

Diplomarbeit

**Lebensqualität von Kindern mit zystischer
periventrikulärer Leukenzephalomalazie –**

**Eine prospektive Fragebogenanalyse mit dem
CHQ-PF 50**

eingereicht von

Anja Mühlanger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Bernhard Resch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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 17.07.2014

Anja Mühlanger

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle besonders bei meinem Betreuer, Prof. Dr. Bernhard Resch, bedanken. Durch seine immer positive Einstellung, motivierende Art und geduldige Betreuung war die Zusammenarbeit für mich besonders angenehm und produktiv. Er war immer schnell und zuverlässig für Fragen erreichbar und hat in mir die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt.

Weiters möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin, Dr. Mag. Elisabeth Pichler-Stachl, für die Hilfe bei der Auswahl des passenden Fragebogens und für die Hilfe bei Fragen zur statistischen Auswertung bedanken.

Besonders dankbar bin ich auch allen Freunden, die das Studium zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben und meiner Familie, die mir das Studium erst ermöglicht und mir immer zur Seite gestanden hat. Ein besonderes Dankeschön gilt hier meinem Vater für seine unermüdliche Suche nach Rechtschreibfehlern in dieser Arbeit.

Zusammenfassung

Titel: Lebensqualität von Kindern mit zystischer periventrikulärer Leukenzephalomalazie – eine prospektive Fragebogenanalyse mit dem CHQ-PF 50.

Fragestellung: Bei Kindern mit zystischer periventrikulärer Leukenzephalomalazie wird erwartet, dass aufgrund der schweren Grunderkrankung vermehrt körperliche und geistige Einschränkungen, sowie mehr Fälle einer verzögerten Entwicklung auftreten. Es soll die Hypothese bestätigt oder widerlegt werden, dass diese Einschränkungen auch eine schlechtere subjektive Lebensqualität für die Kinder und ihre Familien bedeuten.

Patienten und Methodik: In die Studiengruppe wurden alle Kinder aus der Datenbank der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz mit der Diagnose zystische periventrikuläre Leukenzephalomalazie eingeschlossen, die zwischen 1997 und 2008 geboren wurden. Als Kontrollgruppe wurden Frühgeborene mit gleichem Geburtsjahr, Gestationsalter und Geschlecht aus derselben Datenbank gesucht. Die Befragung der Eltern zur Lebensqualität der Kinder wurde mit dem Child-Health-Questionnaire-Parent Form 50 durchgeführt. Die 50 Fragen beziehen sich sowohl auf die körperliche als auch auf die psychosoziale Gesundheit. Weiters wurden Daten zum neurologischen Outcome mithilfe der Daten der Entwicklungsdiagnostik sowie Daten zur Geburt ausgewertet.

Ergebnisse: Es ergab sich eine Teilnehmeranzahl von 21 Kindern in der Studien- und 44 Kindern in der Kontrollgruppe. Im neurologischen Outcome unterschieden sich die Kinder der Studien und Kontrollgruppe wegen der Grunderkrankung wie erwartet deutlich. Es konnten in der Studiengruppe ein signifikant häufigeres Auftreten von Entwicklungsverzögerungen, Dystonien, Strabismus, zentralen Sehstörungen, Krampfanfällen und Zerebralpansen gezeigt werden. In der Befragung mit dem CHQ-PF 50 zeigten sich in einigen Kategorien der körperlichen Gesundheit (körperliche Aktivität/Einschränkungen: $p < 0,001$; soziale Einschränkungen aufgrund von körperlichen Problemen: $p < 0,001$) und dem zusammengefassten Wert der körperlichen Gesundheit ($p < 0,001$) signifikant schlechtere Ergebnisse in der Studiengruppe. Viele der psychosozialen

Kategorien (Verhalten, seelisches Wohlbefinden, Selbstbewusstsein, zusammengefasster Wert der psychosozialen Gesundheit) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in zwei der Kategorien (zeitliche Einschränkungen der Eltern: $p=0,004$ und familiäre Aktivitäten: $p=0,026$) konnten signifikante Unterschiede gefunden werden. Auch der Wert der globalen Gesundheit war für die Studiengruppe signifikant schlechter ($p=0,009$).

Schlussfolgerung: Wie bereits bekannt führt eine zystische PVL zu einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome. Dies resultiert auch in einer schlechteren körperbezogenen Lebensqualität. Allerdings zeigte sich, dass damit nicht generell eine schlechtere psychosoziale Lebensqualität assoziiert ist.

Abstract

Title: Quality of Life of Children with Cystic Periventricular Leukomalacia – a Prospective Questionnaire Analysis with the CHQ-PF 50.

Objective: Cystic periventricular leukomalacia (PVL) is associated with moderate and severe physical and mental handicaps. We hypothesized whether or not those handicaps are associated with a poorer subjective quality of life of the affected children and their families.

Patients and Methods: All children with the diagnosis PVL out of the local database of the Division of Neonatology of the Medical University of Graz born between 1997 and 2008 were included in the study group. As a control group premature born children matched for gestational age, year of birth, and sex were collected from the same database. The interview of the parents was conducted with the Child-Health-Questionnaire – Parent Form 50 (CHQ-PF50). The 50 questions refer to the physical as well as the psychosocial health. In addition perinatal and neurological outcome data were evaluated.

Results: The CHQ-PF50 was answered from 21 parents of the study and 44 from the control group. In the study group a significantly more frequent occurrence of developmental delay, dystonia, strabismus, central visual impairment, seizures and cerebral palsy was evident. The analysis of the CHQ-PF 50 showed significantly poorer results for the study group regarding the categories that describe the physical health (physical functioning: $p < 0,001$, physical social limitations: $p < 0,001$) and the physical summary score ($p < 0,001$). Several psychosocial categories (behavior, mental health, self-esteem) and the psychosocial summary score did not differ between groups. Only in two categories (parental impact concerning time $p = 0,004$, and family activities: $p = 0,026$) a significant difference was demonstrated. The global category for health was demonstrated to be significantly poorer in the study group ($p = 0,009$).

Conclusion: As known, cystic PVL leads to a significantly poorer neurodevelopmental outcome. We demonstrated that PVL is also associated with a poorer quality of life regarding physical aspects. However, PVL was not generally associated with a poorer quality of life regarding psychosocial aspects compared to preterm infants without having the diagnosis of PVL.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	13
1.1 Periventrikuläre Leukenzephalomalazie	13
1.1.1 Inzidenz und Epidemiologie	13
1.1.2 Ätiologie	16
1.1.3 Klinik und Diagnostik	19
1.1.4 Therapie und Prävention	21
1.1.5 Outcome	23
1.2 Fragestellung und Zielsetzung	25
2 Material und Methoden	26
2.1 Datensammlung	26
2.1.1 Studiengruppe	26
2.1.2 Kontrollgruppe	28
2.2 Fragebogen	29
2.2.1 Allgemeine Beschreibung zum CHQ-PF50	29
2.2.2 Ergebnisse des CHQ-PF50 bei gesunden Kindern	31
2.2.3 Validität	32
2.2.4 Interne Konsistenz	33
2.2.5 Test –Retest Reliabilität	34
2.2.6 Konfidenzintervall	34

2.3 Statistische Methoden	36
3 Auswertung	37
3.1 Endgültige Studien- und Kontrollgruppe.....	37
3.1 Vergleiche von Studiengruppe und Kontrollgruppe	38
3.3 Neurologisches Outcome der Studien- und Kontrollgruppe	41
3.2 Resultate der Fragebogenuntersuchung mit den CHQ-PF50	46
3.2.1 Globale Kategorien im CHQ-PF50.....	46
3.2.2 Kategorien der körperliche Gesundheit im CHQ-PF50	48
3.2.3 Kategorien der psychosoziale Gesundheit im CHQ-PF50	53
3.2.4 Veränderung in der Gesundheit im letzten Jahr im CHQ-PF50	62
4 Diskussion	63
4.1 Einschränkungen	63
4.1.1 Allgemeine Überlegungen.....	63
4.1.2 Überlegungen zur Verwendung des CHQ-PF50 bei Kindern mit Zerebralparese	64
4.2 Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus der Literatur	65
4.2.1 Vergleich der geburtsbezogenen Daten und des neurologischen Outcomes mit bestehenden Daten aus der Literatur	65
4.2.2 Vergleich der Ergebnisse der Fragebogenuntersuchung mit Ergebnissen von Kindern mit anderen Erkrankungen.....	66
4.3 Schlussfolgerung.....	70
Literaturverzeichnis	71

Glossar und Abkürzungen

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

CHQ-CF 87: Child-Health-Questionnaire – Children Form 87

CHQ-PF 28: Child-Health-Questionnaire – Parent Form 28

CHQ-PF 50: Child-Health-Questionnaire – Parent Form 50

DP: Diparese

EPO: Erythropoetin

EWD: Entwicklungsdiagnostik

GMFCS: Gross Motor Function Classification System

HP: Hemiparese

IDHQ: Infant and Toddler Health Questionnaire

IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie

MCD: minimale zerebrale Dysfunktion

PVH: periventrikuläre Hämorrhagie

PVL: periventrikuläre Leukenzephalomalazie

SD: Standardabweichung

SSW: Schwangerschaftswoche(n)

TP: Tetraparese

Abkürzungen der Kategorien des Child-Health-Questionnaire - Parent Form 50

kA/E: körperliche Aktivität/Einschränkung

E-k: soziale Einschränkungen – körperlich

E-e: soziale Einschränkungen – emotional

S: körperliche Schmerzen

V: Verhalten

sW: seelisches Wohlbefinden

Sb: Selbstbewusstsein

aG: allgemeine Gesundheitswahrnehmung

El-e: Auswirkung auf die Eltern-emotional

El-z: Auswirkung auf die Eltern-zeitlich

fA: familiäre Aktivitäten

fZ: familiärer Zusammenhalt

VG: Veränderung der Gesundheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Entstehung der endgültigen Studiengruppe nach Anwendung aller Ausschlussfaktoren und nach Abzug aller nicht oder nicht korrekt beantworteter Fragebögen.	37
Abbildung 2.: Entstehung der endgültigen Kontrollgruppe nach Anwendung aller Ausschlussfaktoren und nach Abzug aller nicht oder nicht korrekt beantworteter Fragebögen.	38
Abbildung 3.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf das Gestationsalter	39
Abbildung 4.: Alter der Kinder der Studien- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Entwicklungsdiagnostik	41
Abbildung 5.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf eine altersgemäße Entwicklung oder Entwicklungsverzögerung sowie auf fehlende Daten der Entwicklungsdiagnostik	42
Abbildung 6.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die detaillierte Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik (mentale Retardierung, Dystonie/minimale zerebrale Dysfunktion, Strabismus, Seh- und Hörstörungen, Krampfanfälle)	43
Abbildung 7.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf das Auftreten von Zerebralpareesen, aufgeschlüsselt in Diparesen (DP), Hemiparesen (HP) und Tetraparesen (TP)	44
Abbildung 8.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „globale Gesundheit“ des CHQ-PF 50	46
Abbildung 9.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „globales Verhalten“ des CHQ-PF 50	47
Abbildung 10.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „körperliche Aktivität und körperliche Einschränkungen“ des CHQ-PF 50	48
Abbildung 11.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „soziale Einschränkungen bedingt durch mangelnde körperliche Gesundheit“ des CHQ-PF50.	49
Abbildung 12.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „körperliche Schmerzen“ des CHQ-PF 50.	50
Abbildung 13.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des CHQ-PF 50.	51
Abbildung 14.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf den zusammengefassten Wert der körperlichen Gesundheit des CHQ-PF 50.....	52
Abbildung 15.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „soziale Einschränkungen durch emotionale oder verhaltensbedingte Probleme“ des CHQ-PF 50.	53
Abbildung 16.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „Verhalten“ des CHQ-PF 50.	54

Abbildung 17.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „seelische Wohlbefinden“ des CHQ-PF 50.....	55
Abbildung 18.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „Selbstbewusstsein“ CHQ-PF 50.....	56
Abbildung 19.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „emotionalen Einfluss des Gesundheitszustandes des Kindes auf die Eltern“ des CHQ-PF 50.	57
Abbildung 20.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „zeitlichen Einfluss des Gesundheitszustandes ihres Kindes auf die Eltern“ des CHQ-PF 50.	58
Abbildung 21.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „familiären Aktivitäten“ des CHQ-PF 50.	59
Abbildung 22.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „familiären Zusammenhalt“ des CHQ-PF 50.	60
Abbildung 23.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf den zusammengefassten Wert der psychosozialen Gesundheit des CHQ-PF 50.	61
Abbildung 24.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „Veränderung der Gesundheit“ im CHQ-PF 50.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Überblick über die Inzidenz der zystischen periventrikulären Leukenzephalomalazie in unterschiedlichen Arbeiten im zeitlichen Verlauf (1984-2007); diagnostiziert mit Ultraschall oder MRT**.....	14
Tabelle 2.: Vergleich der Ergebnisse aus Untersuchungen der gesunden Normalbevölkerung mit dem CHQ-PF50 aus den USA(78), Australien(79) und den Niederlanden(80).	31
Tabelle 3.: Validität der einzelnen Kategorien des CHQ-PF-50 in Bezug auf körperliche (k) und psychosoziale (ps) Gesundheit wie von den Herausgebern/ Herausgeberinnen angegeben(78).	32
Tabelle 4.: Interne Konsistenz des CHQ-PF50 angegeben durch Cronbachs Alpha aus Untersuchungen aus den USA(78), Australien(79) und den Niederlanden(80)	33
Tabelle 5.: Punkteabweichungen (P.) vom Normwert des CHQ-PF 50, die nötig sind um außerhalb der 68./90./95. Perzentile zu liegen. (78).....	34
Tabelle 6.: Benötigte Teilnehmeranzahl zur Detektion bestimmter Punkteunterschiede im Ergebnis des CHQ-PF50(78).....	35
Tabelle 7.: Vergleich der Basisdaten sowie der Daten der Geburt und der Neonatalperiode von Studien- und Kontrollgruppe und Angabe der statistischen Signifikanz der Unterschied mittels p-Wert.....	40
Tabelle 8.: Überblick und Vergleich Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik (EWD) von Studien- und Kontrollgruppe und Angabe der statistischen Signifikanz der Unterschied mittels p-Wert.....	45
Tabelle 9.: Ergebnisse des CHQ-PF50 für Kinder mit Zerebralparese aus Studien aus Australien(90) und den USA(89) und Europa (91) im Vergleich mit den Ergebnissen der Studiengruppe dieser Befragung(x)	67
Tabelle 10.: Vergleich der Ergebnisse des CHQ-PF 50 der Studiengruppe dieser Untersuchung mit Ergebnissen von Kindern mit ADHS, juveniler rheumatoider Arthritis und Epilepsie. (78).....	69

1 Einleitung

1.1 Periventrikuläre Leukenzephalomalazie

1.1.1 Inzidenz und Epidemiologie

Die Angaben zur Inzidenz einer periventrikulären Leukenzephalomalazie variieren in der Literatur. Der Vergleich zwischen den einzelnen Arbeiten wird auch durch die unterschiedlichen Definitionen des untersuchten Kollektivs erschwert. Auch die verschiedenen Methoden in der Diagnostik, wie Ultraschall oder MRT können zu unterschiedlichen Inzidenzangaben führen. Ein detaillierter Überblick über die Studienlage ist in Tabelle 1 dargestellt. Insgesamt wird für die zystische periventrikuläre Leukenzephalomalazie eine Inzidenz für Frühgeborene zwischen 1,2% (1) und 16% (2) angegeben. Hierzu kommt, dass die Arbeiten in verschiedenen Länder durchgeführt wurden, und somit nicht gewährleistet ist, ob dieselbe prä- und perinatale Behandlung erfolgte. Es ist anzunehmen, dass sich unterschiedliche Länder in Bezug auf die Risikofaktoren für das Auftreten einer PVL stark unterscheiden. In der Schweiz ist unter anderem eine ähnliche Gesundheitsvorsorge wie in Österreich anzunehmen. Hier wurde in einer Untersuchung, die zwischen 1995 und 1997 durchgeführt wurde, beschrieben, dass 0,16‰ aller Lebendgeborenen und 1,2% aller Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g eine zystische PVL entwickeln.(1) Eine andere Schweizer Arbeit von 1989 berichtet über eine Inzidenz von 16% bei Frühgeborenen mit 34 oder weniger Schwangerschaftswochen.(2)

Tabelle 1.: Überblick über die Inzidenz der zystischen periventrikulären Leukenzephalomalazie in unterschiedlichen Arbeiten im zeitlichen Verlauf (1984-2007); diagnostiziert mit Ultraschall oder MRT.**

