

**Diplomarbeit**

**Entwicklungsneurologisches Outcome Frühgeborener 23-  
26 SSW im Alter von 6-8 Jahren**

eingereicht von

**Adrienn Molnar**

Geb.Dat.: 13.06.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Kinder und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Berndt Urlesberger (Erstbetreuer)**

**OA Dr. Constanze Sommer (Zweitbetreuerin)**

Graz, am 24.04.2013

(Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 24.04.2013*

*Unterschrift*

## **Gleichheitsgrundsatz**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit habe ich in meinem Text auf die getrennte Anführung der weiblichen und männlichen Formen verzichtet. Ich möchte hier darauf hinweisen, dass, wenn nicht anders angegeben, immer beide Geschlechter gemeint sind.

## **Danksagung**

Zu allererst möchte ich mich bei Hr. Univ.-Prof. Dr. Berndt Urlsberger für die Bereitstellung des Themas bedanken und für die Möglichkeit meine Diplomarbeit zu einem Bereich der Medizin zu verfassen, das mich sehr interessiert.

Weiterer Dank gebührt Fr. OA Constanze Sommer für die Betreuung, die Unterstützung bei der Datenauswertung und den fachlichen Rat.

Ich möchte meinen Eltern, Karoly und Ilona für all die Unterstützung während der Studienzeit danken. Bei meinem Bruder Kornel für den fachlichen Austausch.

Ich danke allen meinen Freunden für eine unvergessliche und erlebnisreiche Studienzeit. Das gemeinsame Lernen und die kollegiale Hilfe haben so manche Prüfungen erleichtert.

Mama, David und Kornel gebührt ein besonderer Dank für das Fehlerlesen dieser Arbeit.

# Inhaltsverzeichnis

Gleichheitsgrundsatz.....	ii
Danksagung.....	iii
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Fragestellung.....	3
1.2 Studiendesign.....	3
1.3 Ethikkommissionsvotum.....	3
2 Frühgeburt.....	4
2.1 Definition.....	4
2.2 Relevante Embryologie.....	4
2.3 Symptome/Zeichen.....	5
2.4 Häufigkeit.....	5
2.5 Ätiologie und Risikofaktoren.....	5
2.6 Prävention und Maßnahmen bei Frühgeburt.....	10
2.6.1 Progesteron.....	10
2.6.2 Tokolyse.....	10
2.6.3 Cerclage.....	10
2.6.4 Antibiotika.....	11
2.6.5 Kortikosteroide.....	11
2.7 Grenzen der Überlebensfähigkeit.....	11
2.8 Häufigste Folgen der Frühgeburtlichkeit.....	13
2.8.1 Nekrotisierende Enterokolitis.....	13
2.8.2 Atemnotsyndrom.....	13
2.8.3 Bronchopulmonale Dysplasie.....	14
2.8.4 Retinopathia Praematurorum.....	15
2.8.5 Höreinschränkung.....	15
2.8.6 Pneumothorax:.....	16

2.8.7	Periventrikuläre Leukomalazie .....	16
2.8.8	Zerebralparese .....	16
2.8.9	Autismus.....	19
2.8.10	Neonatale Sepsis .....	20
2.8.11	Hirnblutung .....	21
2.8.12	Persistierender Ductus Arteriosus.....	22
3	Normale kindliche Entwicklung .....	23
3.1	Körperwachstum .....	23
3.2	Entwicklung .....	25
3.3	Einflüsse auf die kindliche Entwicklung .....	26
3.4	Begriffserklärung .....	27
3.5	Entwicklungsdiagnostik .....	28
3.5.1	Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik .....	28
3.5.2	Griffith Entwicklungsskalen .....	29
3.5.3	Denver-Entwicklungs-Screening .....	29
3.5.4	K-ABC .....	29
3.5.5	Bayley Test.....	30
3.5.6	HAWIK-Test.....	30
4	Methoden.....	32
4.1	Patientenkollektiv .....	32
4.2	Datenerhebung .....	32
4.3	Datenauswertung .....	32
5	Ergebnisse.....	33
5.1	Entwicklung .....	33
5.2	Neurologie .....	36
5.3	Einschränkungen des Sehens.....	37
5.4	Einschränkungen des Hörens .....	37
5.5	Wachstum .....	37
5.5.1	Körpergröße .....	38
5.5.2	Körpergewicht.....	39
5.5.3	Kopfumfang .....	40
5.6	Beschulbarkeit insgesamt .....	41
5.7	Beschulbarkeit in Abhängigkeit vom Entwicklungsrückstand .....	42

6	Diskussion .....	44
7	Limitationen .....	48
8	Konklusion .....	49
	Literaturverzeichnis .....	51

## Glossar und Abkürzungen

SSW	Schwangerschaftswoche
g	Gramm
ELBW	extremely low birth weight
cm	Zentimeter
mm	Millimeter
min	Minute
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom
BMI	body mass index
SPTB	spontaneous preterm birth
PTL	preterm labour
PROM	premature rupture of membranes
PPROM	preterm premature rupture of membranes
i.m.	intramuskulär
ARDS	acute respiratory distress syndrome
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	retinopathy of prematurity
SGA	small for gestational age
IVH	intraventricular hemorrhage
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
CP	cerebral palsy (Zerebralparese)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GMFCS für Kinder zwischen 2 und 6 Jahren (76,78) .....	18
Abbildung 2: Perzentile für Mädchen von 1 bis 18 Jahren (105) .....	24
Abbildung 3: Entwicklungsrückstand im Alter von 6 Jahren .....	34
Abbildung 4: Entwicklungsrückstand in Abhängigkeit von der SSW .....	35
Abbildung 5: Vergleich des Entwicklungsrückstandes .....	36
Abbildung 6: Verteilung der Körpergröße .....	38
Abbildung 7: Verteilung des Körpergewichtes .....	39
Abbildung 8: Verteilung des Kopfumfanges .....	40
Abbildung 9: Verteilung der Einschulung .....	41
Abbildung 10: Einschulung in Abhängigkeit von der SSW .....	42
Abbildung 11: Beschulbarkeit in Abhängigkeit vom Entwicklungsrückstand .....	43

## **Zusammenfassung**

Hintergrund: Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit betrug weltweit im Jahre 2010 11,1%. Aufgrund der stets sinkenden Grenze der Überlebensfähigkeit für Frühgeborene und der trotzdem gleichbleibenden beziehungsweise geringen Mortalität rückt die Frage der Morbidität und somit Lebensqualität immer mehr in den Mittelpunkt.

Ziel: Die retrospektive Erfassung des entwicklungsneurologischen Outcome ehemaliger Frühgeborener im Alter von sechs bis acht Jahren und ein Vergleich mit den entwicklungsneurologischen Daten im Alter von zwei Jahren ist das Ziel dieser Arbeit. Des Weiteren soll die Beschulbarkeit in Abhängigkeit von der Gesamtentwicklung erhoben werden.

Patienten und Methoden: Es wurden Daten retrospektiv erfasst und mit Hilfe der deskriptiven Statistik ausgewertet. Das Patientenkollektiv bestand aus 48 Kindern, die im Zeitraum von 1996 bis 2001 zwischen 23 und 26 SSW geboren wurden.

Ergebnisse: Im Alter von sechs Jahren zeigten 30% der Kinder eine normale Entwicklung, 39% einen milden, 5% einen moderaten und 26% einen schweren Entwicklungsrückstand. Im Vergleich zum Alter von 2 Jahren: 36% der Kinder zeigten eine normale Entwicklung, 4% einen milden, 33% einen moderaten und 27% einen schweren Entwicklungsrückstand. Fünf Kinder (12%) hatten eine Zerebralparese, bei drei wurde dies bereits im Alter von zwei Jahren diagnostiziert. Die Körpergröße lag bei 24,5% unter der dritten Perzentile, bei dem Körpergewicht waren 41,5% und bei dem Kopfumfang 47,5% der Sechsjährigen unter der dritten Perzentile. Im Vergleich dazu hatten 39% der Kinder im Alter von zwei Jahren ein Körpergewicht an der 3. Perzentile und der Kopfumfang war bei 19% der Kinder unter der 3. Perzentile. 39% der Kinder konnten regulär in die erste Klasse Volksschule eingeschult werden. 23% der Kinder benötigten einen Stützlehrer oder besuchten ein weiteres Jahr den Kindergarten oder die Vorschule. Ebenfalls 23% der Kinder wurden in eine Integrationsklasse eingeschult. 15% der Kinder waren auf eine Einschulung in eine Sonderschule angewiesen oder wurden nach Sonderschullehrplan unterrichtet.

Schlussfolgerung: Mit steigendem Gestationsalter steigt der Anteil der Kinder mit einer normalen Entwicklung, wobei auch bei extremen Frühgeborenen nur etwa ein Drittel einen schweren Entwicklungsrückstand beziehungsweise eine Zerebralparese aufweist. Kinder mit unauffälliger neurologischer Entwicklung besuchen in der Regel auch die reguläre Volksschule, während Kinder mit schwerem Entwicklungsrückstand in die Sonderschule beziehungsweise Integrationsklasse eingeschult werden.

## **Abstract**

Background: The worldwide incidence of preterm birth in 2010 was 11,1%. Due to the fact that the limit of viability for preterms has been decreasing while mortality stayed more or less the same, the question of morbidity and life quality becomes a centre of interest.

Aim: To assess the neurodevelopmental outcome of preterm born children at the age of 6 to 8 years and to compare it with data at the age of 2 years. Furthermore the type of school enrolment was evaluated.

Methods: Data were collected retrospectively and analysed statistically. The population included 48 preterms born between 1996 and 2001 with gestational age of 23 to 26 weeks. At the age of 6-8 years follow-up data of 43 children were complete, however 5 children were lost due to missing follow-up data. Data of school enrolment were assessed in 39 children.

Results: At the age of 6-8 years 30% of the children showed normal neurodevelopment, 39% mild disability, 5% moderate disability and 26% severe disability. At the age of 2 years 36% presented with normal development, 4% with mild disability, 33% with moderate disability and 27% had a severe disability. 5 children (12%) were diagnosed with cerebral palsy, 3 of them were already diagnosed at the age of 2 years. Body length was on the 3<sup>rd</sup> percentile in 24,5%, body weight in 41,5% and head circumference in 47,5% of the children. Data at 2 years age revealed 39% of children with body weight and 19% with head circumference on the 3<sup>rd</sup> percentile. 39% of the children were enrolled regularly in primary school. 23% of the children needed classroom assistance or continued kindergarten respectively pre-school for another year. 23% went to a school integrating children with disabilities. 15% of the children attended a school for mentally or physically handicapped children.

Conclusion: The percentage of children with normal development increases with the gestational age. Nevertheless, only a third of extreme preterms has a moderate/severe disability or cerebral palsy. Children with normal development in general go to a conventional primary school, whereas children with severe disability or cerebral palsy were enrolled in a special school for children with disabilities. In inverse proportion neurodevelopmental outcome at 6-8 and 2 years was noted in children with mild and moderate disability. They seem to be most challenging but also decisive group when talking about morbidity and life quality.

# 1 Einleitung

## 1.1 Fragestellung

Wie haben sich Frühgeborene 23-26 SSW bis zum Alter von sechs Jahren entwickelt? Welche Morbiditäten kommen gehäuft vor und welche Rückschlüsse kann man auf Risikofaktoren bezüglich eines Entwicklungsrückstandes ziehen? Ein weiteres Ziel ist der Vergleich der Entwicklung im Alter von zwei Jahren mit jener von sechs Jahren, vor allem wie genau die kindliche Entwicklung bereits mit zwei Jahren eingestuft werden kann und ob man noch Entwicklungsfortschritte erwarten kann? Wie wurden die Kinder eingeschult, waren Hilfestellungen beziehungsweise Förderungen in irgendeiner Form notwendig?

Die Bedeutung liegt darin, frühestmöglich ein Entwicklungsdefizit zu erkennen, um diesem mit entsprechenden Fördermaßnahmen entgegenwirken zu können. Es sollen die Morbiditäten und die dadurch entstehende eingeschränkte Lebensqualität in Zusammenhang mit dem Gestationsalter bei Geburt abgewogen werden.

## 1.2 Studiendesign

Bei dieser Studie wird eine retrospektive Datenerhebung der Jahre 2002 bis 2007 aus dem Medocs durchgeführt. Die Daten werden mit jenen der Vergleichsstudie im Alter von zwei Jahren von Sommer et al. verglichen (108). Zusätzlich wird aufgelistet, wie die Kinder eingeschult worden sind und untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Entwicklung und Art der Einschulung gibt.

## 1.3 Ethikkommissionsvotum

Am 22.03.2012 wurden ein Antragsformular, Originalprotokoll 1.1 und ein Case Report Form bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Im „expedited Review“ am 26.03.2012 wurde der Antrag bearbeitet und die Ethikkommission sah keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorgelegten Form. Das Votum ist gültig bis 26.03.2013 und läuft unter der EK-Nummer 24-303 ex 11/12.

## 2 Frühgeburt

### 2.1 Definition

Eine normale Schwangerschaft dauert 40 Wochen. Die Schwangerschaftsdauer wird in vollendeten Wochen plus die bereits vollendeten Tage angegeben, zum Beispiel 24+3, das bedeutet 24 vollendete Wochen plus 3 Tage. Die Schwangerschaftsdauer wird berechnet indem man zum ersten Tag der letzten Menstruationsblutung 280 Tage, also genau 40 Wochen hinzuzählt.

Als Frühgeburt definiert die WHO eine Geburt vor Vollendung von 37 SSW (< 259 Tage). Bei einer Geburt vor der vollendeten 28. SSW spricht man von extremer Unreife. Merkmale Frühgeborener sind: Geburtsgewicht < 2500g, Körperlänge <48cm und Kopfumfang < 32cm. Bei einem Geburtsgewicht unter 1000g spricht man von ELBW (1,2).

### 2.2 Relevante Embryologie

Das Outcome Frühgeborener ist in hohem Maße vom Reifegrad der Lungen bei der Geburt abhängig. Die Lungenentwicklung beginnt beim ungefähr vier Wochen alten Embryo mit einer entodermalen Aussackung, der Lungenknospe. Diese entwickelt sich später zur epithelialen Auskleidung des gesamten Respirationstraktes. Die Knorpelspangen und die glatte Muskulatur der Trachea und der Lunge stammen von dem viszeralem Mesoderm ab. Bis zum 7. Monat teilt sich der Bronchialbaum immer weiter in kleine Kanälchen auf. In derselben Zeit nimmt auch die Kapillardichte zu. Um eine Atmung zu ermöglichen, wandelt sich das kubische Bronchialepithel in Alveolarepithel um. Letzteres liegt eng an den Kapillaren an und bildet mit ihnen die primären Alveolen. Vom 7. Monat an sind genug Alveolen vorhanden um das Überleben einer Frühgeburt zu sichern. In den letzten zwei Fetalmonaten steigt die Anzahl der Endverzweigungen weiter an und es kommt zu einer Differenzierung des Alveolarepithels in Alveolarepithelzellen Typ I und Typ II. Die Alveolarepithelzellen Typ II produzieren Surfactant, welches die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt und ein Kollabieren dieser bei der Expiration verhindert. Es wird vor allem in den letzten zwei Wochen vor der Geburt vermehrt gebildet. Bei der Geburt sind nur circa ein Sechstel der Alveolen ausgebildet, der Rest entwickelt sich bis zum 10. Lebensjahr (3).

### 2.3 Symptome/Zeichen

Die Symptome einer beginnenden Frühgeburt entsprechen jenen einer termingerechten Geburt. Die Frau verspürt Rückenschmerzen und Bauchschmerzen im Rahmen der verfrühten Wehentätigkeit. Es kann zu blutigem vaginalen Ausfluss kommen, beziehungsweise bei vorzeitigem Blasensprung zu klarem wasserartigen Ausfluss. Sonographisch lässt sich eine Zervixverkürzung nachweisen und im Falle eines Blasensprunges eine Verringerung der Fruchtwassermenge. Die SpekulumEinstellung ermöglicht des Weiteren eine Evaluierung eines Blut oder Fruchtwasserabganges, eines Fruchtblasenprolaps und der Muttermundweite.

### 2.4 Häufigkeit

In der Arbeit von Blencowe et al. wurden weltweite Daten von 14,9 Millionen Geburten statistisch aufgearbeitet. Die Frühgeburtlichkeit betrug im Jahre 2010 weltweit im Mittel 11,1%. Länder mit dem niedrigsten Einkommen haben durchschnittlich die höchste Rate an Frühgeburten (11,8%), diese sinkt dann mit steigendem Einkommen auf 9,3%. Trotzdem finden sich auch Länder mit hohem Einkommen und hoher Frühgeburtlichkeitsrate, wie auch Österreich mit 10,9% (4). Die Häufigkeit für Frühgeburtlichkeit bei Nullipara beträgt 8,2% und für Multipara 11,9% (5).

### 2.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Risikofaktoren einer Frühgeburt sind Ausgangspunkt vieler Studien, da eine genaue Darstellung der signifikanten Risikofaktoren, eine Definition der Risikopopulation ermöglichen kann. Als Risikofaktoren werden Einflussgrößen bezeichnet, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit allein oder in Kombination eine Frühgeburt zur Folge haben können.

