

Aus der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses Kiel (Priv.-Doz. Dr. Andreas Claaß)

**Entwicklung frühgeborener Kinder mit einem Geburtsgewicht  $\leq 1500$ g im  
Grundschulalter - Ein Vergleich zwischen Frühgeborenen mit und ohne einer  
perinatalen zerebralen Schädigung**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Edda Dorothea Thiessen  
aus Brunsbüttel

Kiel, 2009

**1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Claaß**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stephani**

**Tag der mündlichen Prüfung: 28. September 2009**

**Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28. September 2009**

**gez.: Prof. Dr. Lucius  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)**

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Formen perinataler zerebraler Schädigungen bei Frühgeborenen .....	2
1.2 Ursachen perinataler zerebraler Schädigungen bei Frühgeborenen.....	4
1.3 Folgen perinataler zerebraler Schädigungen bei Frühgeborenen.....	5
1.4 Fragestellungen .....	6
2 Stichprobenbeschreibung .....	8
3 Untersuchungsmethoden.....	12
3.1 Anamnese und allgemein-körperliche Untersuchung .....	12
3.2 Neurologische Untersuchung.....	13
3.3 Lungenfunktionsprüfung.....	14
3.4 Messung des Intelligenzquotienten.....	14
3.5 Statistik.....	15
3.5.1 Deskriptive Statistik.....	15
3.5.2 Analytische Statistik .....	16
4 Ergebnisse.....	18
4.1 Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung.....	18
4.1.1 Schwangerschaftsbedingte Risiken für eine zerebrale Schädigung.....	18
4.1.2 Kindliche Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung .....	19
4.2 Pulmonale Komplikationen und ein zerebraler Befund postnatal ( $T_0$ ) und Analyse der Lungenfunktion im Schulkindalter ( $T_1$ ).....	22
4.2.1 Perinatale pulmonale Komplikationen.....	22
4.2.2 Lungenfunktion im Schulkindalter .....	23
4.3 Einfluss einer perinatalen zerebralen Schädigung auf neurologische und kognitive Auffälligkeiten im Schulkindalter.....	25
4.3.1 Vergleich des neurologischen Outcomes .....	25
4.3.2 Vergleich der intellektuellen Fähigkeiten.....	27
5 Diskussion.....	31
5.1 Risikofaktoren einer zerebralen Schädigung .....	31
5.2 Pulmonale Komplikationen perinatal und die Lungenfunktion im Grundschulalter ..	32

5.3	Neurologische und kognitive Defizite bei Frühgeborenen mit zerebralem Befund im Grundschulalter .....	33
5.4	Ausblick .....	35
6	Zusammenfassung.....	37
7	Literaturverzeichnis .....	38
8	Anhang .....	42
8.1	Antrag an die Ethikkommission.....	42
8.2	Anschreiben an die Eltern .....	48
8.3	Anschreiben an die Kinder.....	49
8.4	Antwortbogen.....	49
8.5	Elterninformation zur Studie.....	49
	Danksagung.....	52
	Lebenslauf.....	54

---

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Prävalenzen zerebraler Befunde innerhalb der Untersuchungsgruppe, der Drop-out Gruppe und der verstorbenen Frühgeborenen.....	11
Abbildung 2: Verteilung der IQ-Werte bei Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund	29
Tabelle 1: Frühgeborene der Jahrgänge 1993-1998: Zusammensetzung der Gesamtkohorte bestehend aus den verstorbenen Frühgeborenen, der Drop-out-Gruppe und der Untersuchungsgruppe.....	9
Tabelle 2: Geburtsgewicht (GG), Gestationsalter (SSW) und Klinikaufenthalt der Untersuchungsgruppe, der Drop-out-Gruppe und der verstorbenen Frühgeborenen.....	9
Tabelle 3: Absolute Häufigkeiten zerebraler Befunde innerhalb der Untersuchungsgruppe ..	10
Tabelle 4: Ergebnis des statistischen Tests auf Unterschiede in den Prävalenzen schwangerschaftsbedingter Komplikationen zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund .....	19
Tabelle 5: Vergleich des Geburtsgewichts, der Gestationsdauer und der perinatalen Adaptation zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund.....	20
Tabelle 6: Vergleich der Länge des Klinikaufenthaltes und der Länge der maschinellen Atemhilfe zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund.....	21
Tabelle 7: Vergleich der Prävalenzen perinataler Komplikationen zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund .....	22
Tabelle 8: Prävalenzen pulmonaler perinataler Komplikationen der Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund und Darstellung eines Zusammenhangs pulmonaler Komplikationen und zerebralen Befunden .....	23
Tabelle 9: Prävalenzen der auswertbaren, und davon die physiologischen und pathologischen Lungenfunktionen von Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund .....	24
Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund, $n_1=10$ und $n_2=50$ .....	24
Tabelle 11: Frühgeborene mit zerebralem Befund: Folgen eines perinatalen zerebralen Befundes für das neurologische Outcome im Grundschulalter.....	25
Tabelle 12: Häufigkeiten neurologischer Erkrankungen im Grundschulalter .....	26
Tabelle 13: Vergleich der Prävalenzen neurologischer Befunde zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund, anamnestisch (A) erfragte und bei der neurologischen Untersuchung (U) erhobene Befunde .....	27

Tabelle 14: Vergleich der Prävalenzen intellektueller Fähigkeiten zwischen frühgeborenen Kindern mit (n=16) und ohne (n=98) zerebralem Befund ..... 28

Tabelle 15: Vergleich der IQ-Werte der frühgeborenen Kinder mit und ohne zerebralem Befund..... 28

# 1 Einleitung

Fortschritte in der Neonatologie bewirken, dass die Überlebenschancen von Frühgeborenen (FG) stetig steigen. Nur 40-50% der FG mit einem Geburtsgewicht <1000g überlebten Ende der achtziger Jahre, während es Ende der neunziger Jahre über 85% waren (Voss et al 2001). Dem medizinischen Fortschritt ist es zu verdanken, dass die Mortalität der FG gesenkt werden kann und dadurch immer kleineren FG eine Chance auf ein Leben ermöglicht wird. Die Kehrseite ist jedoch, dass die Morbidität der FG im ähnlichen Umfang gestiegen ist. Während früher die Behandlung von Atemstörungen, verursacht durch Surfactant-Mangel im Vordergrund stand, sind es nun die intrakraniellen Blutungen (Wessler 1992). Der Grund für diese Verlagerung der Morbiditätsursache liegt in der Behandlung FG mit immer kürzerer Gestationsdauer. Außerdem kann Surfactant bereits erfolgreich substituiert werden, während die Hirnblutung bisher und bis heute nur symptomatisch therapiert werden kann.

Die Beurteilung des Erfolgs intensivmedizinischer Betreuung von Hochrisikokindern erfordert die Untersuchung der Langzeitüberlebensqualität dieser Kinder. Diesbezüglich mangelt es in der Literatur an eindeutigen Daten. Im Gegensatz zu anderen Ländern gibt es für Deutschland keine aktuellen Daten über die Langzeitmorbidität extrem frühgeborener Kinder, so dass für die Erstellung von Leitlinien auf ausländische Datensätze und Ergebnisse zurückgegriffen werden muss (Genzel-Boroviczeny et al. 2006). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Nachuntersuchung von sehr und extrem frühgeborenen Kindern mit einer schweren zerebralen Schädigung, um herauszufinden, mit welchen Beeinträchtigungen diese in ihrem späteren Leben als Kinder umzugehen haben. In den Kinderkliniken der Universität Kiel und des Städtischen Krankenhauses Kiel gab es bisher keine systematische Nachuntersuchung von FG, so dass die hier beschriebene Studie initiiert wurde. Gegenstand war die Beurteilung der Entwicklung von frühgeborenen Kindern im Schulkindalter mit schweren zerebralen Komplikationen während der Perinatalzeit im Vergleich zu FG mit demselben Geburtsgewicht (GG) jedoch ohne zerebrale Schädigungen. Die Studie soll einen Beitrag leisten, um die Entwicklungsprognose von FG zu erfassen und so Hinweise auf Verbesserungen in der Therapie und Pflege von Frühgeborenen liefern. Ferner wird ein erster Schritt getan, Daten über das Outcome FG im Schulkindalter für Leitlinien aus dem eigenen Land zu gewinnen.

Die Frühgeburt wird von der World Health Organisation (WHO) definiert als eine Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. eine Geburt, bei der das GG des Neugeborenen <2500g ist. Frühgeborene (FG) mit einem GG <1500g werden als ‚very low birthweight (VLBW)-Kinder‘ und mit einem GG <1000g als ‚extremly low birthweight (ELBW)-Kinder‘ bezeichnet. Die Grenze der extrauterinen Lebensfähigkeit liegt unter optimalen Bedingungen bei einem Gestationsalter zwischen 22 und 24 vollendeten SSW und somit bei einem GG von etwa 400-500g (Cooke 1996). Die Überlebensrate von FG mit einem GG von 501-750g beträgt 55%, während diese bei FG mit einem GG >1000g auf 94% steigt (Faranoff et al. 2007). Im Jahre 2004 wird von einem Rekordbaby der 27. SSW berichtet, das bei Geburt 1990 ein GG von 280g aufwies und im Alter von 14 Jahren ein normal entwickelter Teenager war, der die Aufnahme zur High School erreichte (Muraskas 2004). In den aktuellen Leitlinien wird nicht das GG, sondern die Gestationsdauer in SSW als Grenze zur Behandlung FG verwendet. Dabei sollte grundsätzlich ab der 24. SSW versucht werden, das Leben des FG zu erhalten (AWMF 2007).

Nach Untersuchungen von Riegel et al. (1995) ist die Häufigkeit von leichten bis schweren Beeinträchtigungen bei vier Jahre alten VLBW- und ELBW-Kindern erschreckend hoch. Diese Beeinträchtigungen reichen von Störungen des Wortschatzes über Seh- und Hörstörungen, bis hin zur Epilepsie und Zerebralparese. Die Häufigkeit solcher Schädigungen liegt bei Hochrisikokindern (VLBW- und ELBW-Kinder) bei 30%, im Vergleich zu 2% bei einer den Bevölkerungsquerschnitt repräsentierenden Population (Riegel et al. 1995). Der Hauptanteil der post partum verstorbenen bzw. langfristige- oder gar zeitlebens beeinträchtigten Kinder stammt aus dem Kollektiv der sehr und extrem untergewichtigen FG (Saling 2000). Ernüchternde Ergebnisse über die Entwicklung extrem Frühgeborener veröffentlichten auch Marlow et al. im Jahr 2005. Die kognitiven Leistungen der sechsjährigen FG lagen in 41% der Fälle unterhalb von zwei Standardabweichungen der Leistungen der reifgeborenen Gleichaltrigen. Schwere und mittlere Behinderungen wurden bei ca. 20% und leichte Behinderungen bei 34% der FG festgestellt. Nur jedes fünfte Kind entwickelte sich komplett normal.

## 1.1 Formen perinataler zerebraler Schädigungen bei Frühgeborenen

Zu zerebralen Komplikationen werden Hirnblutungen, periventrikuläre Leukomalazie, zerebrale Krampfanfälle, sowie Meningitiden gezählt. Bei der Hirnblutung (intrakranielle



Hämorrhagie) werden vier Schweregrade unterschieden (nach Papile und Burstein et al. 1978):

- I subependymale Einblutungen
- II Einblutung im Ganglienhügel ist in das Ventrikelsystem eingebrochen, Größe der Ventrikel ist normal
- III Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikelerweiterungen
- IV Einblutung, die darüber hinaus in benachbarte Hirnareale eingedrungen ist

Die schweren Blutungen Grad III und IV können zu einer posthämorrhagischen Ventrikulomegalie bzw. einem Hydrocephalus führen. Diese sind durch ein abnormes Verhältnis zwischen Hirn- und Liquorraumvolumen gekennzeichnet, wodurch es zu einer Erweiterung der Liquorräume kommt. Die noch offenen Schädelnähte führen durch die intrakranielle Drucksteigerung zu verstärktem Kopfwachstum, und neurologische Schädigungen sind trotz der Elastizität der Schädelkalotte möglich. Thromben können bei FG nach einer intraventrikulären Hämorrhagie zur Obstruktion der Liquorabflusswege führen, was einen Hydrocephalus oclusivus zur Folge hat. Die Therapie ist selten kausal, vielmehr wird versucht, den durch das hohe Liquorvolumen verursachten Hirndruck symptomatisch zu senken. Dazu dient eine Liquordrainage (Shunt), die vom Ventrikel in den Peritonealraum über ein druckgesteuertes Ventil geleitet wird. Wiederholte Revisionen mit entsprechenden Komplikationen eines operativen Eingriffs müssen nicht nur wachstumsbedingt, sondern auch aufgrund von Shunt Dysfunktionen durchgeführt werden. Dazu zählen die Infektionen, Fehlfunktionen in Form von Unter- und Überdrainage und Dislokation des Shunts.

Die Hirnblutung tritt bevorzugt im Ganglienhügel auf (Gilles 1997), welcher zu den transienten Strukturen des fetalen Gehirns gehört und aus welchem die subkortikal gelegene graue Substanz entsteht, wie beispielsweise der Nucleus caudatus, das Putamen und das Corpus amygdaloideum. Die Amygdala ist bei sehr unreifen FG häufig von Einblutungen betroffen. Sie gehört zum limbischen System, welches eine wichtige Rolle für die Gedächtnis- und Lernfunktion des Gehirns spielt. Strukturelle Veränderungen dieser Region führen zu Lernstörungen der betroffenen Kinder (Abernethy et al. 2004).

Eine weitere typische zerebrale Schädigung des FG stellt die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) dar. Sie ist die Folge einer zerebralen Minderperfusion mit Koagulationsnekrosen in

der periventriculär gelegenen weißen Substanz. Eine Schädigung der ventrikelnah verlaufenden Anteile der Pyramidenbahn lässt sich eindeutig mit der klinischen Symptomatik erklären: Es kommt zu einer Lähmung der unteren Extremität. Ausgeprägte Läsionen können auch zu einer Beeinträchtigung der Innervation der oberen Extremität führen, was das Vollbild einer Tetraplegie zur Folge haben kann. Weniger ausgeprägte zerebrale Läsionen führen zu motorischen Entwicklungsstörungen des betroffenen FG, welche sich in auffälligen neurologischen Untersuchungsergebnissen widerspiegeln.

Der zerebrale Krampf und die Meningitis zählen nicht zu den typischen zerebralen Komplikationen des Frühgeborenen, treten aber in dieser Gruppe gehäuft auf. Neugeborenenkrämpfe können auf eine schwere zerebrale Schädigung hindeuten, beispielsweise als Folge einer Sauerstoffmangelversorgung, einer Infektion, oder einer Hirnblutung. Die Häufigkeit neonataler Konvulsionen wird mit 1-20% für Frühgeborene angegeben, während diese für die Gesamtheit aller Neugeborenen bei nur 1-5 Promille liegt (Aicardi 1986). Prognostisch entwickeln sich drei viertel der Kinder mit neurologischen Komplikationen normal, bei den übrigen muss mit mentalen Retardierungen gerechnet werden. Eine behandlungsbedürftige Epilepsie kann sich entwickeln.

Virale und bakterielle Entzündungen der Gehirnhaut führen im zentralen Nervensystem ebenfalls zu schweren Schäden. Als Folgen einer solchen Infektion können körperliche Behinderungen, epileptische Anfälle und mentale Retardierungen entstehen. Doctor et al. (2001) fanden heraus, dass eine Meningitis einen schädigenden Effekt auf das neurologische outcome hat, welcher selbst nach Ausschluss anderer Risikofaktoren persistiert.