Studie	Zeitraum	Region	Kollektiv	Inzidenz
(3)	1984-1985	England	≤ 1500g	9,5% (zystische) 4% (präzystische)
(4)	- 1985	-	≤ 1200g	5%
(5)	1986-1987	Italien	stat. Pat. d. Neonatologie ≤ 2500g ≤ 35SSW	2,9% * 5,6% * 12,5% *
(2)	1989	Schweiz	≤ 34 SSW	16%
(6)	1992-1993	USA	≤ 1500g	3,2%
(7)	- 1993	-	≤ 32 SSW	10%
(8)	- 1994	USA	≤ 32 SSW	3%
(9)	- 1995	USA	very low birth weight	12%
(10)	- 1996	Frankreich	24-32 SSW; 7.Tage min. Überleben	9,2%
(1)	1995-1997	Schweiz	alle Lebendgeb.	0,16‰
(1)	1995-1997	Schweiz	≤ 1500g	1,2%
(11)	-1998	Japan	≤ 33 SSW	4,8- 4,9% 7,8-7,9% **
(12)	2000-2002	USA	≤ 1500g	0,2%
(13)	2002-2005	Niederlande	≤ 34 SSW	1,3%
(14)	2007	Japan	≤ 33 SSW	2,7% 3,3% **

* nicht als zystische Form definiert; ** diagnostiziert mit MRT

Insgesamt war in den vergangenen Jahrzehnten ein Rückgang der Inzidenz der PVL zu verzeichnen. (12-14) In Japan wurde in einer landesweiten Studie zwischen 1990 und 2007 ein signifikanter Rückgang der zystischen PVL berichtet.(14) In den Niederlanden konnte ein Rückgang der zystischen PVL von 3,3% (1990-1993) auf 1,3% (2002-2005) gezeigt werden. Ein besonders starker Rückgang zeigte in sich in diesem Zeitraum bei der PVL III von 1,5% auf 0,1 %

der überlebenden Kinder. In diese Untersuchung waren 3287 Frühgeborenen mit ≤ 34 SSW eingeschlossen worden.(13) In den USA wurde bei einer Studie mit 3,541 Frühgeborenen mit ≤ 1500 g Geburtsgewicht zwischen 1992 und 2002 ebenfalls ein signifikanter Rückgang der zystischen PVL gezeigt. Hier wurde eine Reduktion von 1,8% (1992-93) auf 0,2 % (2000-02) gezeigt. Bei Frühgeborenen zwischen 24 und 27 SSW (n=760) wurde ein Rückgang von 5,3% (1992-93) auf 1,1% (1997-99) und 0% (2000-02) berichtet. Gleichzeitig kam es bei den Frühgeborenen zwischen 28 und 35 Schwangerschaftswochen zu einem Rückgang von 0,9% (1992-93) auf 0,3% (2000-02).(12)

Die zystische Form der PVL macht dabei heute weniger als 10% der Fälle aus.(15)

Eine Untersuchung berichtet, dass es zusammen mit dem Rückgang der Inzidenz von PVL zu einem Rückgang der Inzidenz und Schwere von Zerebralparenen kam.(13) In einer anderen Untersuchung zeigte sich jedoch trotz einer reduzierten Inzidenz von PVL keine Veränderung in der Inzidenz von Zerebralparenen.(12)

Auf der anderen Seite kam es in Europa im letzten Jahrzehnt zu einem Anstieg der Geburten vor 37 Schwangerschaftswochen. In einer Studie in 19 Ländern kam es in 13 zu einem signifikanten Anstieg zwischen 1996 und 2008. Für 1996 wurde eine Inzidenz von 5,1-9,1% für 2008 von 5,5-11,1% gezeigt. Österreich hatte mit 11,1% im Jahr 2008 die höchste Frühgeburtsrate.(16) Bis 2006 war es auch in den USA zu einem Ansteigen der Frühgeburtsrate gekommen. In den letzten Jahren wurde dort allerdings ein Rückgang der Frühgeburten von 12,8% (2006) auf 11,7% (2011) verzeichnet. (17)

1.1.2 Ätiologie

Pathophysiologie

Die PVL ist eine Schädigung der weißen Substanz und entsteht durch das Zusammenspiel verschiedener pathophysiologischer Faktoren und der Vulnerabilität des unreifen Gehirns. Die zwei auslösenden Hauptfaktoren, die sich gegenseitig verstärken, sind Ischämie/Reperfusion und Inflammation.(15,18)

Dabei werden grundsätzlich zwei unterschiedliche Formen der PVL unterschieden. Zum Ersten die lokale Nekrose aller Zelltypen mit anschließender Bildung von zystischen Formationen. Zum Zweiten die diffuse Schädigung bestimmter Zelltypen, der unreifen Oligodendrozyten.(18)

Die Ischämie wird zum einen durch anatomische Faktoren der Versorgungsgefäße bedingt. Die fokale Form der PVL entsteht durch die mangelnde Ausreifung der Endstrecken der langen penetrierenden Arterien in deren Versorgungsgebiet. Die diffuse Form der PVL entsteht aufgrund einer moderateren Ischämie an den Grenzzonen der langen penetrierenden Arterien. Ursache hierfür ist die unvollständige Entwicklung der Anastomosen und kurzen penetrierenden Arterien.(18) Auf der anderen Seite ist das unreife Gehirn besonders anfällig für Perfusionsabfälle. Dem zugrunde liegt die Entwicklung und mangelnde Ausreifung der Autoregulation des Blutdruckes durch unreife vasoregulative Mechanismen. Besonders Frühgeborene mit schweren Begleiterkrankungen weisen eine druckpassive Hirnperfusion oder eine eingeschränkte Fähigkeit auf, bei Blutdruckabfällen die Hirnperfusion konstant zu halten. Dadurch kann es zu einer unzureichenden Hirnperfusion kommen. Auch bei gesunden Frühgeborenen ist die Durchblutung der weißen Substanz gering, somit bleibt nur ein geringer Sicherheitsrahmen bei Perfusionsveränderungen.(15,18) Die Hypokapnie, vor allem bei mechanisch beatmeten Kindern, wirkt in den Hirngefäßen vasokonstriktorsch und trägt so ebenfalls zur Ischämieentwicklung bei.(15)

Mütterliche und kindliche Infektionen stellen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PVL dar.(18) Die Schädigung durch Inflammation entsteht durch die toxische Wirkung pro-inflammatorischer Zytokine, unter anderem Interferon γ und Tumor Nekrose Faktor α . Auch bei einer Ischämie kommt es zu einem

Zytokinanstieg. Interferon γ wirkt toxisch auf unreife Oligodendrozyten und dieser Effekt wird durch den Tumor Nekrose Faktor α potenziert.(15) Beide Zytokine wurden in PVL Läsionen gefunden.(19) In einer Untersuchung konnte bei Kindern mit im MRT diagnostizierter PVL im Liquor eine erhöhte Konzentration von Interleukin 6, Interleukin 10 und Tumor Nekrose Faktor α festgestellt werden.(20)

Auf der zellulären Ebene führen die Bildung freier Radikale von Sauerstoff und Stickstoff und Exzitotoxizität (Schädigung durch Neurotransmitter) zur Entstehung einer PVL.(15) Es wird angenommen, dass die Zellen der aktivierten Mikroglia einen wichtigen Teil zur Zellschädigung beitragen. Sie sind an der Entstehung der freien Radikale und an der Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine beteiligt. Weiters liegt die größte Dichte dieser Zellen im sich entwickelnden Gehirn zum Zeitpunkt des Gestationsalters mit der höchsten Inzidenz für PVL vor.(15)

In der Autopsie von Kindern mit PVL wurden immunhistochemisch Sauerstoff und Stickstoffradikale in prämyelinisierten Oligodendrozyten und reaktiven Astrozyten nachgewiesen.(21) In einer anderen Untersuchung wurde bei Kindern mit PVL im Liquor eine stark erhöhte Konzentration von Oxidationsprodukten gefunden.(22) Dazu kommt die gesteigerte Vulnerabilität der prämyelinisierten Oligodendrozyten für eine Schädigung durch freie Radikale. Zu diesem Zeitpunkt ist die Entwicklung zur ausreichenden Produktion einiger Enzyme der Superoxidase-Dismutase Reaktion sowie der Katalase noch nicht abgeschlossen. Zusätzlich wird durch das Eisen, das die Oligodendrozyten-Zellen zur weiteren Differenzierung vermehrt aufnehmen, die Bildung von Hydroxyl Radikalen begünstigt.(15,18)

Der Neurotransmitter Glutamat kann ebenfalls, transportervermittelt und nicht transportervermittelt, das Zugrundegehen unreifer Oligodendrozyten auslösen. Eine erhöhte extrazelluläre Glutamatkonzentration bei Ischämie kann durch Zelltod und eine Störung der Transportvorgänge, unter anderem die energieabhängigen Natrium-Kalium-ATPase, erklärt werden.(15,18) Weiters transportieren die inflammatorisch aktivierten Zellen der Mikroglia Glutamat in den Extrazellulärraum. Auch pro-inflammatorische Zytokine haben Einfluss auf die Glutamattransporter.(15) In einen Versuch mit Schafen konnte bei Ischämie eine erhöhte Glutamatkonzentration nachgewiesen werden.(23) Zum Zeitpunkt in der Entwicklung, der mit erhöhtem Risiko für PVL einhergeht, werden

Glutamatrezeptoren auf den prämyelinisierten Oligodendrozyten vermehrt expremiert. Die Rezeptoraktivierung löst unter physiologischen Bedingungen das Signal zur Myelinisierung aus. Gleichzeitig fehlt den unreifen Rezeptoren eine Untereinheit, sodass sie durchlässig für Calcium werden. Intrazellulär führt dies wiederum zu einer Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthase, was zur Radikalbildung und somit zur Zellschädigung führt.(15)

Risikofaktoren

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für PVL stellt die Frühgeburtlichkeit dar.(2,24) Die höchste Inzidenz für PVL besteht zwischen 24 und 32 Schwangerschaftswochen, während sie danach stark abnimmt. Dies wird auf das Vorherrschen von prämyelinisierten unreifen Oligodendrozyten in dieser Phase zurückgeführt.(24) Weiters stellt ein niedriges Geburtsgewicht einen Risikofaktor dar.(25)

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Entstehung der PVL stellt auch der vorzeitige und prolongierte Blasensprung dar.(26-28)

Auch der Zusammenhang zwischen Hypokapnie und PVL ist durch zahlreiche Untersuchungen untermauert, und spielt vor allem bei beatmeten Kindern eine wichtige Rolle.(27,29-34)

In Zusammenhang mit der inflammatorischen Genese der PVL stellen early-onset Sepsis (33), intrauterine Infektionen, Chorioamnionitis(35,36), mütterliche Infektionen (37) und eine verlängerte Latenz zwischen Anstieg der Leukozyten der Mutter und der Geburt (25) Risikofaktoren für die Entwicklung einer PVL dar.

Antenatale Dezelerationen(34), Hämorrhagie während der Schwangerschaft (35,37), Asphyxie, Hypovolämie(35), Hypotension (38), Hypoxämie(2), eine neonatale Azidose (37) und insgesamt Zirkulationsstörungen (2,35) können durch das Auslösen einer Ischämie, Hypoxie oder zerebralen Minderperfusion die Entstehung einer PVL begünstigen.

Weiters scheint zwischen einer IVH und einer PVL ein Zusammenhang zu bestehen.(27) In einer Untersuchung wurde festgestellt, dass IVH Grad III und IV die Entstehung einer PVL begünstigen können.(39) Die Assoziation kann zum

einen durch ähnliche Risikofaktoren und eine ähnliche Pathogenese erklärt werden. Auf der anderen Seite erhöhen die Blutungen aber das frei vorhandene Eisen. Dies kann, wie unter Pathophysiologie beschrieben, zu einem vermehrten Absterben der prämyelinisierten Oligodendrozyten führen.(15,18)

Die frühe postnatale Gabe von Dexamethason wurde als Risikofaktor für ein vermehrtes Auftreten von PVL nachgewiesen.(34,40)

Die Tokolyse stellt ebenfalls einen Risikofaktor für PVL dar. Es konnte für Tokolyse und vaginale Geburt eine erhöhte Inzidenz für PVL gezeigt werden.(25) In einer anderen Untersuchung zeigte sich bei Frühgeborenen über 1500g, dass bei die Tokolyse bei jenen, die später eine PVL entwickelten signifikant länger war.(31) Dagegen führt eine Sectio Caesarea ohne vorangegangene Wehentätigkeit zu einem selteneren Auftreten von PVL.(25)

Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer PVL stellt die Hyperbillirubinämie dar.(36,41)

Weiters konnte gezeigt werden, dass chirurgische Eingriffe in der Neonatalperiode das Risiko für PVL erhöhen.(41)

1.1.3 Klink und Diagnostik

Klinisch kann bei Kindern mit PVL bereits im Alter von zwei Monaten im Vergleich zu gesunden Kindern ein tendenziell verändertes Bewegungsmuster beobachtet werden. Bei gesunden Kindern kommt es in diesem Alter zur Entwicklung von isolierten Bewegungen und hin- und herbewegen einzelner Gelenke. Zu diesen Bewegungsmustern zählen Nackenbeugung oder Drehung, Abduktion oder Drehung in der Schulter, Ellbogenbeugung, Adduktion in der Hüfte, Rumpfbeugung oder Knöchelbewegungen. Die Entwicklung dieser Bewegungsmuster kommt bei Kindern mit PVL im Vergleich zu gesunden Kindern seltener zustande. Dafür kommt es bei diesen Kindern, im Gegensatz zu gesunden Kindern, häufiger zu einer Persistenz von unreifen Bewegungsabläufen. Es werden das vermehrte Auftreten eines persistierenden Moro Reflexes sowie vorwiegend auftretende Schulterdrehungen mit fixiertem Ellbogen beschrieben. Es

kommt hier also seltener zu einer isolierten Bewegung in einem Gelenk der oberen Extremität. Eine isolierte Bewegung der oberen Extremität wie Abduktion, Beugung oder horizontale Adduktion in der Schulter kommt seltener und eine vorwiegende Schulterdrehung dementsprechend häufiger zustande. Auch pathologische Bewegungsmuster treten häufiger auf. Dazu zählen Abwärtsschub der Arme und extreme Plantarflexion und Inversion im Knöchel beim Treten.(42)

Der sequenzielle kraniale Ultraschall ist ein in der Routine häufig eingesetztes Mittel zur Diagnostik der PVL, die auch am Patientenbett durchgeführt werden kann. Zur Vorhersage einer normalen oder nur leicht eingeschränkten Entwicklung werden für den kranialen Ultraschall eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 73% angegeben. Zur Vorhersage einer stark eingeschränkten Entwicklung zeigten sich eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 86%.(43)

In der kranialen Ultraschalldiagnostik wird die PVL in vier Grade eingeteilt(44):

- Grad I: periventrikuläre echodichte Areale, die für mehr als sieben Tage bestehen
- Grad II: periventrikuläre echodichte Areale, die sich zu kleinen fronto-temporalen Zysten entwickeln.
- Grad III: periventrikuläre echodichte Areale, die sich zu ausgedehnten periventriculären Zysten entwickeln
- Grad IV: tief in die weiße Substanz reichende echodichte Areale, die sich zu ausgedehnten Zysten entwickeln

Bei Grad IV besteht ein größeres Risiko für zentrale Sehstörungen. Aus diesem Grund wurden Zysten der tiefen weißen Substanz in der Klassifikation von den periventrikulären Zysten abgegrenzt. (44)

Aufgrund der veränderten Hämodynamik der zerebralen Arterien bei PVL kann auch mittels Doppler-Sonographie ein Unterschied zwischen Kindern mit und ohne PVL gefunden werden. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei Kinder mit zystischer PVL eine reduzierte Flussgeschwindigkeit in den zerebralen Arterien im Vergleich zu gesunden Kindern zu finden ist. (45,46)

Eine weitere Möglichkeit, die für PVL spezifische Veränderungen der Gehirns substanz bildgebend darzustellen, ist mittels MRT. Dabei werden zur

Vorhersage einer normalen oder nur leicht eingeschränkten Entwicklung eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 67% angegeben. In Bezug auf die Vorhersage einer stark eingeschränkten Entwicklung wurden eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 86% festgestellt.(43) In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass im MRT Areale mit erhöhter Signalintensität ausgedehnter sein können als die Areale erhöhter Echodensität im kranialen Ultraschall. Zusätzlich konnten im MRT Zysten früher erkannt werden. Bei normalen Ergebnissen im sequenziellen kranialen Ultraschall deckte das MRT in dieser Untersuchung aber keine zusätzlichen Pathologien auf.(47) Insgesamt ist das diffusionsgewichtete MRT der Untersuchung mittels Ultraschall in der Detektion der diffusen Form der PVL überlegen.(18),(47)

Auch mittels EEG kann eine PVL mit großer Spezifität diagnostiziert werden. Positive Rolandic-Sharp-Waves im EEG zeigen mit eine Spezifität von annähernd 100% eine PVL an. Die Sensitivität nimmt allerdings mit niedrigerem Gestationsalter ab (28-32 SSW: 88%; <28SSW: 32%).(48) Aus dem EEG kann auch auf die weitere neurologische Entwicklung von Kindern mit PVL geschlossen werden. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von mehr als 0,1 positiven Rolandic-Sharp-Waves pro Minute mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes neurologisches Outcome assoziiert ist. Bei einem Konfidenzintervall von 95% wurden eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 62% zur Vorhersage einer schweren neurologischen Einschränkung oder des Ablebens gezeigt.(49)

1.1.4 Therapie und Prävention

Da keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen kommt der Prävention der PVL eine gesteigerte Bedeutung zu. Neben der Vermeidung von Risikofaktoren befinden sich einige protektive Substanzen in verschiedenen Stadien der Erforschung.(15,18,35)

Zu Prävention einer zerebralen Ischämie steht mit der Nahinfrarotspektroskopie eine neue, nicht invasive Technik zur Verfügung, Frühgeborene mit einer unreifen Autoregulation und verminderter Hirnperfusion zu finden und zu überwachen.