Chorioamnionitis:

Unter Chorioamnionitis versteht man die Entzündung des Fruchtwassers, der Fruchtblase, der Plazenta und/oder der Dezidua. Die Chorioamnionitis ist

vergesellschaftet mit vorzeitigem Blasensprung (6). Es kann auch zwischen histologisch gesicherter Chorioamnionitis ohne fetale Immunreaktion und einer fetalen Reaktion auf die Chorioamnionitis unterschieden werden (7). Eine Studie zeigt in 70% der Chorioamnitiden eine fetale Immunreaktion (8). Die Häufigkeit der Chorioamnionitis steigt mit sinkendem Gestationsalter und ist ein bedeutender Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit. Des Weiteren ist Chorioamnionitis auch ein Risikofaktor für andere, an einer Frühgeburt beteiligten Prozesse, wie kurze Zervix oder PTL (8,9). Soraisham et al. berichten bei Kindern mit Chorioamnionitis ein höheres Vorkommen an IVH, PVL und ROP. In derselben Studie wurde evaluiert, dass Kinder mit Chorioamnionitis eher ein niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen, keine Mehrlingsschwangerschaften sind und einen erniedrigten 5-min-Apgar-Wert aufweisen. Bezüglich der Entwicklungsneurologie kam diese Studie zum Ergebnis, dass die Häufigkeit einer Zerebralparese mit 12,6% in der Gruppe mit Chorioamnionitis höher war, als in der Vergleichsgruppe (6,4%) (8).

**Präeklampsie:**

Synonyme sind Gestose oder proteinurische Gestationshypertonie. Dieses Krankheitsbild präsentiert sich mit Hypertonie und Proteinurie mit oder ohne Vorhandensein von Ödemen.

**Eklampsie:**

Dies ist das Vorhandensein von tonisch-klonischen Krampfanfällen im Rahmen einer Präeklampsie ohne das vorherige Bestehen einer Epilepsie.

**HELLP:**

Diese Abkürzung steht für „hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets“. Auf Deutsch Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und erniedrigte Thrombozyten (10). Die neonatale Morbidität ist bei Frauen mit HELLP höher als bei jenen mit einer schweren Präeklampsie. Das Vorkommen verschiedener Komplikationen/Folgen der Frühgeburtlichkeit ist bei Müttern mit HELLP Syndrom beziehungsweise Präeklampsie signifikant höher. Betroffen sind die Häufigkeit von neonatalen Todesfällen IRDS, IVH, Sepsis, intensivstationäre Betreuung oder mechanische Beatmung. IVH, Sepsis und mechanische Beatmung kommen bei HELLP Syndrom häufiger vor als bei Präeklampsie (11).

#### Vorzeitige Wehentätigkeit:

In der Arbeit von Henderson et al. zeigte sich, dass vorzeitige Wehentätigkeit (PTL) bei 31,7% der Frühgeburten vorkommt. Am häufigsten kommt es bei Geburt vor der 27. SSW zu vorzeitiger Wehentätigkeit (12). Obido et al. schreiben, dass die Risikofaktoren für PTL schwarze Hautfarbe, Cerclage in der jetzigen Schwangerschaft, Zervixlänge unter 25mm und Spontanabort zwischen der 14. und 24. SSW in einer vergangenen Schwangerschaft sind (13).

#### Vorzeitiger Blasensprung:

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Frühgeburt als Folge eines vorzeitigen Blasensprunges, welcher oft zu einem Fortschreiten des Geburtsvorganges führt oder die Geburt aufgrund von Gefährdung der Mutter oder des Feten eingeleitet werden muss. Ein vorzeitiger Blasensprung, auch PROM, wird definiert als Blasensprung vor Einsetzen der Wehentätigkeit. Geschieht dies vor 37 vollendeten SSW, spricht man von PPRM (14).

Die Häufigkeit von PROM beträgt 1,8%. PPRM findet man zu 10,5% bei 34 bis 37 SSW, zu 18,2% bei Frühgeborenen 28 bis 34 SSW und zu 27, 1% bei Frühgeburten unter 28 SSW. Bei Mehrlingsschwangerschaften gilt, je größer die Anzahl der Feten in einer Mehrlingsschwangerschaft ist, desto höher ist das Risiko eines vorzeitigen Blasensprunges (15).

Risikofaktoren für PPRM sind vorherige Frühgeburt zwischen 25 und 30 SSW, Cerclage in der jetzigen Schwangerschaft und Zervixlänge unter 25mm (13).

Folgende Faktoren können, laut Goldenberg et al. mit Frühgeburlichkeit in Zusammenhang gebracht werden (6):

1. Ethnie, Alter, Parität, Alkohol-, Tabak- und Drogen-Konsum und die vergangene geburtshilfliche Geschichte
2. Die jetzige Schwangerschaft betreffende Komplikationen wie Blutungen oder Polyhydramnion
3. Ernährungszustand der Mutter gemessen am BMI und verschiedene Vitamin- und Mineralspiegel im Blut
4. Parameter, welche die Zervixlänge, -dilatation und -konsistenz und die Frequenz der Wehen bestimmen

5. Psychosoziales/Psychologisches Profil der Mutter
6. Extrauterine Infektionen Parodontose, bakterielle Vaginose
7. Verschiedenste biochemische Parameter bestimmt aus unterschiedlichen Körperflüssigkeiten

Ad 1: Frauen mit dunkler Hautfarbe haben signifikant häufiger eine Frühgeburt als weiße Frauen. Frauen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt werden mit höherer Wahrscheinlichkeit wieder eine Frühgeburt erleben (16).

Frauen unter 18 Jahren entbinden gehäuft vorzeitig (17,18). Ein zweiter Häufigkeitsgipfel findet sich nach dem 35. Lebensjahr (18).

Studien zeigen ein erhöhtes Vorkommen von Frühgeburtlichkeit bei Multipara (5,19). Hingegen zeigt eine Metaanalyse, dass Nulliparität mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburt und SGA-Neugeborenen einhergeht (20). Bezogen auf das Alter wird angegeben, dass junge Multipara und alte Primipara ein erhöhtes Risiko zeigen (18).

Der Missbrauch von Kokain, Rauchen und ein unregelmäßiger oder kein Besuch der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen führen zu einem erhöhten Risiko von Frühgeburtlichkeit. Alkohol, Marihuana und Opiate haben laut der Studie von Bada et. al keinen Einfluss auf das Risiko (21).

Ad 3: Es wird ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Übergewicht und Frühgeburtlichkeit angenommen. Die Metaanalyse von McDonald et al. fasst die Ergebnisse von 84 Studien zusammen. Bei der Frühgeburt wird zwischen zwei Arten unterschieden: der spontanen beziehungsweise der induzierten Frühgeburt. Übergewichtige Frauen haben ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt vor 32 SSW. Des Weiteren sollen adipöse Frauen auch ein höheres Risiko für induzierte Frühgeburtlichkeit vor 37 SSW haben. Im Allgemeinen gilt, je schwerer die Frau, desto höher das Risiko einer Frühgeburt (22).

Ad 4: Je kürzer die Cervix, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt (23). Frauen mit einer Cervixlänge unter 25mm und vaginalen Blutungen, entbinden durchschnittlich früher, als jene ohne diese Faktoren oder nur einem der vorher genannten (24).

Ad 5: Laut Copper et al. hat Stress einen signifikanten Zusammenhang mit SPTB. Geringe Schulbildung wird auch als beeinflussender Faktor genannt (25). Des Weiteren haben laut einer anderen Studie Frauen mit einer psychiatrischen Diagnose ein höheres Risiko vorzeitig zu entbinden als Frauen ohne diese (26).

Ad 6: In der Arbeit von Romero et al. zeigte sich ein kausaler Zusammenhang zwischen Chorioamnionitis und Frühgeburtlichkeit. Des Weiteren sieht man einen Zusammenhang zwischen Frühgeburten und Müttern mit SIRS (27).

Shanti et al. berichteten in ihrem aktuellen Review, dass sich bei allen inkludierten Studien Periodontitis als potentieller Risikofaktor einer Frühgeburt gezeigt hat. Die Autoren empfehlen daher, mehr für die Wichtigkeit der Mundhygiene während und insbesondere vor der Schwangerschaft zu werben (28). In einer kontrollierten randomisierten klinischen Studie, bei welcher schwangere Frauen mit Parodontose behandelt wurden, konnte die Häufigkeit von PTB im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht gesenkt werden (29).

Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen bakterieller Vaginose und Frühgeburtlichkeit ist bekannt, jedoch sind die Gründe noch nicht geklärt. In den späteren SSW erleiden weniger Frauen eine bakterielle Vaginose als in den früheren Wochen. Der Grund, wieso einige Frauen betroffen sind, und andere nicht, ist ebenfalls unklar (30,31).

Ad 7: Fetales Fibronectin kann aus dem zervikalem Sekret bestimmt werden. Es ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix, welches sich zwischen Chorion und Dezidua befindet und für die Verklebung der beiden zuständig ist. Ab der 22. SSW finden sich im zerviko-vaginalen Sekret Spiegel von bis zu 50ng/ml. Finden sich erhöhte Werte über 50ng/ml ab 22 SSW, ist dies als ein Risikofaktor für eine Frühgeburt zu betrachten (32).

Bezogen auf das Gestationsalter könnten verschiedene Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Die wichtigsten Anzeichen für eine SPTB vor 32 SSW sind fetales Fibronectin (positiv in zervikaler und/oder vaginaler Flüssigkeit), eine Zervixlänge unter 25mm und eine vorherige Frühgeburt; weitere Faktoren sind vaginale Blutungen und bakterielle Vaginose (33).

Für SPTB vor 37 SSW sind die wichtigsten Prädiktoren fetales Fibronectin, kurze Zervix und vorherige Frühgeburt, aber auch andere Risikofaktoren zeigen einen signifikanten Zusammenhang (33).

## 2.6 Prävention und Maßnahmen bei Frühgeburt

### 2.6.1 *Progesteron*

Eine der am häufigsten verwendeten Maßnahmen zur Verhinderung einer drohenden Frühgeburt ist die Verabreichung von Progesteron. Laut der Society Maternal-Fetal Publications Comitee müssen die Risikofaktoren für Frühgeburt, die Patientengeschichte und andere die Schwangerschaft betreffende Parameter erhoben werden, um das richtige Progesteronpräparat in der idealen Dosierung anordnen zu können (34). Die Dosierung erfolgt bei vorheriger Frühgeburt als 17-alpha-Hydroxyprogesteron-caproat 250mg i.m. von 16-20 SSW beginnend bis 36 SSW. Bei vorheriger Frühgeburt und Zervixlänge unter 25mm Progesteron Vaginalgel 90mg oder Progesteron Suppositorien 200mg täglich vom Tag der Diagnose einer kurzen Zervix bis 36 SSW (34).

### 2.6.2 *Tokolyse*

Eine Metanalyse zeigte eine signifikante Verzögerung der Geburt bei Gabe von Tokolytika um zwei bis sieben Tage. Eine Verlängerung der Schwangerschaft über eine Woche war mit Tokolyse nicht möglich (35). Das Outcome bei Tokolyse ist teils schwer zu beurteilen, da parallel oft Kortikosteroide zur Lungenreifung verabreicht werden und diese an sich für besseres Outcome sorgen (36). Die Aufgabe der Tokolyse könnte daher darin liegen, die benötigte Zeit für eine induzierte Lungenreifung erreichen zu können (37).

### 2.6.3 *Cerclage*

Eine Cerclage geht mit Nebenwirkungen einher, welche aber kein großes gesundheitliches Risiko für die Mutter bedeuten. Der vaginale Ausfluss und die Blutungen, als mögliche Folge einer Cerclage, verlaufen selbstlimitierend, und das etwaige Fieber ist gut behandelbar. Eine Cerclage kann eine Frühgeburt

verhindern, bei der Indikationsstellung sollten aber auch die Nebenwirkungen bedacht werden (38).

#### *2.6.4 Antibiotika*

Ein Bakteriurie-Screening scheint sinnvoll, sollte aber mittels Kultur erfolgen, da diese die verlässlichsten Ergebnisse liefert. Auch eine asymptomatische Bakteriurie sollte antibiotisch behandelt werden um eine, unter Umständen daraus resultierende, Pyelonephritis zu verhindern. Diese Entzündung kann eine Frühgeburt zur Folge haben, die genauen Zusammenhänge sind jedoch noch unklar. Asymptomatische bakterielle Vaginose sollte nicht behandelt werden, da sich keine signifikante Vermeidung von Frühgeburtslichkeit zeigte. Dies betrifft jedoch nicht Patientinnen mit Gruppe-B-Streptokokken, bei denen eine Prophylaxe nötig ist.

Bei PPRM ist eine 7-10 tägige Antibiotika-Therapie mit Makroliden wie Erythromycin oder Azithromycin indiziert (39).

#### *2.6.5 Kortikosteroide*

Bei drohender Frühgeburt werden der Mutter Kortikosteroide verabreicht, welche zu einer Induktion der Lungenreifung des Feten führen. Diese Therapie resultiert in keiner erhöhten Mortalität der Frauen. Bei den Neugeborenen führt es allerdings zu einer Verminderung der Todesfälle, des RDS, zerebroventrikulärer Blutungen, nekrotisierenden Enterokolitiden, Beatmungen, Zuweisungen an Intensivstationen und systemischen Infektionen in den ersten 48 Stunden (36). Studien zeigen, dass eine mehrmalige Gabe von Kortikosteroiden im Vergleich zu einer einzelnen Gabe eine verminderte Inzidenz von RDS hervorbringt (40).

### 2.7 Grenzen der Überlebensfähigkeit

Eine drohende Frühgeburt stellt sowohl für das behandelnde Zentrum, als auch für das Elternpaar eine sehr schwierige Situation dar. Daher wurden von der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde Leitlinien zur Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit veröffentlicht.

Aufgrund der nur groben Prognose kindlicher Entwicklung unabhängig vom Gestationsalter, ist eine pränatale Einschätzung der Reanimationssituation schwierig. Bei einer drohenden Frühgeburt in einem nicht-spezialisierten Zentrum sollte deshalb ab 22 SSW ein in-utero Transport in ein Perinatalzentrum erfolgen. Die Lungenreife-Induktion mit Betamethason wird ab 24 Wochen, in Ausnahmefällen ab 23 SSW empfohlen.

Empfehlungen zur Erstversorgung:

- Vor Vollendung von 22 SSW: Diese Frühgeborenen sollten palliativ im Rahmen eines „best supportive care“ behandelt werden.
- Zwischen 22 (+0) und 23 (+6) SSW: Eine Geburt in diesem Gestationsalter führt zu vermehrter Mortalität und Morbidität. Bei gut erscheinender Vitalität nach der Geburt soll die bestmögliche intensivmedizinische Betreuung begonnen werden, ansonsten palliative Pflege.
- Zwischen 24 (+0) und 25 (+6) SSW: Hierbei ist die Unterlassung einer intensivmedizinischen Betreuung nach aktuellem Stand der Forschung ethisch nicht vertretbar. Deutet jedoch der aktuelle Status des Frühgeborenen auf ein schlechtes Outcome, soll eine palliative Behandlung gestartet werden.

Die Entscheidung über die folgende Therapie soll vom interdisziplinären Team und nicht von einer Einzelperson getroffen werden. Die Beteiligten sollten alle einer Meinung sein, um im besten Interesse der kleinen Patienten entscheiden zu können. Es ist sehr bedeutend, dass die Eltern bereits vor der Geburt in Kontakt mit den Neonatologen stehen, in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden und auch die nötige Zeit zum Verarbeiten haben. Des Weiteren sollten sich die Eltern über die Konsequenzen der Entscheidungen bewusst sein und über aktuelle Ereignisse informiert werden.

Kommt es zu einem unvorhergesehen Notfall mit der Entbindung eines Frühgeborenen, bei dem eine akute Entscheidungsfindung nicht möglich oder sehr schwierig ist, etwa aufgrund von Zeitdruck, kann mit einer vorläufigen intensivmedizinischen Unterstützung begonnen werden. Diese Art der Therapie ermöglicht einen Transport auf eine Intensivstation und/oder verschafft Zeit für die Entscheidungsfindung. Es kann dann je nach Zustand des Frühgeborenen entschieden werden, ob die intensivmedizinische Betreuung unterlassen oder aufrechterhalten werden soll (41,42).

## 2.8 Häufigste Folgen der Frühgeburtlichkeit

### 2.8.1 *Nekrotisierende Enterokolitis*

Bei der NEC handelt es sich um eine Entzündung oder Verletzung der Schleimhaut des Dick- oder Dünndarms aufgrund von vorhergehender Irritation. Die Folgen reichen von oberflächlichen Erosionen bis hin zu Perforation mit Austritt von Darminhalt in die Bauchhöhle (43).