## 1.2 Ursachen perinataler zerebraler Schädigungen bei Frühgeborenen

Je geringer das Gestationsalter der Kinder ist, desto häufiger treten schwere zerebrale Schädigungen auf (Inder et al. 2003). Der Grund für die Hirnblutungen sind Gefäße, die sich in Rückbildung befinden und daher keine Basalmembran mehr aufweisen. Leichtere Blutungen können damit erklärt werden, während dies bei den ausgedehnten Hirnblutungen nicht möglich ist (Volpe 1998). Vor vielen Jahren war häufig ein Vitamin K-Mangel für ausgedehnte Hirnblutungen verantwortlich. Vitamin K wird aber seitdem routinemäßig substituiert. Dremsek et al. berichten noch im Jahr 1987 von zwei Kindern, die an einer intrakraniellen Hämorrhagie verstarben, da kein Vitamin K substituiert worden war. Eine

weitere Ursache schwerer Hirnblutungen sind pränatale bzw. perinatale Infektionen. Hierbei kommt es durch zirkulierende Zytokine zu einer Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, welches die Gerinnung hemmt und damit für ausgedehnte Blutungen verantwortlich sein kann. Weeks et al. (1997), Ulfing und Friese (1999). und Kassal et al. (2005) bestätigen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Interleukin-6-Spiegeln und dem Auftreten einer intrakraniellen Hämorrhagie. Der von Veldman durchgeführte Versuch, mit rekombiniertem, aktiviertem Faktor VII eine Hirnblutung zu verhindern, scheiterte. Es litten weiterhin 20% der FG an einer hochgradigen Hirnblutung (Veldman et al. 2006). Sowohl die intrazerebralen Blutungen als auch die periventrikuläre Leukomalazie werden durch all jene Faktoren begünstigt, die eine Störung der zerebralen Perfusion verursachen (Wesseler 1992, Inder et al. 2003). Dazu zählt die perinatale Asphyxie. Ferner führen Bradykardien mit Apnoen zu einer zerebralen Mangelversorgung der FG, sowie ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA). In einer Untersuchung von Jim et al. (2005) traten die schweren Hirnblutungen in der Gruppe von FG auf, die einen PDA aufwiesen. Whitaker et al. (1996) fanden heraus, dass die Therapie eines Sauerstoffdefizits, nämlich die maschinelle Beatmung, einen negativen Einfluss auf die Entwicklung nehmen kann. Je länger die Dauer einer maschinellen Beatmung, desto größer ist das Risiko einer mentalen Retardierung. Ein Sauerstoffdefizit kommt durch die Unreife der Lunge zustande, wobei es zu einer respiratorischen Insuffizienz kommt, was als Atemnotsyndrom bezeichnet wird und anhand des Röntgen-Thorax-Befundes in 4 Schweregrade unterteilt wird (Couchard 1974). Die betroffenen Kinder sind auf eine lange maschinelle Beatmung angewiesen, wodurch es zu einem fibrotischen Umbau der Lunge kommen kann, was zum irreversiblen Krankheitsbild der bronchopulmonalen Dysplasie führt. Interessant ist nun herauszufinden, ob diese Komplikationen bei FG mit ZB vermehrt auftreten gegenüber FG ohne ZB und wie sich die Lungenfunktion im Grundschulalter darstellt. Kilbridge et al. (2003) beobachteten das ELBW-Kinder mit perinatalen pulmonalen Komplikationen im Alter von 9-15 eine pathologische Lungenfunktion zeigten.

### 1.3 Folgen perinataler zerebraler Schädigungen bei Frühgeborenen

Bis zu 40% der FG erleiden eine perinatale zerebrale Blutung, die entscheidend das Leben und die Lebensqualität der betroffenen Kinder beeinflusst (Wesseler 1992). Besonders schlecht ist das neurologische und kognitive Outcome der Kinder mit Ventrikelerweiterungen. Nach Shankaran (1997) zeigen nur 25% dieser Kinder eine normale Entwicklung und 50-75%

weisen ein schweres motorisches Handicap auf. In einer aktuellen Studie von Futagi (2006) konnte gezeigt werden, dass je nach Schweregrad der intrakraniellen Hämorrhagie ein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der betroffenen Kinder zu erkennen ist. Je höher der Schweregrad der intrakraniellen Hämorrhagie ist, desto größer das kognitive und motorische Entwicklungsdefizit. Darüber hinaus zeigte diese Studie, dass es keine Verbesserung im Outcome dieser Kinder in den Jahren von 1980-1990 gab (Sherlock et al. 2005). Vohr (1992) zeigte, dass  $\frac{1}{4}$  der Kinder mit einer Grad III und IV Hirnblutung im Alter von 5 Jahren ein neurologisches Defizit aufwiesen, während die Grad I und II Blutung meist ohne Folgen für die neurologische Entwicklung waren.

#### 1.4 Fragestellungen

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung der Entwicklung von Kindern, die nicht nur durch die Frühgeburt beeinträchtigt sind, sondern zusätzlich von schweren perinatalen zerebralen Komplikationen betroffen waren. Es wurde untersucht, wie diese Kinder im Vergleich zu frühgeborenen Kindern ohne zerebrale Schädigung in der Entwicklung benachteiligt sind. Dazu wurden zunächst die Unterschiede, die zur Frühgeburt führten, vergleichend analysiert, um Risikofaktoren, die bereits pränatal für eine zerebrale Schädigung disponierten, zu identifizieren.

Der perinatale Verlauf wurde analysiert, um weitere perinatale Komplikationen zu beschreiben und um herauszuarbeiten, ob pulmonale Anpassungsstörungen die Gruppe der zerebral Geschädigten häufiger betreffen als FG ohne zerebralen Befund (ZB). Eine Messung der Lungenfunktion im Grundschulalter sollte die aktuelle pulmonale Situation der FG zeigen. Darüber hinaus wurden die intellektuellen Fähigkeiten und die neurologischen Untersuchungsergebnisse im Grundschulalter untersucht.

Folgende Fragestellungen wurden hierzu aufgestellt:

- Welche mütterlichen und kindlichen Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung lassen sich im vorliegenden Patientengut eruieren?
- Weisen FG mit ZB gegenüber FG ohne ZB häufiger pulmonale Anpassungsstörungen im Sinne eines Atemnotsyndroms bzw. einer broncho-pulmonalen Dysplasie auf? Wie stellt sich die Lungenfunktion im Grundschulalter im Vergleich dar?

- Sind FG mit ZB im Grundschulalter in der Entwicklung zerebraler Funktionen gegenüber FG ohne ZB stärker eingeschränkt? In welchem Ausmaß weisen diese Kinder mit ZB neurologische Auffälligkeiten und ein intellektuelles Defizit auf?

## 2 Stichprobenbeschreibung

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden in den Jahren 2004 und 2005 mit FG mit einem GG  $\leq 1500$ g der Jahrgänge 1993 bis 1998 durchgeführt. Die Kinder hatten zum Untersuchungszeitpunkt ein Alter im Median von 8 Jahren (Bereich: 5-11 Jahre). Zur Rekrutierung der Kinder wurden die Adressen der Familien mit dem zu früh geborenen Kind bzw. den zu früh geborenen Kindern im Falle von Zwillings- oder Drillingsgeburten aus dem Archiv der Universitäts-Kinderklinik Kiel und des Städtischen Krankenhauses Kiel entnommen. Geänderte Adressen wurden im Einwohnermeldeamt erfragt. Es wurde ein Anschreiben mit der Vorstellung der Studie und der Einladung zur Teilnahme erstellt und ein frankierter Rückumschlag zur Zu- oder Absage an der Studie mitgeschickt. Bei Bedarf konnte zusätzliches Informationsmaterial angefordert werden (Anhang). Der Untersuchungsbeginn war in den Schulsummerferien 2004. Die einzelnen Termine wurden mit den Eltern individuell vereinbart. Kinder, deren Eltern nach mehrmaligen Versuchen der Kontaktaufnahme nicht erreicht werden konnten, fielen in die Drop-out-Kategorie.

Von den Erhebungen ausgeschlossen wurden Kinder mit genetischen Erkrankungen sowie Kinder, die unter der Schwangerschaft toxischen Einwirkungen ausgesetzt waren (Alkoholembryopathie). Insgesamt wurden im Zeitraum von 1993 bis 1998 in den beiden genannten Kliniken 233 frühgeborene Kinder mit einem GG  $\leq 1500$ g erfasst. Von diesen 233 Kindern waren 54 Frühgeborene verstorben, so dass 179 Kinder für die Untersuchungen in Frage kamen. 64 Kinder konnten nicht erreicht werden, von denen sechs Familien eine schriftliche Absage geschickt hatten. Diese Kinder fielen somit ebenfalls in die Drop-out-Kategorie (Tabelle 1). Letztendlich konnten 115 Frühgeborene für die Studie gewonnen und untersucht werden.

**Tabelle 1: Frühgeborene der Jahrgänge 1993-1998: Zusammensetzung der Gesamtkohorte bestehend aus den verstorbenen Frühgeborenen, der Drop-out-Gruppe und der Untersuchungsgruppe**

Angegeben sind: Anzahl - n (%)

	<b>Frühgeborene Kinder</b>
Gesamtkohorte (Frühgeborene mit einem GG $\leq$ 1500g)	233 (100)
Verstorbene (Lebendgeborene, die während der Perinatalzeit verstorben sind)	54 (23)
Drop-out (nicht erreichte bzw. absagende Kinder)	64 (28)
Untersuchungsgruppe (vollständige Nachuntersuchung)	115 (49)

115 frühgeborene Kinder wurden im Schulkindalter nachuntersucht. Das Geburtsgewicht der Stichprobe betrug im Median 1230g (Bereich: 445g-1500g) bei einem Gestationsalter von 30 SSW (Bereich: 23. SSW-34. SSW). Der Krankenhausaufenthalt betrug im Median 67 Tage (Tabelle 2). Das GG, das Gestationsalter und die Länge des Krankenhausaufenthaltes der nicht untersuchten Kinder waren im Median nicht unterschiedlich zu den Werten der untersuchten Kinder (Tabelle 2). Unterschiede bestanden jedoch im Vergleich zur Gruppe der verstorbenen Kinder: Das Geburtsgewicht der verstorbenen FG war bei einer um 4 Wochen kürzeren Gestationsdauer geringer als das der überlebenden FG. Die Lebensdauer im Median betrug 2 Tage. 33 Kinder waren bereits in der ersten Lebenswoche verstorben. Das kleinste Frühgeborene aus der Gruppe der Verstorbenen mit einem GG von 370g hatte die längste Lebensdauer: Es starb mit 177 Tagen in einem Herz-Kreislaufversagen.

**Tabelle 2: Geburtsgewicht (GG), Gestationsalter (SSW) und Klinikaufenthalt der Untersuchungsgruppe, der Drop-out-Gruppe und der verstorbenen Frühgeborenen**

Angegeben sind: Median (Bereich)

	<b>Untersuchungsgruppe</b>	<b>Drop-out</b>	<b>Verstorbene</b>
GG (g)	1230g (445g-1500g)	1242 (660-1490)	807 (390-1400)
SSW (Wochen)	30 (23-35)	30 (25-35)	26 (22-32)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	67 (16-207)	69 (37-125)	
Lebensdauer (Tage)			2 (1-177)

Die Untersuchungsgruppe der 115 Kinder wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe bildeten 17 Kinder ( $n_1=17$ ) mit einer schweren perinatalen zerebralen Schädigung. Hierunter

wurden Kinder mit einer intrakraniellen Blutung (ICH) dritten und vierten Grades, einer periventrikulären Leukomalazie (PVL), einem zerebralen Krampfanfall sowie einer perinatalen Meningitis zusammengefasst. Diese Gruppe bildet die Stichprobe dieser Untersuchung und soll repräsentative Ergebnisse für die Grundgesamtheit „FG mit schweren zerebralen Komplikationen perinatal“ liefern.

Die mit der Stichprobe zu vergleichende Gruppe bestand aus 98 Kindern ( $n_2=98$ ) ohne ZB (Tabelle 3). Kinder mit einer leichten Hirnblutung (Grad I und II) wurden zur Gruppe der nicht zerebral Geschädigten gezählt.

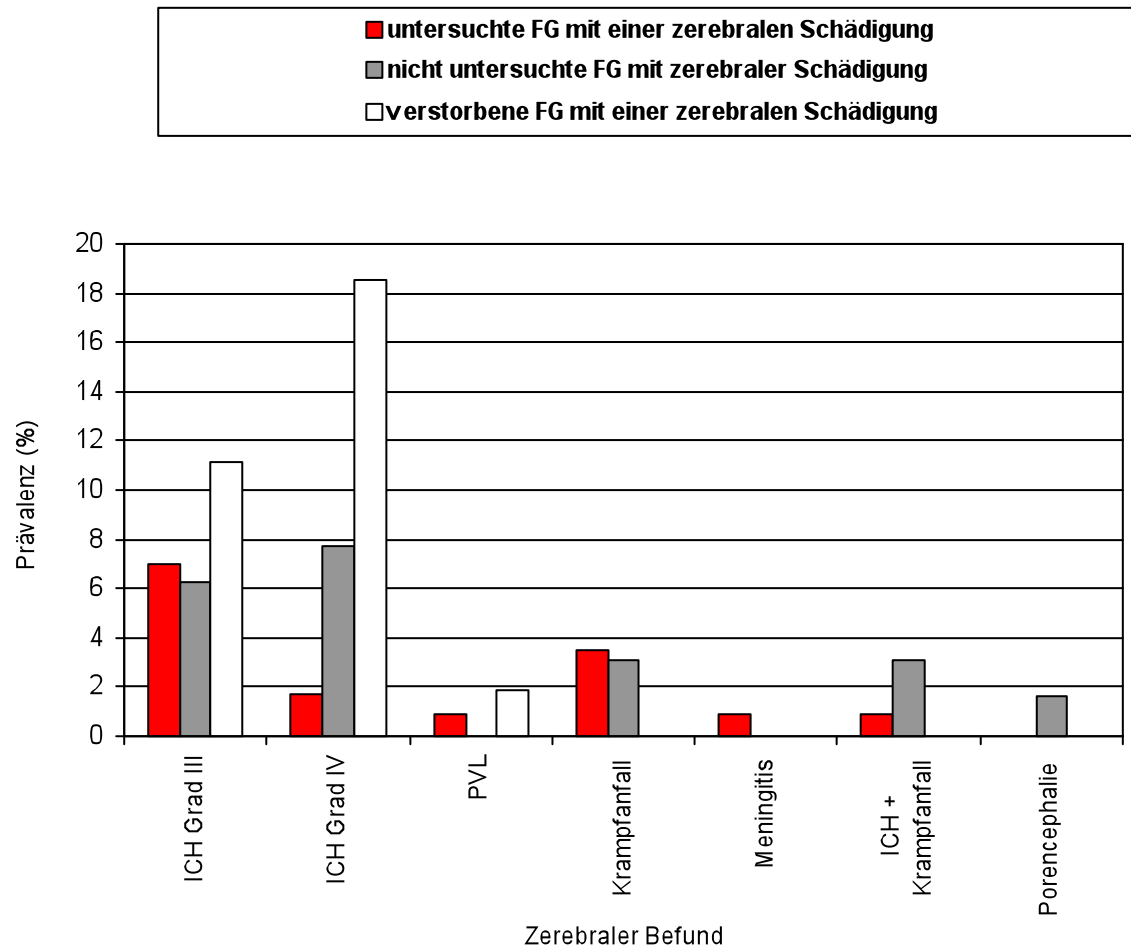
**Tabelle 3: Absolute Häufigkeiten zerebraler Befunde innerhalb der Untersuchungsgruppe**

Angegeben sind: n

Zerebraler Befund (ZB)	Frühgeborene Kinder
Kein ZB bzw. ICH I und II	98
ICH III	8
ICH IV	2
PVL	1
Krampfanfall	5
Meningitis	1
Gesamt	115

In Abbildung 1 sind die Prävalenzen für zerebrale Schädigungen der Untersuchungsgruppe ( $n=115$ ), der Drop-out-Gruppe ( $n=64$ ) und der verstorbenen Kinder ( $n=54$ ) aufgezeigt. Innerhalb der Untersuchungsgruppe hatte die ICH Grad III mit 11% die höchste Prävalenz. Bei den Verstorbenen war die ICH Grad IV mit 18,5% am häufigsten. In der Drop-out-Gruppe hatten ebenfalls die intrakraniellen Hämorrhagien (ICH) die höchsten Prävalenzen. Seltener traten die anderen schweren zerebralen Komplikationen innerhalb der Gesamtkohorte auf.





