpädagogischer Frühförderung.
 5. Die Testung im Alter von 24 Monaten erfolgte mit den Bayley Scales of Infant Development als international anerkannten Goldstandard.
 6. Erstmals kann eine Prüfung des Vorhersagewerts der MFED auf die spätere Entwicklung erfolgen.
 7. Eine Ernährung mit Formulanahrung erhöhte das Risiko für eine kognitive Entwicklungsverzögerung gegenüber Muttermilch-Ernährung im Alter von zwei Jahren um den Faktor 3,6.
 8. Frühgeborene mit einer Bronchopulmonalen Dysplasie zeigten ein 3-fach erhöhtes Risiko für eine verzögerte Entwicklung der Körperlänge im Alter von zwei Jahren.
 9. Die Frühgeborenen mit intraventrikulärer Hämorrhagie entwickelten sich bis zu einem Alter von 12 Monaten mit einem 5- bis 6-fach erhöhtem Risiko verzögert.
 10. 6- bis 9-fach erhöhte eine Periventrikuläre Leukomalazie das Risiko einer motorischen Entwicklungsretardierung im Alter von 12 Monaten.
 11. Das Auftreten einer Nekrotisierenden Enterokolitis scheint das Risiko einer motorischen Entwicklungsverzögerung um das 6- bis 13-fache im Alter von 12 Monaten zu erhöhen.
 12. Das Auftreten einer neonatalen Pneumonie erhöht das Risiko einer Verzögerung in einem motorischen Entwicklungsbereich um das sechsfache.
 13. Die ausschließliche Ernährung mit Formulanahrung führt im Alter von (korrigiert) 24 Monaten zu einem 4,5-fach erhöhten Risiko einer motorischen Entwicklungsverzögerung.
 14. Das Fehlen von Physiotherapie und Heilpädagogische Frühförderung stellt kein erhöhtes Risiko für eine Entwicklungsverzögerung dar.
 15. Es zeigen sich Hinweise für eine positive Vorhersagekraft des MFED im Alter von 12 Monaten für die Ergebnisse mit 24 Monaten.
 16. Diese Ergebnisse können genutzt werden, um die Verwendung des MFED als kostengünstige und einfache Diagnostik zu verbreiten und die Grundlage für einheitliche entwicklungsfördernde Therapien zu schaffen.
-

IX. LEBENS LAUF

* 26.11.1998 in Danzig/Gdansk (PL)
Riedstraße 54, 97230 Estenfeld
01578/8623660
anna.janning@outlook.de

AUSBILDUNG

- 09/2023-heute **Assistenzärztin für Pädiatrie | Kinderklinik und Poliklinik | Uniklinik Würzburg**
- 2016-2023 **Studium der Humanmedizin**
2022-heute: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen
- Jun 2023: Staatsexamen M3 | Gesamtnote 2,3
 - PJ Chirurgie, Innere Medizin | Luisenhospital Aachen
 - PJ Pädiatrie | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin | Uniklinik RWTH Aachen
- 2016-2022: Universitätsmedizin Rostock
- Okt 2021: Staatsexamen M2 | Note 3,0
 - Sep 2018 Staatsexamen M1 | Note 3,0
- Sep 2015-
Aug 2016 **Freiwilliges Soziales Jahr** | AWO Eltern-Kind-Vorsorgeklinik „Haus am Meer | Zingst
- 2007-2015 **ecolea|Internationale Schule Rostock**
- Allgemeine Hochschulreife | Note 1,3
 - Abiturpreis der Deutschen Physikalischen Gesellschaft

PROMOTION

- 2019-2023 **„Entwicklung von sehr leichten und/oder sehr unreifen Frühgeborenen bis zum dritten Lebensjahr unter besonderer Beachtung der Motorik“**
Klinik für Neonatologie | Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock
Doktorvater: PD Dr. med. Dirk-Manfred Olbertz
Betreuerin: Dr. med. Hanne Lademann, Clinician Scientist