Das Vorkommen der nekrotisierenden Enterokolitis bei Frühgeborenen beträgt 5,1%. Es wird unterschieden zwischen einer early-onset Form, die im Mittel 7 Tage nach der Geburt auftritt, und einer late-onset Form 32 Tage postpartum (44). Die Symptome sind abdominale Distension, Ernährungsschwierigkeiten und Zeichen einer Sepsis. Therapiert wird diese Erkrankung mit Nahrungsmittelkarenz und Antibiotikagaben (43). In einigen Fällen ist eine Operation nicht vermeidbar, in welcher aber nur nekrotisches Darmgewebe entfernt wird um ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden (45). Folgen der nekrotisierenden Enterokolitis sind Kurzdarmsyndrom, Malabsorptionssyndrome, prolongierte parenterale Ernährung und Mangelernährung. Auch Beeinträchtigungen in der sozialen und intellektuellen Entwicklung werden angenommen (43,45)

### 2.8.2 *Atemnotsyndrom*

Andere Bezeichnungen dieses Krankheitsbildes sind: acute respiratory distress syndrome (ARDS), infant respiratory distress syndrome (IRDS), Surfactant-Mangelsyndrom oder hyalines Membransyndrom.

*ARDS is a type of acute diffuse, inflammatory lung injury, leading to increased pulmonary vascular permeability, increased lung weight, and loss of aerated lung tissue* (46). Das Atemnotsyndrom unterliegt einem Surfactant-Mangel. Die Häufigkeit beträgt bei den Frühgeborenen unter der 30. SSW 60% und bei Frühgeborenen unter der 28. SSW oder mit einem Körpergewicht weniger als 1000g 50-80% (1). Es kommt zu interkostalen Einziehungen, Dyspnoe, Tachypnoe (> 60 Atemzüge pro Minute), expiratorisches Stöhnen, Nasenflügeln, Hypoxämie und Hyperkapnie entweder unmittelbar nach der Geburt oder Stunden später (1).

Die Diagnose wird durch das klinische Bild, einer Blutgasanalyse und einem Thoraxröntgen gesichert. Letzteres wird in vier Schweregrade eingeteilt (47):

- Stadium I: retikulogranuläre beidseitige Lungenverschattung, mit meist diffusem Verteilungsmuster und schleierartiger Lungeneintrübung
- Stadium II: gleichmäßige retikulogranuläre Lungenverschattung, schleierartige Lungeneintrübung, Aerobronchogramm über Mediastinalschatten hinaus wegen weiter ausgeprägten Alveolaratelektasen als in Stadium I
- Stadium III: retikulogranuläre Lungenverschattung beidseits, schleierartige Eintrübung, Aerobronchogramm außerhalb des Mediastinums, Mediastinal- und Zwerchfellkontur nur noch unscharf abgrenzbar
- Stadium IV: homogene bilaterale Verschattung der Lunge („weiße Lunge“). Lunge ist vollständig luftfrei

Exogene Surfactant-Applikation ist die Therapiemöglichkeit der Wahl zur Behandlung eines IRDS (48), wobei Surfactant endotracheal verabreicht wird. Dazu werden die Neu- und Frühgeborenen, je nach Technik und klinischem Zustand, entweder intubiert oder es wird eine MIST durchgeführt. Bei einer „minimal invasive surfactant therapy“ (MIST) wird ohne Prämedikation ein halbstarrer dünner Katheter unter Sicht in die Trachea eingeführt und das Surfactant appliziert. Sofort danach wird wieder mittels CPAP beatmet (49).

### *2.8.3 Bronchopulmonale Dysplasie*

Diese Erkrankung definiert sich durch Sauerstoff- oder Beatmungsbedarf nach der korrigierten 36. SSW oder länger als 28 Tage (1). Pränatale Infektion, künstliche Beatmung, Toxizität von Sauerstoff, persistierender Ductus Arteriosus Botalli und postnatale Infektion werden mit der bronchopulmonalen Dysplasie in Verbindung gebracht (50). Das wichtigste Ziel liegt in der Prävention dieser Erkrankung vor allem durch Verminderung des Barotraumas durch die künstliche Beatmung. Die Entwicklung immer besserer Beatmungsmaschinen haben in der Vergangenheit bereits zur Reduktion der bronchopulmonalen Dysplasie beigetragen (51). Koffein wird zu Behandlung von Apnoen bei Frühgeborenen verabreicht. Schmidt et al. berichten, dass bei Patienten welche Koffein erhalten haben, die Häufigkeit von

Zerebralparese und BPD geringer war. Es hat sich auch gezeigt, dass Kinder welche Koffein erhielten, im Durchschnitt eine Woche früher von einer CPAP Beatmung entwöhnt werden können (52,53). Vitamin A wird ebenfalls verabreicht und führt zu einer Förderung des Wachstums und der Differenzierung von Lungenepithelzellen (54). Die Häufigkeit von BPD war bei Patienten mit Vitamin-A-Therapie deutlich niedriger (55).

#### *2.8.4 Retinopathia Praematurorum*

Diese Erkrankung betrifft die Blutgefäße der Retina und ist eine der Hauptursachen für Blindheit und Seheinschränkungen im Kindesalter (56). Die Hyperoxie, bedingt durch die Sauerstofftoxizität, führt zu einem Verschluss der Blutgefäße der Netzhaut. Beim Abstellen der Sauerstoffbeatmung und Atmen der Raumluft kommt es zur kompensatorischen Bildung von neuen Gefäßen die auch in den Glaskörper eindringen. Die Gefäße sind undicht und führen zur Verletzung der limitierenden Membran der Retina und ermöglichen das Eindringen der Gefäße in den Glaskörper. Sauerstofftherapie stellt einen wichtigen Faktor für ROP dar, je länger diese durchgeführt wurde desto größer die Wahrscheinlichkeit für ROP (57). Die Häufigkeit variiert stark in den Studien zwischen 29 und 65% des untersuchten Frühgeborenenkollektivs (58-61). Es werden ethnische und sozioökonomische Faktoren diskutiert und weitere, wie unter anderem persistierender Ductus Arteriosus, SGA oder Surfactant-Gabe. Der bedeutendste Risikofaktor für Retinopathie ist aber die Frühgeburtlichkeit (56).

#### *2.8.5 Höreinschränkung*

Frühgeborene haben eine höhere Inzidenz von Höreinschränkungen (62). Die Häufigkeit beträgt laut der Studie von Synnes et. al. 9% (63). Es gibt zwei Methoden zur Testung des Hörvermögens. Zum einen die otoakustischen Emissionen (OAE). Dabei wird eine retrograde aktive Aussendung des Innenohres nach außen mit einem feinen Mikrofon erfasst. Zum anderen die Hirnstammaudiometrie. Bei dieser Methode wird die Reaktion des Hirnstammes auf ein Geräusch hin gemessen (43,64). Eine Studie zeigte, dass 14% der VLBW-Frühgeborenen eine periphere (Schallleitungs- beziehungsweise Schallempfindungsschwerhörigkeit), 17% eine zentrale und 4% eine kombinierte

Höreinschränkung vorweisen, wenn sie ihren Geburtstermin erreichen (65). Die Therapie der anhaltenden Schallempfindungsschwerhörigkeit erfolgt zumeist mit einem Cochleaimplantat.

#### *2.8.6 Pneumothorax:*

Die Häufigkeit eines Pneumothorax bei Frühgeborenen beträgt 9,2% (66). Die Symptome eines Pneumothorax sind plötzlich stechende Schmerzen, Tachykardie, Dyspnoe, Zyanose, Hustenreiz, asymmetrische Thoraxbewegungen und in schweren Fällen Schock mit Hypotonie (1). Pneumothoraces sollen an einem erhöhten Vorkommen von Hirnblutungen beteiligt sein (siehe unten bei 2.8.11 Hirnblutung).

#### *2.8.7 Periventrikuläre Leukomalazie*

Ein Synonym ist „white matter damage“ oder „white matter lesion“.

Ursächlich ist einerseits eine unreife, unvollständige Vaskularisation der weißen Substanz und andererseits eine, ebenfalls von Unreife abhängige, beeinträchtigte Regulation der zerebralen Durchblutung. Diese beiden Faktoren führen gemeinsam zu einer ischämischen Schädigung der weißen Substanz des Gehirns. Hinzu kommt eine Empfindlichkeit der Vorstufe von Oligodendrozyten vor allem auf freie Radikale (67). Säuglinge mit dem geringsten Geburtsgewicht zeigen das höchste Risiko einer periventrikulären Leukomalazie. Eine eingeleitete Geburt aufgrund einer Präeklampsie senkt das Risiko einer PVL (68). PVL führt in 60-100% der Fälle zu einer Zerebralparese (69). Dabei ist das typische klinische Bild jenes der beinbetonten Tetraparese (70).

#### *2.8.8 Zerebralparese*

*Cerebral palsy (CP) describes a group of permanent disorders of the development of movement and posture, causing activity limitation, that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain. The motor disorders of cerebral palsy are often accompanied by disturbances of sensation, perception, cognition, communication, and behaviour, by epilepsy, and by secondary musculoskeletal problems (71,72).*

Ungefähr zwei bis drei von 1000 Neugeborenen entwickeln eine Zerebralparese (1,73). Laut Drougia et al. sind 80% der Betroffenen Frühgeborene (74), was Frühgeburtlichkeit zum bedeutendsten Risikofaktor einer infantilen Zerebralparese macht.

Geistige Retardierung bei Zerebralparese kommt bei 60% der Kinder vor, weitere Erkrankungen, die gehäuft auftreten, sind Sehstörungen, Höreinschränkungen, Epilepsie und Sprachschwierigkeiten (75).

Es werden drei Erscheinungsformen der Zerebralparese unterschieden: ataktische Parese (gestörte Koordination, Fallneigung, Intentionstremor u.a.), dyskinetische Parese (Grimassieren, ungeordnete schraubenförmige paradoxe Bewegungen) und spastische Parese, wobei letzteres das häufigste Erscheinungsbild darstellt.

Die spastische Parese führt zu gesteigerten und pathologischen Reflexen, Bewegungsarmut und spastischer Hypertonie der Muskulatur mit Fehlhaltungen. Unterschieden wird zwischen einer Monoplegie, Diplegie, Triplegie, Tetraplegie, Hemiparese und Paraplegie. Triplegie und Monoplegie sind sehr selten zu finden.

Hemiparese: eine Körperhälfte (Arm und Bein) ist betroffen

Diplegie/parese: entweder die Arme oder die Beine sind betroffen

Tetraplegie/parese: alle 4 Extremitäten sind betroffen (1)

Zerebralparese ist eine klinische Diagnose, welche in der Regel ab dem sechsten Lebensmonat möglich ist (75). Die Therapie besteht vor allem aus Physio- und Ergotherapie, heilpädagogische Frühförderung und Hippotherapie. Um den Kindern eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen, kommen neuroorthopädische Hilfsmittel wie Schuhe, Schienen, Gehhilfen, Sitzschalen und Rollstühle zum Einsatz. Eine lokale intramuskuläre Botoxtherapie führt zu einer Tonusreduktion, in schwerwiegenderen Fällen wird operiert (1,70).

Um eine Einschätzung über den Grad einer Zerebralparese zu bekommen, wurde das Gross Motor Function Classification System eingeführt. Die Einteilung erfolgt in Grade zwischen I und V, welche dem Alter angepasst werden (unter 2 Jahren, 2-4 Jahre, 4-6 Jahre, 6-12 Jahre und 12-18 Jahre). Die Stufen beinhalten die motorischen Fähigkeiten, die das Kind in der Lage sein sollte zu erfüllen, um entsprechend klassifiziert zu werden (76,77). Dazu siehe Abbildung 1.

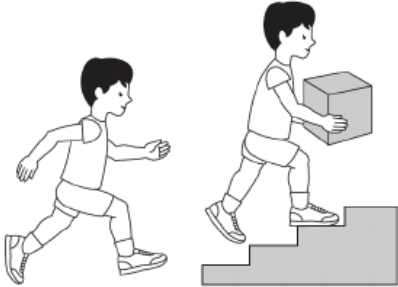
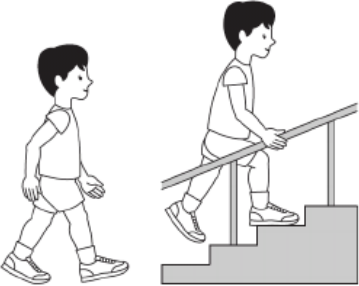
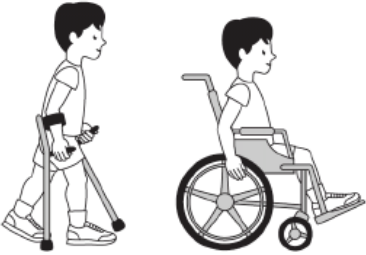
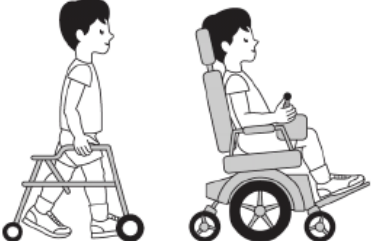

	<p><b>GMFCS Level I</b></p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs without limitation. Children perform gross motor skills including running and jumping, but speed, balance and co-ordination are impaired.</p>
	<p><b>GMFCS Level II</b></p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs holding onto a railing but experience limitations walking on uneven surfaces and inclines and walking in crowds or confined spaces.</p>
	<p><b>GMFCS Level III</b></p> <p>Children walk indoors or outdoors on a level surface with an assistive mobility device. Children may climb stairs holding onto a railing. Children may propel a wheelchair manually or are transported when traveling for long distances or outdoors on uneven terrain.</p>
	<p><b>GMFCS Level IV</b></p> <p>Children may continue to walk for short distances on a walker or rely more on wheeled mobility at home and school and in the community.</p>
	<p><b>GMFCS Level V</b></p> <p>Physical impairment restricts voluntary control of movement and the ability to maintain antigravity head and trunk postures. All areas of motor function are limited. Children have no means of independent mobility and are transported.</p>

Abbildung 1: GMFCS für Kinder zwischen 2 und 6 Jahren (76,78)

### 2.8.9 *Autismus*

Kinder mit Autismus leiden an Störungen der sozialen Interaktion, der sprachlichen und nicht-sprachlichen Kommunikation und der normalen Variabilität des Verhaltens, unter Umständen kombiniert mit Lernstörungen. Symptome wie fehlender Blickkontakt und fehlende sprachliche Äußerungen, eingegrenztes Interesse, stereotype Körperbewegungen, fehlender Zeitbegriff, Schlafstörungen, Autoaggression oder hyperkinetisches Verhalten sind typisch. Oft zeigen sich bei einer fehlenden Lernbereitschaft erstaunliche Gedächtnisleistungen sowie visuelle und visuomotorische Fähigkeiten. Es wird unterschieden zwischen dem frühkindlichen Autismus nach Kanner und der autistischen Psychopathie-Asperger. In beiden Formen sieht man ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Die Diagnose von Autismus wird mittels Anamnese, Verhaltensbeobachtung und einer klinischen Untersuchung gestellt. Bei den meisten Patienten ist eine spezifische medizinische Therapie nicht möglich, der Schwerpunkt sollte eine gute individuelle Betreuung sein. Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika oder Magnesium zeigen nur eine begrenzte oder gar keine Wirksamkeit. Benzodiazepine haben oft einen paradoxen Effekt. Auf lange Sicht ist eine Betreuung in spezialisierten kinder- und jugendpsychiatrischen Einrichtungen erforderlich (70).

Es gibt zahlreiche Studien, welche sich mit der Prävalenz von Autismus unter Frühgeborenen beschäftigen. Im Rahmen dieser Studien werden auch mögliche Risikofaktoren herausgearbeitet. Der Studienablauf ist sehr unterschiedlich, es werden Eltern und Lehrer befragt, oder verschiedene Tests mit den Kindern durchgeführt. Die „matched case-control“ Studie von Buchmayer et al. ordnete jedem Kind mit Autismus fünf, in Geschlecht, Alter und Geburtsort idente, Kontrollpatienten zu. Über 1000 Kinder mit Autismus wurden in die Studie eingeschlossen, darunter auch Frühgeborene (79). Die Prävalenz variiert je nach Studie zwischen 8 und 41% (80–85). Risikofaktoren für Autismus sind männliches Geschlecht, geringes Geburtsgewicht und pathologische Gehirnsonographie. Weitere in den Studien als signifikant herausgearbeitete Faktoren sind late-onset Sepsis, Chorioamnionitis, schwere bronchopulmonale Dysplasie, fehlende Muttermilchernährung, postnatale Steroide und Steißgeburt (80,84,85). Als Risikofaktoren mütterlicherseits werden Präeklampsie und höheres Alter angegeben (79).

### *2.8.10 Neonatale Sepsis*

Es wird unterschieden zwischen einer early-onset und einer late-onset Sepsis. Man spricht von einer early-onset Sepsis wenn Blutkulturen 72 Stunden nach Geburt positiv sind. Ungefähr 60% der Infektionen werden durch gramnegative Erreger verursacht und circa 36% durch grampositive. Infektionen durch Pilze sind mit circa 4 % eher selten. Der häufigste Erreger ist Escherichia Coli gefolgt von Gruppe B Streptokokken. Niedriges Gestationsalter, weibliches Geschlecht, niedriger Apgar-Score, PROM beziehungsweise PPRM, mütterliche Infektionszeichen, Beatmungsbedarf ab dem ersten Lebenstag und Geburt außerhalb des behandelnden Zentrums sind Risikofaktoren für eine early-onset Sepsis (86,87).