**Abbildung 1: Darstellung der Prävalenzen zerebraler Befunde innerhalb der Untersuchungsgruppe, der Drop-out Gruppe und der verstorbenen Frühgeborenen**

Insgesamt hatten 49 von 233 Kindern der Gesamtkohorte (21%) eine schwere zerebrale Schädigung. Davon waren 18 FG verstorben, 14 Kinder wurden nicht erreicht und 17 Kinder konnten im Grundschulalter auf die Folgen einer schweren zerebralen Schädigung für die Entwicklung untersucht werden.

### 3 Untersuchungsmethoden

Alle perinatalen Daten und Diagnosen sowie alle Komplikationen, die in der Perinatalperiode aufgetreten sind, wurden aus den Entlassungsbriefen der Kinder entnommen und in das Studienprotokoll übertragen. Die Bronchopulmonale Dysplasie und das Atemnotsyndrom sowie die Dauer der maschinellen Beatmung mit Intubation und/oder einer CPAP wurden aufgeführt. Für die Beurteilung der postnatalen Adaptation der FG wurde der Nabelschnur-pH und der Apgar-Score, sowie die Dauer des Klinikaufenthaltes des Frühgeborenen erfasst.

Für die Untersuchung eines Kindes standen zwei Stunden Zeit zur Verfügung. Die Kinder wurden in die Universitäts-Kinderklinik Kiel einbestellt. Nachdem die Eltern und die Kinder im Einführungsgespräch über den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt worden waren und die Eltern die Einverständniserklärung zur Teilnahme ihres Kindes an der Studie unterschrieben hatten, folgte zunächst die körperliche Untersuchung. Die Eltern konnten ihre Kinder bei diesem Untersuchungsabschnitt begleiten.

Im Anschluss wurde die psychologische Testung mit den Kindern ohne Elternbegleitung durchgeführt. Nachdem diese Tests abgeschlossen waren, erhielt jedes Kind als Dankeschön ein Abschiedsgeschenk und die Eltern eine Fahrkostenpauschale von 30 Euro.

Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel geprüft (Anhang) und von dieser bewilligt. Die Daten wurden gemäß dem Datenschutzgesetz behandelt.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen wurden von den jeweiligen Fachärzten betreut und angeleitet. Während die Erarbeitung von neurologischen Untersuchungstechniken durch einen Neuropädiater (Dr. med. Gerd Wiegand), die Durchführung der Lungenfunktionstest durch einen Kinderpneumologen (Dr. med. Tobias Ankermann) begleitet wurde, fand die psychologische Testung unter Anleitung einer Diplom-Psychologin (Christine Otto-Morris) statt.

#### 3.1 Anamnese und allgemein-körperliche Untersuchung

Hier wurde der aktuelle Gesundheitszustand des Kindes erfasst. Bei der Anamneseerhebung wurden die Eltern und Kinder zunächst zur Eigen-, Familien- und Sozialvorgeschichte des

Kindes befragt. Auf diese Weise wurde ein erster Überblick über die Entwicklung des frühgeborenen Kindes von der Entlassung im Säuglingsalter bis zum Untersuchungszeitpunkt im Grundschulalter gewonnen. Diese Befragung sollte zeigen, ob sich das Kind in dieser Zeit in dauernder medizinischer Behandlung befand und ob es einer ständigen medikamentösen Therapie unterlag. Seh- und Hörfunktionen des Kindes wurden erfragt. Die Familienanamnese, die den Nikotinkonsum der Mutter mit einschloss, gab Aufschluss über Krankheiten innerhalb der Familie. Außerdem erfolgte eine allgemein-körperliche Untersuchung der FG.

### 3.2 Neurologische Untersuchung

Im Anschluss an die allgemein-körperliche Untersuchung wurde eine ausführliche neuropädiatrische Untersuchung nach den Leitlinien „Soft signs in der klinisch-neurologischen Untersuchung“ von Touwen (1982) durchgeführt.

Zunächst wurde eine Untersuchung des Kopfes mit Prüfung der Nervenaustrittspunkte des Trigemini vorgenommen. Dabei wurde auf Asymmetrien und Dymorphiezeichen des Schädels geachtet. Zum Ausschluss einer Fazialisparese wurde das Kind angehalten, die Augen zusammenzukneifen, die Wangen aufzublasen und mit dem Mund zu pfeifen. Zur Prüfung des visuellen Systems wurden die Blickkoordination und die Pupillenreaktion mithilfe einer Taschenlampe untersucht. Der Status der Seh- und Hörfunktion der Kinder wurde bereits in der Anamnese erfragt. Zur Prüfung des sensomotorischen Systems diente die Untersuchung der Muskeleigenreflexe und der Fremdrelexe. Die Reflexe der oberen und unteren Extremitäten (Bizeps- und Trizepssehnenreflex, Patellasehnenreflex und der Achillessehnenreflex) wurden geprüft. Als Fremdrelex wurde der Bauchhautreflex in allen vier Bauchquadranten getestet. Der Babinskireflex wurde in diesem Zusammenhang ebenfalls geprüft. Zur Prüfung der Muskelkraft musste das Kind gegen Widerstand seitens des Untersuchers die Schultern an die Ohren ziehen. Zur Überprüfung der Koordination dienten die Diadochokinese und der Finger-Nase-Versuch.

Ferner wurden die Bereiche Grobmotorik, assoziierte Bewegungen und die Koordination des Kindes getestet, unter anderem mit Hüpfen auf zwei Beinen, abwechselnd mit angewinkelten Knien. Der Einbeinstand wurde sowohl mit offenen als auch mit geschlossenen Augen geprüft. Auf einer Linie musste das Kind ein Fuß vor den anderen setzen, vor- und

zurücklaufen und ersteres auch mit geschlossenen Augen. Bei allen Aufgaben wurde auf Paresen und abweichende Bewegungen geachtet. Manche Kinder zeigten Unsicherheiten, welche durch Abweichungen des Bewegungsmusters deutlich wurden. Beschrieben wurden die auffälligen oder unauffälligen Ergebnisse in folgenden Kategorien: Stand/Gang, Feinmotorik und assoziierte Bewegungen.

### 3.3 Lungenfunktionsprüfung

Dieser Untersuchungsabschnitt fand im Lungenfunktionslabor der Kinderklinik des UKSH Kiel statt. Für diese Untersuchung diente ein Bodyplethysmograph (Firma Jäger), der die Analyse der gesamten pulmonalen Atemmechanik ermöglicht. An Lungenfunktionsprüfungen wurde die Spirometrie durchgeführt.

Dem Kind wurde der Untersuchungsablauf der Spirometrie beschrieben und demonstriert, was neben der Einweisung in das Gerät der Beruhigung der Kinder diente. Anschließend erfolgten die vorgegebenen Atemmanöver. Für die Auswertung wurden die maximale Vitalkapazität ( $VC_{max}$ ), das forcierte expiratorische Volumen der ersten Sekunde ( $FEV_1$ ), der Spitzenfluss (PEF) sowie der maximale expiratorische Fluss bei 50% der  $VC_{max}$  ( $MEF_{50}$ ) verwendet.

### 3.4 Messung des Intelligenzquotienten

Zur Messung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit wurden in dieser Studie standardisierte psychologische Testverfahren für Kinder im Grundschulalter verwendet. Der CFT-1 bzw. 20 stellt die deutsche Version des „Culture Fair Intelligence Test – Scale 1 bzw. 20“ von R. B. Cattell (1949) dar. Mit diesem Test wird die „reine“ Intelligenz gemessen, die sich von der „allgemeinen kognitiven Fähigkeit“ ableitet. Von den Kindern sollten in einer bestimmten Zeit figurale Beziehungen erkannt und formal-logische Denkprobleme gelöst werden. Als „culture fair“ wird der Test deswegen bezeichnet, weil sein Ergebnis kaum von kulturellen, sprachlichen oder sozialen Einflüssen beeinflusst wird. Der individuelle Wissenserwerb in der Schule ist ebenfalls nicht entscheidend, da sprachfreie und anschauliche Aufgaben verwendet werden, die nonverbales Problemlösen erfordern. In dieser Untersuchung ging es um das Erfassen der Grundintelligenz, so dass die FG drei Testteile (z.B. klassifizieren und das Erkennen von Ähnlichkeiten) bearbeiten mussten. Diese enthalten alle eine sog. Speedkomponente, d.h. dass den Kindern eine begrenzte Zeit zur

Lösung der Aufgaben zur Verfügung stand. Anhand von beziehungsstiftendem Denken, Erkennen von Regelmäßigkeiten und Gesetzmäßigkeiten konnte die Grundintelligenz festgestellt werden. Bis zum vollendeten 8. Lebensjahr wird der CFT-1-Test durchgeführt und ab dem 9. LJ der CFT-20 (Culture Fair Intelligence Test- Scale 2).

Der CFT-20 basiert auf demselben Konzept wie der CFT-1 und enthält zwei Teile mit jeweils vier Subtests (Serien, Klassifikationen, Matrizen, Topologien), die in erster Linie die sog. fluide Intelligenz prüfen. Die fluide Intelligenz beinhaltet im Gegensatz zur sog. kristallinen (erlernte) Intelligenz vor allem angeborene Leistungsfähigkeiten und ist daher auch als allgemein bzw. instinktiv zu betrachten. Sie ist an intakte neuronale Strukturen und Prozesse gebunden und dementsprechend durch Krankheit und Verletzung zu beeinträchtigen.

Die Reliabilität für den Gesamttest des standardisierten CFT-20 liegt bei  $r=0.95$ , die Halbierungszuverlässigkeit für die beiden Testteile bei  $r=0.90$  bzw.  $r=0.91$ . Mit anderen Intelligenztests korreliert der CFT-20 im Mittel mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0.64$ , wobei er sich in einem Bereich zwischen 0.57 und 0.73 bewegt. Der CFT-1 weist einen Reliabilitätskoeffizienten für den Summenwert der verwendeten Testteile zwischen  $r=0.90$  und  $r=0.96$  auf, was eine sehr hohe Zuverlässigkeit bedeutet (Cattell et al. 1949).

### 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Programme EXCEL und SPSS für Windows durchgeführt. Zur Charakterisierung der Grundgesamtheit der Stichprobe und zur Beantwortung der aufgestellten Fragestellungen wurden sowohl deskriptive als auch analytische Verfahren angewendet.

#### 3.5.1 Deskriptive Statistik

Alle Daten der deskriptiven Statistik werden mit dem Median und dem Bereich, d.h. dem minimalen und maximalen Wert einer Verteilung, angegeben. Der Median, auch als 50%-Quantil oder Zentralwert bezeichnet, teilt Variablen in eine untere und in eine obere Hälfte. Die graphische Darstellung erfolgt mit dem Box-Whisker-Plot. Hiermit kann eine Aussage über die Symmetrie der Verteilung in Bezug auf den Median gemacht werden. Als Box wird das durch die 25% und 75%-Quantile begrenzte Rechteck bezeichnet, wobei das kleine Kästchen in der Box den Median angibt. An das obere und untere Ende der Box schließen die

so genannten Whiskers an, welche das Minimum bzw. das Maximum der Verteilung kennzeichnen. Nominal skalierte Daten werden anhand von absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten dargestellt.

### 3.5.2 Analytische Statistik

Um Vergleiche zwischen zwei Verteilungen zu ermöglichen, wurden die prozentualen Häufigkeiten errechnet und in Tabellen und Histogrammen dargestellt. Mithilfe des Kolmogorow-Smirnov-Tests wurden die Daten auf eine Normalverteilung getestet, die nicht festgestellt werden konnte. Die Ergebnisse wurden daher mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Test (MWU) analysiert, wobei der Frage nachgegangen wurde, ob die Testergebnisse der FG mit ZB signifikant von denjenigen der FG ohne ZB abweichen oder ob die beiden Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Der Mann-Whitney-U-Test gehört zu den stärksten Tests, um einen statistischen Zusammenhang zwischen einer zweistufigen nominalskalierten Variablen, wie hier der zerebrale Befund („vorhanden“ und „nicht vorhanden“), und einem ordinalskalierten Merkmal (IQ, Lungenfunktion, Verhalten, usw.) zu testen (Bahrenberg 1999). Dazu wurden die erhobenen Daten, wie beispielsweise der IQ in eine gemeinsame Rangordnung gebracht, um die Prüfgröße U zu berechnen. Aus dieser Größe konnte nun die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, dass die beiden Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Ist diese Wahrscheinlichkeit kleiner als das Signifikanzniveau, so kann angenommen werden, dass es sich um Stichproben aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten handelt.

Es konnten nicht alle erhobenen Daten mit dem MWU-Test analysiert werden, denn nominalskalierte Merkmale, wie z.B. die Ergebnisse aus den neurologischen Untersuchungen, erfordern ein anderes Testverfahren. Dazu diente der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der die Berechnung der Korrelationen zweier nominalskalierter Variablen mithilfe der Chi-Square-Prüfgröße ermöglicht. Es wird verglichen, ob ein Merkmal wie neurologisch auffällig/unauffällig mit der Gruppe der zerebral Geschädigten korreliert. Der Chi-Square Test testet auf Unterschiede in Prävalenzen.

Sowohl der MWU, als auch der Chi-Quadrat-Test arbeiten mit der Nullhypothese ( $H_0$ ), dass die untersuchten Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen und mit der Alternativhypothese ( $H_1$ ), dass die beiden Stichproben aus unterschiedlichen

Grundgesamtheiten stammen. Sowohl der MWU, als auch der Chi-Quadrat-Test berechnen die Wahrscheinlichkeit, dass  $H_0$  zutrifft. Liegt diese Wahrscheinlichkeit ( $p$ ) unter dem für die Arbeit definierten Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ , so ist die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen, d.h. die Ergebnisse der Gruppe der FG mit ZB unterscheiden sich signifikant von der Gruppe der FG ohne ZB.

## 4 Ergebnisse

Die in der Einleitung formulierten drei Fragestellungen sollen im Folgenden anhand der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten analysiert werden. Zunächst wird die Fragestellung nach den mit einer zerebralen Schädigung assoziierten Risikofaktoren analysiert. Danach folgt die Untersuchung der Fragestellung, ob FG mit ZB in der Perinatalzeit ( $T_0$ ) häufiger von pulmonalen Anpassungsstörungen betroffen waren, als die FG ohne ZB. Außerdem werden die Resultate der Lungenfunktion im Grundschulalter ( $T_1$ ) miteinander verglichen. Nachfolgend werden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung und der Intelligenztestung der FG mit und ohne ZB vergleichend dargestellt.

### 4.1 Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung

Die Risikofaktoren für einen ZB setzen sich aus den mütterlichen pränatalen und den kindlichen postnatalen Komplikationen zusammen. Zu den pränatalen Risikofaktoren werden Komplikationen wie eine Mehrlingsgeburt, Gestose und Infektionen während der Schwangerschaft gezählt. Außerdem stellt sich die Frage, ob der Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft eine Rolle für die Entstehung eines zerebralen Befundes spielt. Zu den kindlichen postnatalen Risikofaktoren für einen ZB werden insbesondere alle Komplikationen, die mit einer Sauerstoffmangelversorgung assoziiert sind, untersucht.