Damit ist es möglich die Hirnperfusion über die Messung des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins kontinuierlich darzustellen.(50)

Die antenatale Verabreichung von Glukokortikoiden kann, wahrscheinlich durch eine Beeinflussung der inflammatorischen Kaskade, die Inzidenz der PVL reduzieren.(35) In einer Studie konnte gezeigt werden, dass antenatal verabreichtes Betamethason (4,4%), nicht aber Dexamethason (11%), im Vergleich zu Kindern ohne Glukokortikoidgabe (8,4%) zu einer geringeren PVL-Rate führt.(51) In einer anderen Untersuchung konnte bei Frühgeborenen mit der Gabe von antenatalen Glukokortikoiden eine 50% Reduktion des Auftretens von PVL erreicht werden.(52)

Während der neuroprotektive Effekt von Magnesiumsulfat zur Reduktion der Inzidenz von Zerebralpareesen als nachgewiesen gilt(53), ist die Studienlage zur Reduktion von PVL uneindeutig. Während zum Teil bei Frühgeborenen nach einer antenatalen Gabe von Magnesiumsulfat eine verringerte PVL Rate gezeigt werden konnte(54,55), wurde in anderen Studien kein protektiver Effekt gefunden.(56,57)

Zur Prävention der Exzitotoxizität durch Glutamat wird an Möglichkeiten zur Rezeptorblockade geforscht. Sowohl in Zellkulturen menschlicher Zellen als auch im Tiermodel konnten für den AMPA-Rezeptor Antagonisten Topiramant protektive und therapeutische Effekte gezeigt werden.(58) Auch für den NMDA-Rezeptor-Blocker Memantin wurde im Tiermodel ein protektiver Effekt für prämyelinisierte Oligodendrozyten nach Ischämie gezeigt, ohne dass dabei die physiologische Myelinisierung gestört wurde.(59)

Da die Schädigung der Oligodendrozyten durch freie Radikale zustande kommt, wird auch an Therapien mit antioxidativen Enzymen und freien Radikalfängern geforscht.(15,18) In diese letzte Gruppe gehören unter anderem Vitamin E (15,18) und Melatonin (15,60).

Im Tiermodel zeigte sich auch für Erythropoetin ein protektiver Effekt. Die Therapie mit EPO nach Ischämie oder nach Ischämie und Inflammation führte bei Mäusen zu einer verminderten Mikroglia Aktivierung, einer verminderten Schädigung der Oligodendrozyten, einer geringeren Progression der PVL und einer verbesserten neurologischen Funktion. Dabei blieb die normale Ausreifung und Myelinisierung der Oligodendrozyten erhalten. (61)

1.1.5 Outcome

Die Art und Schwere der Folgeschäden einer PVL hängen von Lokalisation und Ausdehnung der Läsion ab. Während eine Frontale PVL eher mit einer normalen Entwicklung einhergeht, führen Fronto-Parietale und Fronto-Parietal-Okzipitale PVL eher zu schweren Folgeerkrankungen.(62)

In einer Untersuchung mit 25 Kindern mit zystischer PVL zeigte nur ein Kind (4%) im Alter von 5-7 eine völlig normale Entwicklung.(63) In einer anderen Studie wurde bei vier von 24 Kindern keine Zerebralparese festgestellt. Das entspricht einem normalen Befund bei fast 17%.(64) In einer dritten Studie zeigten insgesamt 11 von 52 Kindern (21%), 7 von 17 Kindern (41%) mit PVL Grad I, 4 von 20 Kindern (20%) mit PVL Grad II und keines der 15 Kinder mit PVL Grad III eine normale neurologische Entwicklung.(65)

Eine der wichtigsten Langzeitfolgen einer PVL ist die Zerebralparese. Ursächlich dafür ist die anatomische Länge der corticospinalen Bahnen, die nahe der periventrikulären Region verlaufen.(66) Dabei ist die Größe der Zysten ein wichtiger prognostischer Faktor. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei einer Größe über 0,5mm alle Kinder (n=14) eine Zerebralparese entwickelten. Bei einer Größe unter 0,5mm zeigte sich nur bei 2 von 11 Kindern eine Zerebralparese.(63) In einer anderen Untersuchung konnten okzipitale Zysten, Läsionen mit mehr als 1cm Durchmesser, die Beteiligung multipler Hirnareale und Zysten mit subkorticaler Leukomalazie als Faktoren nachgewiesen werden, die eine Zerebralparese wahrscheinlich machen.(67) Das Entstehen einer Zerebralparese ist auch abhängig vom sonographischen Grad der PVL. Während bei einer PVL Grad III alle 15 Kinder eine Zerebralparese entwickelten, zeigte sich bei einer PVL Grad II bei zehn von 20 Kindern (50%) und bei einer PVL Grad I bei zwei von 17 Kindern (12%) eine Zerebralparese. In einer Untersuchung mit 31 Kindern mit zystische PVL zeigten sich bei 54% eine Tetraplegie, bei 42% eine Diplegie, und bei 4% eine Hemiplegie.(68)

Auch kognitive Einschränkungen und mentale Retardierung sind häufige Komplikationen einer PVL. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei PVL Grad I drei von 17 Kindern (18%), bei einer PVL Grad II zehn von 20 Kindern

(50%) und bei einer PVL Grad III alle 15 Kindern kognitive Defizite aufwiesen.(65) Die kognitive und soziale Entwicklung des Kindes kann aber auch durch eine starke motorische Behinderung erschwert werden. Durch Einschränkungen bei der Erforschung der Umgebung und bei der Teilnahme an sozialen Interaktionen kann es zu einer verzögerten kognitiven und sozialen Entwicklung kommen. Durch frühe Förderung kann in diesem Punkt das Outcome verbessert werden.(69)

Eine weitere häufige Einschränkung bei Kindern mit PVL stellt die zentrale Sehstörung dar. In einer Untersuchung mit 35 Kindern mit im MRT diagnostizierter PVL wurden bei 23 (66%) Sehstörungen und bei 9 (26%) annähernde oder vollständige Blindheit festgestellt. Sehstörungen wurden hier mit einer Atrophie der Calcarinarinde und einer Verminderung der peritrigonalen weißen Substanz im MRT in Verbindung gebracht.(70) In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Sehstörungen bei allen Kindern mit PVL Grad III, allerdings bei keinem der Kinder mit PVL Grad I oder II, vorhanden waren.(65) PVL führt auch zu einer erhöhten Inzidenz von Strabismus.(71)

Zusätzlich zeigen sich bei Kindern mit PVL eine erhöhte Neigung zu Epilepsie und Krampfanfällen. In einer Untersuchung konnte bei Kindern mit PVL Grad III, nicht aber mit PVL Grad I und II, eine signifikante Erhöhung gezeigt werden. Aus der Gruppe der Kinder mit PVL Grad III entstand bei 80% eine Epilepsie.(65)

Weiters kommen bei Kindern mit PVL minimale neuromotorische Dysfunktionen vor. Während diese in einer Studie bei sechs von 17 Kindern (35%) mit PVL Grad I und vier von 20 Kindern (20%) mit PVL Grad II nachgewiesen werden konnten, kamen sie bei Kindern mit PVL Grad III nicht vor.(65)

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Es stehen bereits viele Arbeiten zur Verfügung, die das neurologische Outcome und die Entwicklung in Bezug auf körperliche und geistige Einschränkungen bei Kindern mit PVL beschreiben. Bis jetzt geht aber keine Arbeit spezifisch auf die Fragestellung nach der Lebensqualität ein. Meiner Meinung nach ist das aber ein Faktor, der die Kinder mit PVL und ihre Familien sehr direkt betrifft, und wichtig für eine Aussage über die Gesamtentwicklung dieser Kinder ist.

In dieser Arbeit soll mittels einer prospektiven Fragebogenanalyse geklärt werden, ob bei Frühgeborenen mit zystischer PVL im Vergleich zu Frühgeborenen ohne PVL mit gleichem Alter, Geburtsgewicht und Gestationsalter, eine schlechtere Lebensqualität besteht.

Die Fragebogenuntersuchung soll sowohl die körperliche Gesundheit, als auch die psychosoziale Gesundheit und die damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität wiedergeben.

Aufgrund der schweren Grunderkrankung wird erwartet, dass in der Gruppe der Kinder mit PVL vermehrt körperliche und geistige Einschränkungen, sowie mehr Fälle einer verzögerten Entwicklung auftreten. Es soll die Hypothese bestätigt oder widerlegt werden, dass diese Einschränkungen auch eine schlechtere subjektive Lebensqualität für die Kinder und ihre Familien bedeuten.

2 Material und Methoden

2.1 Datensammlung

2.1.1 Studiengruppe

In diese Fragebogenuntersuchung wurden Kinder mit der Diagnose zystische periventrikulärer Leukenzephalomalazie (PVL), die zwischen 1997 und 2008 geboren waren, eingeschlossen.

Aus den Daten der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz wurden alle Kinder gesammelt, die diesen beiden Einschlusskriterien entsprechen.

Nach Erhalt eines positiven Ethikkommissionsvotums wurde zu den Eltern der Kinder telefonisch Kontakt aufgenommen um Sie über die Studie zu informieren, ihr Einverständnis zur Teilnahme einzuholen und um etwaige Fragen zu beantworten. Allen Eltern, die die Teilnahme nicht ausdrücklich ablehnten, wurde unverbindlich ein Fragebogen zugeschickt. Auch den Eltern, die telefonisch nicht erreichbar waren wurde ein Fragebogen zugesandt, um auch diejenigen Familien zu erreichen, die inzwischen zwar ihre Telefonnummer, nicht aber ihren Wohnort geändert hatten. Im Anschreiben waren Zweck und Vorgehensweise der Untersuchung noch einmal genau erklärt und es waren Kontaktdaten für eventuelle Fragen enthalten.

Für alle Studienkinder wurden auch Daten der Geburt und der Neonatalperiode erfasst. Dazu zählten hier Mehrlingsschwangerschaften, Geburten mit Sectio Ceasarea, Asphyxie während der Geburt mit einem Umbilikalarterien pH von < 7,1, die Apgar Werte für 1, 5 und 10 Minuten sowie mechanische Ventilation in der Neonatalperiode.

Zusätzlich wurden Daten über die weitere Entwicklung und etwaige neurologische Defizite der Kinder gesammelt. Dazu wurden die Ergebnisse der ambulant an der neonatologischen Abteilung durchgeführten Entwicklungsdiagnostik herangezogen. Hier wurden die Kinder hinsichtlich einer altersgemäßen oder

verzögerten Entwicklung untersucht. Es wurde auch festgehalten ob eine mentale Retardierung, eine Zerebralparese, Dystonien/minimale zerebrale Dysfunktion, Strabismus, zentrale Seh- oder Hörstörungen, oder mindestens ein Krampfanfall in der Anamnese vorliegen.

Weiters wurden Daten über zusätzliche Faktoren erhoben, von denen angenommen wurde, dass sie das Outcome der Kinder negativ beeinflussen können.

Dazu gehören Retinopathia praematurorum (72) und bronchopulmonale Dysplasie (72,73,74).

Auch nekrotisierende Enterokolitis wurde als Faktor, der die Entwicklung negativ beeinflussen kann, mit einbezogen. Es ist untersucht, dass bei Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht eine chirurgisch behandelte nekrotisierende Enterokolitis mit einer schlechteren neurologischen Entwicklung vergesellschaftet ist.(75) Zudem zeigte sich, dass Kinder mit einer chirurgisch behandelten nekrotisierenden Enterokolitis mit einer größeren Wahrscheinlichkeit an einer zystischen PVL oder einer bronchopulmonalen Dysplasie erkranken. (75) Bei Kindern mit einer nur medikamentös behandelten nekrotisierenden Enterokolitis, und daher vermutlich mit einer weniger schwer verlaufenden Form, konnten diese Unterschiede nicht gezeigt werden. (75) Auch in einem Review konnte Grad II nekrotisierende Enterokolitis sowie chirurgisch behandelte Enterokolitis mit einem schlechteren neurologischen Outcome bei Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht in Verbindung gebracht werden. (76)

Ebenso wurde miterfasst ob Kinder von einer Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) oder einer periventrikuläre Hämorrhagie (PVH) betroffen sind. Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht und einer IVH, bereits mit einem Grad I-II, zeigten später häufiger eine Entwicklungsverzögerung, eine Zerebralparese sowie Blindheit oder Taubheit. Dabei ist ein höherer Grad der IVH mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet.(77)

2.1.2 Kontrollgruppe

Zur Erstellung einer Kontrollgruppe wurden Kinder aus der Datenbank der neonatologischen Abteilung des LKH Graz gesucht, die den Studienkindern in Geburtsjahr, Geschlecht und Gestationsalter entsprachen.

Die Studienkinder wurden bewusst redundant gematcht. Sollten von einigen Kontrollkindern Daten aus der Fragebogenuntersuchung fehlen, müssten so keine Studienkinder aufgrund von mangelnden Vergleichswerten ausgeschlossen werden.

Ebenso wie die Eltern der Studienkinder wurden die Eltern telefonisch kontaktiert und über die Studien informiert. Alle, die sich mit der Teilnahme einverstanden zeigten, und auch die, die nach mehrmaligen Versuchen nicht telefonisch erreichbar waren, erhielten den Fragebogen per Post.

In der Kontrollgruppe, wurde auf demselben Weg wie bei den Kindern der Studiengruppe Daten über die weitere Entwicklung und neurologische Defizite gesammelt. Weiters wurden hier dieselben Daten der Geburt und der Neonatalperiode erfasst. Ebenso wurden die Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome miterfasst.

2.2 Fragebogen

2.2.1 Allgemeine Beschreibung zum CHQ-PF50

Als Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität wurde der „Child-Health-Questionnaire – Parent Form 50“ verwendet. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen mit 50 Fragen, der von den Eltern des Kindes ausgefüllt werden soll. Aus den gewählten Antworten ergibt sich ein Wert zwischen 0 und 100, wobei 100 die beste zu erreichende Lebensqualität darstellt.

Die 50 Fragen des Fragebogens sind in die Kategorien allgemeine Gesundheit (1 Frage), körperliche Aktivität/ Einschränkungen (6 Fragen), soziale Einschränkungen – emotional/ verhaltensbezogen (3 Fragen), soziale Einschränkungen – körperlich (2 Fragen), körperliche Schmerzen (2 Fragen), Verhalten (5 Fragen), allgemeines Verhalten (1 Frage), seelisches Wohlbefinden (5 Fragen), Selbstbewusstsein (6 Fragen), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Fragen), Veränderung der Gesundheit (1 Frage), Auswirkung auf die Eltern – emotional (3 Fragen), Auswirkung auf die Eltern – zeitlich (3 Fragen), familiäre Aktivitäten (6 Fragen) und familiärer Zusammenhalt (1 Frage) eingeteilt. (78) Das Ergebnis einer Kategorie wird verwendet, sobald mindestens die Hälfte der Fragen beantwortet ist. (78)

Die meisten der Fragen beziehen sich auf die letzten vier Wochen im Leben der Kinder vor Erhalt des Fragebogens. Die Kategorie Veränderung der Gesundheit bezieht sich auf das letzte Jahr vor Erhalt des Fragebogens und ist unabhängig von den restlichen Kategorien mit einem Wert zwischen 5 (jetzt viel besser) und 1 (jetzt viel schlechter) zu interpretieren.

Die Kategorien allgemeine Gesundheit und allgemeines Verhalten sind als globale Items zu sehen. Sie bestehen aus nur einer Frage, bei der die Gesundheit bzw. das Verhalten als „schlecht“ (0 Punkte), „weniger gut“ (30 Punkte), „gut“ (60 Punkte), „sehr gut“ (85 Punkte) oder „ausgezeichnet“ (100 Punkte) bewertet werden kann.

Weiters kann aus den Kategorien allgemeine Gesundheit, körperliche Aktivität/Einschränkung, soziale Einschränkungen (körperlich bzw. emotional/verhaltensbezogen), körperliche Schmerzen, seelisches Wohlbefinden, Selbstbewusstsein und Auswirkung auf die Eltern (emotional bzw. zeitlich) ein zusammengefasster Wert für die körperliche und psychosoziale Gesundheit berechnet werden. (78) Die Kategorien Veränderung der Gesundheit, familiäre Aktivitäten und familiärer Zusammenhalt werden nicht in die zusammengefassten Werte eingerechnet, weil sie sich noch in der Entwicklungsphase befinden.(78) Um diese zusammengefassten Werte zu errechnen, muss zuerst von dem Ergebnis für eine Kategorie der Z-Wert berechnet werden. Dazu wird vom Mittelwert der erhaltenen Daten der Mittelwert der normativen Daten aus den USA abgezogen. Die Differenz wird dann durch die Standardabweichung der normativen Daten dividiert. Als zweiter Schritt muss der Z-Wert jeder Kategorie mit seinem von den Herausgeberinnen/ Herausgebern vorgegebenen gewichtenden Koeffizienten multipliziert werden. Nun können die Kategorien addiert werden. Schließlich muss das Ergebnis noch auf die normierte Skala transformiert werden. Dazu wird das vorläufige Ergebnis mit 10 multipliziert und dann zu 50 addiert. Für die zusammengefassten Werte werden ein Normwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 vorgegeben.(78) Bei fehlenden Antworten einer Kategorie wurde von mir zur Berechnung der zusammengefassten Werte der Mittelwert der restlichen Kinder der jeweiligen Gruppe verwendet.