Eine late-onset Sepsis wird definiert durch eine oder mehrere positive Blutkulturen ab dem 3. bis zum 120. Lebenstag. Der Großteil der Infektionen (60-70%) erfolgte durch grampositive Erreger, zu 18-26% durch gramnegative Erreger, 10-12% waren Candida Infektionen. Die häufigsten Erreger sind Koagulase-Negative Staphylokokken. Risikofaktoren einer late-onset Sepsis sind niedriges Gestationsalter, pränatale Antibiotika und lange Verweildauer zentralvenöser Katheter (86,88).

Die Symptome einer Sepsis beim Neugeborenen sind sehr unspezifisch wie Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Fieber/Hypothermie und Trinkschwäche, Tachykardie, Blässe, thorakale Einziehungen, Dyspnoe/Tachypnoe, Obstipation/Diarrhö, Erbrechen, Lethargie und Krampfanfälle (1).

Das Ergebnis einer Blutkultur (Nachweis des Erregers) erfolgt meist erst nach zwei bis drei Tagen, daher ist eine gezielte antibiotische Therapie zunächst nicht möglich. Es erfolgt eine „empirische Antibiose“. Sivanandan et al. empfehlen, unter Berücksichtigung derzeit aktueller Studien, eine early-onset Sepsis zunächst mit Ampicillin und Gentamicin zu therapieren. Bei der late-onset Sepsis bei stabilen Neugeborenen wird zur Therapie Cloxacillin und Gentamicin verabreicht. Bei einer möglichen MRSA Infektion oder kardiorespiratorisch instabilen Neugeborenen wird Vancomycin und einen Cefalosporin der 3. Generation empfohlen (89).

### 2.8.11 Hirnblutung

Die intrazerebrale Blutung ist eine der Hauptkomplikationen der Frühgeburtlichkeit (90). Die Blutungen sind meist Folge einer bereits intrauterinen Hypoxie oder Ischämie, welche durch den Geburtsstress verstärkt wird. Durch die Kapillarschädigung kommt es zu Punktblutungen, welche sich dann im Verlauf miteinander verbinden. Eine spezifische Symptomatik ist nicht existent, bei schwerwiegenden Blutungen kann es zu Atem- und Kreislaufproblemen kommen (70). Die genaue Angabe der Häufigkeit ist schwierig, da die Ergebnisse verschiedener Studien sehr uneinheitlich sind (91-95). Ein Zusammenhang von Blutungen mit Azidose und Verwendung von inotrop wirksamen Medikamenten wurde beschrieben (96). Pränatale Kortikosteroide senken das Risiko einer IVH (96,97).

Einteilung nach Papile (1):

Grad 1: subependymale Blutung am Übergang von Thalamus zum Kopf des Nucleus caudatus

Grad 2: geringer Einbruch der Blutung in den Ventrikel

Grad 3: Ventrikel-einbruchblutung >50% der Ventrikelgröße

Grad 4: Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms aufgrund einer Schädigung des Abflussgebietes venöser Gefäße

Eine intraventrikuläre Hirnblutung kann in 13-26% einen Hydrozephalus, PHH-Posthemorrhagic Hydrocephalus, zur Folge haben (93-95). Bei circa einem Drittel dieser Patienten ist die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts nötig (93). Je höher der Grad der Blutung desto schwerwiegender sind die daraus resultierenden Folgen, wie zerebrale Bewegungsstörungen und psychomotorische Retardierung (1).

Ein Zusammenhang zwischen IVH und Pneumothorax war Gegenstand vieler Studien (98-101). Eine aktuelle Studie stellt folgende Theorie auf: Als Folge einer fehlenden zerebralen Autoregulation vor 28 SSW beziehungsweise unter 1000g Geburtsgewicht, führt die Hypotension durch einen Pneumothorax zu einer IVH. Nach 28 SSW besteht bereits eine zufriedenstellende zerebrale Autoregulation welche einen Blutdruckabfall verhindert. Angenommen wird, dass es nach dem Blutdruckabfall bei Wiederherstellung eines normalen Kreislaufes zum Einreißen von Kapillaren kommt (102).

### *2.8.12 Persistierender Ductus Arteriosus*

Der Ductus Arteriosus Botalli ist eine Verbindung zwischen Aorta und Truncus Pulmonalis im fetalen Kreislauf. Bei gesunden Neugeborenen hat sich diese Verbindung bis zum 4. Lebenstag normalerweise geschlossen. Bei Frühgeborenen mit weniger als 30 SSW mit RDS beträgt die Inzidenz eines PDA circa 65% (103). Ein hämodynamisch unwirksamer Defekt führt nur zu einem (meist systolischem) Herzgeräusch während es bei größeren Defekten zu Dyspnoe, Herzinsuffizienz und zur klassischen Konstellation (azyanotisch mit Pulsus celer et altus und hoher Blutdruckamplitude) kommen kann (1). Das andauernde Vorhandensein eines PDA geht mit einem erhöhten Vorkommen anderer Komplikationen von Frühgeburtlichkeit einher. Diese sind bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis, Retinopathia Prämatorum, direkte Hyperbilirubinämie, Osteopenie, parenterale Ernährung über 40 Tage, Tracheostomie während der neonatalen Hospitalisation und verzögertes Wachstum (104). Der primäre Therapieversuch wird mit Indometacin oder Ibuprofen gestartet. Führt dies nicht zum Verschluss wird ein hämodynamisch wirksamer PDA chirurgisch mittels Ligatur verschlossen (1).

### 3 Normale kindliche Entwicklung

„Als Entwicklung bezeichnet man alle Veränderungen, die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes zu struktureller und funktioneller Differenzierung führen.“

(70). Wachstum ist die quantitative Größe der Entwicklung. Diese wird einerseits beeinflusst durch Umweltfaktoren und andererseits durch Anlagen, die zur spezifischeren Reifung einzelner Fähigkeiten beitragen.

Die Entwicklungs- und Altersstufen bei Kindern und Jugendlichen sind wie folgt unterteilt:

- Neugeborenenperiode: die ersten vier Lebenswochen
- Säuglingsalter: 1. Lebensjahr
- Kleinkindalter: 2.-6. Lebensjahr
- Schulalter: 7. Lebensjahr bis zum Eintritt der Pubertät
- Pubertät: vom Auftreten der ersten sekundären Geschlechtsmerkmale bis zum Eintritt der körperlichen Geschlechtsreife
- Adoleszenz: vom Eintritt der Geschlechtsreife bis zum Abschluss des Körperwachstums (♀ 16.-18. Lebensjahr; ♂ 18.-20. Lebensjahr)

#### 3.1 Körperwachstum

Die drei essentiellen Parameter sind Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang. Um das Körperwachstum leichter vergleichbar zu machen, gibt es standardisierte Diagramme, sogenannte Perzentilenkurven, für Körpergewicht, Körpergröße und Schädelumfang in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. Die Diagramme stellen Perzentilen dar, wobei die 50. Perzentile den Scheitelpunkt der Gaußschen Normalverteilungskurve darstellt, die 3. und 97. Perzentile bedeuten die Begrenzungen von zwei Standardabweichungen nach oben und unten (70). Abbildung 2 zeigt eine Perzentile für Gewicht und Körpergröße für Mädchen zwischen dem ersten und achtzehnten Lebensjahr.

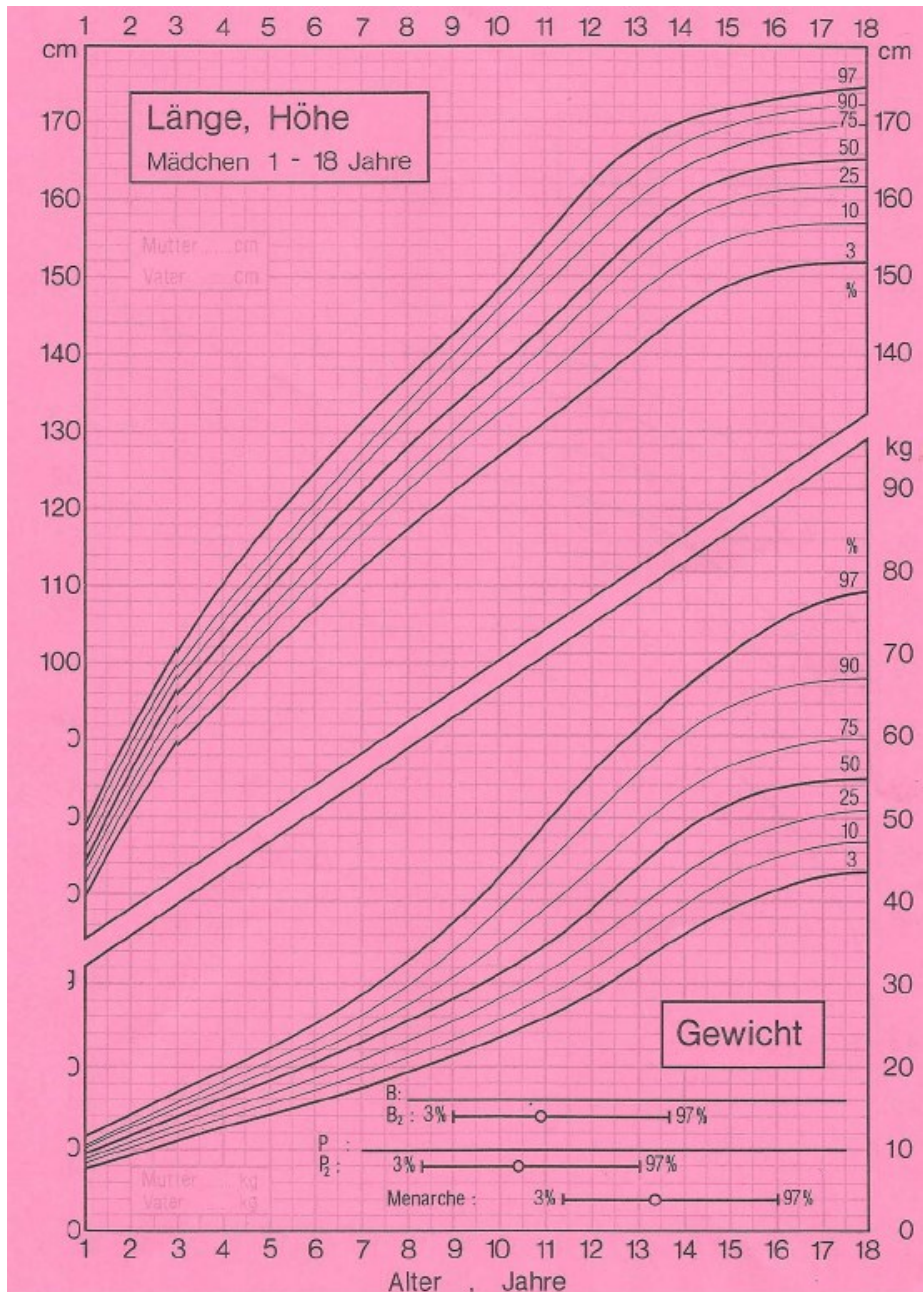


Abbildung 2: Perzentile für Mädchen von 1 bis 18 Jahren (105)

Ein gesundes sechs-jähriges Kind sollte eine Körpergröße von ungefähr 120cm und ein Körpergewicht von 18-21kg, also sein Geburtsgewicht versechsfacht haben. Der Kopfumfang sollte zwischen 51 und 53cm liegen (1,70).

### 3.2 Entwicklung

Die einfachste Beurteilung von Entwicklung erfolgt durch die Verwendung von Entwicklungsbereichen. Diese werden je nach Alter unterschiedlich beurteilt und sind auf die gegenwärtig durchlebte Entwicklung abgestimmt. Die Entwicklungsbereiche werden unterteilt in große Körperbewegungen, kleine Körperbewegungen und Übergangsbewegungen, Temperament, Aufmerksamkeit, soziales Kontaktverhalten, Spielverhalten, Spiel- und Sprachäußerungen, Empfindungsfähigkeit und Selbständigkeitsverhalten. Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung bieten sogenannte Meilensteine, diese definieren einen Bewegungsablauf oder eine Fähigkeit, die bis zu einem gewissen Alter von 90% der Kinder erreicht wird.

Die entwicklungsneurologische Untersuchung besteht aus Anamnese und kinderärztlicher Untersuchung. Die Anamnese stellt vor allem im Säuglingsalter eine Schwierigkeit dar, da die Möglichkeit informativer Auskunft in dieser Entwicklungsperiode sehr begrenzt ist. Vor allem sollen Trink- und Schlafverhalten erhoben werden. Als wichtigster Schritt der kinderärztlichen Untersuchung werden zunächst die Wachstumsparameter bestimmt. Es werden Herz und Lunge auskultiert, das Abdomen palpirt, alle Gelenke passiv bewegt und die Knochen palpirt. Vor allem im Säuglingsalter ist die Untersuchung der Reflexe und Reaktionen unerlässlich.

Ergänzend zur Anamnese kann den Eltern ein Fragebogen mitgegeben werden. Der Sinn besteht darin, das Kind in einem gewohnten Umfeld zu beobachten und dies adäquat zu dokumentieren. Jedoch ist hierbei die Gefahr, dass die Eltern verunsichert werden und falsche Schlüsse über die Entwicklung ihres Kindes ziehen (70).

Meilensteine der Entwicklung im Alter von 1,5 Jahren:

Freies und sicheres Gehen, sinngemäße Verwendung einzelner Worte und das Verstehen direkter Gebote und Verbote beziehungsweise Deutlichmachen der Wünsche. Die Feinmotorik repräsentiert der Pinzettengriff, welcher bereits zwischen dem 6. und 12. Monat erlernt sein sollte (70).

Meilensteine der Entwicklung im Alter von 5 Jahren:

Zehenspitzenengang, drei Mal hüpfen auf einem Bein, sitzen im Langsitz und Kreis/Viereck zeichnen als Fähigkeiten der motorischen Entwicklung. Für die Sprachentwicklung, Sozialisation und emotionale Entwicklung werden folgende Grenzsteine angegeben: Zählen bis fünf, Nachsprechen von Achtwortsätzen, Zeichnen der ersten Figuren wie Haus oder Mensch, Verwenden von übergeordneten Begriffen und Entwicklung des Gefühls der Gruppenzugehörigkeit (70).

Man kann also zusammenfassend sagen, dass ab einem Alter von 5 Jahren die Grobmotorik des Kindes soweit entwickelt sein sollte, dass es auf einem Bein hüpfen kann. Ebenfalls sollte in diesem Alter bereits ein konstruktives ausdauerndes Spiel möglich sein. Das Sprechen sollte ab dem 5. Lebensjahr fehlerfrei verlaufen. Eine Beachtung von Spielregeln und selbständiges Anziehen sollte in diesem Alter ebenfalls funktionieren (1).

### 3.3 Einflüsse auf die kindliche Entwicklung

Risikofaktoren, welche zu einer Abweichung der Entwicklung von der Norm führen, können in mütterliche und kindliche Risikofaktoren unterteilt werden. Die kindlichen Risikofaktoren beinhalten unter anderem zu lange oder zu kurze Schwangerschaftsdauer, niedriges Geburtsgewicht, prä- und perinatalen Sauerstoffmangel, postnatale Komplikationen oder zerebrale Krampfanfälle in der Neugeborenenperiode. Die mütterlichen Risikofaktoren inkludieren die vergangene geburtshilfliche Geschichte, Erkrankungen während der Schwangerschaft und das psychische Befinden.

Nicht außer Acht zu lassen sind soziale, sozioökonomische und psychosoziale Faktoren, und deren Einfluss auf die Kindesentwicklung. Negative Auswirkung haben unter anderem eine schlechte Ausbildung der Mutter, Armut, höheres Alter der Eltern, Beziehungsstörungen der Eltern oder Depressivität und Resignation der Mutter. Um dem Kind ein Gefühl der Geborgenheit zu geben, ist die körperliche Beziehung vom Säuglingsalter an sehr bedeutend und verhindert eine kindliche Deprivation.

Es wurden Modelle zur Beurteilung der Entwicklung eines Kindes in Abhängigkeit von der elterlichen Erwartung erstellt. R. Largo (106) sieht den Grund für viele

Verhaltens- und Entwicklungsstörungen in einer mangelhaften Übereinstimmung der elterlichen Erwartungen und Anforderungen mit den Fähigkeiten und Bedürfnissen des Kindes. Ein sogenanntes „misfit“ der beiden Standpunkte gefährdet das kindliche Wohlbefinden und Selbstwertgefühl, worauf ein reaktives Verhalten des Kindes zu erwarten ist. Dieses führt je nach Veranlagung zu Verhaltensauffälligkeiten, psychosomatischen Symptomen oder Entwicklungsverzögerungen. Die Faktoren, welche zu einer unzufriedenstellenden Anpassung der Umwelt an die kindlichen Bedürfnisse und Eigenheiten führen, sind unter anderem: Erwartungen und Vorstellungen der Eltern, sozioökonomische Faktoren, psychosoziale Faktoren, Trennungen, Familienkonstellation, gestörte Beziehung zu nicht familiären Bezugspersonen oder Gleichaltrigen oder eine Unter- oder Überforderung. Zu berücksichtigen ist, dass überdurchschnittliche Begabungen ebenfalls zu Verhaltensauffälligkeiten führen können.