#### 4.1.1 Schwangerschaftsbedingte Risiken für eine zerebrale Schädigung

Zur Untersuchung dieser Risikofaktoren werden die Prävalenzen der Komplikationen während der Schwangerschaft zwischen FG mit und ohne ZB verglichen und auf Unterschiede getestet. Insgesamt 50 der 115 frühgeborenen Kinder (43,5%) waren Folge einer Zwillings- oder Drillingschwangerschaft und davon waren 16% aus einer in vitro Fertilisation-IVF entstanden. Mit einem p-Wert von 0,34 bzw. 0,39 zeigten weder die Komplikation der Zwillingschwangerschaft noch der Drillingschwangerschaft signifikante Unterschiede in der Prävalenz von FG mit und ohne ZB (Tabelle 4). Auch die Komplikation einer in vitro Fertilisation zeigte mit 6% bei FG mit ZB im Vergleich zu 7% ohne ZB und einem p-Wert von 0,85 keinen signifikanten Unterschied. Eine weitere Ursache, die in dieser Untersuchungsgruppe zur Frühgeburt geführt hatte, sind die Gestosen, wozu die Prä- bzw. Eklampsie und das HELLP-Syndrom gezählt wurden. Bezogen auf die Fragestellung, ob die Prävalenz einer Gestose bei FG mit ZB höher als bei FG ohne ZB war, konnte mit einem p-Wert von 0,66 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 4).



**Tabelle 4: Ergebnis des statistischen Tests auf Unterschiede in den Prävalenzen schwangerschaftsbedingter Komplikationen zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund**

Angegeben sind: n (%)

Schwangerschaftsbedingte Komplikationen	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
Zwillinge	7 (41)	29 (30)	0,34
Drillinge	1 (6)	13 (13)	0,39
IVF (in vitro fertilisation)	1 (6)	7 (7)	0,85
Gestose	3 (18)	22 (22)	0,66
Infektion (AIS - Amnioninfektionssyndrom)	2 (12)	21 (21)	0,36
Nikotinkonsum der Mutter	4 (24)	26 (27)	0,79
Sonstige Komplikationen	3 (18)	5 (5)	0,37

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die Infekthäufigkeit (Amnioninfektionssyndrom (AIS)) zeigte bei FG mit und ohne ZB keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4). Auch bei den 17 verstorbenen FG mit ZB traten nur drei Fälle (17,6%) eines AIS auf. Fast ein Drittel der Mütter frühgeborener Kinder hatte während der Schwangerschaft geraucht. So war auch die Prävalenz des Nikotinkonsums in der Gruppe dieser Frühgeborenen mit über 20% hoch. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne ZB konnte aber auch hier nicht festgestellt werden (Tabelle 4). Die Kategorie „Sonstige Komplikationen“ fasste die seltener auftretenden Komplikationen zusammen, wie Uterusfehlbildungen und Plazentaanomalien. Unterschiede dieser Komplikation zwischen FG mit und ohne ZB bestanden nicht (Tabelle 4).

#### 4.1.2 Kindliche Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung

Tabelle 5 vergleicht die Befunde zur perinatalen Adaptation zwischen FG mit und ohne ZB. Das Geburtsgewicht der FG mit ZB war im Median geringer als das der Vergleichsgruppe, jedoch konnte bei einem p-Wert von 0,43 kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und einem ZB gefunden werden. Das geringste Geburtsgewicht lag bei 445g. Die Mutter dieses Kindes wies als Komplikation ein HELLP-Syndrom auf und es handelte sich um eine Zwillingschwangerschaft. Beide Zwillinge litten in der Perinatalperiode an einem Atemnotsyndrom Grad III und IV, woraus sich bei beiden

Kindern eine bronchpulmonale Dysplasie entwickelte. Zusätzlich hatte eines dieser Mädchen eine Retinopathie. Zerebrale Komplikationen wiesen die Zwillinge jedoch nicht auf.

Das Gestationsalter (SSW) war bei FG mit ZB im Median eine Woche weniger als bei FG ohne ZB. Die Bereiche zeigen ähnliche Spannweiten, jedoch war die Verteilung bei den FG mit ZB höher in den frühen SSW. Der Zusammenhang zwischen einem geringen Gestationsalter und dem Auftreten einer zerebralen Schädigung konnte durch den MWU-Test mit einem p-Wert von 0,03 bestätigt werden.

**Tabelle 5: Vergleich des Geburtsgewichts, der Gestationsdauer und der perinatalen Adaptation zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund**

Angegeben sind: Median (Bereich) [n]

Postnatale Daten	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
Geburtsgewicht (g)	1200 (565-1500) [17]	1242 (445-1500) [98]	0,43
SSW (Wochen)	29 (23-34) [17]	30 (25-34) [98]	0,03
Apgar1 (Punkte)	7 (2-10) [15]	7 (2-10) [92]	0,76
Apgar5 (Punkte)	8 (5-10) [15]	9 (4-10) [93]	0,26
Apgar10 (Punkte)	9 (8-10) [15]	10 (7-10) [93]	0,56
Nabelschnur-pH <sup>3</sup>	7,34 (7,16-7,46) [10]	7,31 (6,84-7,52) [69]	0,69

\*Mann-Whitney-U-Test

Die postnatale Adaptation, ermittelt durch den Apgar- Score, zeigte sowohl bei FG mit ZB als auch bei FG ohne ZB eine schnelle Erholung nach der Geburt. Während der Apgar- Score eine Minute nach der Geburt (Apgar1) noch bei sieben lag, stieg der Score nach 5 Minuten (Apgar5) und nach zehn Minuten (Apgar10) sowohl in der Gruppe mit ZB als auch in der Gruppe ohne ZB vergleichbar an. Während die Gruppe ohne ZB beim Apgar- Score nach zehn Minuten den Höchstwert von 10 Punkten erreicht hatte, kamen die FG mit ZB nur auf einen Wert von 9 Punkten. Die Ergebnisse des Apgar- Scores waren bei FG mit ZB nicht signifikant schlechter als bei FG ohne ZB. Der Nabelschnur-pH war bei FG mit und ohne ZB mit 7,3 im Median physiologisch, und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen FG mit und FG ohne ZB.

In Tabelle 6 ist die Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen von der Geburt bis zur Entlassung der FG mit und ohne ZB dargestellt. Der zu erwartende Klinikaufenthalt bei FG sollte 40

Wochen abzüglich der Schwangerschaftsdauer betragen. 41% der FG mit ZB waren länger als 40 Wochen auf die intensive Betreuung in der Klinik angewiesen, während es bei den FG ohne ZB 30,6% waren. Der längste Klinikaufenthalt betrug 30 Wochen (207 Tage). Dieses Kind kam in der 25. Schwangerschaftswoche zur Welt und war somit 15 Wochen länger auf eine intensive Betreuung in der Klinik angewiesen, als es normalerweise der Fall ist. Dieses Kind wog 610g und ging aus einer Zwillingsschwangerschaft mit fetofetalem Transfusionsyndrom hervor. Das Kind war der Donator und wies eine Hirnblutung dritten Grades auf. Der Klinikaufenthalt bei der Gruppe der schwer zerebral geschädigten FG war nicht signifikant länger als bei FG ohne ZB.

Außerdem wird in Tabelle 6 die Länge der maschinellen Atemhilfe durch Intubation und der darauf folgenden Entwöhnung durch CPAP zwischen der Gruppe der FG mit und derjenigen ohne ZB beschrieben. Im Median war die Gruppe der FG mit ZB 10 Tage länger maschinell beatmet als die Vergleichsgruppe ohne ZB. Dieser Zusammenhang konnte mithilfe des MWU-Tests bei einem p-Wert von  $<0,05$  bestätigt werden. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf CPAP zeigte, dass die Gruppe der zerebral Geschädigten im Median lange auf die Entwöhnung der maschinellen Beatmung angewiesen waren. Ein signifikanter Unterschied der Entwöhnungsphase mittels CPAP konnte zwischen den FG mit und ohne ZB nicht gezeigt werden.

**Tabelle 6: Vergleich der Länge des Klinikaufenthaltes und der Länge der maschinellen Atemhilfe zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund**

Angegeben sind: Median (Bereich)

Dauer in Tagen	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
Klinikaufenthalt	72 (31-207)	67 (16-166)	0,23
Intubation	15 (0-45)	5 (0-49)	0,05
CPAP	8 (0-41)	4 (0-37)	0,11

\*Mann-Whitney-U-Test

Die weiteren perinatalen Komplikationen sind in Tabelle 7 aufgelistet. Weder die Komplikation eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA), noch die Häufigkeiten des Auftretens von rezidivierenden Bradykardien und Apnoen zeigten signifikante Unterschiede von FG mit zu FG ohne ZB. Gleiches gilt für eine Retinopathie. Deutlichere Unterschiede

sind beim Auftreten einer Sepsis zu erkennen, aber auch hier wird das Signifikanzniveau verfehlt ( $p=0,09$ ).

**Tabelle 7: Vergleich der Prävalenzen perinataler Komplikationen zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund**

Angegeben sind: n (%)

Perinatale Komplikation	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
Persistierender Ductus arteriosus (PDA)	5 (29)	18 (18)	0,29
rezidiv.Bradykardien und Apnoen	8 (47)	32 (33)	0,25
Retinopathie	4 (24)	10 (10)	0,21
Sepsis	10 (59)	36 (37)	0,09

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Aus diesem Kapitel lassen sich als wesentliche Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung ein geringes Gestationsalter und die Dauer der maschinellen Beatmung zusammenfassen.

## 4.2 Pulmonale Komplikationen und ein zerebraler Befund postnatal ( $T_0$ ) und Analyse der Lungenfunktion im Schulkindalter ( $T_1$ )

### 4.2.1 Perinatale pulmonale Komplikationen

Das Atemnotsyndrom (ANS) ist mit einer Prävalenz von 50% eine der am häufigsten aufgetretenen Komplikation innerhalb der insgesamt 115 untersuchten Kinder. 59% der FG mit ZB wiesen dieses Syndrom auf und 45% der FG ohne ZB. Ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz eines ANS zwischen FG mit und ohne ZB bestand bei einem p-Wert von 0,29 nicht (Tabelle 8).

Die Prävalenz der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), welche als Folgekomplikation eines Atemnotsyndroms auftreten kann, war innerhalb der Untersuchungsgruppe deutlich geringer als die des ANS. Sowohl die Komplikation des ANS, als auch die der BPD zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich FG mit zu FG ohne ZB (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Prävalenzen pulmonaler perinataler Komplikationen der Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund und Darstellung eines Zusammenhangs pulmonaler Komplikationen und zerebralen Befunden**

Angegeben sind: n (%)

<b>Pulmonale Komplikation</b>	<b>FG mit ZB</b>	<b>FG ohne ZB</b>	<b>p-Wert*</b>
ANS Grad I-IV	10 (59)	44 (45)	0,29
BPD	3 (18)	12 (12)	0,54

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

#### 4.2.2 Lungenfunktion im Schulkindalter

Um herauszufinden, ob die Lunge während des Heranwachsens der Kinder regenerierte oder ob eine bleibende Schädigung mit einer Beeinträchtigung der Atmung bestand, wurden die Ergebnisse der Lungenfunktion im Schulkindalter analysiert. Während der bisherige Teil der Arbeit eine retrospektive Querschnittsanalyse war, geht es nun um die Follow-up-Ergebnisse im Grundschulalter. Zum Untersuchungszeitpunkt T<sub>1</sub> haben die FG mit ZB (n<sub>1</sub>=17) ein Alter im Median von 9 Jahren (Bereich: 5-11 Jahre) und die FG ohne ZB (n<sub>2</sub>=98) ein Alter von 8 Jahren (Bereich: 5-11 Jahre). Acht Mädchen und neun Jungen waren in der Stichprobe mit ZB und 49 Mädchen und 49 Jungen in der Vergleichsgruppe. Das Geschlechterverhältnis beider Gruppen war ausgewogen. Die Körpergröße der Gruppe der FG mit ZB betrug im Median 1,36m (Bereich: 1,18m-1,51m) und die der Vergleichsgruppe 1,30m (Bereich: 1,10m-1,66m). Der Median für das Körpergewicht betrug 30kg (Bereich: 20-37kg) für die Gruppe der FG mit ZB und 27kg (Bereich: 18-60kg) für die Vergleichsgruppe. Der daraus berechnete Body-Mass-Index ergibt für die Gruppen jeweils einen Wert von 16kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 16-18kg/m<sup>2</sup> für die Gruppe mit ZB und 13-22kg/m<sup>2</sup> für die Vergleichsgruppe).

Ausgewertet konnten 59% der Lungenfunktionen der FG mit ZB und bei den FG ohne ZB waren es 51% (Tabelle 9). Nicht auswertbar waren Spirometrikurven, die aufgrund mangelnder Mitarbeit deformiert und teilweise nicht vollendet durchgeführt wurden. Fast die Hälfte der Ergebnisse konnte aus diesem Grund nicht ausgewertet werden. Für einen unauffälligen Befund wurde eine maximale Vitalkapazität (VC<sub>max</sub>) ≥80%, ein forciertes expiratorisches Volumen (FEV<sub>1</sub>) ≥80%, ein Spitzenfluss (peak flow-PEF) ≥70% und ein maximal expiratorischer Fluss bei 50% VC<sub>max</sub> (MEF<sub>50</sub>) ≥70% des Sollwertes für die entsprechende Altersnorm vorausgesetzt. Von den auswertbaren Ergebnissen hatten sieben von zehn der FG mit ZB eine physiologische Lungenfunktion (Tabelle 9). Pathologisch war

die Lungenfunktion, wenn die oben genannten Prozentrangnormen nicht erfüllt werden konnten. Eine pathologische Lungenfunktion fand sich vor allem bei den FG ohne ZB mit 28 Fällen. Bei einigen dieser Kinder waren die Diagnosen einer pulmonalen Erkrankung bereits bekannt. Dabei litt der größte Anteil der Kinder an Asthma, während ein Kind eine Trachealstenose hatte. Signifikante Unterschiede physiologischer und pathologischer Lungenfunktionen von FG mit und ohne ZB konnten nicht ermittelt werden.

**Tabelle 9: Prävalenzen der auswertbaren, und davon die physiologischen und pathologischen Lungenfunktionen von Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund**

Angegeben sind: n (%)

Lungenfunktion		FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
auswertbar	physiologisch	7 (41)	22 (22)	0,10
	pathologisch	3 (18)	28 (29)	0,35

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

In Tabelle 10 wurden die Ergebnisse der Spirometrie der beiden Gruppen der FG mit und ohne ZB miteinander verglichen. Und auch bei der Analyse der einzelnen Atemmanöver konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden.

**Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund,  $n_1=10$  und  $n_2=50$**

Angegeben sind: Median (Bereich)

Spirometrische Parameter	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
Vitalkapazität <sup>1</sup> ( $VC_{max}$ ) <sup>1</sup>	83 (53-103)	76 (44-105)	0,29
Forciertes expiratorisches Vol. ( $FEV_1$ ) <sup>1</sup>	98 (67-113)	95 (51-113)	0,54
Midexpiratorischer Fluss ( $MEF_{50}$ ) <sup>1</sup>	89 (34-112)	79 (36-142)	0,41
Peak flow (PEF) <sup>1</sup>	81 (46-115)	69 (33-112)	0,12

\*Mann-Whitney-U-Test

<sup>1</sup>Werte in Prozent des Sollwertes der entsprechenden Altersnorm

Perinatal konnten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit pulmonaler Komplikationen bei FG mit zu FG ohne ZB erhoben werden. Die Lungenfunktionsdaten im Grundschulalter wiesen auf keine Unterschiede pulmonaler Spätfolgen für FG mit bzw. ohne ZB hin.