Der Child-Health-Questionnaire ist für Kinder ab fünf Jahren vorgesehen. (78) Ich habe mich dagegen entschieden, einen Fragebogen zu benutzen, der von den Kindern selbst auszufüllen ist, da sich auch sehr junge Kinder und Kinder mit teilweise schwerer Beeinträchtigung in den zu untersuchenden Gruppen befinden. Der Child-Health-Questionnaire (CHQ-CF87), der zur Selbstbeantwortung durch die Kinder erstellt wurde, ist von den Herausgeberinnen/ Herausgebern erst ab 10 Jahren empfohlen.(78) Damit eine gute Vergleichbarkeit zwischen Kindern unter und über 10 Jahren zustande kommt, wurden die Daten aller Kinder auf dieselbe Weise mit dem CHQ-PF 50 gesammelt und auf die Verwendung des CHQ-CF 87 verzichtet. Es wäre auch eine kürzere Form, der Child-Health-Questionnaire (CHQ-PF 28) mit 28 Fragen verfügbar gewesen, allerdings wurde die längere Version aufgrund der detaillierteren Fragestellung bevorzugt. Der zeitliche

Aufwand zur Beantwortung der Fragen ist hier mit ca. 10 bis 15 Minuten immer noch recht gering, sodass ich ihn als durchaus zumutbar eingeschätzt habe.

2.2.2 Ergebnisse des CHQ-PF50 bei gesunden Kindern

Die Herausgeber/innen des CHQ stellen einen normativen Datensatz von fünf bis 18 Jährigen Kindern (Durchschnittsalter 11,5 Jahre) aus einer Stichprobe der Durchschnittsbevölkerung der USA zur Verfügung (n=379). Die erreichten Mittelwerte der einzelnen Kategorien sind in Tabelle 2 dargestellt (78).

Weiters wurde der Child-Health-Questionnaire-PF50 in einer großen australischen Studie mit 5.414 Teilnehmern aus der Durchschnittsbevölkerung zwischen fünf und 18 Jahren (Durchschnittsalter 11,6 Jahre) eingesetzt. Die dabei erhobenen Daten sind ebenfalls in Tabelle 2 abgebildet und unterscheiden sich außer in den Kategorien Selbstbewusstsein und emotionale Auswirkung auf die Eltern signifikant von den in den USA erhobenen Daten.(79)

Eine weitere Studie mit dem Child-Health-Questionnaire mit fünf bis 13 jährigen Schulkindern (n=467) wurde in den Niederlanden durchgeführt.(80)

Leider standen zum Zeitpunkt meiner Fragenbogenuntersuchung ansonsten für Europa keine repräsentativen normativen Vergleichsdaten zur Verfügung.(81) Es gibt allerdings eine Evaluierung der deutschen Form des CHQ-PF 50, die die normativen Daten der Herausgeber/innen aus den USA bestätigt (82).

Tabelle 2.: Vergleich der Ergebnisse aus Untersuchungen der gesunden Normalbevölkerung mit dem CHQ-PF50 aus den USA(78), Australien(79) und den Niederlanden(80).

	kA/E	E-e	E-k	S	V	sW	Sb	aG	El-e	El-z	fA	fZ
(78)	96,1	92,5	93,6	81,7	75,6	78,5	79,8	73,0	80,3	87,8	89,7	72,3
(79)	94,6	93,8	94,3	-	77,4	80,1	80,0	76,9	80,7	91,5	85,4	76,4
(80)	99,1	97,9	95,8	85,7	78,5	81,4	79,2	82,9	86,3	94,0	91,5	72,2

(kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten; fZ= familiärer Zusammenhalt.)

2.2.3 Validität

Validität ist bezeichnet die Übereinstimmung der aus dem Test bezogenen Informationen mit empirischen Daten und zeigt an in welchen Maß ein Test misst was er zu messen angibt.(83) Von den Herausgebern/Herausgeberinnen wurde die Validität untersucht, indem gesunde und erkrankte Kinder (Epilepsie, Asthma, juvenile rheumatische Arthritis, ADHS) getestet und die Ergebnisse mit den empirisch zu erwartenden Ergebnissen für körperliche und psychosoziale Einschränkungen verglichen wurden. Dabei wurde nachgewiesen, welche Kategorien des CHQ die körperliche oder psychosoziale Gesundheit abbilden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 abgebildet. (78)

Tabelle 3.: Validität der einzelnen Kategorien des CHQ-PF-50 in Bezug auf körperliche (k) und psychosoziale (ps) Gesundheit wie von den Herausgebern/ Herausgeberinnen angegeben(78).

	kA/E	E-e	E-k	S	V	sW	Sb	aG	El-e	El-z	fZ	VG
k	++	+	++	++	*	*	*	++	+	+	*	++
ps	*	++	*	*	++	++	++	+	++	+	++	*

(++ = umfangreiche Validität; += moderate Validität; *= schwache Validität); (kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten; fZ= familiärer Zusammenhalt, VG=Veränderung der Gesundheit)

Die oben bereits erwähnte australische Studie bestätigt die Validität des CHQ-PF-50.(79)

In einer niederländischen Studie wurde überprüft, ob das CHQ-PF 50 zwischen kranken und gesunden Kindern unterscheiden kann (Diskriminanzvalidität), und im Vergleich mit einen anderen Instrument zur Feststellung der Lebensqualität (Health Utilities Index) ähnliche Ergebnisse erbringt (Übereinstimmungsvalidität). Das CHQ-PF50 wurde sowohl durch Eltern von Kindern mit zwei oder mehr chronischen Erkrankungen als auch von Eltern gesunder Kinder beantwortet. Weiters wurden auch Eltern von Kindern, die im letzten Jahr nie einen Arzt

besuchen mussten und jenen, die mindestens drei Mal einen Arzt besucht hatten, befragt. Es ist bei Vergleichen dieser Bereiche gezeigt worden, dass das CHQ-PF 50 eine moderate bis starke Diskriminanzvalidität besitzt. Durch den Vergleich der Ergebnisse des CHQ und des Health Utilities Index bestätigt diese Studie auch die Übereinstimmungsvalidität. (80)

Die psychometrische Testung der deutschen Version des CHQ-PF 50 zeigt gute Ergebnisse und die vorläufigen psychometrischen Ergebnisse legen eine Verwendbarkeit dieses Instruments nahe. (82)

2.2.4 Interne Konsistenz

Die interne Konsistenz des CHQ wird von den Herausgebern/ Herausgeberinnen mit einem Cronbachs Alpha von 0,66-0,94 (durchschnittlich 0,84) angegeben. Dabei liegen 91% über dem Wert von 0,7. (78). Die interne Konsistenz wurde allerdings auch in anderen Studien untersucht (79,80). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Auch die deutsche Form des CHQ-PF 50 zeigt eine gute interne Konsistenz von über 0,7 für alle Kategorien.(82)

Tabelle 4.: Interne Konsistenz des CHQ-PF50 angegeben durch Cronbachs Alpha aus Untersuchungen aus den USA(78), Australien(79) und den Niederlanden(80) .

	kA/E	E-e	E-k	S	V	sW	Sb	aG	El-e	El-z	fA
(78)	0,94	0,88	0,92	0,89	0,81	0,75	0,84	0,66	0,70	0,80	0,93
(79)	0,91	0,92	0,93	0,88	0,80	0,71	0,83	0,60	0,68	0,75	0,87
(80)	0,70	0,87	0,96	0,86	0,64	0,68	0,77	0,39	0,59	0,69	0,74

(kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten)

2.2.5 Test –Retest Reliabilität

Die Test-Retest Beständigkeit des CHQ war in einer australischen Studie für Kinder, deren Eltern kein zwischenzeitlich aufgetretenes beeinflussendes Ereignis berichtet hatten, sowohl nach zwei als auch nach sechs Wochen hoch.(79)

In einer holländischen Studie konnte für alle Kategorien bis auf körperliche Einschränkungen, körperlichen soziale Einschränkungen und den zusammengefassten Wert der körperlichen Gesundheit eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Test und Retest hergestellt werden.(80)

2.2.6 Konfidenzintervall

Zur Abschätzung ob ein Unterschied in der Lebensqualität vorliegt wird von den Herausgebern/ Herausgeberinnen ein Konfidenzintervall angegeben. Aus der Tabelle 5 kann abgelesen werden, welche Punktedifferenz nötig ist, damit ein Wert außerhalb der 68., 90. oder 95 Perzentile liegt. (78)

Tabelle 5.: Punkteabweichungen (P.) vom Normwert des CHQ-PF 50, die nötig sind um außerhalb der 68./90./95. Perzentile zu liegen. (78)

Perzentile	kA/E	E-e	E-k	S	V	sW	Sb	aG	El-e	El-z	fA
68.	4.P	7P.	6P.	7P.	7P.	7P.	7P.	10P.	10P.	9P.	5P.
90.	6P.	11P.	9P.	11P.	12P.	11P.	12P.	17P.	17P.	15P.	8P.
95.	7P.	13P.	11P.	13P.	14P.	14P.	14P.	20P.	20P.	18P.	10P.

(kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten)

Ein Vorteil des Child Health Questionnaire ist, dass bei großen Ergebnisunterschieden bereits mit einer relativ kleinen Teilnehmerzahl eine Aussage über die tatsächliche Lebensqualität getroffen werden konnte. Von den Herausgebern/ Herausgeberinnen wird angegeben wie viele Teilnehmer nötig sind, um einen gewissen Punkteunterschied im Ergebnis feststellen zu können (s. Tabelle 6)(78).

Tabelle 6.: Benötigte Teilnehmeranzahl zur Detektion bestimmter Punkteunterschiede im Ergebnis des CHQ-PF50(78).

	Benötigte Teilnehmeranzahl um eine Punktedifferenz von			
	2 Punkten	5 Punkten	10 Punkten	20 Punkten
	festzustellen			
kA/E	1094	176	45	12
E-e	1501	241	61	16
E-k	1543	248	63	16
S	1714	275	69	18
V	1170	188	48	13
sW	737	119	30	8
Sb	1261	202	51	14
aG	1554	249	63	16
El-e	1832	294	74	19
El-z	1649	265	67	17
fA	1272	204	52	14
fZ	1831	294	74	19
VG	1290	207	53	14
ZpG	862	138	35	9
ZkG	915	147	37	10

(kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten; fZ= familiärer Zusammenhalt; VG= Veränderung der Gesundheit; ZpG= Zusammenfassung psychosoziale Gesundheit; ZkG= Zusammenfassung körperliche Gesundheit)

2.3 Statistische Methoden

Der Kolmogorov-Smirnov Test wurde zur Testung der Normalverteilung eingesetzt.

Normalverteilte Ergebnisse aus der Studiengruppe und der Kontrollgruppe wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Nicht normalverteilte Ergebnisse wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Es wurde ein p-Wert von $<0,5$ als statistisch signifikant angenommen.

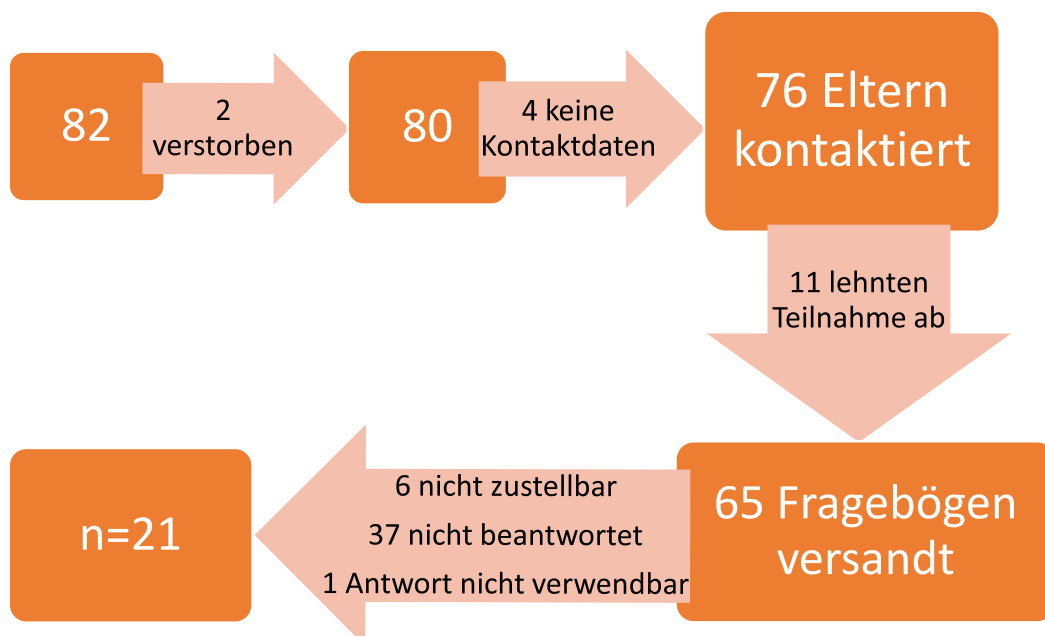
Die Ergebnisse wurden sowohl für jede Kategorie einzeln, als auch zusammengefasst für körperliche und psychosoziale Gesundheit ausgewertet.

3 Auswertung

3.1 Endgültige Studien- und Kontrollgruppe

Es ergab sich aus den erfassten Daten eine Studiengruppe mit 82 Kindern. Zwei dieser Kinder waren leider mittlerweile verstorben und wurden somit aus der Studiengruppe ausgeschlossen. Weitere vier Kinder wurden ausgeschlossen, da keine Kontaktdaten mehr zu finden waren. Von den 76 telefonisch kontaktierten Eltern, lehnten 11 die Teilnahme an der Studie ab. Von den versandten Fragebogen kamen sechs als nicht zustellbar zurück. Ein Brief enthielt keinen ausgefüllten Fragebogen, sondern eine Beschreibung der Lebensqualität des Kindes in eigenen Worten und konnte somit aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit nicht verwendet werden. 37 Anschreiben blieben unbeantwortet. Daraus ergibt sich eine endgültige Fallzahl von 21. Dies entsprach einer Response Rate aller kontaktierten Eltern von 27%.

Abbildung 1.: Entstehung der endgültigen Studiengruppe nach Anwendung aller Ausschlussfaktoren und nach Abzug aller nicht oder nicht korrekt beantworteter Fragebögen.



In der Kontrollgruppe wurden die Daten von insgesamt 113 gematchten Kindern gefunden. Dabei ergab sich ein Verhältnis von 1:1,4 zu der ursprünglichen Anzahl der Studienkinder. Lediglich die Eltern eines Kindes lehnten die Teilnahme ab. Von den ausgesandten Fragebögen waren 11 nicht zustellbar und von 57 kam keine Antwort. Daraus ergibt sich eine definitive Anzahl ausgefüllter Fragebögen von 44. Die Response Rate der Kontrollgruppe war hiermit 39%.

Abbildung 2.: Entstehung der endgültigen Kontrollgruppe nach Anwendung aller Ausschlussfaktoren und nach Abzug aller nicht oder nicht korrekt beantworteter Fragebögen.



Somit ergab sich ein annäherndes 1:2 Verhältnis zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

3.1 Vergleiche von Studiengruppe und Kontrollgruppe

Von den 21 Studienkindern, die in die Auswertung eingeschlossen wurden waren 48% weiblich und 52% männlich. Die Kontrollgruppe bestand aus 44 Kindern, die zu 39% weiblich und zu 61% männlich waren.