Eltern schätzen die Entwicklung ihres Kindes nicht immer gleich ein. Eltern mit sehr hohen Erwartungen sind wesentlich schneller besorgt. Haben Eltern durchschnittliche Erwartungen sind sie zufrieden. Als Untersucher muss man abschätzen, ob die „Einschränkung“, die von den Eltern geschildert wird, aufgefallen ist, weil die Eltern so hohe Erwartungen haben, oder weil diese Einschränkung wirklich ungewöhnlich groß ist (70).

### 3.4 Begriffserklärung

Die WHO unterscheidet zwischen „impairment“, welches den primär organischen oder funktionellen Defekt beschreibt. Der Begriff „disability“ steht für die daraus folgende funktionelle Beeinträchtigung einer Person, welche zum sogenannten „handicap“ führt. Dies ist die Benachteiligung, welche die Durchführung der Tätigkeiten des alltäglichen Lebens verhindert beziehungsweise erschwert. Es ist aufgrund der Variabilität der kindlichen Entwicklung sehr schwierig, eine exakte Diagnose und Prognose in den ersten Lebensjahren zu stellen. Daher wird der Begriff Entwicklungsauffälligkeit verwendet. Kann man schon von einer bleibenden Entwicklungsanomalie ausgehen, spricht man von einer Entwicklungsgefährdung. Eine Entwicklungsverzögerung bedeutet eine Entwicklung, welche von der Normalgruppe abweicht, aber potentiell wieder aufgeholt werden könnte. Bleibt

eine Beeinträchtigung der Entwicklung erhalten, spricht man von Entwicklungsstörung, welche in verschiedene Bereiche wie zum Beispiel motorisch oder mental-kognitiv klassifiziert werden kann. Finden sich in mehreren Bereichen Entwicklungsstörungen, spricht man von globaler Entwicklungsstörung. Eine Intelligenzminderung hingegen ist eine insgesamt verzögerte Entwicklung geistiger Fähigkeiten.

Aus den obigen Begriffserklärungen lässt sich ableiten, dass eine Entwicklungsstörung dann als eine Behinderung angesehen wird, wenn die Betroffenen im Alltag eingeschränkt sind, oder durch ihre Umwelt sozial benachteiligt werden. Ist dies allerdings nicht zutreffend, spricht man von einer drohenden Behinderung. Eine manifeste Behinderung bedarf einer genaueren Definition, wie Körperbehinderung, geistige Behinderung, Sehbehinderung, Taubheit und ähnliches (70).

### 3.5 Entwicklungsdiagnostik

Es gibt mehrere Möglichkeiten, verschiedene Bereiche der Entwicklung zu überprüfen: Intelligenztests, Tests zu Sprachentwicklung oder für schulbezogene Fähigkeiten. Um jedoch verschiedene Entwicklungs- und Funktionsbereiche untersuchen zu können, benötigt man standardisierte allgemeine Entwicklungstests. Diese werden vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter verwendet (70).

#### 3.5.1 *Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik*

Zunächst wurde dieser Test für das erste Lebensjahr angedacht. Er hilft Entwicklungsrückstände aufzudecken und/oder einen Verdacht zu klären. Es sind Aufgaben der acht Entwicklungsbereiche zu erfüllen. So wird das Entwicklungsalter bestimmt. Es gibt das Krabbelalter, Sitzalter, Laufalter, Greifalter, Perzeptionsalter, Sprechalter, Sprachverständnisalter und Sozialalter. Die Alter wurden definiert, indem die Testaufgaben von 90% der gleichaltrigen Kinder einer Studienpopulation gelöst wurden.

Später veröffentlichte man auch eine Version für das 2. und 3. Lebensjahr. Die Aufgaben wurden altersentsprechend abgewandelt und es werden die

statomotorische, sensomotorische, soziale und sprachliche Entwicklung abgeprüft (70).

### 3.5.2 *Griffith Entwicklungsskalen*

Dieser Test beurteilt die Entwicklung von Kindern bis zum 8. Lebensjahr. Der Griffith Test erfasst fünf Teilbereiche der Entwicklung, sogenannte Dimensionen: Motorik, persönlich-soziale Beziehung, Hören und Sprechen, Auge und Hand und zuletzt die Leistungen im Umgang mit Gegenständen. Bei jeder Dimension sollen zwei Aufgaben gelöst werden. Jede Dimension wird einzeln evaluiert und das für den einen Bereich entsprechende Entwicklungsalter angegeben (70).

### 3.5.3 *Denver-Entwicklungs-Screening*

Diese Methode wird weltweit am häufigsten zur Auffindung von Entwicklungsauffälligkeiten eingesetzt. Der Test ist schnell und leicht durchführbar und gilt als sehr zuverlässig. Der Test kann in vier Bereiche unterteilt werden: Grobmotorik, Feinmotorik und Adaptation, Sprache und sozialer Kontakt. Für jedes Alter entsprechende Verhaltensweisen sind in Balken eingetragen und es sind die 50. und 90. Perzentile markiert. Diese geben an, wie viel Prozent der Kinder die Aufgabe in welchem Alter meistern konnten. Wird von einem Kind bei mehr als einem der Verhaltensweisen die 90. Perzentile überschritten, sollten weitere Untersuchungen folgen (70,107).

### 3.5.4 *K-ABC*

Die Abkürzung steht für Kaufman Assessment Battery for Children. Dieser Test ist ein Intelligenztest für Kinder, welcher auf kognitions- und neuropsychologischen Forschungen beruht. Im Rahmen der Skala für ganzheitliches Denken werden wahrnehmungsgebundene, räumlich-gestaltliche und simultane Fähigkeiten und Analogieschlüsse abverlangt. Beim einzelheitlichen Denken wird das Kurzzeitgedächtnis beansprucht. Aspekte dieses Teiles stehen in sachlicher und logischer Beziehungen zu vorhergehenden Aspekten. Als Zusatz wurde die Prüfung von Fertigkeiten eingeführt, diese sind Leistungen, welche für gewöhnlich in der Schule gelernt werden. Der Test ist für Kinder von 2;6 bis 12;5 Jahren

normiert und in Dreimonatsschritten gestaffelt. Bei der Auswertung wird für jede der drei Skalen ein Intelligenzwert aus den Subtests errechnet, welche wie bei Intelligenztests mit Mittelwert 100 üblich, mit einer Standardabweichung von 15 normiert ist. Somit können die Fähigkeiten in jeder Skala getrennt beurteilt werden. Zusätzlich können noch Subtests, welche gemeinsame Merkmalsaspekte haben, als sogenannte Profile gemeinsam ausgewertet werden (70).

### 3.5.5 *Bayley Test*

Auch bekannt als Bayley Scales of Infant development (BSID). Die erste Version des Tests wurde 1969 veröffentlicht, 1992 erschien die zweite und 2006 die dritte Version. Die BSID II wird international und im deutschen Sprachraum am häufigsten verwendet. Der Bayley II Test wird bei Kinder zwischen einem Monat und 3;6 Jahren angewandt und umfasst drei Teile in denen entsprechende Fähigkeiten beurteilt werden. Die kognitive Skala, die motorische Skala und die Verhaltensbeurteilung. Es sind altersbezogene Aufgabenbereiche festgelegt die von dem Kind zu bearbeiten sind. Diese können nach einer primären Einschätzung durch den Untersucher auch nicht dem körperlichen Alter entsprechend gewählt werden. Ebendiese Auswahl führt zu häufigen Durchführungsfehlern. Eine isolierte Sprachentwicklungsstörung kann nicht beurteilt werden. Die Durchführung bei schwerer sensomotorischer oder körperlicher Behinderung ist ebenfalls stark eingeschränkt. Der BSID III ist eine vollkommen neu überarbeitete Version dieses Tests, welche wenig Ähnlichkeit mit der Ursprungsform zeigt. Es werden die kognitive Entwicklung, die Motorik, die soziale und emotionale Entwicklung und das Alltagsverhalten erfasst. Diese Version des Tests ist bislang nur in englischer Sprache und mit US-amerikanischen Normen verfügbar (70).

### 3.5.6 *HAWIK-Test*

Diese Abkürzung steht für Hamburger-Wechsler Intelligenztest für Kinder und ist die deutschsprachige Adaption des Wechsler Preschool und Primary Scale of Intelligence. Eine Version des Test HAWIVA (Hamburger-Wechsler Intelligenztest für das Vorschulalter) wird für Kinder zwischen 4 und 6,5 Jahren angewandt. Im Allgemeinen besteht der Test aus einem Verbal- und einen Handlungsteil sowie

Zusatztests. Die Auswertung des Tests weist für die Praxis allerdings einige Schwächen auf. So werden die Ergebnisse des Verbal- und Handlungsteils einfach addiert und in einen Normwert umgewandelt. Eine Schwäche in einem der beiden Teilbereiche geht somit im Gesamtergebnis unter. Folglich wird auch der Unterschied zwischen Verbal- und Handlungsteil beurteilt. In den letzten Jahren zeigte sich allerdings, dass dieser Test tendenziell zu simpel ist (70).

## 4 Methoden

### 4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 48 Frühgeborenen, die im Zeitraum von 1996 bis 2001 mit 23-26 SSW geboren wurden. Es handelt sich um dieselben Patienten der Studie „Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants“ von Sommer et al. (108).

### 4.2 Datenerhebung

Die Daten wurden aus Medocs gesammelt. Bei jenen Patienten, die in den früheren Jahren geboren sind, wurden aus älteren archivierten Dokumenten die entsprechenden Daten entnommen. Es wurde der letzte ambulante Arztbrief vor Schuleintritt, bei dem eine entwicklungsneurologische Untersuchung durchgeführt wurde, ab dem Alter von sechs Jahren herangezogen. Im Rahmen der entwicklungsdiagnostischen Untersuchung berücksichtigte man einzelne Punkte des Denver- Entwicklungstests. Es wurden dieselben Parameter wie in der Vergleichsstudie von Sommer et al. (108) erhoben. Zusätzlich soll dabei auch die Beschulbarkeit erhoben werden.

### 4.3 Datenauswertung

Die Daten der Patienten wurden durch Nummerncodierung anonymisiert und in einer Excel-Tabelle gesammelt. Es sind keine Rückschlüsse auf personenbezogene Daten möglich.

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Daten. Zum besseren Verständnis werden Grafiken und Tabellen erstellt.

## 5 Ergebnisse

Das Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 48, davon 22 weiblichen und 26 männlichen Patienten. Bei fünf Patientinnen konnte kein aktuellerer Arztbrief als mit zwei Jahren gefunden werden, bei einer dieser fünf ist jedoch die Art der Einschulung bekannt. Ansonsten sind bei fünf anderen Patienten nicht alle Wachstumsparameter erhoben worden.

Die fünf Patientinnen mit fehlendem Arztbrief werden aus der Auswertung exkludiert, die Patientin, bei welcher die Beschulbarkeit erhoben werden konnte, wird in diesem Punkt berücksichtigt. Die fünf Kinder mit unvollständigen Daten zum Körperwachstum werden in den Punkten in denen die entsprechenden Daten vorhanden sind, miteinbezogen. Jede der fünf Patientinnen, die im Alter von sechs Jahren nicht mehr bei einer Kontrolluntersuchung war, hatte im Alter von zwei Jahren eine normale Entwicklung, vier wurden mit 26 und eine mit 25 SSW geboren. Somit bleiben 26 männliche und 17 weibliche Patienten zur Auswertung. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Vorstudie im Alter von zwei Jahren erfolgt auch hier die Einteilung des Entwicklungsrückstandes in vier Stufen, diese sind „normal“, „mild“, „moderat“ und „schwer“. Die Einteilung der Kinder beschreibt eine rein klinische Einschätzung und orientiert sich an Teilen des Denver-Tests und K-ABC. Es wird auch die körperliche Entwicklung in Form von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang beschrieben. Um einen Vergleich zu ermöglichen werden die Daten anhand von Perzentilen ausgewertet.

### 5.1 Entwicklung

Bezüglich der Entwicklung im Alter von sechs Jahren können 43 Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Ausgeschlossen sind die fünf oben genannten Patientinnen, die wie oben bereits beschrieben, im Alter von zwei Jahren als altersgemäß entwickelt eingestuft wurden.

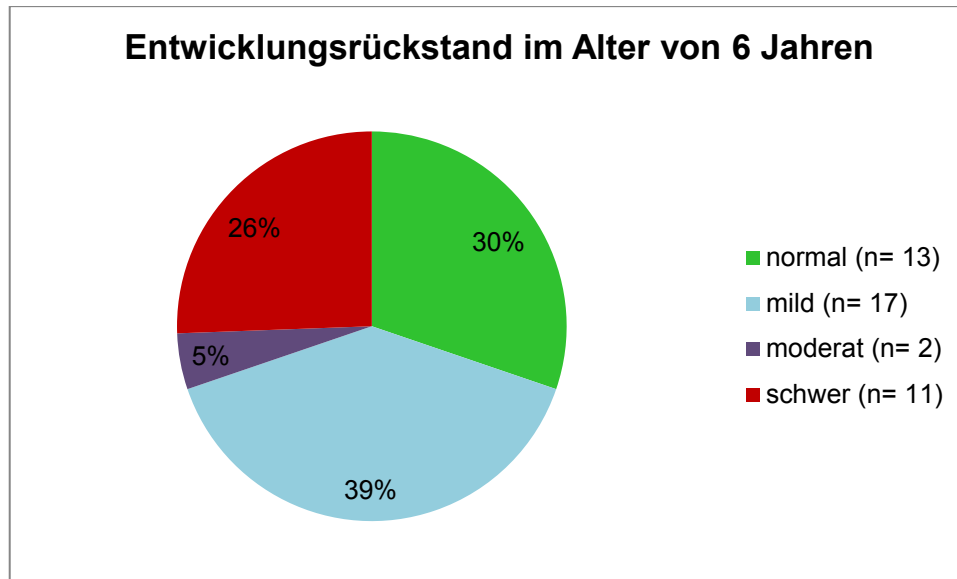


Abbildung 3: Entwicklungsrückstand im Alter von 6 Jahren

Dreizehn Kinder (30%) wiesen eine normale Entwicklung auf, siehe Abbildung 3, davon sind zwei mit 24 SSW, sechs mit 25 SSW und fünf mit 26 SSW geboren. Einen milden Entwicklungsrückstand zeigten siebzehn Patienten (39%), jeweils sechs geboren mit 24 beziehungsweise 26 SSW und fünf mit 25 SSW. Nur zwei Patienten (5%) zeigten einen moderaten Entwicklungsrückstand, beide geboren mit 25 SSW. Bei elf Kindern (26%) wurde ein schwerer Entwicklungsrückstand diagnostiziert, darin inkludiert ist jener Patient, der mit 23 SSW geboren wurde, sowie fünf Patienten geboren mit 24 SSW, drei mit 25 SSW und zwei mit 26 SSW. Eine bildliche Verteilung ist in der Abbildung 4 dargestellt.

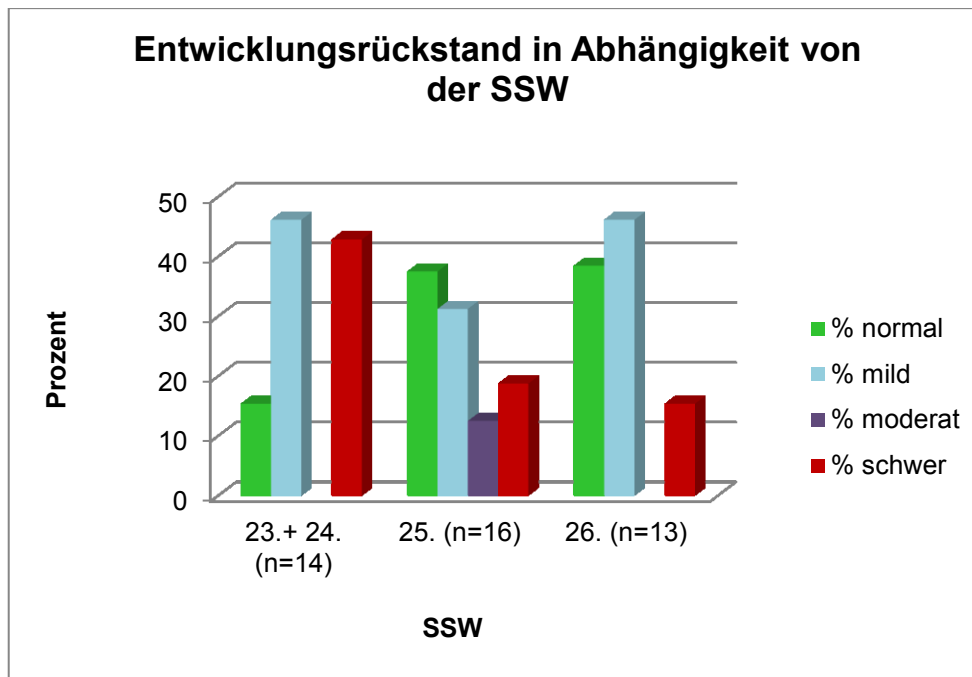


Abbildung 4: Entwicklungsrückstand in Abhängigkeit von der SSW

Im Vergleich zum Alter von zwei Jahren:

Bei der Studie von Sommer et al. (108) wurden 36% der Patienten ohne Entwicklungsrückstand eingestuft, 4% zeigten einen milden, 33% einen moderaten und 27% einen schweren Entwicklungsrückstand.