### 4.3 Einfluss einer perinatalen zerebralen Schädigung auf neurologische und kognitive Auffälligkeiten im Schulkindalter

Im Folgenden wird die zerebrale Funktion im Hinblick auf die neurologischen Untersuchungsergebnisse und das kognitive Outcome der FG mit und ohne ZB im Schulkindalter vergleichend analysiert.

#### 4.3.1 Vergleich des neurologischen Outcomes

Von den 17 Kindern mit ZB hatten 6% eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und 6% eine Meningitis. 29% der Kinder erlitten perinatal Krampfanfälle und der größte Teil der Kinder (59%) hatte eine hochgradige Hirnblutung. Insgesamt hatten im Grundschulalter 41% der Kinder mit ZB perinatal eine behandlungsbedürftige neurologische Erkrankung. Tabelle 11 zeigt die Häufigkeiten perinataler zerebraler Befunde und deren neurologische Folgediagnosen. Aus dem Kind, bei dem perinatal eine PVL diagnostiziert wurde, entwickelte sich im Verlauf eine infantile Zerebralparese (IZP) mit beidseitigem Spitzfuß. In der rechten Spalte der Tabelle 11 ist zu erkennen, dass von den fünf Kindern, die perinatal zerebrale Krampfanfälle hatten, zwei Kinder eine Epilepsie im Grundschulalter aufwiesen und die anderen drei im Schulkindalter keine neurologische Erkrankung hatten. Die große Gruppe der Hirnblutungen zeigte in über der Hälfte der Kinder keine neurologischen Folgeerkrankungen, während bei drei Kindern ein shuntpflichtiger Hydrozephalus und bei einem Kind eine IZP die Folgen waren. Das Kind mit der Meningitis in der Perinatalperiode hatte keine behandlungsbedürftige neurologische Erkrankung im Grundschulalter.

**Tabelle 11: Frühgeborene mit zerebralem Befund: Folgen eines perinatalen zerebralen Befundes für das neurologische Outcome im Grundschulalter**

n	perinataler zerebraler Befund (T <sub>0</sub> )	n	neurologische Diagnose im Grundschulalter (T <sub>1</sub> )
1	Periventrikuläre Leukomalazie	1	Infantile Zerebralparese (IZP)
5	zerebraler Krampfanfall	2	Epilepsie
		3	keine neurologische Diagnose
10	ICH III und IV	3	shuntpflichtiger Hydrozephalus
		1	IZP
		6	keine neurologische Diagnose
1	Meningitis	1	keine neurologische Diagnose

Bei einem Kind mit einer Hirnblutung 2. Grades (Gruppe der FG ohne ZB) war im Kindesalter eine Parese der unteren Extremitäten aufgefallen. Bei einem anderen Kind ist

perinatal gar kein zerebraler Befund erhoben worden, aber auch bei diesem Kind fiel im weiteren Verlauf eine Hemiparese auf, das heißt, 2% der FG ohne ZB perinatal wiesen im Grundschulalter eine neurologische Erkrankung in Form einer IZP auf (Tabelle 12). FG mit ZB weisen signifikant häufiger neurologische Folgeerkrankungen im Grundschulalter auf, als FG ohne ZB (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Häufigkeiten neurologischer Erkrankungen im Grundschulalter**

Angegeben sind: n (%)

Neurologische Erkrankung	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert
Infantile Zerebralparese	2 (12)	2 (2)	0,04
Shunt	3 (18)	0	<0,01
Epilepsie	2 (12)	0	<0,01

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

In Tabelle 13 ist der Vergleich der Ergebnisse der neurologischen Untersuchung zwischen den FG mit und ohne ZB dargestellt. Dabei fiel auf, dass eine Innenohrschädigung (zentraler Hörverlust) bei FG mit ZB um 10% häufiger auftrat, als bei der Vergleichsgruppe ohne ZB. Mit einem p-Wert von 0,01 konnte durch den Chi-Quadrat-Test belegt werden, dass FG mit ZB signifikant häufiger von einer Innenohrschädigung, welche sich klinisch als eine Taubheit äußert, betroffen waren als FG ohne ZB. Eine Hörstörung im Sinne einer Schalleitungsstörung (periphere Hörstörung) zeigte keine signifikanten Unterschiede der FG mit und ohne ZB. Bei den Fehlsichtigkeiten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen FG mit und ohne ZB nicht festgestellt werden. Bemerkenswert ist jedoch, dass alle FG mit ZB, die eine Retinopathie aufwiesen (24% gemäß Tabelle 7) eine Fehlsichtigkeit im Grundschulalter hatten, während von den 10% der FG ohne ZB, jedoch mit Retinopathie, 5% eine Fehlsichtigkeit im Grundschulalter aufwiesen. Bei der neurologischen Untersuchung wurden Auffälligkeiten generell häufiger bei FG mit ZB registriert, eine statistische Signifikanz wurde in keinem der untersuchten Parameter gefunden.

Somit konnte in der neurologischen Untersuchung gezeigt werden, dass insbesondere die Innenohrschwerhörigkeit/Taubheit eine signifikante Folgeerkrankung eines zerebralen Befundes ist.



**Tabelle 13: Vergleich der Prävalenzen neurologischer Befunde zwischen Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund, anamnestisch (A) erfragte und bei der neurologischen Untersuchung (U) erhobene Befunde**

Angegeben sind: n (%)

Neurologische Befunde	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
Taubheit (A)	2 (12)	0 (0)	0,01
Schallleitungsstörung (A)	2 (12)	6 (6)	0,40
Fehlsichtigkeit (A)	9 (53)	31 (32)	0,09
Störung der Blickkoordination (U)	1 (6)	10 (10)	0,58
Auffälligkeiten Stand und Gangbild (U)	6 (35)	16 (16)	0,07
Auffälligkeiten assoziierter Bewegungen (U)	4 (24)	9 (9)	0,09
auffällige Koordination der Extremitäten (U)	5 (29)	17 (17)	0,24
Auffälligkeiten der Feinmotorik (U)	3 (18)	10 (10)	0,12

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

#### 4.3.2 Vergleich der intellektuellen Fähigkeiten

Tabelle 14 vergleicht den Intelligenzquotienten (IQ) zwischen FG mit ZB und der Vergleichsgruppe. IQ-Werte von 20-34 bzw. 34-49 entsprechen einer schweren bzw. mittelgradigen geistigen Behinderung und kamen in der Untersuchungsgruppe nicht vor. Eine leichte geistige Behinderung wurde bei 6% in der Gruppe mit ZB und bei 4% in der Gruppe ohne ZB gefunden. Dagegen zeigte jedes vierte FG mit ZB eine Lernbehinderung (IQ 70-84) und in diesem IQ-Bereich zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gruppe der FG ohne ZB (Tabelle 14). Der große Teil der FG sowohl mit als auch ohne ZB war durchschnittlich begabt. Bei den FG mit ZB war keines der Kinder überdurchschnittlich (IQ-Wert >115) bzw. hochbegabt (IQ >130), während es bei den FG ohne ZB 9% bzw. 2% waren. Insgesamt werden in Deutschland 2% der Bürger als hochbegabt bezeichnet, was bedeutet, dass die 2 in der Untersuchung gefundenen hochbegabten Kinder dem mittleren Wert in Deutschland entsprechen. Beide hochbegabten Kinder stammten aus der Gruppe der FG ohne ZB, wobei eines der Kinder eine Hirnblutung Grad II als perinatale Komplikation hatte. Grund seiner Frühgeburt war ein Uterus duplex, während das andere Kind aus einer Zwillingsschwangerschaft hervorgegangen war und eine Retinopathie als perinatale Komplikation hatte. Beide hochbegabten Kinder hatten ein Geburtsgewicht >1000g.

**Tabelle 14: Vergleich der Prävalenzen intellektueller Fähigkeiten zwischen frühgeborenen Kindern mit (n=16) und ohne (n=98) zerebralem Befund**

Angegeben sind: n (%)

Punktezahl und Bewertung des Intelligenzquotienten	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert
IQ 20-34 schwer geistig behindert	0	0	
IQ 35-49 mittelgradig geistig behindert	0	0	
IQ 50-69 leicht geistig behindert	1 (6)	4 (4)	0,74
IQ 70-84 lernbehindert	4 (25)	6 (6)	0,02
IQ 85-114 durchschnittlich begabt	11 (69)	77 (79)	0,21
IQ 115-129 überdurchschnittlich begabt	0	9 (9)	0,19
IQ>130 hochbegabt	0	2 (2)	0,55

\*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

In Tabelle 15 sind der Median und der Bereich der IQ-Werte für FG mit und ohne ZB vergleichend dargestellt. Wie im Methodikteil beschrieben, wurden je nach Alter des Kindes zwei verschiedene Testverfahren angewandt. Der CFT-1 Test wurde bei 5-8 jährigen Kindern durchgeführt und der CFT 20-Test ab dem neunten Lebensjahr. 41% der FG mit ZB und 66% der Kinder ohne ZB haben den CFT-1 Test bzw. 53% der FG mit ZB und 34% der Vergleichsgruppe haben den CFT-20 Test bearbeitet. In der Betrachtung der Gesamtgruppe der 5-11 jährigen Kinder (n=115) zeigte sich, dass der IQ bei der Stichprobe signifikant niedriger war (p=0,03) als bei FG ohne ZB.

**Tabelle 15: Vergleich der IQ-Werte der frühgeborenen Kinder mit und ohne zerebralem Befund**

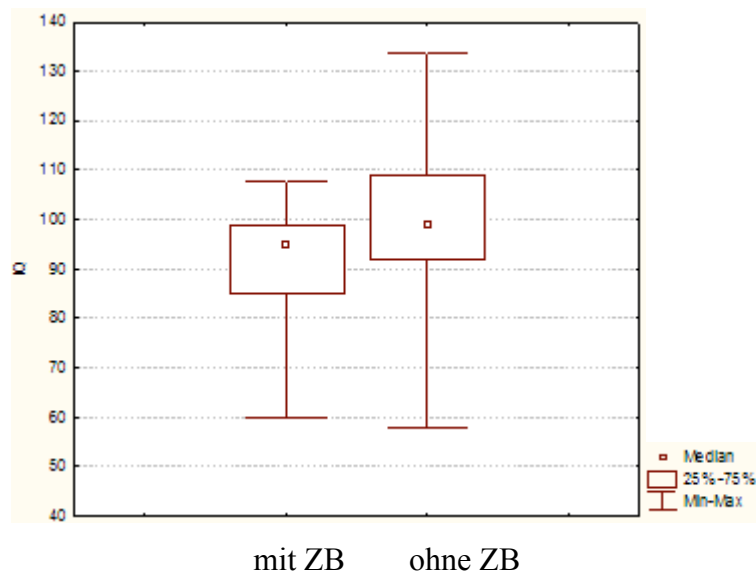
Angegeben sind: Median (Bereich)

	FG mit ZB	FG ohne ZB	p-Wert*
IQ gesamt (Punkte)	95 (60-108)	99 (58-134)	0,03

\*Mann-Whitney-U-Test

In Abbildung 2 wird die Verteilung der ermittelten IQ-Werte bei FG mit ZB im Vergleich zu FG ohne ZB mithilfe eines Box-and-whiskers-Plots graphisch veranschaulicht. Bei dieser Darstellung wird der Unterschied der kognitiven Entwicklung zwischen den beiden Gruppen verdeutlicht. Der Median der Gruppe mit ZB lag etwa 5 IQ-Punkte unterhalb des Medians der Vergleichsgruppe, was gemäß Tabelle 14 einer durchschnittlichen Begabung entspricht. Der Wertebereich in der Vergleichsgruppe variierte zwischen 58 und 134 IQ-Punkten, während

dieser bei der Gruppe der FG mit ZB 60-108 Punkte betrug. Auch bei der Betrachtung der mittleren Quartilen (25%-75%-Bereich) zeigten sich zwischen den beiden Gruppen deutliche Unterschiede: Mit 83-99 Punkten lagen die mittleren Quartilen der IQ-Werte für die FG mit ZB im unteren Bereich einer „durchschnittlichen Begabung“, während diese sich für FG ohne ZB mit 90-110 Punkten eher im oberen Bereich einer „durchschnittlichen Begabung“ befanden (Tabelle 14).



**Abbildung 2: Verteilung der IQ-Werte bei Frühgeborenen mit und ohne zerebralem Befund**

Die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung: Mütterliche Risikofaktoren, die eine zerebrale Schädigung begünstigen, konnten im vorliegenden Untersuchungsgut nicht identifiziert werden. Zu den kindlichen Risikofaktoren für einen ZB zählen ein geringes Gestationsalter und eine lange maschinelle Beatmung (Intubation). Andere perinatale Komplikationen, die mit einer Sauerstoffunterversorgung für FG einhergehen (z.B. ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, Bradykardien mit Apnoen) wiesen FG mit ZB nicht statistisch signifikant häufiger auf als FG ohne ZB.
- Perinatale pulmonale Komplikationen und die Lungenfunktion im Grundschulalter: FG mit ZB litten statistisch nicht signifikant häufiger an einem Atemnotsyndrom und einer bronchpulmonalen Dysplasie als die Vergleichsgruppe ohne ZB. Die Ergebnisse

der Lungenfunktion im Schulkindalter zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

- Neurologische Untersuchung und Intelligenztestung: Fast die Hälfte der FG mit ZB wies im Schulkindalter eine zu behandelnde neurologische Erkrankung auf. Die durchgeführten Untersuchungen konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer zerebralen Schädigung und einer zentralen Beeinträchtigung der Hörleistung der Grundschul Kinder aufzeigen. Der Intelligenztest zeigte bei FG mit ZB signifikant schlechtere kognitive Leistungen als bei FG ohne ZB.

## 5 Diskussion

### 5.1 Risikofaktoren einer zerebralen Schädigung

Die Ätiologie einer zerebralen Schädigung ist bis heute weitgehend unklar und diese Aussage konnte auch nicht durch die vorliegende Arbeit in eine aufschluss gebende Richtung gelenkt werden. Es konnten keine Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung identifiziert werden. Beim Vergleich der pränatalen Risiken, wie Mehrlingsschwangerschaft, Gestosen und weiterer zur Frühgeburt disponierenden Faktoren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Gruppen mit und ohne ZB. Selbst der Risikofaktor der innerhalb einer Schwangerschaft auftretenden Infektionen, welcher in vorgehenden Arbeiten gefunden wurde, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. So fanden Weeks et al. (1997) und Ulfing und Friese (1999), dass mütterliche Infektionen, die ascendieren und das Kind infizieren, eine ausschlaggebende Rolle für die Entstehung ausgeprägter zerebraler Blutungen spielen. Dieser von Ulfing und Friese gefundene Zusammenhang konnte nicht bestätigt werden (Tabelle 4).

Allerdings sind indirekt jedoch alle genannten Risikofaktoren mit einer zerebralen Schädigung verknüpft, da sie die Ursache für eine Frühgeburt sein können und ein geringes Gestationsalter als wesentlicher Risikofaktor für eine zerebrale Blutung in Rahmen dieser Studie identifiziert werden konnte. FG mit ZB hatten ein um eine Schwangerschaftswoche signifikant geringeres Gestationsalter als FG ohne ZB (Tabelle 5). Ähnliche Erkenntnisse veröffentlichten Bösche et al 1996, indem sie eine Senkung der Häufigkeiten schwerer Hirnblutungen feststellten und diese mit regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft und mit einer intensiven Überwachung von Hochrisikokindern in Perinatalzentren in Zusammenhang bringen konnten. Auch Inder et al. (2003) zeigte, dass ein geringes Gestationsalter eine zerebrale Schädigung begünstigt.