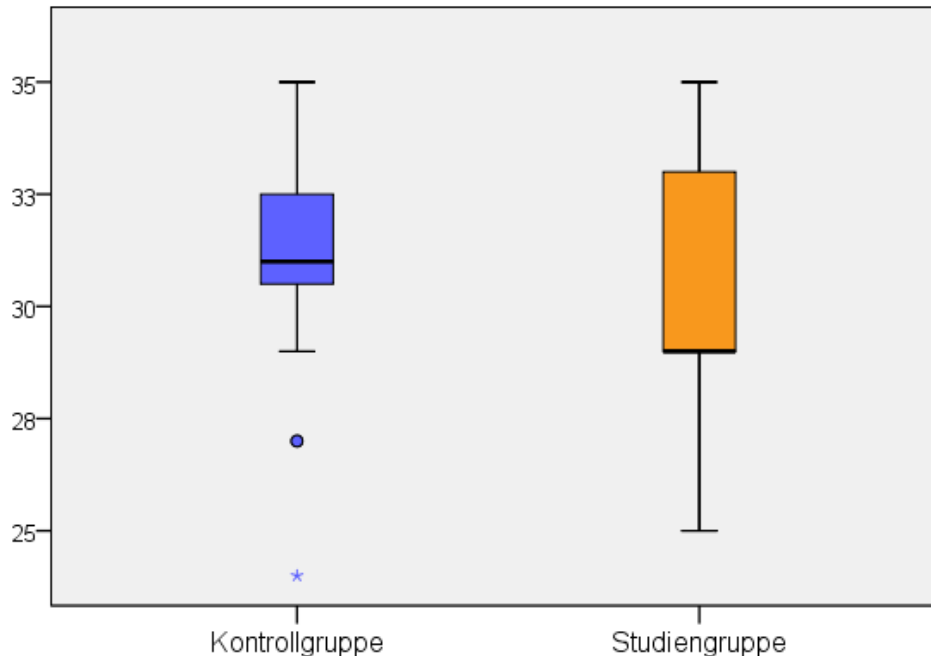
Die Kinder der Studiengruppe waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 5 und 16 Jahren alt (Durchschnittsalter 11 Jahre; SD:3,3). Die Kinder der Kontrollgruppe waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 5 und 17 Jahren alt (Durchschnittsalter 11 Jahre; SD:3,4).

Die Kinder der Studiengruppe wurden zwischen 25 und 35 Schwangerschaftswochen (durchschnittlich 30 SSW; SD:3) und mit einem Geburtsgewicht zwischen 780g und 2150g (durchschnittlich 1470g; SD:341) geboren. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden zwischen 24 und 35

Schwangerschaftswochen (durchschnittlich 31SSW; SD:2) und mit einem Geburtsgewicht zwischen 760g und 2327g (durchschnittlich1492g; SD:300) geboren.

Die beiden Gruppen entsprachen einander in Alter und Geburtsgewicht sehr genau. In Bezug auf die Schwangerschaftswoche fiel leider beim Vergleich der Mittelwerte ein Unterscheid von fast einer Schwangerschaftswoche auf (Studiengruppe 30 vs. Kontrollgruppe 31). Auch in der Boxplotanalyse (s. Abbildung 3) zeigten sich Unterschiede. Die Studiengruppe wies eine größere Varianz und einen niedrigeren Median (29 SSW) auf, während sich in der Kontrollgruppe eine kleinere Varianz, höherer Median (31 SSW) aber dafür auch zwei Ausreißer nach unten (27 bzw. 24 SSW) zeigten. Aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmern wurde allerdings darauf verzichtet weitere Kinder auszuschließen um diesen Wert anzugleichen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab sich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bestand.

Abbildung 3.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf das Gestationsalter



Im Vergleich der Daten zur Geburt beziehungsweise zur Neonatalperiode ergab sich nur bei der Häufigkeit einer Sectio Caesarea ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine Sectio wurde in der Studiengruppe bei zwölf Kindern (57%)

durchgeführt, während in der Kontrollgruppe 37 (83%) der Kinder mittels Sectio geboren wurden. Im Vergleich von auf Mehrlingsschwangerschaften, Apgar-Score, perinatale Asphyxie und der mechanischen Ventilation in der Neonatalperiode ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. (s. Tabelle 7)

Tabelle 7.: Vergleich der Basisdaten sowie der Daten der Geburt und der Neonatalperiode von Studien- und Kontrollgruppe und Angabe der statistischen Signifikanz der Unterschied mittels p-Wert.

	<i>Studiengruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter (in Jahren)</i>	11	11	0,740
<i>männl. Geschlecht</i>	52%	61%	0,495
<i>Gestationsalter (SSW)</i>	30	31	0,099
<i>Gestationsgewicht (in g)</i>	1470	1492	0,799
<i>Negative Prognosefakoren</i>	33%	16%	0,113
<i>Mehrlingsschwangerschaft</i>	29%	38%	0,458
<i>Sectio Ceasare</i>	57%	83%	0,026
<i>Apgar 1</i>	6,7	6,9	0,229
<i>Apgar 5</i>	8,7	8,7	0,309
<i>Apgar 10</i>	9,1	9,1	0,610
<i>Asphyxie</i>	5%	15%	0,225
<i>Mechanische Ventilation</i>	84%	73%	0,351

Negative Prognosefaktoren (Intraventrikuläre / Periventrikuläre Hämorrhagie; Retinopathia Praematorum; nekrotisierende Enterokolitis)

In der Studiengruppe wurde bei einem Drittel der Kinder eine IVH diagnostiziert. Weitere negative Prognosefaktoren traten nicht auf. Somit waren 33% von negativen Prognosefaktoren betroffen.

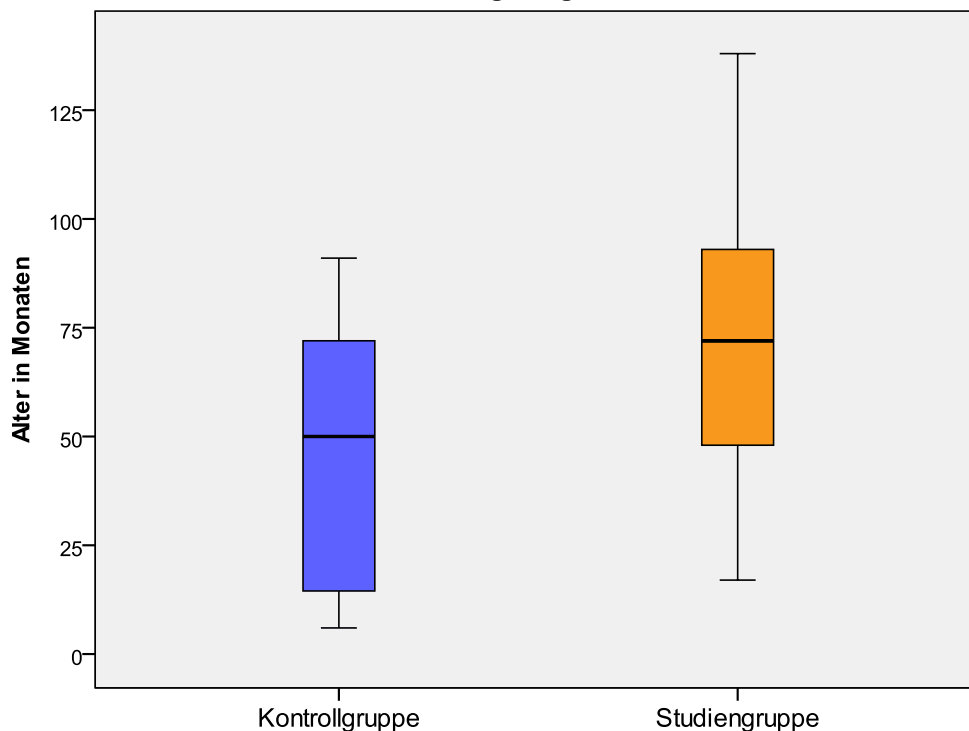
In der Kontrollgruppe wurde bei 14% der Kinder eine IVH und bei einem davon zusätzliche eine PVH gefunden. Weiters waren zwei Kinder von einer nekrotisierenden Enterokolitis und ein Kind von einer Retinopathia Praematorum betroffen. Insgesamt traten bei 16% der Kinder der Kontrollgruppe negative Prognosefaktoren auf.

Beim Vergleich der Häufigkeiten im Auftreten dieser negativen Prognosefaktoren ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

3.3 Neurologisches Outcome der Studien- und Kontrollgruppe

In Bezug auf das neurologische Outcome unterschieden sich Studiengruppe und Kontrollgruppe aufgrund der Grunderkrankung deutlich. Die Kinder der Studiengruppe wurden im Alter von zwischen 17 und 138 Monaten (Durchschnittsalter 73 Monate) untersucht. Die Untersuchung der Kinder der Kontrollgruppe fand im Alter von zwischen 6 und 91 Monaten (Durchschnittsalter 45 Monate) statt, also bei wesentlich jüngeren Kindern. (s. Abbildung 4)

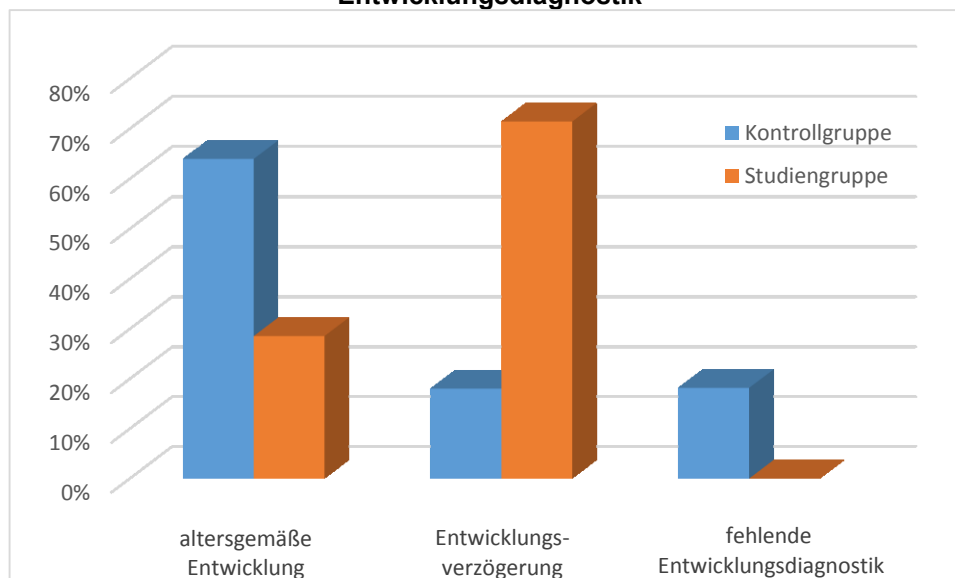
Abbildung 4.: Alter der Kinder der Studien- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Entwicklungsdiagnostik



Bei der Studiengruppe zeigten sechs Kinder (29%) zum Zeitpunkt der Entwicklungsdiagnostik eine altersgemäße Entwicklung und 15 Kinder (71%) eine Entwicklungsverzögerung.

Bei der Kontrollgruppe konnten bei acht Kindern (18%) gar keine Daten einer Entwicklungsdiagnostik gefunden werden konnten. Aufgrund von teilweise fehlenden Daten der Entwicklungsdiagnostik kann nur von 36 der Kinder (82%) der Kontrollgruppe die weitere Entwicklung beschrieben werden. Insgesamt zeigten in der Kontrollgruppe 28 Kinder (64%) eine altersgemäße Entwicklung und acht Kinder (18%) eine Entwicklungsverzögerung. (s. Abbildung 5)

Abbildung 5.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf eine altersgemäße Entwicklung oder Entwicklungsverzögerung sowie auf fehlende Daten der Entwicklungsdiagnostik

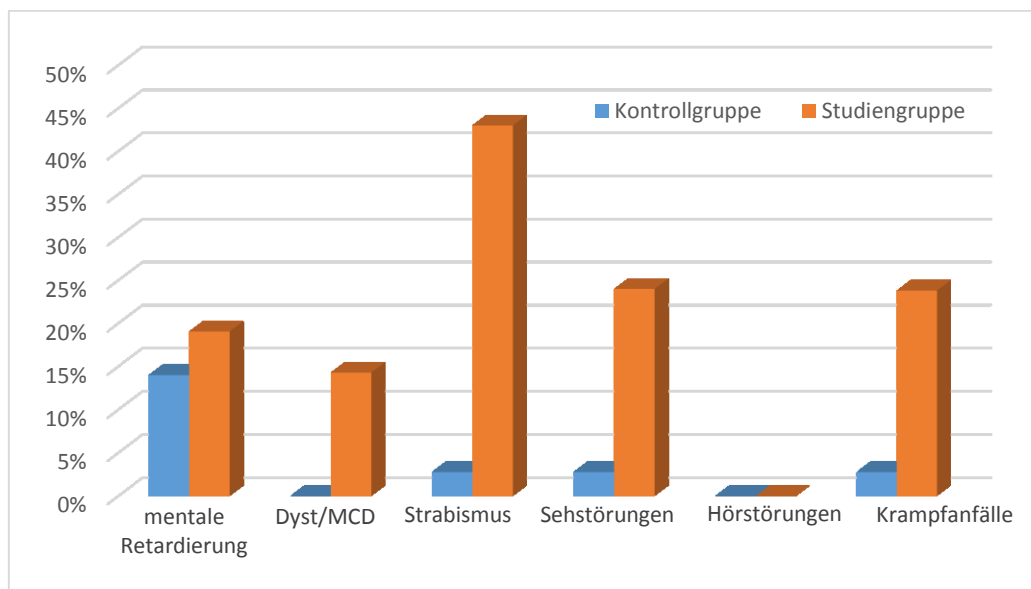


In der Entwicklungsdiagnostik wurde bei vier Kindern (19%) der Studiengruppe eine mentale Retardierung festgestellt. Bei 17 Kindern (81%) wurde eine Zerebralparese diagnostiziert. Davon waren fünf Kinder (29%) von einer Diparese, vier Kinder (24%) von einer Hemiparese und acht Kinder (47%) von einer Tetraparese betroffen. Das Auftreten dieser drei Formen der Zerebralparese sind in Abbildung 7 gesondert dargestellt. Drei der Kinder (14%) der Studiengruppe litten an einer Dystonie oder minimaler zerebraler Dysfunktion. Neun Kinder (43%) waren von Strabismus betroffen und fünf (24%) von zentralen Sehstörungen.

Keines der Kinder war von Hörstörungen betroffen. Aus der Studiengruppe hatten fünf der Kinder (24%) zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens einen Krampfanfall erlitten.

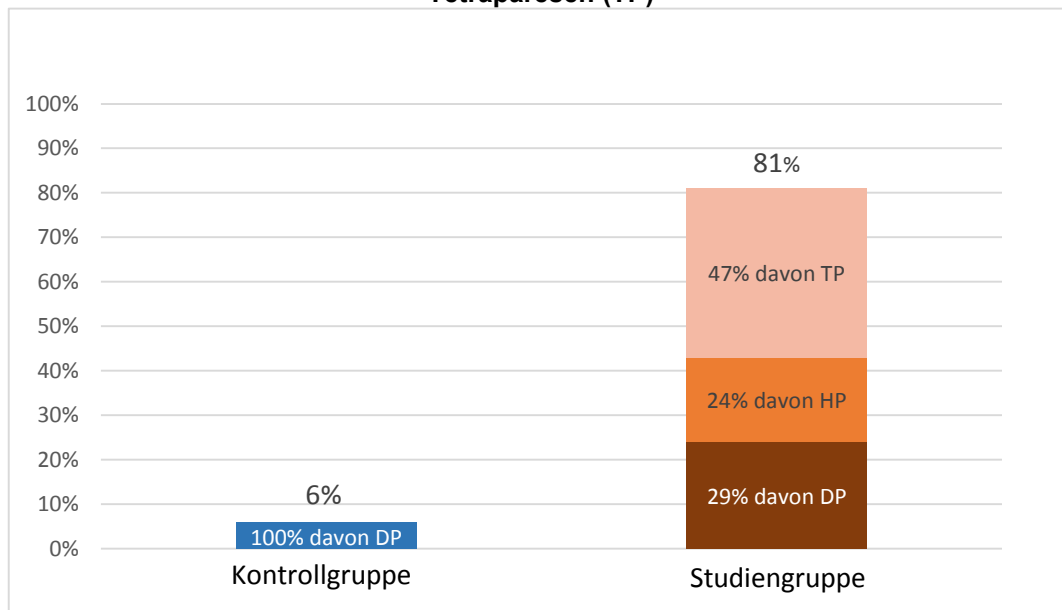
Da in der Kontrollgruppe einige Kinder nicht weiterverfolgt werden konnten, beziehen sich die folgenden Prozentzahlen nun auf die untersuchten Kinder. Fünf (14%) der untersuchten Kinder zeigten bei der entwicklungsdiagnostischen Untersuchung eine mentale Retardierung. Bei zwei Kindern (6%) wurde eine Zerebralparese in Form einer Diparese festgestellt. Eine Hemiparese oder Tetraparese kam bei den untersuchten Kindern der Kontrollgruppe nicht vor. Eine Dystonie oder minimale zerebrale Dysfunktion wurde ebenfalls bei keinem der Kinder diagnostiziert. Ein Kind der Kontrollgruppe (3%) litt unter Strabismus. Ein Kind (3%) zeigte eine zentrale Sehstörung während eine Hörstörung auch in dieser Gruppe nicht gefunden werden konnte. Bei einem der Kinder (3%) wurde mindestens ein Krampfanfall in der Anamnese gefunden. (s. Abbildung 6)

Abbildung 6.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die detaillierte Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik (mentale Retardierung, Dystonie/minimale zerebrale Dysfunktion, Strabismus, Seh- und Hörstörungen, Krampfanfälle)



MCD=minimale zerebrale Dysfunktion

Abbildung 7.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf das Auftreten von Zerebralpareesen, aufgeschlüsselt in Diparesen (DP), Hemiparesen (HP) und Tetraparesen (TP)



In Tabelle 8 ist noch einmal ein Überblick über die Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik gegeben. Hier sind die Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe mit Angabe der statistischen Signifikanz aufgelistet. Es zeigt sich in allen untersuchten Kategorien, bis auf mentale Retardierung und Hörstörungen, ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 8.: Überblick und Vergleich Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik (EWD) von Studien- und Kontrollgruppe und Angabe der statistischen Signifikanz der Unterschied mittels p-Wert.