Einige Kinder wurden im Alter von sechs Jahren anders eingestuft als im Alter von zwei Jahren. Insgesamt haben sich vierzehn Kinder verbessert und sechs verschlechtert. Drei Kinder wurden von normal auf mild und drei von moderaten auf schweren Entwicklungsrückstand umgestuft. Der Hauptteil der Kinder, die sich verbessert haben, nämlich elf Kinder, wechselte von einem moderaten zu einem milden Entwicklungsrückstand. Jeweils ein Kind kam von der Gruppe mild in normal, eines von schwer nach mild und eines von moderat nach normal.

Wenn man diese Veränderungen für die Schwangerschaftswoche berechnet, haben 61,5% der Kinder geboren mit 24 SSW im Alter von sechs Jahren einen anderen Entwicklungsrückstand als mit zwei Jahren. Im Vergleich dazu liegen die Werte in den höheren Schwangerschaftswochen mit 29,5% beziehungsweise 35% mit 25 beziehungsweise 26 SSW niedriger.

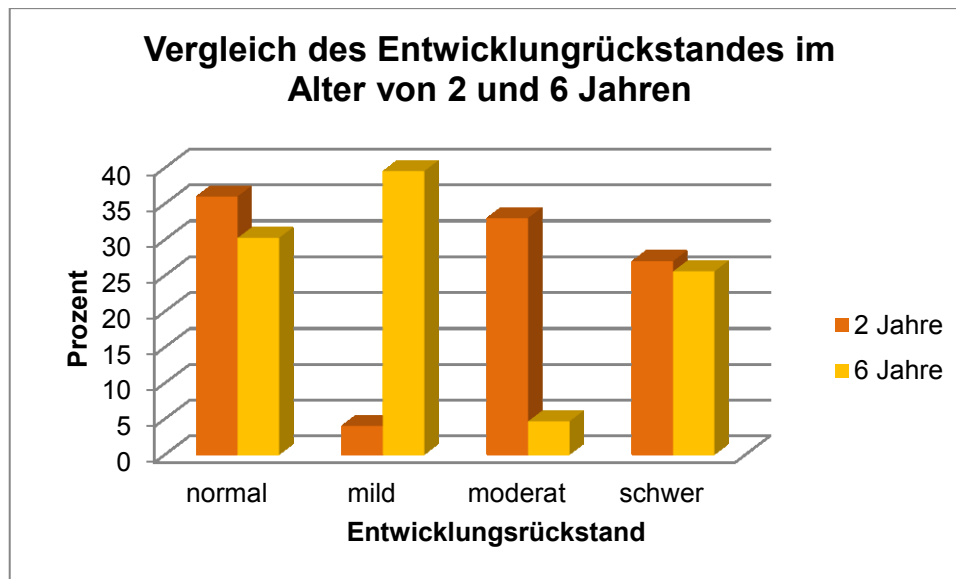


Abbildung 5: Vergleich des Entwicklungsrückstandes

## 5.2 Neurologie

Eine Zerebralparese im Alter von zwei Jahren wurde bei drei Patienten beschrieben. Im Alter von sechs bis acht Jahren wurde bei zwei Kindern die Erstdiagnose einer Zerebralparese gestellt.

Bezüglich der drei bereits im Alter von zwei Jahren diagnostizierten Kinder: Ein Kind hat eine gehfähige spastische Diplegie (GMFCS I). Ein weiteres Kind eine spastische Diplegie (GMFCS II). Ein Kind leidet an einer spastischen Tetraplegie mit Athetose (GMFCS V). Das Kind mit GMFCS I hat einen milden allumfassenden Entwicklungsrückstand, die anderen beiden Patienten weisen eine schwere Entwicklungsverzögerung auf.

Beide der neu diagnostizierten Kinder wiesen im Alter von zwei Jahren eine normale Neurologie auf. Im Alter von sechs Jahren hat das eine Kind einen milden Entwicklungsrückstand und eine minimale Hemiparese rechts mit GMFCS I. Das andere Kind hat einen schweren Entwicklungsrückstand und leidet an einer minimalen Diparese, ebenfalls mit GMFCS I.

Zwei Kinder hatten im Alter von zwei Jahren aufgrund einer persistierenden Dystonie milde neurologische Zeichen. Beide haben im Alter von sechs Jahren einen schweren Entwicklungsrückstand gezeigt, zusätzlich präsentierte sich eines der Kinder mit Autismus. Im Alter von sechs Jahren wurde keine Dystonie mehr beschrieben.

### 5.3 Einschränkungen des Sehens

Drei Kinder waren bereits im Alter von zwei Jahren blind, diese Zahl hat sich bis zum Alter von sechs nicht geändert. Zwei der Kinder sind blind aufgrund von retrolentaler Fibroplasie und eines aufgrund von zentraler Sehstörung, es ist dasselbe Kind welches auch an der spastischen Tetraparese GMFCS V leidet. Alle drei dieser Kinder wurden der Gruppe mit schwerem Entwicklungszustand zugeordnet. Ebenfalls gleich wie im Alter von zwei Jahren sind die Daten zu Strabismus und Myopie. Vier Kinder leiden an Strabismus und vier Kinder an Myopie und sind mit Brille versorgt. Eines der Kinder mit hochgradiger Myopie weist zusätzlich einen leichten Strabismus auf. Die meisten Kinder werden im Rahmen einer Sehfrühförderung betreut.

### 5.4 Einschränkungen des Hörens

Auch in diesem Bereich haben sich die Daten im Vergleich zum Alter von zwei Jahren nicht verändert. Zwei Kinder leiden an hochgradiger Hypakusis, beide sind mit einem Cochleaimplantat versorgt. Ein weiteres Kind wurde mit schwerer Hypakusis diagnostiziert und wurde am rechten Ohr mit einem Cochleaimplantat und am linken Ohr mit einem Hörgerät versehen.

### 5.5 Wachstum

Nicht alle Kinder wurden genau im Alter von sechs Jahren untersucht, die Spannbreite liegt zwischen 48 Monaten und 103 Monaten, Mittelwert 75,16 Monate, Median 75,5 Monate. Bei fünf Patienten konnten nicht vollständig alle drei der hier beurteilten Parameter erhoben werden. Sie werden bei den entsprechenden Punkten berücksichtigt.

Es wird die dem Alter entsprechende Perzentile zur Auswertung und zum Vergleich herangezogen.

### 5.5.1 Körpergröße

Insgesamt haben 24,5% der 41 Patienten eine Körpergröße unter der 3. Perzentile. Von den zehn Patienten mit Körpergröße unter der 3. Perzentile haben sieben einen schweren Entwicklungsrückstand. Die Verteilung ist in Abbildung 4 bildlich dargestellt.

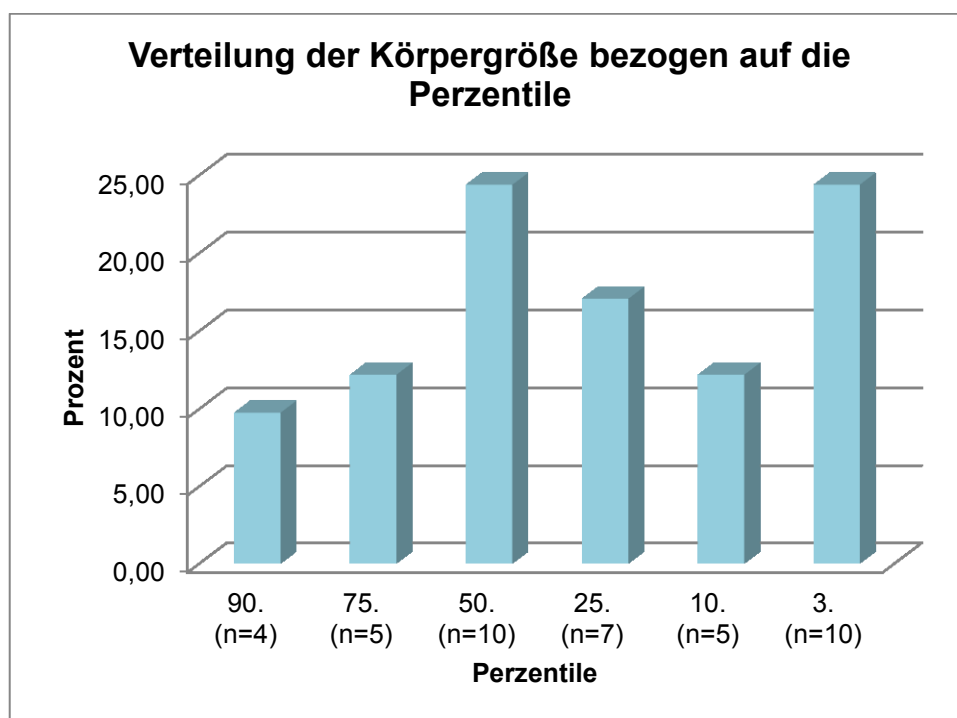


Abbildung 6: Verteilung der Körpergröße

### 5.5.2 Körpergewicht

Daten über das Gewicht sind bei 41 Patienten vorhanden. Die genaue Auflistung des Gewichtes der gesamten Studienpopulation ist in Abbildung 5 dargestellt. 17 Kinder (41,5 %) haben ein Gewicht unter der 3. Perzentile. Von ihnen haben zehn einen schweren Entwicklungsrückstand. Sieben Kinder (17%) haben ein Gewicht an der 10. Perzentile.

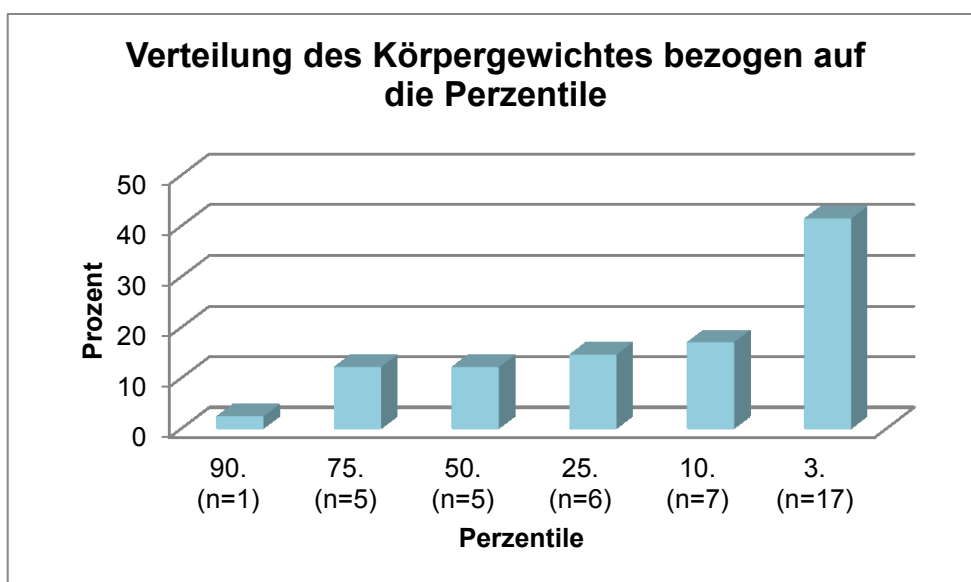


Abbildung 7: Verteilung des Körpergewichtes

### 5.5.3 Kopfumfang

Bei 40 Patienten waren Daten zum Kopfumfang vorhanden. Fast die Hälfte, nämlich 19 Kinder (47,5%), haben einen Kopfumfang unter oder an der 3. Perzentile. Neun dieser Kinder haben einen schweren Entwicklungsrückstand und neun einen milden. zwölf Kinder (30%) haben einen Kopfumfang an der 10. Perzentile. Somit liegen ungefähr Dreiviertel der Kinder, 31 Kinder (77,5%), mit ihrem Kopfumfang an oder unter der 10. Perzentile.

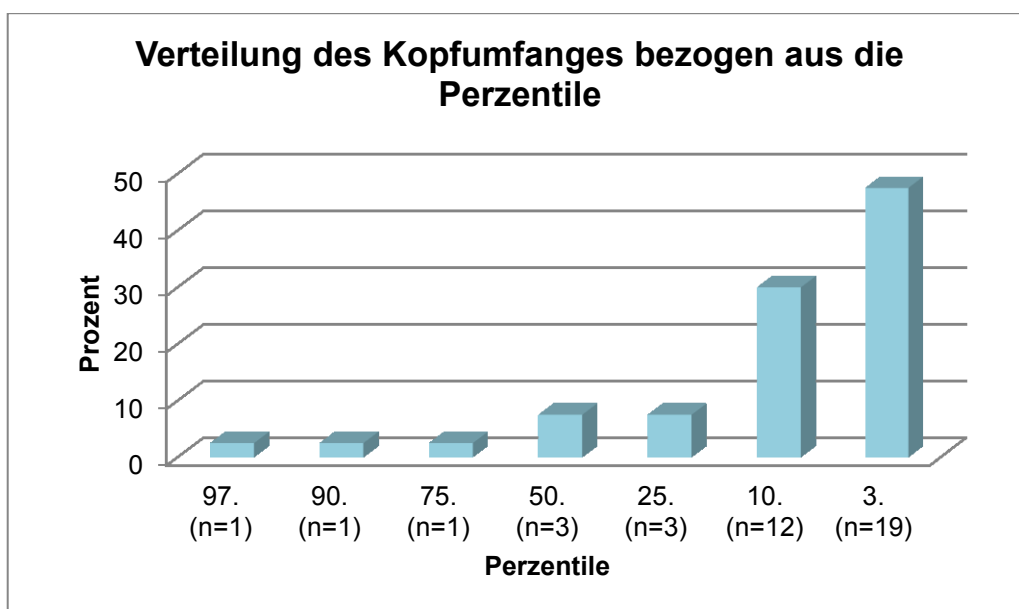


Abbildung 8: Verteilung des Kopfumfanges

## 5.6 Beschulbarkeit insgesamt

Bei 39 Kindern wurden Daten zur Art der Einschulung gefunden und erhoben. Insgesamt konnten fünfzehn Kinder normal eingeschult werden, vier Kinder benötigten einen Stützlehrer und zehn Kinder wurden in eine Integrationsklasse eingeschult.

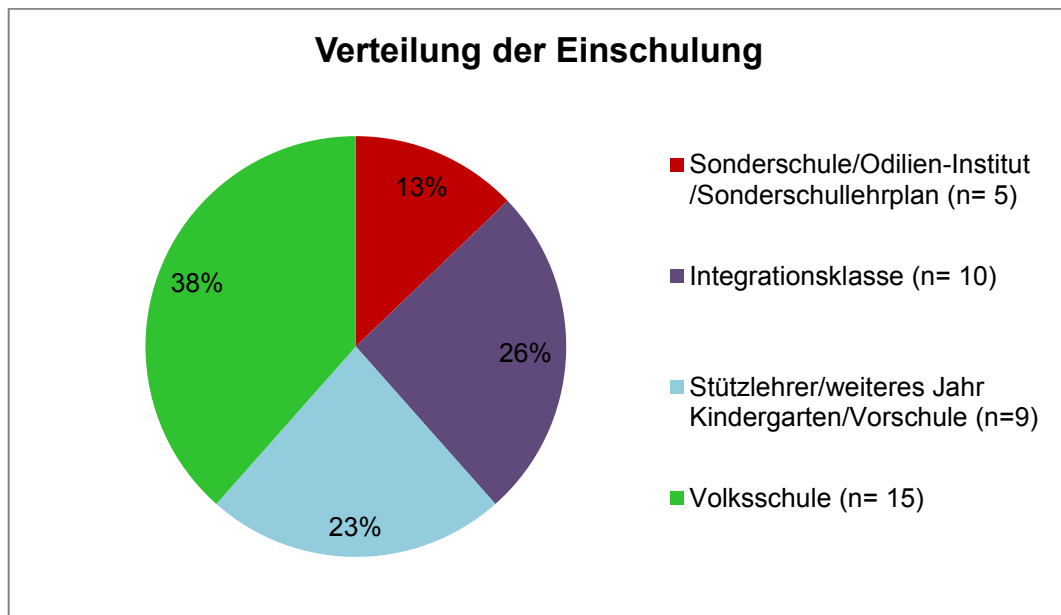


Abbildung 9: Verteilung der Einschulung

Drei Kinder, alle mit mildem Entwicklungsrückstand, besuchten trotz Schulreife noch ein Jahr die Vorschule, eines der Kinder aufgrund von Rückstufung aus der ersten Klasse Volksschule. Zwei der blinden Kinder besuchen das Odilien-Institut, das dritte, jenes mit spastischer Tetraplegie GMFCS V, eine allgemeine Sonderschule (1. Klasse im Alter von 10 Jahren). Den drei Kinder mit Hypakusis wurde ein milder Entwicklungsrückstand attestiert, eines der Kinder wurde in die Volksschule und eines in eine Integrationsklasse eingeschult. Das dritte Kind mit Höreinschränkung besuchte ein weiteres Jahr lang den Kindergarten.