Neben dem Gestationsalter spielen all jene Faktoren, die eine Sauerstoffmangelversorgung für das FG bedeuten, eine entscheidende Rolle für die Ätiologie einer zerebralen Blutung bzw. einer Ischämie des Gehirns (Wessler 1992, Inder et al. 2003). Faktoren, die eine Sauerstoffmangelversorgung bedingen, sowie deren Therapie, wie die maschinelle Beatmung, wurden auch in der vorliegenden Arbeit analysiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass FG mit ZB signifikant länger intubiert beatmet werden mussten, als FG ohne ZB. Voss et al. (2001) fanden in einer logistischen Regressionsanalyse heraus, dass die Beatmungsdauer mit dem Outcome von Kindern korreliert. Bei Kindern, die über 28 Tage beatmet wurden,

entwickelte sich  $\frac{1}{4}$  normal und 30% zeigten Behinderungen. Dieses Ergebnis bedeutet, dass die FG mit ZB zusätzlich durch die signifikant höhere Beatmungsdauer in der Entwicklung beeinträchtigt sind. Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung durch CPAP zeigte keinen signifikanten Unterschied bei FG mit und ohne ZB (Tabelle 6). Andere Komplikationen, wie eine perinatale Asphyxie, Bradykardien mit Apnoen und ein persistierender Ductus arteriosus Botalli waren in der Gruppe der zerebral Geschädigten nicht statistisch signifikant häufiger zu finden (Tabelle 7). Entgegen diesen Erkenntnissen fanden Jim et al. im Jahr 2005 einen Zusammenhang zwischen einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli und dem Auftreten hochgradiger Hirnblutungen. Bei den damals untersuchten Kindern wiesen alle FG mit Hirnblutungen dritten und vierten Grades gleichzeitig einen offenen Ductus arteriosus Botalli auf. In der vorliegenden Untersuchung wiesen fünf der 17 Kinder einen PDA auf.

Zur Ätiologie der Hirnblutung müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um Ansätze für neue Therapiemöglichkeiten zu erarbeiten. Diesbezüglich sind insbesondere zellbiologische Arbeiten viel versprechend, die Zusammenhänge zwischen Zytokinen und neuropathologischen Veränderungen vermuten lassen (Ulfig 2000).

## 5.2 Pulmonale Komplikationen perinatal und die Lungenfunktion im Grundschulalter

Perinatale pulmonale Komplikationen wie das Atemnotsyndrom (ANS) und/oder die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) sind als eine Folge von Anpassungsstörungen der Lunge nach einer maschinellen Beatmung bzw. durch die Unreife der Lungen zu erklären. Aufgrund der signifikant längeren maschinellen Beatmung durch Intubation bei FG mit ZB (Tabelle 6) war anzunehmen, dass diese auch häufiger an einem ANS und/oder einer BPD leiden würden als FG ohne ZB. Tabelle 8 zeigt, dass dieser vermutete Zusammenhang bei den untersuchten Kindern keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Dieses könnte an der geringen Fallzahl der Kinder mit ZB liegen.

Die Annahme, dass FG zusätzlich zur zerebralen Schädigung häufiger pulmonale Komplikationen in der Perinatalperiode aufwiesen, konnte in den durchgeführten Untersuchungen nicht bestätigt werden (Tabelle 8). Obwohl sie signifikant länger auf eine

maschinelle Beatmung angewiesen waren, konnten die Komplikationen eines ANS und/oder BPD nicht signifikant häufiger bei FG mit ZB nachgewiesen werden.

Sowohl FG mit ZB als auch FG ohne ZB hatten perinatal Schwierigkeiten mit der Adaptation der Atmung. Es ist daher interessant, wie sich der Vergleich der Gruppen im Grundschulalter darstellte. Aus der Anamnese war bekannt, dass jeweils 6% der Kinder beider Gruppen an einer chronischen Lungenerkrankung in Form eines Asthmas litten. Die Ergebnisse der Lungenfunktion sind jedoch aufgrund der eingeschränkten Mitarbeit der Kinder nur bedingt beurteilbar. Die Tatsache, dass die meisten Kinder das erste Mal einer Lungenfunktionsuntersuchung unterzogen wurden, spiegelt die eingeschränkte Beurteilung der Ergebnisse wieder.

### **5.3 Neurologische und kognitive Defizite bei Frühgeborenen mit zerebralem Befund im Grundschulalter**

Im Grundschulalter hatten FG mit ZB signifikant häufiger eine behandlungsbedürftige neurologische Erkrankung, als die FG ohne ZB perinatal (Tabelle 12). In der innerhalb dieser Arbeit durchgeführten neurologischen Untersuchung im Schulkindalter wiesen die FG mit ZB gegenüber den FG ohne ZB im Grundschulalter neurologische Defizite auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer perinatalen zerebralen Schädigung und einem zentralen Hörverlust konnte festgestellt werden (Tabelle 13). Jiang et al (2001) untersuchten das Hörvermögen von FG im Vergleich zu Reifgeborenen und fanden heraus, dass 14% der FG eine periphere und 17% eine zentrale Hörstörung aufwiesen. Frühgeburt und die damit assoziierten perinatalen Komplikationen prädisponieren zu einer verminderten Hörleistung. Die vorliegende Arbeit zeigt nun, dass speziell die FG mit den zerebralen Komplikationen perinatal von einer zentralen Hörstörung im Schulkindalter betroffen sind.

Laut zahlreicher Studien ist das neurologische Outcome von FG mit ZB schlechter als bei FG ohne ZB (Ford et al. 1989, Shankaran 1997, Marlow 2005). Diese negative Aussage konnte in der vorliegenden Arbeit nur teilweise bestätigt werden. Trotz schwerer zerebraler Schädigung haben diese Kinder die Chance, sich neurologisch positiv zu entwickeln. Dafür, dass 42% der Kinder dieser Untersuchung mit einer perinatalen zerebralen Schädigung im Grundschulalter eine behandlungsbedürftige neurologische Erkrankung aufwiesen (Tabelle 12), fiel die

neurologische Untersuchung überraschend positiv aus, da in vielen Fällen spezifische Therapien die Folgen der neurologischen Schädigung zu lindern vermögen.

Zwei Beispiele sollen dies verdeutlichen: Eines der untersuchten Kinder mit periventriculärer Leukomalazie hatte im Grundschulalter eine infantile Zerebralparese in Form eines Spitzfußes. Nach einer Therapie mit Botulinumtoxin hatte es kaum noch motorische Einschränkungen. Bei einem anderen Kind, welches perinatal eine hochgradige Hirnblutung hatte und mit einem ventrikuloperitonealen Shunt versorgt war, wurden keine schweren neurologischen Auffälligkeiten erhoben.

Die häufigsten Probleme sowohl bei FG mit ZB als auch bei FG ohne ZB im Schulkindalter waren Sehbeschwerden. Zu diesem Ergebnis kam auch die Arbeit von Powls et al. (1997), welche eine hohe Inzidenz von Fehlsichtigkeiten bei FG zeigte. Arbeiten von Watts et al. konnten eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Retinopathie und einer zerebralen Blutung (2000) feststellen. Ein solcher Zusammenhang (zwischen dem Schweregrad der Hirnblutung und dem Schweregrad der Retinopathie) konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden (Tabelle 7).

Bei der Prüfung der Motorik und der assoziierten Bewegungen, sowie der Koordination der Extremitäten wurden bei 20-30% der Kinder mit zerebraler Schädigung Auffälligkeiten beobachtet (Tabelle 13). Trotz schwer bestehender Behinderungen, wie einem ventrikuloperitonealen Shunt, einer medikamentös eingestellten Epilepsie oder einer Zerebralparese war das neurologische Resultat der Untersuchungen insgesamt als positiv zu bewerten, denn alle Kinder konnten laufen, sprechen, sehen, hören, wenn auch teilweise mit medizinischen Hilfsmitteln.

Die Ergebnisse des Intelligenztests zeigten bei den FG mit ZB kognitive Auffälligkeiten, welche sich durch einen im Vergleich zu FG ohne ZB signifikant niedrigeren IQ äußerte (Tabelle 15). Ein Grund für diese Auffälligkeit können strukturelle Veränderungen transientser Strukturen innerhalb der Entwicklung des zentralen Nervensystems sein. So fanden Abernethy et al. 2003 zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen auffälligen Schädel MRT-Befunden und kognitiven Defiziten bei FG im Alter von sieben Jahren. Der IQ der Kinder korrelierte mit dem Volumen des Nucleus caudatus. Ältere Studien konnten dagegen



noch keine Zusammenhänge zwischen dem IQ und einem auffälligen MRT-Befund finden (Skranes et al. 1997, Krägeloh-Mann et al. 1999). Positiv zu bewerten ist aber die Tatsache, dass der Großteil der Kinder und speziell der Kinder mit einem ZB eine durchschnittliche Intelligenz hatte und keines der Kinder schwer oder mittelgradig geistig behindert war (Tabelle 14).

Die durchschnittliche Intelligenzleistung von Kohorten ist insgesamt zunehmend und die Normierung von Testverfahren liegt oft länger zurück, so dass bei einem Vergleich der Testergebnisse von frühgeborenen Kindern mit Testnormen die Leistungen der FG eher überschätzt werden (Wolke und Meyer 1999). So konnte auch in einer Untersuchung von Marlow (2005) gezeigt werden, dass 21% der FG kognitive Auffälligkeiten aufwiesen und beim direkten Vergleich mit den Klassenkameraden stieg der prozentuale Anteil auf 41% an. Die im Rahmen dieser Studie verwendeten Testnormen stammen aus dem Jahr 1976, und seit dieser Zeit wurden keine weiteren Normverschiebungen, trotz regelmäßiger Überprüfung, vorgenommen (Weiss 2000). Diese Testnormen haben nach wie vor ihre Gültigkeit und konnten so für den Vergleich der Gruppen FG mit und ohne ZB angewandt werden und repräsentative Ergebnisse liefern.

Die Fragestellung, ob FG mit ZB in der Perinatalperiode bezüglich der Entwicklung zerebraler Funktionen gegenüber FG ohne Hirnschädigung benachteiligt sind, kann bestätigt werden. Die kognitive Leistung der FG mit ZB war signifikant schlechter im Vergleich zu FG ohne ZB. In Bezug auf die neurologische Entwicklung konnte ein signifikanter Unterschied im Bereich des zentralen Hörvermögens ermittelt werden. Außerdem waren signifikant mehr Kinder mit ZB von einer behandlungsbedürftigen neurologischen Erkrankung betroffen als FG ohne ZB. Das besondere hierbei ist, dass die neurologische Untersuchung dieser Kinder überraschend positiv ausfiel, obwohl fast die Hälfte der Kinder mit ZB eine bleibende neurologische Erkrankung hatte.

## 5.4 Ausblick

Die Entwicklung von Kindern mit einer perinatalen zerebralen Schädigung ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit insgesamt als positiv zu bewerten. Die hohe perinatale Mortalität einer Hirnblutung darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden. So sind genau so viele Kinder, die im Rahmen dieser Studie auf die Folgen einer zerebralen Schädigung

untersucht werden konnten, in der Perinatalzeit verstorben (Abbildung 1). Es stellt sich darüber hinaus die Frage, ob die 17 untersuchten Kinder mit einer zerebralen Schädigung repräsentativ für alle Kinder mit ZB sind. Zum einen sind 17 Kinder eine kleine Stichprobe und zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die Eltern von schwer geschädigten Kindern eher eine für das Kind stark belastende Untersuchung vermeiden, was die Stichprobe zusätzlich verzerrt hätte. Zukünftige Studien sollten deshalb versuchen, größere Fallzahlen von FG mit ZB zu berücksichtigen, welche eine differenzierte Prognose für die verschiedenen Formen und Grade eines zerebralen Befundes ermöglichen würden. Eine andere Möglichkeit wäre, die Drop-out Gruppe besser zu charakterisieren, indem den Eltern nahe gelegt wird, im Falle einer Absage zumindest einen Fragebogen auszufüllen.

Als größter Risikofaktor für einen ZB konnte das geringe Gestationsalter und die Länge der maschinellen Beatmung identifiziert werden. Es sollte deswegen weiterhin das primäre Ziel sein, Frühgeburten durch Prävention und Aufklärung zu vermeiden. Beitragen könnten dazu die im September 2005 vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Richtlinien über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen, die schon pränatal die Versorgung von Hochrisikokindern in Spezialkliniken vorschreiben. Außerdem sollte ein Ziel sein, die Beatmungsdauer möglichst kurz zu halten und eine schnellst mögliche Entwöhnung zu erreichen.

Festzuhalten bleibt das positive Ergebnis, dass auch Kinder mit schweren zerebralen Diagnosen eine Chance auf eine normale Entwicklung haben, was anhand dieser kleinen Gruppe gezeigt werden konnte.

## 6 Zusammenfassung

**Fragestellung** In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, welche Risikofaktoren für einen zerebralen Befund bestehen und in welchem Umfang eine schwere perinatale zerebrale Schädigung Kinder im Grundschulalter beeinträchtigt.

**Methodik** Es wurden 115 Frühgeborene (FG) der Jahrgänge 1993-98, welche im Städtischen Krankenhaus Kiel und in der Universitäts-Kinderklinik Kiel betreut worden waren, im Grundschulalter untersucht. Dabei wurden 17 Frühgeborene mit einem zerebralen Befund (intrakranielle Hämorrhagien Grad III und IV, Krampfanfälle, Meningitiden) mit 98 Frühgeborenen ohne diese Befunde verglichen. Zunächst wurden die Komplikationen, die zur Frühgeburt führten und alle Diagnosen der Perinatalzeit aus den Entlassungsbriefen entnommen. Der Entwicklungsstand wurde mithilfe einer neurologischen Untersuchung, eines Lungenfunktionstests und eines Intelligenztests ermittelt.

**Ergebnisse** In der vorliegenden Untersuchungsgruppe konnten keine mütterlichen Risikofaktoren für einen zerebralen Befund (ZB) identifiziert werden. Jedoch konnten ein geringes Gestationsalter und eine lange maschinelle Beatmung als Risikofaktoren für eine zerebrale Schädigung herausgefunden werden. Das Auftreten von perinatalen pulmonalen Komplikationen war bei FG mit ZB nicht signifikant häufiger als bei Frühgeborenen ohne zerebralen Befund, was in der weiteren Entwicklung auch keine Einschränkung der Lungenfunktion zur Folge hatte. Die FG mit ZB waren signifikant häufiger von einer zentralen Hörstörung betroffen als FG ohne ZB. 42% der Kinder mit ZB hatten bleibende Schädigungen in Form einer Zerebralparese, Epilepsie oder eines shuntpflichtigen Hydrozephalus. Auch intellektuell hatten diese Kinder Defizite, sie schnitten im Intelligenztest durchschnittlich signifikant schlechter ab als die Vergleichsgruppe.

**Schlussfolgerungen** Ist eine Frühgeburt nicht zu vermeiden, sollten Frühgeborene so kurz wie möglich maschinell beatmet werden. Insbesondere Kinder, die als FG eine zentralnervöse Komplikation erlitten haben, sollten intensiv auf zentrale Hörstörungen untersucht werden. Im Grundschulalter sind Frühgeborene mit zerebralen Insulten in ihrer Entwicklung durch zerebrale Insulte zusätzlich gefährdet, insbesondere in ihrer kognitiven Entwicklung. Dennoch ist der Langzeitverlauf dieser Kinder im Vergleich zu Frühgeborenen ohne zerebrale Schädigung in vielen Bereichen nur wenig beeinträchtigt.