	<i>Studiengruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter bei EWD (in Monaten)</i>	73	45	0,006
<i>fehlende Daten</i>	0%	18%	0,038
<i>Altersgemäße Entwicklung</i>	29%	64%	< 0,001
<i>Entwicklungsverzögerung</i>	71%	18%	< 0,001
<i>Mentale Retardierung</i>	19%	14%	0,61
<i>Dystonie /MCD</i>	14%	0%	0,021
<i>Strabismus</i>	43%	3%	< 0,001
<i>Sehstörungen</i>	24%	3%	0,013
<i>Hörstörungen</i>	0%	0%	1
<i>Krampfanfälle</i>	24%	3%	0,013
<i>Zerebralparese</i>	81%	6%	< 0,001
<i>Diparese</i>	24%	6%	0,075
<i>Hemiparese</i>	19%	0%	0,012
<i>Tetraparese</i>	38%	0%	< 0,001

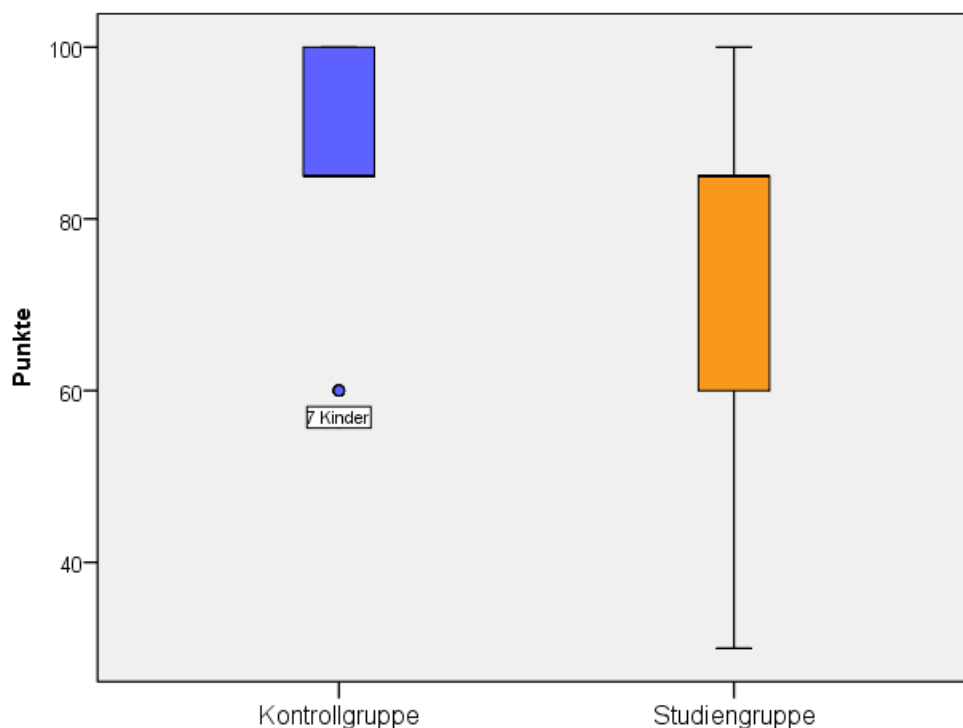
MCD= minimale zerebrale Dysfunktion

3.2 Resultate der Fragebogenuntersuchung mit den CHQ-PF50

3.2.1 Globale Kategorien im CHQ-PF50

In der Kategorie globale Gesundheit fehlte bei zwei Studienkindern (9,5%) die Antwort. Die restlichen Kinder der Studiengruppe erreichten bei der globalen Gesundheit im Mittel 77 (SD:17) Punkte, während die Kontrollgruppe durchschnittlich 88 (SD:14) Punkte erreichte. Die Ergebnisse in der Studiengruppe lagen zwischen 30 und 100 Punkten. Die Kinder der Kontrollgruppe erhielten Werte zwischen 60 und 100 Punkten. Es ergab sich in der statistischen Testung ein signifikanter Unterschied ($p=0,009$).

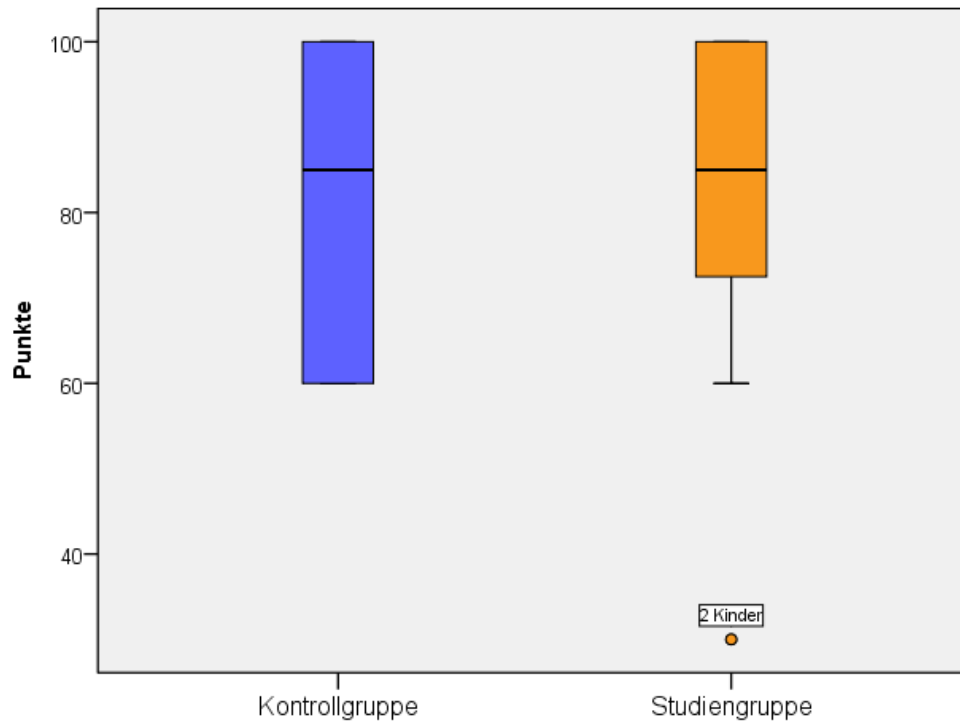
Abbildung 8.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „globale Gesundheit“ des CHQ-PF 50



Beim globalen Verhalten fehlte bei einem Kind (4,8%) der Studiengruppe und bei einem Kind der Kontrollgruppe (2%) die Antwort. Hier erreichte die Studiengruppe

im Durchschnitt 80 (SD: 22) Punkte, während die Kontrollgruppe 83 (SD: 17) Punkte erreichte. Die Studiengruppe erhielt hier zwischen 30 und 100 Punkten, die Kontrollgruppe 60 bis 100 Punkte. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. ($p=0,749$)

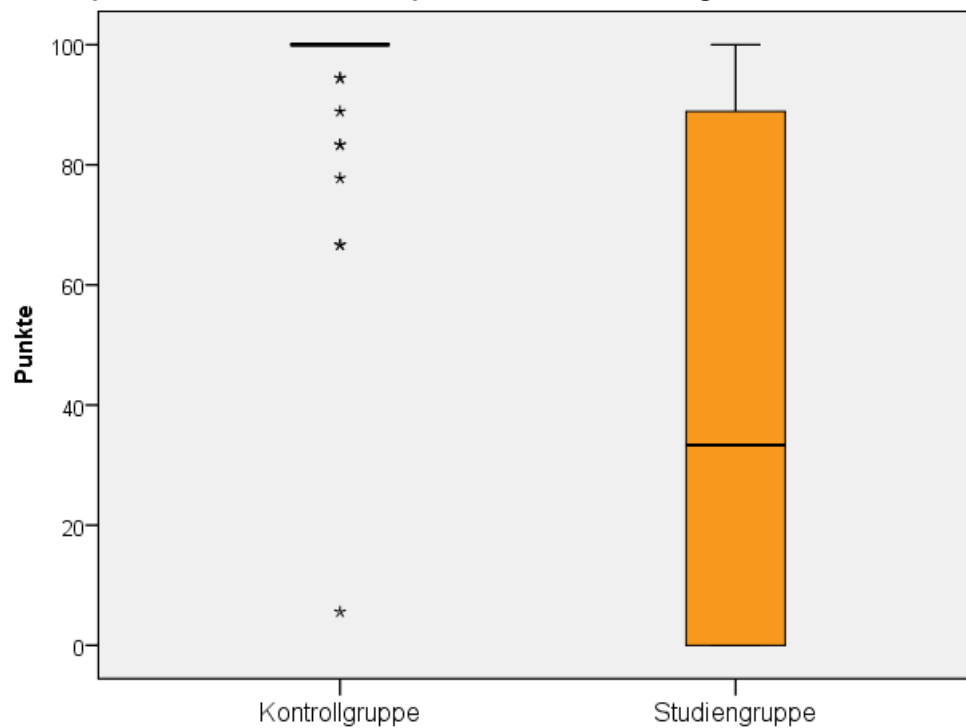
Abbildung 9.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „globales Verhalten“ des CHQ-PF 50



3.2.2 Kategorien der körperliche Gesundheit im CHQ-PF50

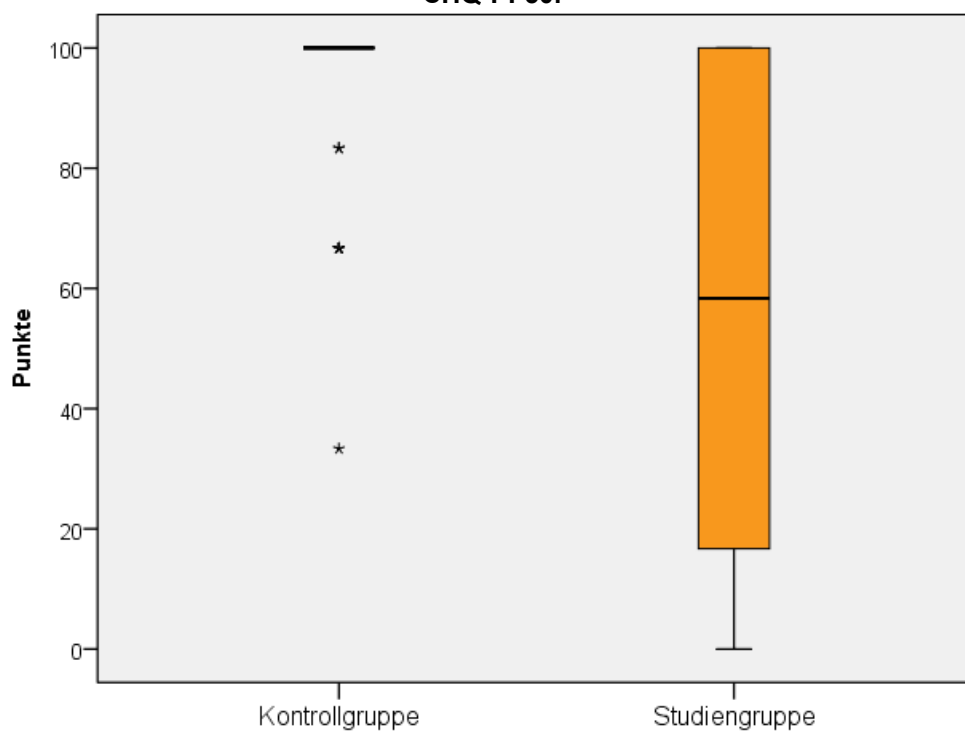
In der Kategorie körperliche Aktivität/ Einschränkung erzielte die Studiengruppe einen durchschnittlichen Wert von 45 (SD: 43) Punkten. Die Kontrollgruppe erreichte im Durchschnitt 95 (SD:16) Punkte. ($p < 0,001$)

Abbildung 10.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „körperliche Aktivität und körperliche Einschränkungen“ des CHQ-PF 50



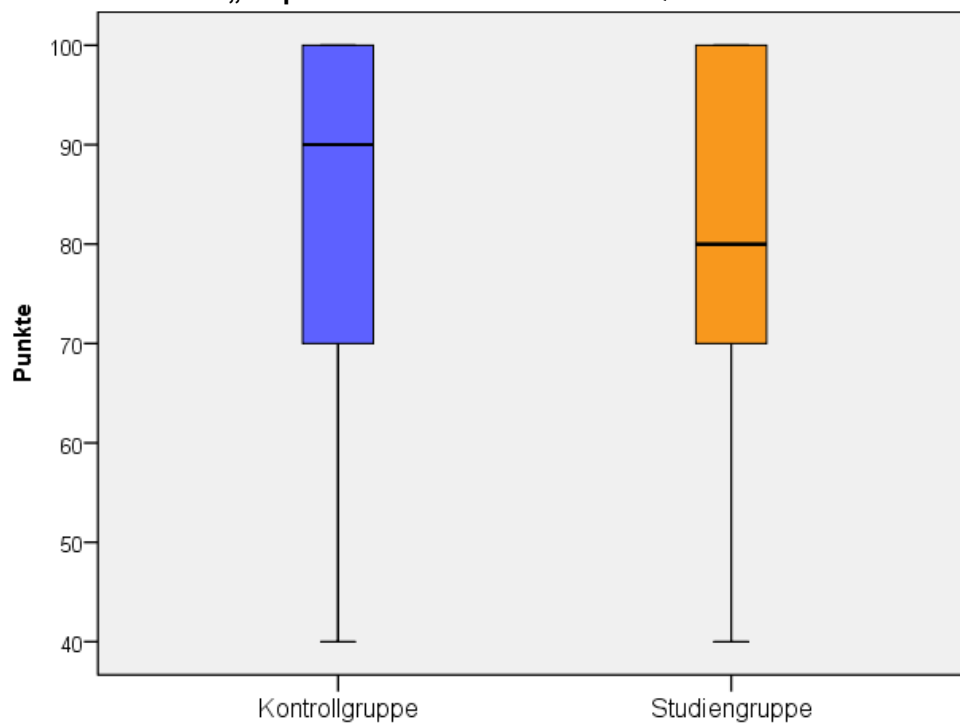
Bei der Frage nach den sozialen Einschränkungen bedingt durch mangelnde körperliche Gesundheit musste ein Kind aus der Studiengruppe aufgrund einer nicht eindeutigen Antwort ausgeschlossen werden. Die restlichen Kinder der Studiengruppe erreichten einen Mittelwert von 56 (SD: 41) Punkten. Die Kontrollkinder erreichten im Mittel einen Wert von 94 (SD:14) Punkten. ($p < 0,001$)

Abbildung 11.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „soziale Einschränkungen bedingt durch mangelnde körperliche Gesundheit“ des CHQ-PF50.



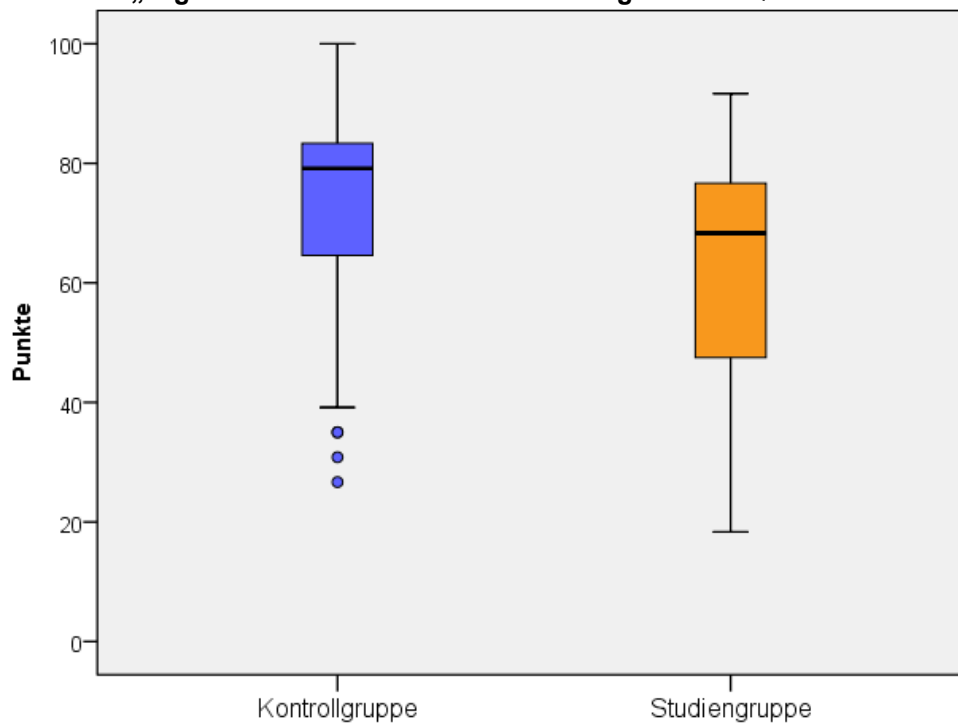
Bei der Frage nach den körperlichen Schmerzen wurde sowohl die Häufigkeit als auch die Intensität von Schmerzen mit einbezogen. Alle Teilnehmer beantworteten diese Kategorie. In der Studiengruppe ergab sich ein Mittelwert von 79 (SD:20) während in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 84 (SD:19) errechnet wurde. ($p=0,3$)

Abbildung 12.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „körperliche Schmerzen“ des CHQ-PF 50.