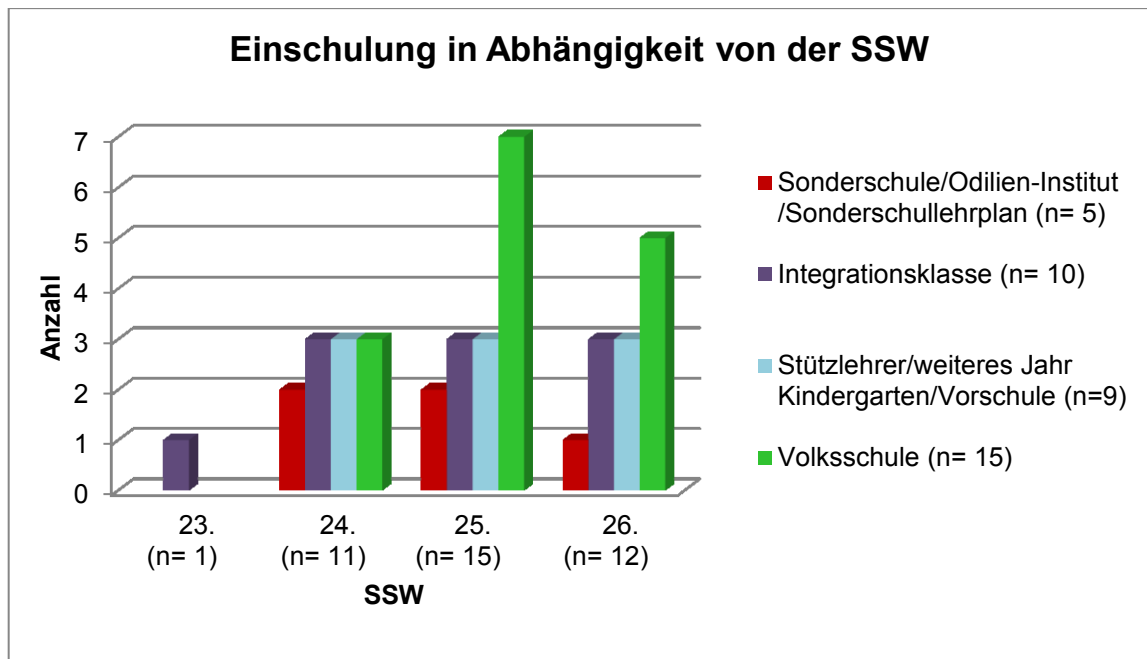


Abbildung 10: Einschulung in Abhängigkeit von der SSW

### 5.7 Beschulbarkeit in Abhängigkeit vom Entwicklungsrückstand

Die Beschulbarkeit in Abhängigkeit von der Entwicklung ist der Abbildung 11 zu entnehmen.

Von den elf Kindern mit schwerem Entwicklungsrückstand wurden sechs in eine Integrationsklasse eingeschult, darunter auch das Kind mit GMFCS II. Die Einschulung der drei sehbehinderten Kinder wurde bereits oben erwähnt und erfolgte vor allem im Odilien-Institut. Ein Kind mit schwerem Entwicklungsrückstand und Autismus besucht ein sonderpädagogisches Zentrum, ein weiteres Kind mit schwerer Entwicklungsverzögerung wird nach Sonderschullehrplan unterrichtet.

Eines der Kinder mit moderater Entwicklungsverzögerung wurde in eine Integrationsklasse eingeschult, das andere erhielt zusätzliche Förderung in Form eines Stützlehrers.

Vier Kinder mit mildem Entwicklungsrückstand wurden normal in die erste Klasse Volksschule eingeschult. Drei Kinder kamen in eine Integrationsklasse, darunter die zwei Kinder mit Hypakusis und drei weitere bekamen einen Stützlehrer zur Seite gestellt. Zwei Kinder mit milder Entwicklungsverzögerung, darunter eines mit

Hypakusis, besuchten ein Jahr länger den Kindergarten, während drei Kinder in die Vorschule gingen.

Bei elf der dreizehn Kinder mit altersgemäßer Entwicklung liegen Daten vor. Sie alle besuchten normal die erste Klasse Volksschule.

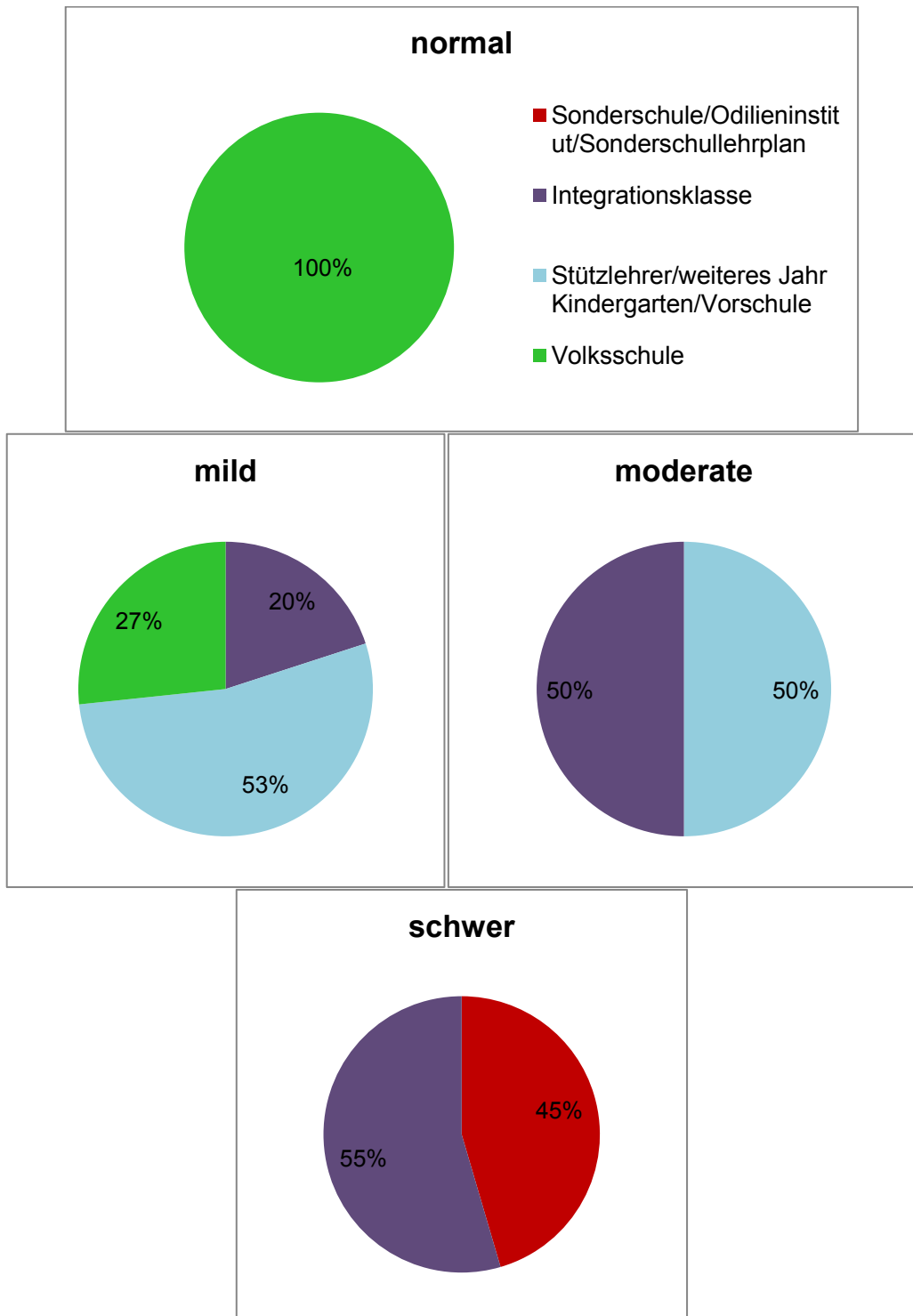


Abbildung 11: Beschulbarkeit in Abhängigkeit vom Entwicklungsrückstand

## 6 Diskussion

Sehr viele Studien beschäftigen sich mit dem Thema Frühgeburtlichkeit. Ihr Ziel ist es, Rückschlüsse vom entwicklungsneurologischen Outcome Frühgeborener auf die Art und Sinnhaftigkeit der Therapie bei drohender Frühgeburt oder die Therapie Frühgeborener zu ziehen. Als Schwerpunkt präsentiert sich auch immer wieder die Frage der Präventionsmöglichkeiten und Risikofaktoren.

Verschiedene Studien wie auch jene von Rapp et al. oder Hoekstra et al. zeigen eine steigende Überlebenswahrscheinlichkeit mit steigendem Gestationsalter (108,109). Hoekstra et al. haben 1036 Frühgeborene 23-26 SSW retrospektiv erfasst. 75% überlebten bis zum Zeitpunkt der Entlassung, diese Zahl stieg von 53% 1989 auf 89% im Jahre 2000 (110). In der Studie von Rapp et al. hatten die überlebenden Kinder ein höheres medianes Geburtsgewicht als die gesamte Studienpopulation (109).

Ein weiterer wichtiger Punkt der Studien ist die Abhängigkeit der Morbidität von der SSW. Diese Ergebnisse sind in den verschiedenen Studien sehr diskrepant. Rapp et al., Costeloe et al. und Chan et al. sehen keinen Zusammenhang zwischen Morbidität und SSW (109,111,112). Gegensätzlich sind die Ergebnisse der Studien von Mikkola et al. und Cust et al. (113,114). Sie beschreiben eine Abnahme der Morbidität mit steigender SSW. In der Studienpopulation unserer Studie kam man zu demselben Ergebnis wie Mikkola et al. oder Cust et al. in ihren Studien (113,114). Der Anteil der Kinder mit altersgemäßer Entwicklung ist direkt proportional mit dem Gestationsalter angestiegen (114).

Bezüglich des Körperwachstums zeigte die Studie von Mikkola et al., dass die meisten Kinder im Vergleich zur finnischen Normalbevölkerung unterdurchschnittliche Wachstumsparameter aufweisen. 15% der Kinder zum Beispiel sind untergewichtig (112). Diese Ergebnisse stimmen mit der gegenwärtigen Studie überein. Bei Kopfumfang und Körpergewicht befinden sich mehr als ein Drittel der Patienten an der dritten Perzentile und sind somit weit unter Durchschnitt im Vergleich zur Normalbevölkerung. (siehe Punkt Ergebnisse).

In dieser Studie erfolgte, wie bereits oben geschildert, eine Einteilung der Kinder rein klinisch durch entwicklungsneurologische Untersuchung in vier Entwicklungsstufen, wobei Elemente des Denver-Tests beziehungsweise Teile des K-ABC-Tests verwendet wurden. Andere Studien, welche sich mit dem gleichen Thema beschäftigen, haben nur drei Stufen oder es wird nach anderen Kriterien eingeteilt. Daher ist der direkte Vergleich mit anderen Studien schwierig. Bei der Studie von Hoekstra et al. wurden 675 Patienten im gemittelten Alter von 47,5 Monaten untersucht und entwicklungsneurologisch klassifiziert. 63% wurden als normal, 17% mit mildem bis moderaten und 20% mit schwerer Einschränkung diagnostiziert. 126 Patienten wurden im Schulalter noch einmal untersucht. Bei der Reevaluierung wurden 18 Patienten in die Gruppe mild-moderate und 8 in die Gruppe schwere Einschränkung eingeteilt. In 25 Fällen war eine kognitive Einschränkung Ursache der neuen Zuordnung, bei dem verbleibenden Kind wurde eine Zerebralparese festgestellt, welche zu einer Neuzuordnung zu der Gruppe mit schwerer Einschränkung führte (110).

Mikkola et al. verfolgten Frühgeborene, geboren in einem zweijährigen Zeitraum, bis zum Alter von fünf Jahren und führten verschiedene Tests durch. 61% der Studienpopulation zeigten keine funktionellen Anomalitäten, 19% zeigten eine milde und 20% eine schwere Einschränkung. Exkludierte man Hör- und Seheinschränkung, neurologische oder Entwicklungsabweichung, konnten noch 26% der Kinder als altersentsprechend klassifiziert werden. Die Kinder wurden bereits mit eineinhalb Jahren untersucht und klassifiziert. Zwei Kinder mit schwerer Abweichung im Alter von eineinhalb Jahren waren als Fünfjährige altersentsprechend und bei vier weiteren wurde eine milde Einschränkung diagnostiziert. Von den altersentsprechenden Kindern im Alter von eineinhalb Jahren wurde eines zur Gruppe mit schwerer Einschränkung und elf in die Gruppe mit milder Einschränkung eingeteilt (113).

Die Studie von Rapp et al. führte bei Frühgeborenen mit weniger als 27 SSW entwicklungsneurologische Nachuntersuchungen im Alter von drei bis sechs Jahren mittels standardisierten Entwicklungstests durch. Für 77% der Kinder konnten entwicklungsneurologische Daten erhoben werden. 27 % der Kinder wurden als normal klassifiziert, jeweils 36,5% als leicht auffällig beziehungsweise mit abweichender Entwicklung (109).

Bei der Studie von Marlow et al. haben 20% der Kinder eine normale Entwicklung

im Alter von durchschnittlich sechs Jahren und vier Monaten. 22% haben eine schwere, 24% eine moderate und 34% eine milde Einschränkung. Im Rahmen dieser Studie wurden die frühgeborenen Kinder mit ihren termingeborenen Klassenkameraden verglichen (116).

Das Ergebnis der aktuellen Studie lautet: 30% der Kinder weisen im Alter von sechs Jahren eine normale Entwicklung auf. 39% zeigen einen milden Entwicklungsrückstand, 5% einen moderaten und 26% einen schweren Entwicklungsrückstand. Die Angaben, welche sich auf die altersgemäße Entwicklung beziehen, sind mit jenen von Rapp et al. (109) und Mikkola et al. (113) vergleichbar.

Ein weiterer wichtiger Punkt dieser Arbeit ist die Art der Einschulung frühgeborener Kinder.

Gross et al. untersuchten im Rahmen ihrer prospektiven Studie die Schulleistung von Frühgeborenen 24-31 SSW im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe. Außerdem analysierten sie den Einfluss von Familienstruktur und -stabilität auf die Schulleistung. Frühgeborene erhalten eher eine spezielle Schulbildung. Verglichen mit termingerecht geborenen Kindern, haben mehr als doppelt so viele Frühgeborene einen Stützlehrer in der Klasse und dreimal so viele gelten als „learning disabled“. 70% der termingerecht geborenen Kinder zeigten angemessene Schulleistungen, im Vergleich liegen die Frühgeborenen mit 41% deutlich darunter. Im Gegensatz zu termingerecht geborenen Kindern, wo die Schulleistung der Mädchen im Allgemeinen besser ist, gibt es bei den Frühgeborenen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Ein sonographischer Beweis einer Hirnschädigung ist vergesellschaftet mit einer Sonderschulbildung. Eine ausgezeichnete Schulleistung ist seltener bei Kindern mit alleinerziehender Mutter oder Eltern mit niedriger Schulbildung (116).

Bei der aktuellen Studie wurden 39% der Kinder, alle mit normaler Entwicklung, regulär in die erste Klasse Volksschule eingeschult. 23% der Kinder benötigten einen Stützlehrer oder besuchten entweder ein weiteres Jahr den Kindergarten oder die Vorschule. Ebenfalls 23% der Kinder wurden in eine Integrationsklasse eingeschult. 15 % der Kinder waren auf eine Einschulung in eine Sonderschule, beziehungsweise in das Odilien-Institut, angewiesen oder wurden nach Sonderschullehrplan unterrichtet. Teils erfolgte die Einschulung erst im höheren

Alter. Alle diese Kinder haben einen schweren Entwicklungsrückstand.

Es gibt viele Studien, die sich mit der Schulleistung von „late preterms“ beschäftigen. Es wird angegeben, dass spezielle Schulbildung dreimal so häufig vorkommt und das Wiederholen einer Schulstufe bei den fünf- bis zehnjährigen um bis zu 2,2-mal erhöht ist (118–122). Die Schwierigkeiten liegen in den Bereichen Lesen, Schreiben und Rechnen (118,122). Laut einer finnischen Studie gab es keinen Unterschied bei dem Schulerfolg im Alter von 16 Jahren zwischen Frühgeborenen unter oder mit 29 SSW und jenen zwischen 30 und 32 SSW (122).

Das Vorkommen von Zerebralparese variiert in den verschiedenen Studien:

<b>Arbeit</b>	<b>Häufigkeit CP</b>
Jonsdottir et al.(124)	17%
Mikkola et al. (113)	14%
Marlow et al. (116)	12%
Gross et al. (117)	6%
Sommer et al.(108)	6%
Aktuelle Arbeit	12%

Die Häufigkeit der Zerebralparese liegt bei dieser Arbeit verglichen mit anderen Studien im Durchschnitt. Der Unterschied zwischen dieser Arbeit und jener von Sommer et al. im Alter von zwei Jahren ergibt sich durch die Diagnose einer Zerebralparese bei zwei weiteren Patienten im Alter von ungefähr sieben Jahren.