---

## 7 Literaturverzeichnis

- Abernethy L. J., Cooke R. W., Foulder-Houghes L. (2004): Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res*, 55, 884-893.
- Aicardi J. (1986): *Epilepsy in children. The international review of child neurology.* Raven Press, New York.
- Bahrenberg G., Giese E., Nipper J. (1999): *Statistische Methoden in der Geographie 1. Univariate und bivariate Statistik.* Teubner, Stuttgart Leipzig.
- Bösche C., Genzel-Boroviczeny O., Hepp H., Knitza R., Versmold H., Roos, R. (1996): Mortality, mode of delivery, pneumothorax and intracranial hemorrhage in 859 extremely premature newborn infants between 1984-1992. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 56, 322-327.
- Cattell, R. B. (1949): *Culture Free Intelligence Test, Scale 1, Handbook.* Institute of Personality and Ability, Champaign, Illinois.
- Cooke RW (1996): Improved outcome for infants at the limits of viability. *European Journal of Paediatrics*, 155, 665-667.
- Couchard M., Polge J., Bomsel F. (1974): *Maladie des membranes hyalines. Diagnostic et surveillance radiologiques. Traitement, complications. Etude radioclinique de 589 cas.* *Ann Radiol*, 17, 669-683.
- Doctor B. A., Newman N., Minich N. M., Taylor H. G., Fanaroff A. A., Hack M. (2001): Clinical Outcomes of neonatal meningitis in very low birthweight infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 40, 473-480.
- Dremsek P. A., Sacher M. (1987): Life-threatening hemorrhage caused by vitamin K deficiency in breast-fed infants. *Wien Klin Wochenschr*, 99, 314-316.
- Fanaroff A. A., Stoll B. J., Wright L.L., Carlo W., Ehrenkranz, R., Stark A., Bauer C. Donovan E., Korones S., Laptook A. (2007): Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 196, 147.e1-147.e8
- Ford L. M., Steichen J., Steichen Asch P. A. et al. (1989) Neurologic status and intracranial hemorrhage in very-low-birth-weight preterm infants. Outcome at 1 year and 5 years. *Am J Dis Child*, 143, 1186-1190.
- Futagi Y., Toribe Y., Ogawa K., Suzuki Y. (2006): Neurodevelopmental outcome in children with intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neurol*, 34, 219-324.

- Genzel-Boroviczeny, O., Friese, K. (2006): Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Dtsch Arztebl*, 103, 28-29.
- Gilles F. H. (1997): Perinatal neuropathology. In: Davis R. L., Robertson D. M. (eds) *Textbook of neuropathology*, 3. Williams, Baltimore, 331-385.
- Inder T. E., Wells S. J., Mogridge N. B., Spencer C., Volpe, J. J. (2003): Finding the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr*, 143, 171-179.
- Jiang Z. D., Brosi D. M., Wilkinson A. R. (2001): Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr*, 90, 1411-1415.
- Jim W. T., Chiu N. C., Chen M. R., Hung H., Kao H., Hsu C., Chang J. (2005): Cerebral hemodynamic change and intraventricular hemorrhage in very low birthweight infants with patent ductus arteriosus. *Ultrasound Med Biol*, 31, 197-202.
- Kassal R., Anwar M., Kashlan F., Smulian J., Hiatt M., Hegyi T. (2005): Umbilical vein interleukin-6 levels in VLBW infants developing IVH. *Brain Dev*, 27, 483-487.
- Kilbridge H. W., Gelatt M. C., Sabath R. J. (2003): Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: Effect of neonatal chronic lung disease *Pediatr*, 143, 488-493.
- Krägeloh-Mann I., Toft P., Lunding J., Andresen J., Pryds O., Lou H. C. (1999): Brain structure in preterms: Origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr*, 88, 897-908
- Marlow N., Wolke D., Bracewell M. A., Samara M. (2005): Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 352, 9-19.
- Muraskas J. (2004): A girl with a birth weight of 280g, now 14 years old. *N Engl J Med*, 351, 8
- Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffler H. (1978): Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birthweights less than 1500g. *J Ped*, 92, 529-534.
- Powls A., Botting N., Cooke R. W. (1997): Visual impairment in very low Birthweight Childrn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 76, F82-F87.
- Riegel K., Ohrt B., Wolke D. et al. (1995): Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr. Enke, Stuttgart.

- Saling E., Al-Taie T., Lüthje J. (2000): Zur Vermeidung sehr früher Frühgeburten. In: Friese, K., Plath, C., Briese V. (Hrsg.), Frühgeburt und Frühgeborenes. Eine interdisziplinäre Aufgabe. 150-167, Springer, Berlin Heidelberg New York.
- Shankaran S. (1997): Hemorrhagic lesions of the central nervous system. In: Stevenson D. K., Benitz W. E., Sunshine P., Fetal and neonatal braininjury. Mechanism, Management and the risk of practice, 3. Oxford University Press, Oxford.
- Sherlock R. L., Anderson P. J., Doyle L. W. (2005): Neurodevelopmental sequelae of intraventricular heamorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW infants. *Early Hum Dev*, 81, 909-916.
- Skranes J. S., Vik T., Nilsen G., Smevik O., Andersson H. W., Bubakk A. M. (1997): Cerebral magnetic resonance imaging and mental and motor function of very low birthweight children at six years of age. *Neuropediatrics*, 28, 149-154.
- Touwen, B. C. L. (1982): Die Untersuchung von Kindern mit geringen neurologischen Funktionsstörungen. Thieme, Stuttgart.
- Ulfig N. (2000): Transiente Charakteristika des fetalen Gehirns und ihre Bedeutung für ZNS- Komplikationen des Frühgeborenen. In: Friese, K., Plath, C., Briese V. (Hrsg.), Frühgeburt und Frühgeborenes. Eine interdisziplinäre Aufgabe. 3-17, Springer, Berlin Heidelberg New York.
- Ulfig N., Friese K. (1999): Interleukin 6 receptor is highly expressed in the ganglionic eminence of the human fetal brain. *Biol Neonate*, 76, 320-324.
- Veldman A., Josef J., Fischer D., Volk W. R. (2006): A prospektive pilot study of prophylactic treatment of preterm neonates with recombinant activated factor VII during the first 72 hours of life. *Pediatr Crit Care Med*, 7, 34-39.
- Vohr B., Coll G. C., Flanagan P., Oh W. (1992): Effects of intraventricular hemorrhage and socioeconomic status on perceptual, cognitive and neurologic status of low birthweight infants at 5 years of age. *J Pediatr*, 121, 280-285.
- Volpe J. J. (1998): Neurologic Outcome of Prematurity. *Arch Neurol*, 55, 297-300.
- Voss W., Neubauer A. P., Kattner E. (2001): Die Entwicklungsprognose von Frühgeborenen mit einem GG<1000g. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg.
- Watts P., Adams G. G., Thomas R. M., Bunce C. (2000): Intraventricular heamorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophtalmol*, 84, 596-599.
- Weiss R. H. (2000): Handanweisung Grundintelligenztest. 4. Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle.

- Wessler K. (1992): Intrakranielle Blutungen bei Frühgeborenen. In: Römer V. M. (Hrsg.), Frühgeburt und intrauterine Mangelentwicklung. Schattauer, Stuttgart New York.
- Whitaker A. H., Feldman J. F., van Rossem R., Schonfeld I. S., Pinto-Martin J. A., Torre C., Blumenthal S. R., Paneth N. S. (1996): Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*, 98, 719-729.
- Wolke D., Meyer R. (1999): Cognitive Status, language attainment and prereading skillsof six year old very preterm children and their peers: Bavarian longitudinal study. *Dev Med child Neurol*, 41, 94-109.

## **8 Anhang**

### **8.1 Antrag an die Ethikkommission**

#### **Thema**

Die Entwicklung von frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht <1500g im Grundschulalter

#### **Antragsteller**

Priv. Doz. Dr. Andreas Claaß, Chefarzt der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin des Städtischen Krankenhauses Kiel; Dr. Göran Carlsson, Pädiatrische Psychologie, Universitätskinderklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Diplom Psychologin Christine Otto-Morris, Sozialpädiatrisches Zentrum der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Edda Thiessen, cand. med., Christian Albrecht Universität Kiel, Beate Schmauch, cand. med., Christian Albrecht Universität Kiel.

#### **Ziel**

Ziel der Untersuchung ist die Erfassung des kognitiven Outcomes bezüglich differenzierter neuropsychologischer Funktionsbereiche (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Visuomotorik, Intelligenz) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g sollen bezüglich der somatischen Entwicklung im Grundschulalter mit noch kleineren Frühgeborenen (Geburtsgewicht <1000g) verglichen werden. Diese beiden Gruppen werden auch hinsichtlich von Verhaltensauffälligkeiten vergleichend analysiert. Ein weiteres Ziel der Untersuchung besteht darin, Frühgeborene (Geburtsgewicht <1500g) mit und ohne einer schweren zerebralen Schädigung im Grundschulalter bezüglich ihrer kognitiven und neurologischen Entwicklung zu vergleichen.

#### **Stichprobe**

Alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g der Jahrgänge 1993-1998 ohne syndromale Erkrankungen der Universitätsklinik Kiel und des Städtischen Krankenhauses werden erfasst. Es erfolgt eine Einteilung der Patienten in eine Gruppe mit perinataler zerebraler Schädigung (Intrakranielle Blutungen Grad drei und vier, periventriculärer Leukomalazie, zerebralen Krampfanfällen und Meningitiden) und einer Gruppe ohne diese zerebralen Komplikationen.



### **Ablauf der Untersuchung**

Die frühgeborenen Kinder im Grundschulalter und ihre Eltern werden angeschrieben. Bei Zusage der Eltern und des Kindes erfolgt eine telefonische Terminvereinbarung am Wochenende bzw. in den Ferien von maximal zwei Stunden Länge in der Universitätsklinik Kiel. Die Eltern der Kinder erhalten eine Reisekostenpauschale von 30 Euro. Im Begrüßungsgespräch wird nochmals über die Untersuchung aufgeklärt und der Ablauf erklärt und alle Fragen seitens der Kinder und der Eltern zu deren Zufriedenheit beantwortet. Die Eltern unterschreiben ein vorgefertigtes Aufklärungsblatt (8.5). Den Eltern wird der Fragebogen zur Einschätzung von Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) erklärt und sie werden gebeten, diesen während der Untersuchung ihres Kindes in einem anderen Raum auszufüllen. Zunächst soll die körperliche Untersuchung der Kinder erfolgen. Hier werden eine allgemein-körperliche, eine neurologische und eine somatische Untersuchung mit den Kindern durchgeführt. Außerdem wird eine Prüfung der Lungenfunktion der Kinder vorgenommen. Bei diesem Untersuchungsabschnitt können die Eltern ihre Kinder begleiten. Im Anschluss erfolgt die psychologische Testung, wobei die Kinder alleine sind. Die körperliche Untersuchung erfolgt durch die medizinischen Doktoranden. Von der Psychologin wurden sie außerdem allumfassend in die durchzuführenden psychologischen Tests eingearbeitet, so dass die psychologische Testung auch von Ihnen durchgeführt werden kann. Die erhobenen Individualdaten werden auf Wunsch schriftlich den Eltern und Kindern mitgeteilt.

Die Teilnahme an den beschriebenen Untersuchungen ist freiwillig. Eltern und Kind können zu jeder Zeit die Untersuchung ohne Konsequenzen abbrechen. Den Eltern wird die Anonymisierung der Daten zugesichert und sie werden über die Schweigepflicht der beteiligten Personen aufgeklärt.

### **Beschreibung der Untersuchungsinstrumente**

Die Untersuchung gliedert sich in zwei Abschnitte. Zunächst erfolgt die körperliche Untersuchung mit Prüfung der Lungenfunktion des Kindes. Im Anschluss folgt die psychologische Testung des Kindes.

#### **Körperliche Untersuchung:**

Anamnese: Fragen zur Eigenanamnese und Familienanamnese werden gemeinsam von dem Kind mit den Eltern beantwortet.

Allgemein-körperliche Untersuchung: Hier wird das Kind klinisch untersucht mit Auskultation der Lunge und des Herzens, sowie das Abtasten der Leber und der Milz.

Erhebung somatischer Parameter: Mithilfe eines Stadiometers und einer Körperwaage werden Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang der Kinder zum Untersuchungszeitpunkt ermittelt.

Lungenfunktion: In dem Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Kiel wird in einem Bodyplethysmographen die Prüfung der Lungenfunktion mithilfe der Spirometrie durchgeführt. Hier werden verschiedene Atemmanöver seitens der Kinder vollbracht, womit später Aussagen über restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen der Kinder ermittelt werden können.

Neurologische Untersuchung: Dieser Teil der Untersuchung beinhaltet den Reflexstatus der Kinder zu überprüfen und die motorischen Fähigkeiten der Kinder zu testen.

### **Psychologische Testung:**

Standardisierte testpsychologische Untersuchungsinstrumente dienen zur Überprüfung der Funktionsbereiche Intelligenz, Visuomotorik, Aufmerksamkeitsaspekte, Gedächtnis, Händigkeit und Verhalten im Grundschulalter:

VLMT: Beim VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) handelt es sich um die Helmstaedter, Lendt und Lux (2001) modifizierte Form einer von Rey konzipierten (1964) Wortliste. Die Liste umfasst 15 Nomen in fester Reihenfolge, die dem Kind 5 mal vorgelesen werden. Danach wird eine Interferenzliste mit 15 anderen Nomen vorgelesen und wieder zum freien Abruf der Wörter aufgefordert. Im Anschluss wird noch einmal die erste Liste ohne Wiederholung abgefragt. Nach 20 Minuten, in denen andere Tests durchgeführt werden, wird die erste Liste frei abgefragt. Als Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses werden die Leistungen der richtigen Reproduktionen ausgewertet, um die Gedächtnisspanne, Lernfähigkeit, Interferenzanfälligkeit und Langzeitgedächtnis zu prüfen (Spreen und Strauss 1991). Es liegen Normen aus 90er Jahren für Kinder im Alter ab sechs Jahren vor, der Test ist auch mit Kindern mit einem IQ von 50-70 durchzuführen.

CFT: Beim Grundintelligenztest Skala 1 handelt es sich um eine partielle Adaptation des Culture Fair Intelligence Test Scale 1 von R.B: Catell. Intellektuelle Probleme werden hier aus der unmittelbaren Wahrnehmung heraus gelöst. Damit soll die fluide Intelligenz im Sinne des g-Faktors erfasst werden. Es liegen deutsche Normen für 5;6-9;5 jährige Kinder vor. Der Test besteht aus den Untertests Substitutionen, Labyrinth, Klassifikationen, Ähnlichkeiten und Matrizen, alle enthalten eine Speed- Komponente. Die ersten beiden Tests erfassen die Wahrnehmungsgeschwindigkeit, den Wahrnehmungsumfang und Umfang der visuellen Aufmerksamkeit sowie den visuomotorischen Entwicklungsstand. Die drei letzten Tests sollen die Grundintelligenz anhand von beziehungsstiftendem Denken, Erkennen von Regelmäßigkeiten und Gesetzmäßigkeiten prüfen. Der CFT-20 (Grundintelligenztest Skala 2) basiert auf demselben Konzept wie der CFT-1, enthält jedoch zwei Teile mit jeweils vier Subtests (Serien, Klassifikationen, Matrizen, Topologien), visuomotorischen Geschwindigkeit wird nicht erfasst. Mit allen Teilen wird in erster Linie die fluide Intelligenz geprüft. Es bestehen Normen für 8;7 Jahren, alle Untertests beinhalten eine Speed- Komponente. Mit Kindern unter neun Jahren wird der CFT-1, mit Kindern über neun Jahren der CFT-20 durchgeführt.