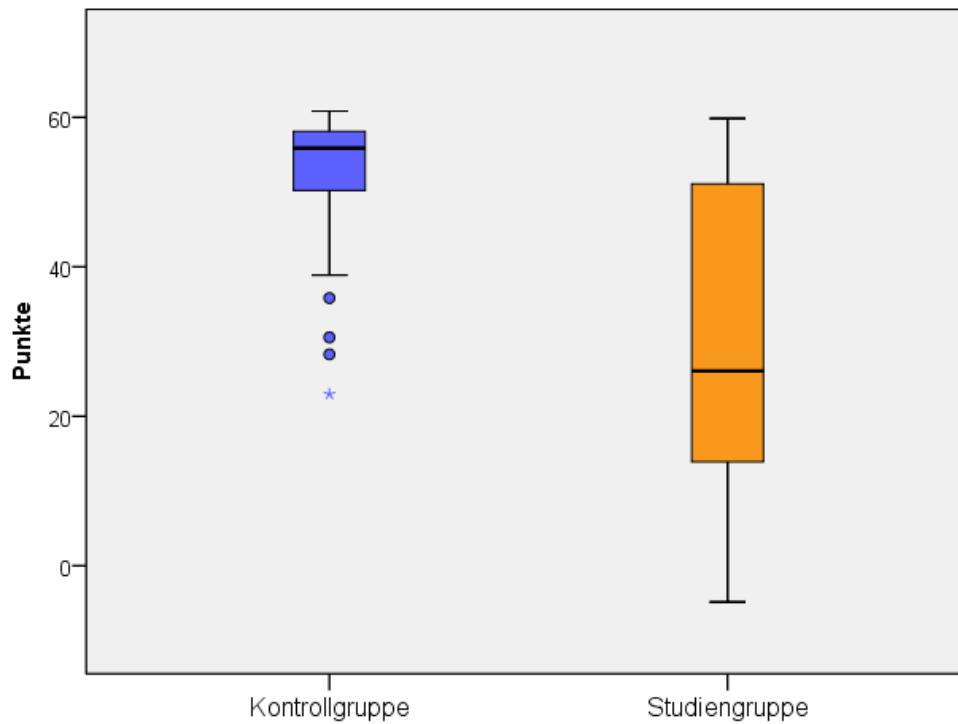
Bei der Frage nach der allgemeinen Gesundheit und der subjektiven Wahrnehmung der Gesundheit errechnete sich aus den Antworten aller Eltern der Studiengruppe ein Mittelwert von 60 (SD:22) Punkten. Die Kinder der Kontrollgruppe erzielten im Mittel einen Wert von 73 (SD:19) Punkten. ($p=0,07$)

Abbildung 13.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des CHQ-PF 50.



Der zusammengefasste Wert der körperlichen Gesundheit beträgt in der Studiengruppe 29 (SD: 19) Punkte. Im Vergleich dazu erreichten die Kinder der Kontrollgruppe einen Wert von 52 (SD: 9). ($p < 0,001$)

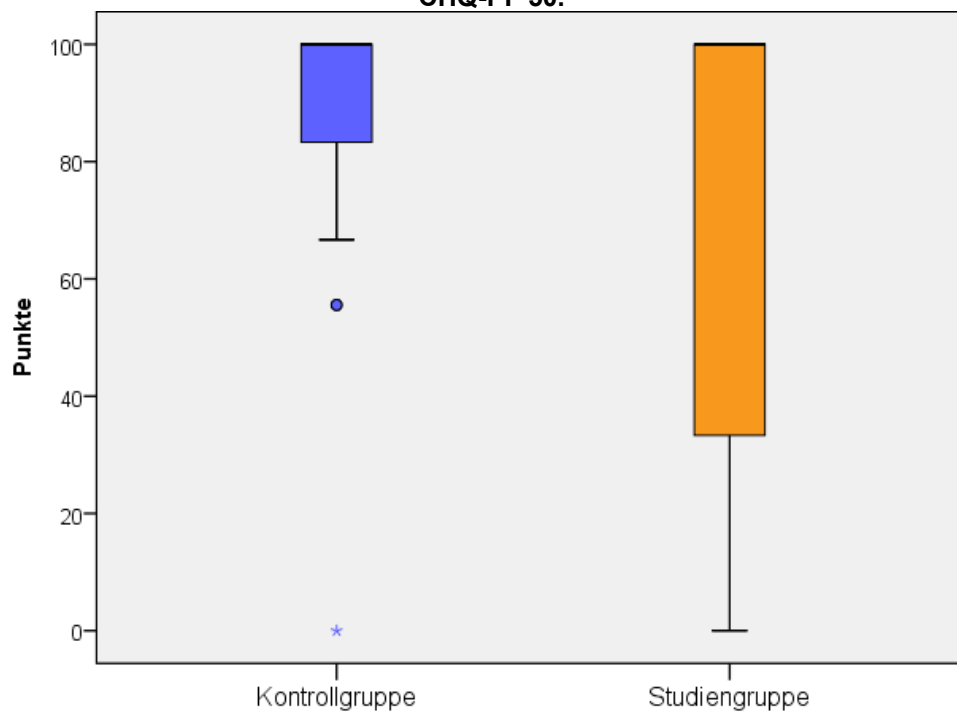
Abbildung 14.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf den zusammengefassten Wert der körperlichen Gesundheit des CHQ-PF 50.



3.2.3 Kategorien der psychosoziale Gesundheit im CHQ-PF50

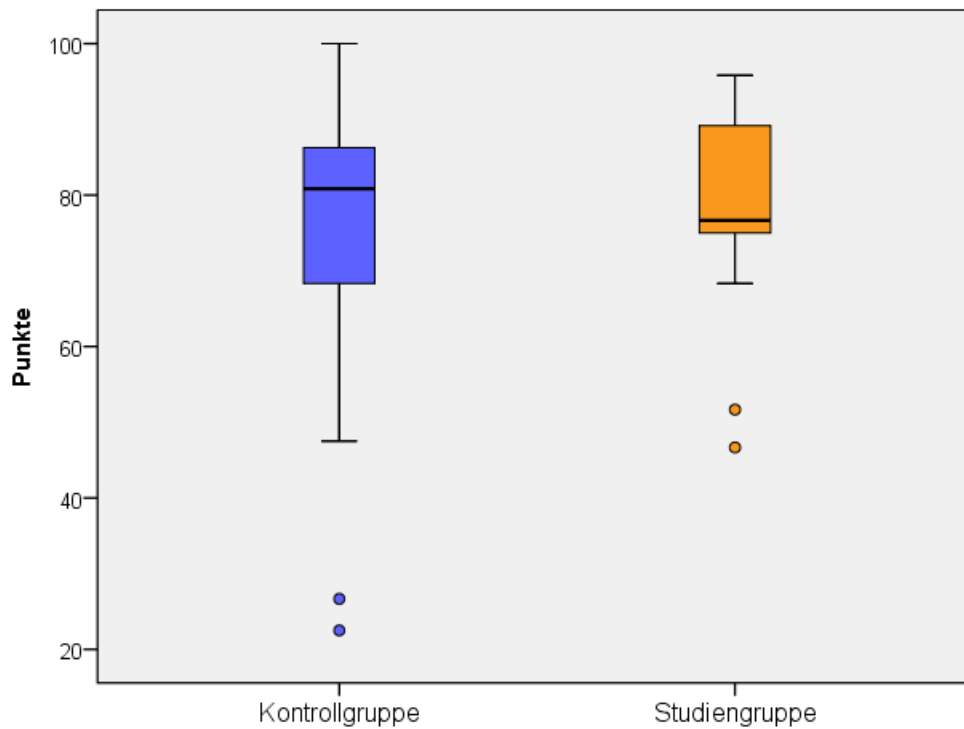
In der Kategorie soziale Einschränkungen – emotional/verhaltensbezogen ergab sich für die Studiengruppe ein Mittelwert von 68 (SD: 41) Punkten und für die Kontrollgruppe ein Mittelwert von 89 (SD: 20) Punkten. ($p=0,077$)

Abbildung 15.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „soziale Einschränkungen durch emotionale oder verhaltensbedingte Probleme“ des CHQ-PF 50.



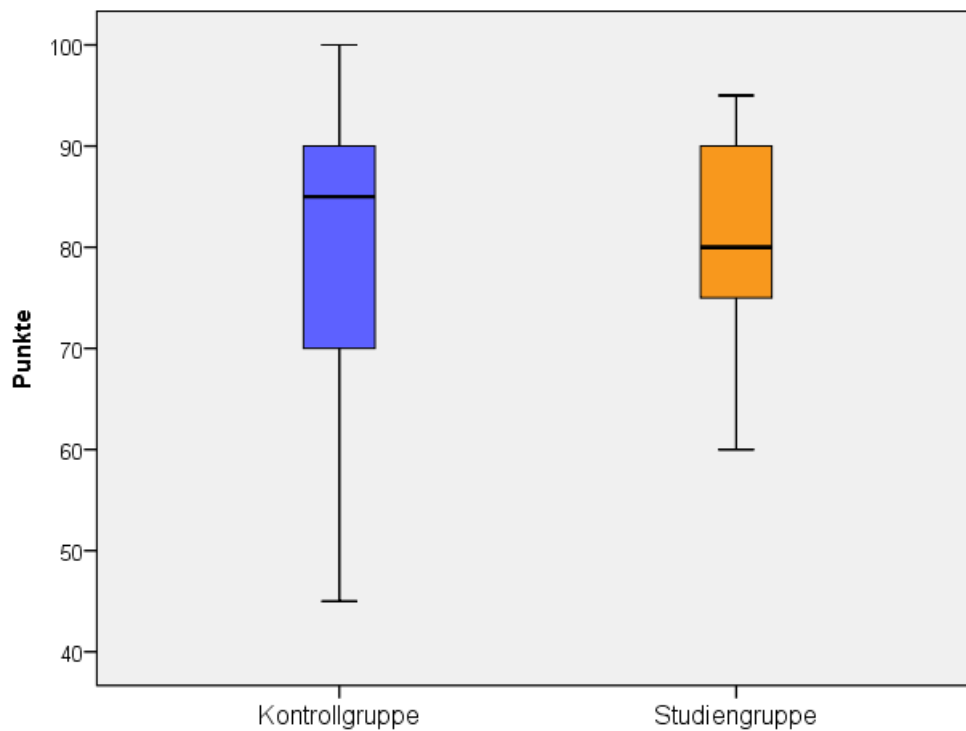
Bei der Frage nach dem Verhalten des Kindes ergaben die Antworten der Eltern der Kinder der Studiengruppe im Durchschnitt einen Wert von 78 (SD:13) Punkten. Im Vergleich dazu ergab sich für die Vergleichsgruppe ein Wert von 76 (SD: 17). ($p=0,955$)

Abbildung 16.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „Verhalten“ des CHQ-PF 50.



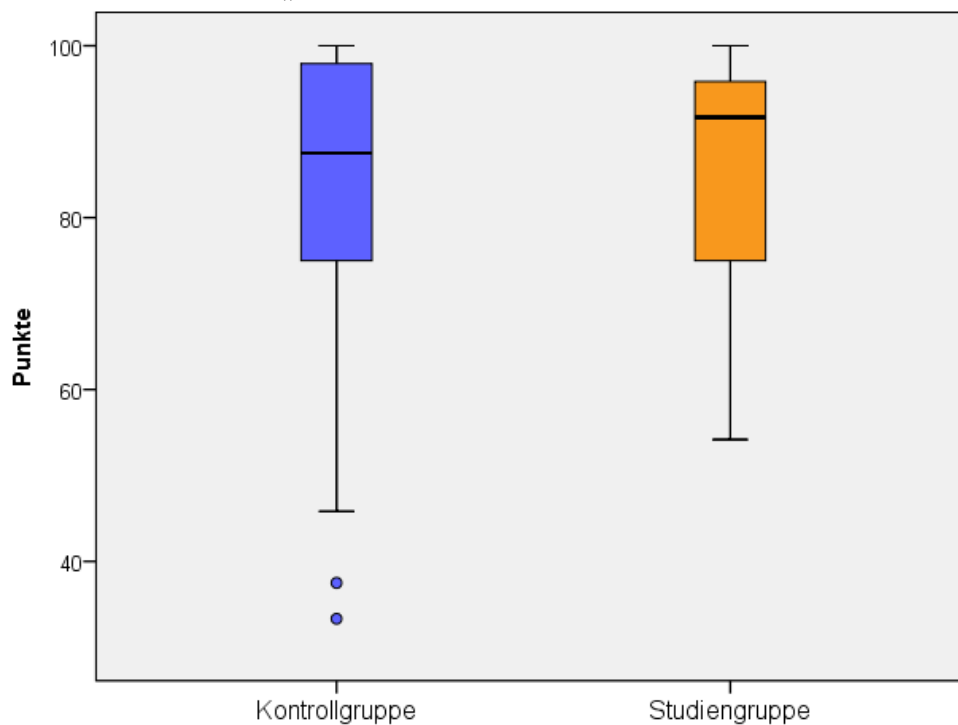
In der Kategorie seelisches Wohlbefinden erhielten die Kinder der Studiengruppe im Durchschnitt einen Wert von 81 (SD:9) Punkten, während die Kinder der Kontrollgruppe durchschnittlich einen Wert von 80 (SD:14) Punkten erreichten. (p=0,972)

Abbildung 17.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „seelische Wohlbefinden“ des CHQ-PF 50.



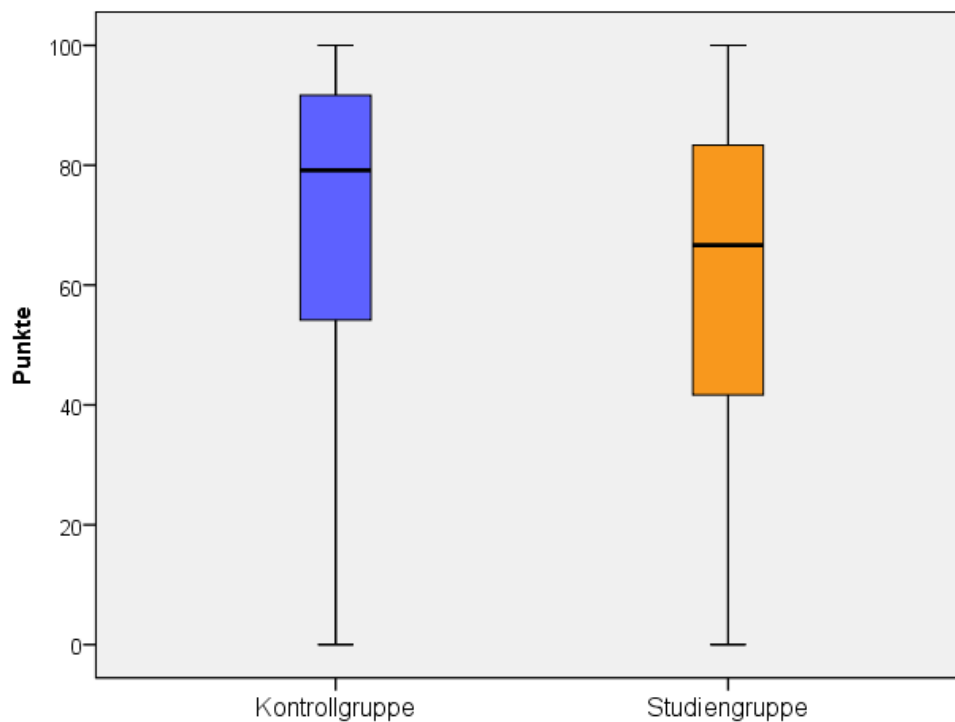
In der Kategorie Selbstbewusstsein fehlte von einem Kind der Studiengruppe (5%) die Antwort. Das Selbstwertgefühl der Kinder der Studiengruppe wurde von den Eltern durchschnittlich entsprechend einem Wert von 86 (SD: 13) Punkten eingeschätzt. In der Kontrollgruppe ergab sich ein Wert von 82 (SD: 19). ($p=0,924$)

Abbildung 18.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „Selbstbewusstsein“ CHQ-PF 50.