## **7 Limitationen**

Die Limitationen dieser Studie sind die Tatsache, dass kein standardisierter entwicklungsdiagnostischer Test verwendet wurde, und dass die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Es wurden die Befundberichte der entwicklungsneurologischen Untersuchungen zur Auswertung herangezogen. Weder war jeder Patient genau im Alter von sechs Jahren bei der Untersuchung, noch konnten immer alle nötigen Parameter genau erhoben werden. Der größte Teil der Kinder wurde von einer entwicklungsneurologisch spezialisierten Ärztin untersucht, sodass die Untersuchung und Einschätzung standardisiert war. Dies führte teils auch zu weiteren relevanten Informationen über die Kinder, welche nicht in niedergeschriebener Form zu finden waren.

## 8 Konklusion

Mit steigendem Gestationsalter nimmt proportional auch die Anzahl der Kinder mit normaler Entwicklung zu. Insgesamt findet man auch bei Kindern niedrigerer Gestationsalter zum überwiegenden Teil (ungefähr 60%) Kinder mit normaler Entwicklung beziehungsweise leichtem Entwicklungsrückstand.

In dieser Arbeit wurde die Einteilung in die vier bekannten Stufen gewählt, um die Ergebnisse besser mit jenen im Alter von zwei Jahren vergleichbar zu machen. Die Einteilung in die Gruppe mild oder moderat ist sehr schwierig. Verglichen mit dem Alter von zwei Jahren, fanden eben auch sehr viele Wechsel zwischen der Stufe mild und moderat statt. Des Weiteren waren die meisten Wechsel, nämlich 61,5%, bei Kindern geboren mit 24 SSW zu finden. Es ist schwierig, eine objektive Einteilung zu finden, da man die Kinder nur über einen sehr kurzen Zeitraum beobachtet hat und dabei sehr viel von der Situation und Tagesverfassung des Kindes und seiner Mitarbeit abhängig ist. Viele Studien unterteilen die Kinder daher nur in drei und teils sogar nur in zwei Gruppen bezüglich ihrer Entwicklung.

Im Alter von sechs bis acht Jahren wurde bei zwei Kindern eine Zerebralparese diagnostiziert, welche im Alter von zwei Jahren nicht erkennbar war. Beide Kinder hatten dabei eine GMFCS Stufe I und zudem einen mildem beziehungsweise schweren Entwicklungsrückstand. Aus diesen Gründen ist es wichtig, dass sich die Nachsorge frühgeborener Patienten über einen längeren Zeitraum erstreckt und regelmäßig erfolgt.

Eine normale Einschulung war zu 100% bei den altersgemäß entwickelten Kindern möglich. Des Weiteren haben 27% der Kinder einen milden Entwicklungsrückstand. Ab 25 SSW überwiegt die Einschulung in eine Volksschule. Insgesamt wurden 38% der Kinder regelrecht in die erste Klasse Volksschule eingeschult. In den mittleren Entwicklungsstufen ist die Art der Einschulung in hohem Maße von der Förderung des Kindes abhängig. Frühgeborene könnten von einem Förderungsprogramm, welches auf die Vorbereitung auf die Schule spezialisiert ist profitieren.

Die erworbenen Daten sind eigene Daten aus unserem Zentrum, Neonatologische Abteilung der Kinderklinik LKH Graz, und können daher gut in den Aufklärungsprozess von Eltern mit Frühgeburt eingebracht werden. Die

Veranschaulichung der Ergebnisse in Diagrammen kann bei Aufklärung der Eltern hilfreich sein. Eltern entwicklungsverzögerter Kinder kann damit die Wichtigkeit der entwicklungsdiagnostischen Untersuchungen und speziellen Förderungen bis zum Schulalter und darüber hinaus dargestellt werden.

Die ethischen Fragestellungen der Frühgeburtlichkeit werden, vor allem durch die intensiven Forschungen auf diesem Gebiet, auch in Zukunft Anlass zu Diskussionen geben.

## Literaturverzeichnis

1. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel LM. Checkliste Pädiatrie. Thieme Georg Verlag; 2007.
2. ICD 10 [Internet]. [cited 2012 Nov 25]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/P05-P08>
3. Sadler TW, Langman J. Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10., korrigierte A. Thieme, Stuttgart; 2003.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
5. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1996 Jun;174(6):1885–1893; discussion 1893–1895.
6. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2001 Nov;185(5):1130–6.
7. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004 Jan;190(1):147–51.
8. Soraisham AS, Trevenen C, Wood S, Singhal N, Sauve R. Histological chorioamnionitis and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2012 May 3;33(1):70–5.
9. Epstein FH, Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000 May 18;342(20):1500–7.
10. Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F. Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: Das komplette Praxiswissen in einem Band. 1st ed. Thieme, Stuttgart; 2004.
11. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med. J*. 2006 Jun 30;47(3):393–8.

12. Henderson JJ, McWilliam OA, Newnham JP, Pennell CE. Preterm birth aetiology 2004-2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012 Jun;25(6):642–7.
13. Odibo AO, Talucci M, Berghella V. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Sep;20(3):245–51.
14. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr;109(4):1007–19.
15. Pakrashi T, Defranco EA. The Relative Proportion of Preterm Births Complicated by Premature Rupture of Membranes in Multifetal Gestations: A Population-Based Study. *American journal of perinatology.* 2012 Jul 6;
16. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin. Perinatol.* 2003 Jun;27(3):185–93.
17. da Silva AAM, Simões VMF, Barbieri MA, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra LC, et al. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Oct;17(4):332–9.
18. Schempf AH, Branum AM, Lukacs SL, Schoendorf KC. Maternal age and parity-associated risks of preterm birth: differences by race/ethnicity. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007 Jan;21(1):34–43.
19. Shaikh K, Premji SS, Rose MS, Kazi A, Khowaja S, Tough S. The association between parity, infant gender, higher level of paternal education and preterm birth in Pakistan: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:88.
20. Shah PS. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Jul;89(7):862–75.
21. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol.* 2005 Oct;25(10):631–7.
22. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010;341:c3428.

23. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N. Engl. J. Med.* 1996 Feb 29;334(9):567–72.
24. Ramaeker DM, Simhan HN. Sonographic cervical length, vaginal bleeding, and the risk of preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012 Mar;206(3):224.e1–4.
25. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1286–92.
26. Kelly RH, Russo J, Holt VL, Danielsen BH, Zatzick DF, Walker E, et al. Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2002 Aug;100(2):297–304.
27. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin. Reprod. Med.* 2007 Jan;25(1):21–39.
28. Shanthi V, Vanka A, Bhambal A, Saxena V, Saxena S, Kumar SS. Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: A systematic and evidence-based review. *Dent Res J (Isfahan).* 2012 Jul;9(4):368–80.
29. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG.* 2011 Jan;118(2):250–6.
30. Manns-James L. Bacterial vaginosis and preterm birth. *J Midwifery Womens Health.* 2011 Dec;56(6):575–83.
31. Waters TP, Denney JM, Mathew L, Goldenberg RL, Culhane JF. Longitudinal trajectory of bacterial vaginosis during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008 Oct;199(4):431.e1–5.
32. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006843.
33. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in

predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health*. 1998 Feb;88(2):233–8.

34. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 May;206(5):376–86.

35. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar;113(3):585–94.

36. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454.

37. Kenyon AP, Peebles D. Myth: Tocolysis for prevention of preterm birth has a major role in modern obstetrics. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Oct;16(5):242–6.

38. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD008991.

39. Bowes WA. The role of antibiotics in the prevention of preterm birth. *F1000 Med Rep*. 2009;1.

40. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2012 Mar;206(3):187–94.

41. Dilch A, Urlesberger, B. Erstversorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit [Internet]. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde; [cited 2012 Oct 19]. Available from: [http://www.docs4you.at/Content.Node/Spezialbereiche/Neonatologie/Erstversorgung\\_von\\_Fruehgeborenen.pdf](http://www.docs4you.at/Content.Node/Spezialbereiche/Neonatologie/Erstversorgung_von_Fruehgeborenen.pdf)

42. Helmer H. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 2003. Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt. 2003;21( 2)(19-22):19–22.

43. Mortality and Acute Complications in Preterm Infants - Preterm Birth - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2012 Oct 9]. Available from: <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11385/>

44. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*.

2012 Feb;129(2):e298–304.

45. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Jun;16(3):145–50.
46. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
47. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie. 2., korr. A.* Thieme, Stuttgart; 2006.
48. Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant Therapy for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Clinics*. 2011 Jul;27(3):525–59.
49. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin COF, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013 Mar;98(2):F122–126.
50. Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011 Jun;23(3):305–13.
51. Philip AGS. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Neonatology*. 2012;102(1):1–8.
52. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2007 Nov 8;357(19):1893–902.
53. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2006 May 18;354(20):2112–21.
54. Veness-Meehan KA. Effects of retinol deficiency and hyperoxia on collagen gene expression in rat lung. *Exp. Lung Res.* 1997 Dec;23(6):569–81.
55. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N. Engl. J. Med.* 1999 Jun 24;340(25):1962–8.
56. Olujić M, Oros A, Bregun Doronjski A, Velisavljev Filipović G. Factors given by birth and oxygen therapy in relation to development of retinopathy of prematurity. *Med. Pregl.* 2012 Aug;65(7-8):326–30.

57. Keshet E. Preventing pathological regression of blood vessels. *J. Clin. Invest.* 2003 Jul;112(1):27–9.
58. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2005 Mar;34(2):169–78.
59. Yang C-Y, Lien R, Yang P-H, Chu S-M, Hsu J-F, Fu R-H, et al. Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2011 Dec;52(6):321–6.
60. Fegghi M, Altayeb SMH, Haghi F, Kasiri A, Farahi F, Dehdashtyan M, et al. Incidence of retinopathy of prematurity and risk factors in the South-Western region of Iran. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Jan;19(1):101–6.
61. Isaza G, Arora S. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Can. J. Ophthalmol.* 2012 Jun;47(3):296–300.
62. Veen S, Sassen ML, Schreuder AM, Ens-Dokkum MH, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, et al. Hearing loss in very preterm and very low birthweight infants at the age of 5 years in a nationwide cohort. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1993 Feb;26(1):11–28.
63. Synnes AR, Anson S, Baum J, Usher L. Incidence and pattern of hearing impairment in children with  $\leq 800$  g birthweight in British Columbia, Canada. *Acta Paediatr.* 2012 Feb;101(2):e48–54.
64. Hayes D. Screening methods: current status. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(2):65–72.
65. Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatrica.* 2007 Jan 2;90(12):1411–5.
66. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, Wong C, Morley CJ. Identification of Pneumothorax in Very Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics.* 2011 Jul;159(1):115–120.e1.
67. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr. Res.* 2001 Nov;50(5):553–62.
68. McElrath TF, Allred EN, Boggess KA, Kuban K, O’Shea TM, Paneth N, et al. Maternal Antenatal Complications and the Risk of Neonatal Cerebral White Matter Damage and Later Cerebral Palsy in Children Born at an Extremely Low Gestational Age. *American Journal of Epidemiology.* 2009 Aug 27;170(7):819–28.

69. Shinwell ES. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2000 Nov 1;83(3):177F–181.
70. Straßburg H-M, Dacheneder W, Kress W. *Entwicklungsstörungen bei Kindern: Grundlagen der interdisziplinären Betreuung*. 3rd ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2002.
71. The Definition and Classification of Cerebral Palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2007 Feb 23;49(s109):1–44.
72. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007 Feb;109:8–14.
73. Rosen MG, Dickinson JC. The incidence of cerebral palsy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1992 Aug;167(2):417–23.
74. Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: A 15-year review. *Early Human Development*. 2007 Aug;83(8):541–7.
75. Sankar C, Mundkur N. Cerebral palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2005 Oct;72(10):865–8.
76. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Apr;39(4):214–23.
77. Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, Walter SD, Russell D. Stability of the Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006;48(6):424–8.
78. Graham HK. Classifying cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2005 Feb;25(1):127–8.
79. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):e817–825.
80. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J. Pediatr*. 2010 Apr;156(4):525–531.e2.
81. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11

- years in the EPICure study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 May;49(5):453–463.e1.
82. Stephens BE, Bann CM, Watson VE, Sheinkopf SJ, Peralta-Carcelen M, Bodnar A, et al. Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *J Dev Behav Pediatr*. 2012 Sep;33(7):535–41.
83. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J. Pediatr*. 2009 Apr;154(4):535–540.e1.
84. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL Jr, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):758–65.
85. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Jun;54(6):514–20.
86. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum. Dev.* 2012 May;88 Suppl 2:S69–74.
87. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 25;347(4):240–7.
88. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug 1;110(2):285–91.
89. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. *International Journal of Pediatrics*. 2011;2011:1–9.
90. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatric Research*. 2010 Jan;67(1):1–8.
91. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clinics in Perinatology*. 2008 Dec;35(4):777–92.
92. Miranda P. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. *Minerva Pediatr*. 2010 Feb;62(1):79–89.

93. Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, El Khashab M. Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Childs Nerv Syst.* 2011 Jun;27(6):985–9.
94. Sajjadian N, Fakhrai H, Jahadi R. Incidence of intraventricular hemorrhage and post hemorrhagic hydrocephalus in preterm infants. *Acta Med Iran.* 2010 Aug;48(4):260–2.
95. Kazan S, Güra A, Uçar T, Korkmaz E, Ongun H, Akyuz M. Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol.* 2005;64 Suppl 2:S77–81; discussion S81.
96. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk Factors for Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Journal of Korean Medical Science.* 2010;25(3):418.
97. Ertan AK, Tanriverdi HA, Meier M, Schmidt W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006 Jul;127(1):29–34.
98. Hill A, Perlman JM, Volpe JJ. Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics.* 1982 Feb;69(2):144–9.
99. Lipscomb AP, Thorburn RJ, Reynolds EO, Stewart AL, Blackwell RJ, Cusick G, et al. Pneumothorax and cerebral haemorrhage in preterm infants. *Lancet.* 1981 Feb 21;1(8217):414–6.
100. Bucher HU, von Siebenthal K, Duc G. Increased cerebral blood volume associated with pneumothorax in preterm infant. *Lancet.* 1993 Jun 19;341(8860):1599–600.
101. Freudenberg V. [Pneumothorax in the background of cerebral hemorrhage in premature infants]. *Klin Padiatr.* 1983 Mar;195(2):138–9.
102. Pishva N, Parsa G, Saki F, Saki M, Saki MR. Intraventricular hemorrhage in premature infants and its association with pneumothorax. *Acta Med Iran.* 2012;50(7):473–6.
103. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol. Neonate.* 2006;89(4):330–5.
104. Saldeño YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus

- arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2012 Mar 29; 105. Perzentilekurve Mädchen 1-18 Jahre [Internet]. [cited 2013 Mar 22]. Available from: [http://www.netdokter.at/krankheiten/fakta/wachstumshormonmangel\\_perzentilenku\\_rve\\_maedchen\\_1-18\\_2.pdf](http://www.netdokter.at/krankheiten/fakta/wachstumshormonmangel_perzentilenku_rve_maedchen_1-18_2.pdf)
106. Largo RH. *Kinderjahre: Die Individualität des Kindes als erzieherische Herausforderung*. 23., Aufl. Piper; 2000.
107. Hellbrügge T, Lajosi F, Menara D. *Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik. Erstes Lebensjahr*. Urban u. Fischer, Mchn.; 1985.
108. Sommer C, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Kutschera J, Müller W. Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants. *Klin Padiatr*. 2007 Feb;219(1):23–9.
109. Rapp M, Thyen U, Müller-Steinhardt K, Kohl M. [Morbidity and mortality of extremely low gestational age infants in Schleswig-Holstein. Follow-up at three to six years corrected age of infants < 27 + 0 weeks gestation in Schleswig-Holstein, Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005 Aug;209(4):135–43.
110. Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):e1–6.
111. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):659–71.
112. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2001 Jul;185(1):220–6.
113. Mikkola K. Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants Who Were Born in 1996-1997. *PEDIATRICS*. 2005 Dec 1;116(6):1391–400.
114. Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA. Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2003 Jan;88(1):F15–22.
115. Sommer C, Maurer U, Müller W, Urlesberger B. *Entwicklungsneurologie bei*

- extremer Frühgeburtlichkeit: Eine retrospektive Analyse der Jahre 1996-2001. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2004 Jun 23;208(S 1):200.
116. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2005 Jan 6;352(1):9–19.
117. Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, Slagle TA. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J. Pediatr.* 2001 Feb;138(2):169–75.
118. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J. Pediatr.* 2008 Jul;153(1):25–31.
119. van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJK, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):251–7.
120. Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Jun;164(6):525–32.
121. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):e622–629.
122. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul;85(1):F23–28.
123. Saavalainen PM, Luoma L, Laukkanen E, M Bowler D, Määttä S, Kiviniemi V, et al. School performance of adolescents born preterm: neuropsychological and background correlates. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008 May;12(3):246–52.
124. Jonsdottir GM, Georgsdottir I, Haraldsson A, Hardardottir H, Thorkelsson T, Dagbjartsson A. Survival and neurodevelopmental outcome of ELBW children at 5 years of age: comparison of two cohorts born 10 years apart. *Acta Paediatr.* 2012 Jul;101(7):714–8.