Zahlennachsprechen: Die K-ABC (Kaufman- Assessment- Battery for Children) ist ein Intelligenztest für Kinder, bei dem die Skala intellektueller Fähigkeiten diejenigen Fähigkeiten repräsentiert, die zum flexiblen Umgang mit unbekanntem dienen, während die Fertigkeitenskala Ergebnisse früheren Lernens prüft. Der Untertest Zahlennachsprechen, für den deutsche Testnormen für die Altersgruppe von 2;6-12;5 in drei-Monats-Abschnitten vorliegen, prüft in erster Linie das akustisch-serielle Kurzzeitgedächtnis und die akustische Aufmerksamkeitsspanne. Es werden dem Kind Zahlenreihen vorgesprochen, die es in der gleichen Reihenfolge nachsprechen soll.

Corsi Block tapping: Beim Corsi Block tapping Test liegt vor dem Kind ein schwarzes Brett auf das in scheinbar loser Anordnung ebenfalls schwarze Würfel geklebt sind. Der gegenüber sitzende Testleiter tippt in einer bestimmten Reihenfolge auf mehrere Würfel, dann soll das Kind genau diese Folge nachtippen. Dies wird mit anderen und immer länger werdenden Folgen wiederholt.

Dichotic listening: Ein Untersuchungsinstrument zur Sprachlateralisierung stellt der dichotische Hörtest dar. Dichotische Hörtests werden seit über 40 Jahren in Forschung und Praxis verwendet, zuerst nur als sensitives und non-invasives Instrument zur Überprüfung der Sprachlateralisierung, später auch zur Überprüfung von Aufmerksamkeitsfunktionen, Hemisphärenintegration oder zur Evaluation von neurochirurgischen Eingriffen. In Bezug auf die Sprachlateralisierung lässt sich bei der dichotischen Darbietung von sprachlichen Lauten beobachten, dass es bei deren Diskriminierung eine Präferenz für das kontralateral zur sprachdominanten Hemisphäre liegende Ohr gibt. Die Ohrenpräferenz wird daher auch gemeinhin als Indikator für die Hemisphärendominanz bezüglich von Sprachdiskriminierung gesehen. Als besonders robust bezüglich der Rechtsohrpräferenz bei Rechtshändern haben sich Konsonant- und Vokalsilben erwiesen, ihre Validität für Sprachlateralisierung liegt bei 0,8. Studien zur Sprachdiskriminierung mithilfe von dichotischen Hörtest geben als hierfür relevantes Areal den Gyrus temporalis superior an (Hugdahl et al 1999). Andere Studien haben eine hohe Korrelation in Bezug auf Sprachlateralisierung zwischen IAP und Dichotischem Hörtest ergeben (Strauss et al 1987 und Zatorre 1989), entsprechende Ergebnisse zeigen sich in PET- und Läsionsstudien. Des Weiteren sind Übereinstimmungen zwischen Händigkeit und dem Ergebnis in dichotischen Hörtests bekannt.

Zahlen-Symboltest: Der Zahlen-Symboltest ist ein Untertest des HAWIK-III (Hamburger Wechsler-Intelligenztest für Kinder- 3. Auflage), bei dem für die Gruppe ab 8 Jahren den Zahlen eins bis neun je ein Symbol zugeordnet ist. Das Kind soll dann innerhalb von 120 Sekunden möglichst viele passende Symbole (Dreieck, Stern, etc.) zeichnen. Es soll damit die psychomotorische Geschwindigkeit, genauer die visuomotorische Koordination, Konzentration und Arbeitsgeschwindigkeit sowie visuelles Kurzzeitgedächtnis geprüft werden.

VMI: Beim Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery 1989), abgekürzt VMI, handelt es sich um eine Sequenz von 24 geometrischen Formen, die nacheinander vom Kind abgezeichnet werden sollen. Er nimmt für sich in Anspruch relativ kulturfrei die Integration von visueller Wahrnehmung mit motorischer Leistung erfasst. Es liegt eine große Normstichprobe von 2;6- 19;0 Jahren vor, wobei keine Unterschiede zwischen der amerikanischen und Stichproben anderer Nationalitäten gefunden werden konnten.

Händigkeit: Die Händigkeit soll über einen Fragebogen, das Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) in eigener deutscher Übersetzung, abgekürzt EHI, erfasst werden und zusätzlich wird in einem Elternfragebogen explorativ die familiäre Sinistralität erfragt.

React: Der React ist ein Computertest zu Reaktionszeit, Aufmerksamkeit und Impulskontrolle, der aus den Vorgängerversionen Romny und San Batt entstanden ist. Beim React wird dem Kind am Bildschirm eine einfache Mondlandschaft präsentiert, auf der an einer von drei festen Stellen in kurzen Abständen eine rote Fledermaus, als Monster bezeichnet, erscheint. Dieses soll jedes Mal prompt durch das Drücken der Leertaste „abgeschossen“ werden. Das Drücken der Leertaste wird von einem gelben Strahl, der das Monster trifft und einem Schussgeräusch aus den Lautsprechern begleitet. Im nächsten Durchgang erscheint in 25% der Fälle ein gelber Ball, die Sonne, die nicht abgeschossen werden darf. Im dritten Teil kommen noch die guten Monster, die ebenfalls nicht abgeschossen werden dürfen. Werden sie dennoch abgeschossen, ertönt ein Signal aus den Lautsprechern. So kann in ansprechender Form Reaktionszeit, Aufmerksamkeit, Impulskontrolle und Ausdauer erfasst werden. Der Test ist in der klinischen Praxis an der Uni Kiel umfangreich erprobt, Normen liegen noch keine vor.

Es ergibt sich eine Testzeit von ca. 85 Minuten für Kinder <9 Jahre und 110 Minuten für Kinder >9Jahre.

CBCL: Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL4-18) ist eine deutsche Fassung der amerikanischen Child Behavior Checklist. Der Fragebogen erfasst das Urteil von Eltern über Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4-18 Jahren. Im ersten Teil des Fragebogens werden Kompetenzen des Kindes erfragt, der zweite Teil des Tests besteht aus 120 Items, in denen Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden beschrieben werden. Die Itemformulierung ist möglichst einfach gehalten und der Fragebogen kann so auch von Familien mit geringem Bildungsniveau beantwortet werden. Zur Beantwortung der Fragen werden etwa 20 Minuten Zeit benötigt. Der Fragebogen ist gut normiert und verfügt über gute Gütekriterien, er wird weltweit seit Ende der Achtziger bei Studien zur psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Die quantitative Auswertung des zweiten Teils ergibt die Skalen dissoziales

Verhalten, aggressives Verhalten, sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, ängstlich/depressiv, soziale Probleme, schizoid/zwanghaft und Aufmerksamkeitsprobleme. Die Skalen dissoziales Verhalten und aggressives Verhalten werden dem externalisierenden Verhalten zugeordnet, während die Skalen sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, ängstlich/depressiv der übergeordneten Skala des internalisierenden Verhaltens zugeordnet werden. Die Ergebnisse der Skalen werden geschlechtsspezifisch und nach Alter in Bezug zur entsprechenden Normstichprobe gewertet und in T-Werten oder Perzentilen ausgedrückt (Aschenbach 1991; Döpfner et al 1998).

## 8.2 Anschreiben an die Eltern

Liebe Eltern von \_\_\_\_\_,

Wir möchten Sie einladen, an einer Studie über zu früh geborene Kinder teilzunehmen. Aus den Krankenakten der Uni-Kinderklinik und des Städtischen Krankenhauses Kiel wissen wir, dass \_\_\_\_\_ bei der Geburt unter 1500g wog. Uns interessiert, ob das Geburtsgewicht Einfluss auf die spätere Entwicklung der Kinder hat. Dazu möchten wir uns gerne mit Ihrem Kind an einem Vormittag (Samstag oder in den Ferien) treffen, um die körperliche und geistige Entwicklung (wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis) zu untersuchen. Dieses würde ungefähr zwei Stunden Zeit in Anspruch nehmen. Sie erhalten eine Reisekostenpauschale von 30 Euro.

Diese Studie soll helfen, die Situation der Frühchen zu verbessern und durch Ihre Teilnahme können Sie einen entscheidenden Beitrag dazu leisten. Wir bitten Sie, den frankierten Rückumschlag mit dem ausgefüllten Bogen an uns zurückzusenden und freuen uns, bald von Ihnen zu hören!

Wenn Sie zusagen oder mehr Informationen möchten, rufen wir Sie in den nächsten Wochen an und erklären Ihnen den Untersuchungsablauf genauer.

Mit freundlichem Gruß

PD Dr. Andreas Claaß  
Chefarzt der Kinderklinik im  
Städtischen Krankenhaus Kiel

Christine Otto-Morris  
Diplom-Psychologin  
Unikinderklinik Kiel

### 8.3 Anschreiben an die Kinder

An Dich

Als Du geboren wurdest, warst Du ganz besonders klein. Vielleicht haben Deine Eltern Dir schon einmal davon erzählt.

Jetzt bist Du groß und wir würden gerne wissen, wie es Dir geht und was Du machst. Dafür möchten wir Dich gerne treffen.

Wenn wir uns treffen, möchten wir Dir einige Fragen stellen und ein paar knifflige Aufgaben mit Dir machen, die Du versuchen sollst, zu lösen.

Du bestimmst zusammen mit Deinen Eltern, ob du mitmachen willst.

Wir freuen uns darauf, Dich kennen zu lernen.

Deine Christine Otto-Morris

Beate Schmauch

Edda Thiessen

### 8.4 Antwortbogen

Liebes Studienteam,

O Ja, ich möchte, dass mein Kind an der Studie teilnimmt.

O Ich bin interessiert, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt, benötige aber noch mehr Informationsmaterial.

O Nein, ich möchte nicht, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt.

Unterschrift der/des Sorgeberechtigten

---

### 8.5 Elterninformation zur Studie

Die Entwicklung Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht <1500g im Grundschulalter

Liebe Eltern,

wir möchten Ihr Kind, das zu früh und mit einem Geburtsgewicht unter 1500g geboren wurde, körperlich und testpsychologisch untersuchen, um seinen körperlichen und geistigen Entwicklungsstand festzustellen. Wir wollen mithilfe dieser Daten verschiedene Fragestellungen bezüglich der Entwicklung von Frühgeborenen versuchen zu beantworten.

Die körperliche Untersuchung umfasst eine neurologische und somatische Untersuchung Ihres Kindes. Bei der neurologischen Untersuchung geht es um die Prüfung der Reflexe, der Koordination sowie der Grob- und Feinmotorik. Somatisch meint die Körpergröße und das Körpergewicht ihres Kindes zu erfassen. Zusätzlich soll eine Lungenfunktion bei Ihrem Kind durchgeführt werden. Bei der testpsychologischen Untersuchung werden eine Reihe von Tests (Papier- und Bleistift-, sowie Computertests) durchgeführt, die die Visuomotorik, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Intelligenz Ihres Kindes abprüfen. Alle Tests sind für Kinder im Grundschulalter geeignet und vielfach von uns und anderen in der Praxis erprobt. Die gesamte Untersuchung dauert bis zu zwei Stunden. Sollte ihr Kind ermüden, wird eine Pause gemacht. Die Untersuchung kann jederzeit von Ihnen oder Ihrem Kind ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.

Über die Untersuchung ihres Kindes hinaus werden wir sie auch bitten, zwei Fragebögen zu Verhalten und Entwicklung Ihres Kindes auszufüllen.

Alle gewonnenen Daten werden anonymisiert weiterbearbeitet und unterliegen der Schweigepflicht. Nach Auswertung werden Sie auf Wunsch über die individuellen Ergebnisse Ihrer Kinder informiert.

**Vorteile-** Sie erfahren auf Wunsch Informationen über den körperlichen und geistigen Entwicklungsstand Ihres Kindes

**Nachteile-** Ihr Kind könnte durch die Untersuchung psychisch belastet werden

Ich/wir bestätigen hiermit, dass wir diese Informationsschrift sorgfältig gelesen haben. Ich/wir hatten Gelegenheit, in einem Arzt/Psychologengespräch Fragen zu stellen. Diese wurden zu unserer Zufriedenheit beantwortet.



Unterschrift der Sorgeberechtigten \_\_\_\_\_

Unterschrift Arzt/Psychologe \_\_\_\_\_

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Claaß für die gute Betreuung meiner Dissertation. Seine positive und motivierende Art haben mich, auch in schweren Zeiten, nie das Ziel aus den Augen verlieren lassen. Als Team haben wir gemeinsam mit Dr. Carlsson, Diplom-Psychologin Christine Otto-Morris und Beate Schmauch diese Studie ins Leben gerufen und gemeistert.

Dr. rer. nat. Carlsson möchte ich neben dieser tollen Teamarbeit für seine „statistische Geduld“ danken. Außerdem hatte er immer wieder seinen Respekt vor unserer Arbeit gezollt.

Ohne die Motivation und das Engagement von Christine Otto Morris stünden wir wahrscheinlich immer noch in den Kinderschuhen. So ist es uns gelungen innerhalb kürzester Zeit 115 Kinder zu untersuchen. Für dieses möchte ich ihr vom ganzen Herzen danken.

Meiner lieben Freundin und Kommilitonin Beate Schmauch danke ich für die super Zeit, die wir gemeinsam hatten. Als „doppeltes Lottchen“ und mit ganz viel heißer Schokolade haben wir den praktischen Teil der Arbeit geschafft. Leider mussten wir uns für den theoretischen Teil trennen...

Und hier möchte ich meiner Freundin und Kommilitonin Dr. rer. nat. Anja Bosy-Westphal für ihre Unterstützung mit viel Geduld und Motivation danken. Ihr danke ich für die hervorragende Korrektur meiner Arbeit.

Dr. med. Gerd Wiegand möchte ich für die Unterstützung bei der neurologischen Untersuchung der Kinder danken.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Dr. med. Tobias Ankermann für die Bereitstellung des Lungenfunktionslabors und die Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Untersuchung.

In diesem Zusammenhang gilt den Krankenschwestern Gesine und Sabine ein besonderer Dank für die Einarbeitung in die Instrumente der Lungenfunktionsdiagnostik. Sie haben sich nicht gescheut auch am Wochenende die Untersuchungen zu unterstützen.

Ein riesiges Dankeschön geht an meine Eltern, die im Himmel grad vor Stolz platzen, endlich einen Doktor in der Familie zu haben. Schade, dass sie das nicht mehr miterleben durften.

Meinem Mark danke ich für seine Engelsgeduld und dass er sich als Geograph meinen medizinischen Fragestellungen angenommen und immer ein offenes Ohr dafür hatte.

Und natürlich gilt mein größter Dank den tollen Kindern mit ihren Eltern. Die Arbeit mit diesen Kindern hat mir und dem gesamten Team sehr viel Freude bereitet. Dafür ein riesiges Dankeschön.

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Thiessen, Edda Dorothea  
Geburtsdatum 24.07.79  
Geburtsort Brunsbüttel  
Staatsangehörigkeit deutsch  
Familienstand ledig

### Schulbildung

1996-1999 Fachgymnasium Heide  
22.06.99 Abitur (Note 1,7)

### Hochschulbildung

WS/2000 Beginn des Studiums der Humanmedizin in Kiel  
WS/2002 Ärztliche Vorprüfung (Note 2)  
SS/ 2007 Abschluss des Medizinstudiums nach neuer AO (Note: 2,5)

### Tätigkeit

Ärztin in der Orthopädie der Oststeeklinik Damp seit Oktober 2007 bis Juni 2009  
Ärztin in der Allgemein Chirurgie im Kreiskrankenhaus Rendsburg seit Juli 2009

### Promotion

2004 Beginn der Promotion in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel und des Städtischen Krankenhauses Kiel, Doktorvater PD Dr. med. Claaß, Chefarzt des Städtischen Krankenhauses Kiel