VERÖFFENTLICHUNGEN

- 09/2023 Janning, A.; Lademann, H.; Olbertz, D. *Predictive Value of the Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik Used to Determine Risk Factors for Motor Development in German Preterm Infants. Biomedicines* 2023, 11, 2626, doi:10.3390/biomedicines11102626.
- 08/2021 Lademann H, Abshagen K, Janning A, Däbritz J, Olbertz D. *Long-Term Outcome after Asphyxia and Therapeutic Hypothermia in Late Preterm Infants: A Pilot Study. Healthcare* (Basel). 2021 Aug 4;9(8):994. doi: 10.3390/healthcare9080994 PMID: 34442129; PMCID: PMC8391888
- 05/2021 Lademann H, Janning A, Müller J, Neumann L, Olbertz D, Däbritz J. *Risk Factors of Growth Retardation and Developmental Deficits in Very Preterm Infants in a German Tertiary Neonatal Unit. Children* (Basel). 2021 May 14;8(5):394. doi: 10.3390/children8050394. PMID: 34068894; PMCID: PMC8156291.

WISSENSCHAFTLICHE NEBENTÄTIGKEITEN

2021-heute **AG PalliativIntens**

Leitung: Dr. med. Hanne Lademann | Kinder- und Jugendklinik | Universitätsmedizin Rostock

Ziel: Erfassung und Verbesserung der Versorgung schwerkranker Kinder in der Neonatologie und Intensivmedizin

Aufgaben: Mitwirkung an Publikationsprozessen, grafische Auswertung

MITGLIEDSCHAFTEN

2022-heute Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

FAMULATUREN

Feb 2021 **Kardiologie** | Medizinische Klinik | Universitätsmedizin Rostock

Aug-Sep 2020 **Klinik für Strahlentherapie** | Universitätsmedizin Rostock

Aug 2020 **Klinik für Neonatologie** | Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

Feb 2020 **Interdisziplinäre Kinder-Intensivstation** | Kinder- und Jugendklinik | Universitätsmedizin Rostock

Aug 2019 **Praxis für Kinder- und Jugendmedizin** | Dr. med. Sabine Glasenapp | Bad Doberan

Feb-Mär 2019 **Praxis für Gynäkologie** | Dr. med. Marion Rüting | Rostock

x. **DANKSAGUNG**

Ich danke in besonderer Weise Dr. Hanne Lademann für die außerordentlich gute Zusammenarbeit und hervorragende Unterstützung und Betreuung im Rahmen der AG PalliativIntens und besonders dieser Arbeit. Nur durch die vielen großen und kleinen Hinweise, Tipps und stets einem offenen Ohr bei Problemen konnte die Arbeit in dieser Weise entstehen.

Darüber hinaus danke ich auch PD Dr. Dirk Manfred Olbertz und Prof. Dr. Jan Däbritz für die ebenfalls große Unterstützung mit stets konstruktiver Kritik und hilfreichen Ideen. Luisa Neumann und Josephyn Müller danke ich für die Vorarbeit bei der Erstellung der Datenbank und der weiteren Hilfe bei Fragen.

Ebenfalls danke ich Frank Weber vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung (IBIMA) Rostock für die Hilfe bei den zahlreichen Fragen zur statistischen Auswertung. Ich danke der Universität Rostock mit der Universitätsmedizin für die Bereitstellung der Software und weiteren Arbeitsmitteln.

Vielen Dank an Tabea Junge für ihre fleißige Korrekturarbeit.

Ein großer Dank geht an einige wichtige Menschen, die mich in meinem Leben begleitet und immer gestärkt haben: Silke Bull, Kristen Otte und Ulrike Stave. In ganz besonderer Weise bedanke ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern für ihre bedingungslose Unterstützung, ohne die ich diesen Weg nicht hätte beschreiten können. Und zuallerletzt geht ein großer Dank an meinen Partner Hannes Häfke, der mich in allen Freuden und Problemen der letzten Jahre stets begleitet und unterstützt hat.