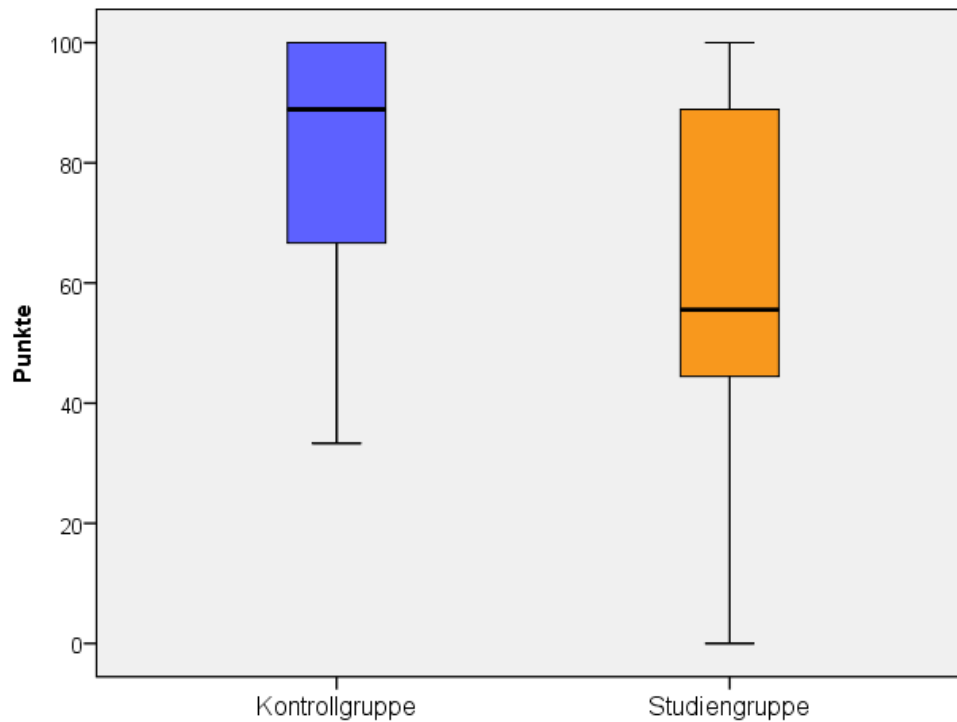
Der emotionale Einfluss der Gesundheit der Kinder der Studiengruppe auf ihre Eltern wurde entsprechend einem durchschnittlichen Wert von 58 (SD: 30) Punkten angegeben. Die Einschätzung der Eltern der Kinder der Kontrollgruppe ergab einen Wert von 72 (SD: 24) Punkten. Dieser Unterschied ist grenzwertig statistisch nicht signifikant ($p=0,056$).

Abbildung 19.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „emotionalen Einfluss des Gesundheitszustandes des Kindes auf die Eltern“ des CHQ-PF 50.



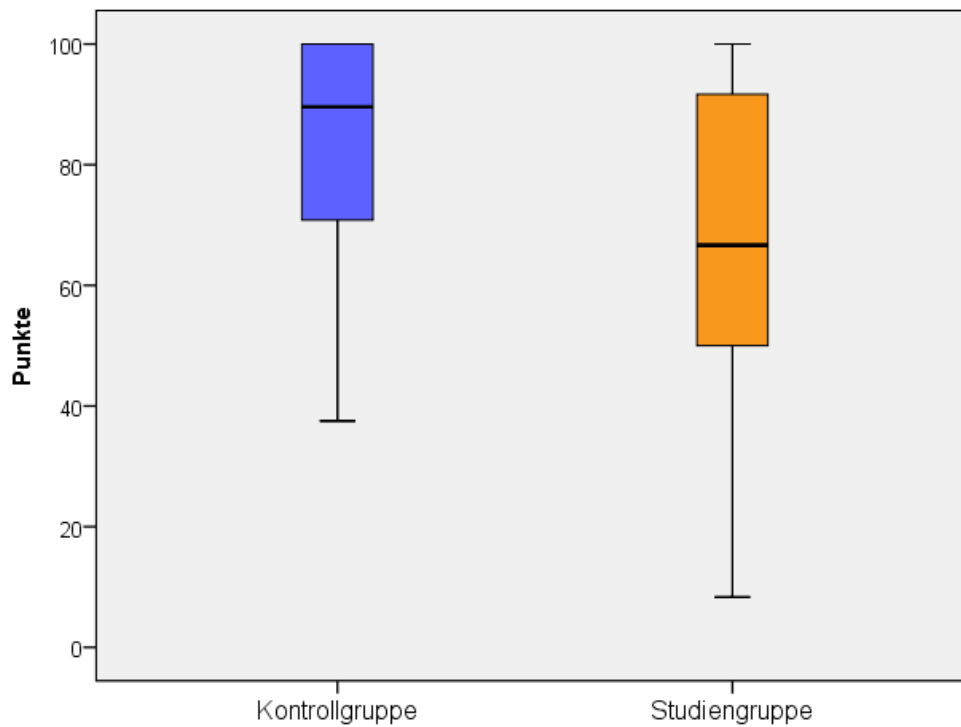
Bei der zeitlichen Beeinflussung der Eltern durch den Gesundheitszustand ihres Kindes ergab sich in der Studiengruppe ein Wert von 56 (SD: 35) Punkten. Im Vergleich dazu errechnete sich aus den Antworten der Eltern der Kontrollgruppe ein Wert von 81 (SD: 22) Punkten. ($p=0,004$)

Abbildung 20.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „zeitlichen Einfluss des Gesundheitszustandes ihres Kindes auf die Eltern“ des CHQ-PF 50.



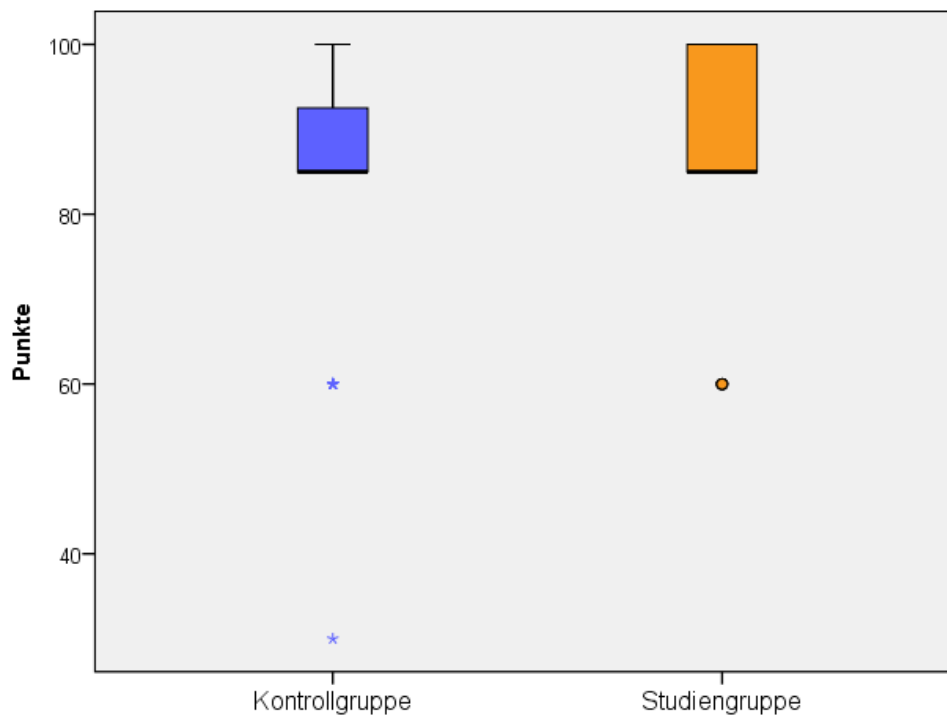
In der Kategorie „familiäre Aktivitäten“ erreichte die Studiengruppe einen Durchschnittswert von 68 (SD: 27) Punkten während in der Kontrollgruppe ein Wert von 84 (SD:20) erzielt wurde. ($p=0,026$)

Abbildung 21.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „familiären Aktivitäten“ des CHQ-PF 50.



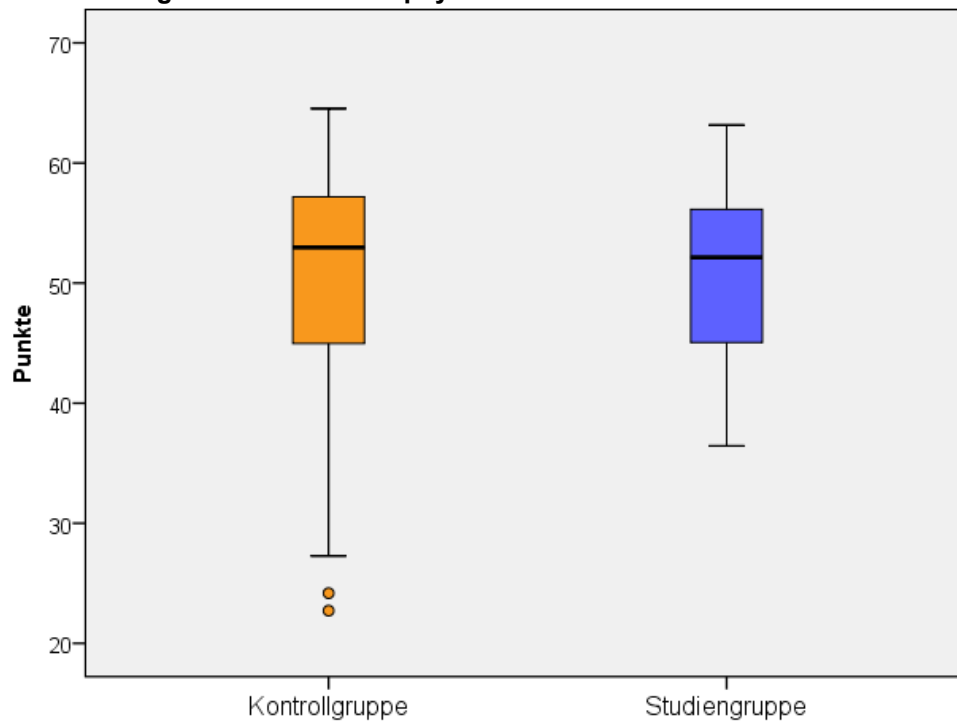
Der familiäre Zusammenhalt wurde von den Eltern der Studiengruppe entsprechend einem Durchschnittswert von 84 (SD: 15) Punkten eingeschätzt, während aus den Angaben der Eltern der Kontrollgruppe ein durchschnittlicher Wert von 83 (SD: 15) Punkten errechnet wurde. ($p=0,742$)

Abbildung 22.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „familiären Zusammenhalt“ des CHQ-PF 50.



Der Wert, der die psychosoziale Gesundheit zusammenfasst, beträgt für die Studiengruppe 50 (SD: 8) Punkte. Für die Kontrollgruppe errechnete sich ein Wert von 50 (SD: 10) Punkten. ($p=0,664$)

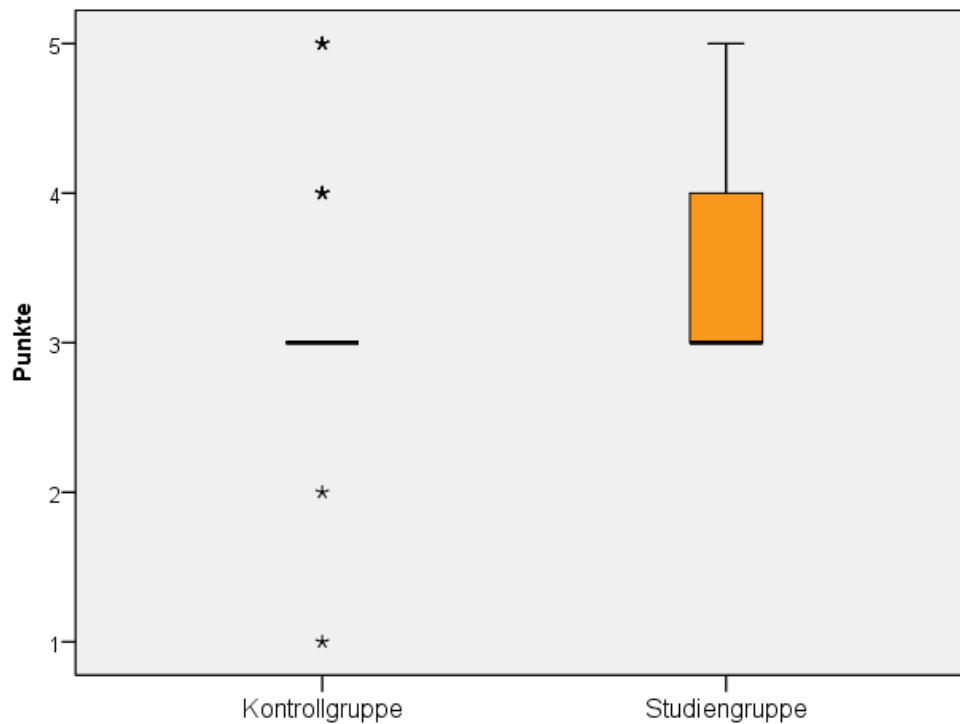
Abbildung 23.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf den zusammengefassten Wert der psychosozialen Gesundheit des CHQ-PF 50.



3.2.4 Veränderung in der Gesundheit im letzten Jahr im CHQ-PF50

Die Veränderung der Gesundheit des Kindes über das letzte Jahr wurde von den Eltern der Kinder aus der Studiengruppe mit drei bis fünf Punkten bewertet. Es ergab sich ein Mittelwert von 3,5 (SD: 0,8) Punkten. Der Mittelwert der Kontrollgruppe betrug 3,2 (SD: 0,7) Punkten. ($p=0,67$)

Abbildung 24.: Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Kategorie „Veränderung der Gesundheit“ im CHQ-PF 50.



4 Diskussion

4.1 Einschränkungen

4.1.1 Allgemeine Überlegungen

Durch die relative Seltenheit der zystischen PVL und die geringen Response-Rates in der Kontroll- und vor allem in der Studiengruppe kam leider nur eine geringe Teilnehmeranzahl zustande. Aufgrund dessen kann nur eine bedingt gültige Aussage über die Lebensqualität von Kindern mit zystischer PVL gemacht werden. Allerdings ergibt sich aus der Tabelle 6, dass bei einer Gruppengröße von 21 Teilnehmern bereits Punktedifferenzen von weniger als 20 Punkten detektiert werden können. Zum Teil ist sogar die Feststellung einer geringeren Punktedifferenz möglich. Alle Kategorien, die statistisch signifikante Unterschiede zeigten, liegen, zum Teil sehr deutlich, im erforderlichen Rahmen.

Weiters muss beachtet werden, dass nicht bekannt ist welche Faktoren die Bereitschaft der Familien zur Teilnahme verändern. Es ist also möglich, dass eine besondere Belastung der Familien aufgrund einer schlechten Lebensqualität oder einer schlechten neurologischen Entwicklung zu einer reduzierten oder auch gesteigerten Bereitschaft zur Teilnahme führt. Umgekehrt kann aber auch eine besonders gute Lebensqualität oder eine besonders gute neurologische Entwicklung die Motivation der Familien zur Teilnahme verändern. Somit kann nicht sicher eine repräsentative Gültigkeit der Ergebnisse angenommen werden. Ein Hinweis darauf könnte sein, dass 11 Familien der Studiengruppe, aber nur eine Familie der Kontrollgruppe die Teilnahme aktiv ablehnte. Die geringe Response Rate ist aber auch durch die häufig bereits geänderten Kontaktdaten erklärbar.

4.1.2 Überlegungen zur Verwendung des CHQ-PF50 bei Kindern mit Zerebralparese

Beim Einsatz des CHQ bei Kindern mit Zerebralparese sind einige einschränkende Faktoren zu beachten. Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass es zu Decken- und Bodeneffekte kommen kann.(81,85) Dabei handelt es sich um die fehlende Fähigkeit eines Test zwischen unterschiedlichen Werten, die ober- oder unterhalb es Messbereichs liegen, zu differenzieren.(86,87)

Deckeneffekte wurden vermehrt in den psychosozialen Kategorien beobachtet, während Bodeneffekte mehr in den Kategorien der körperlichen Gesundheit gefunden wurden. (81) Es zeigten sich besonders bei Kindern mit stark eingeschränkter grobmotorischer Funktion (Grad V im GMFCS) Bodeneffekte in den Kategorien körperliche Aktivität/ Einschränkungen und soziale Einschränkungen (körperlich).(85) Dies ist unter Umständen auf eine für schwer beeinträchtigte Kinder nicht adäquate Fragestellung zurückzuführen. (81) Ein Beispiel für einen möglichen Bodeneffekt ist, dass in der Kategorie körperliche Aktivität/ Einschränkungen nach den Fähigkeiten „Radfahren“ oder „Rennen“ gefragt wird. Zwischen motorischen Einschränkungen, die „Rennen“ unmöglich machen, kann nicht weiter differenziert werden, obwohl in dieser Gruppe sicher noch eine große Varianz an Schweregraden zu finden ist.

Ein weiteres Problem in der Interpretation des CHQ bei Kindern mit Zerebralparese könnte sein, dass in den Fragestellungen nicht eindeutig zwischen „Krankheit“ und „Behinderung“ differenziert wird. Dies könnte zu Missverständnissen von Seiten der Eltern führen.(88)

Das CHQ zeigt allerdings auch bei Kindern mit Zerebralparese eine gute Übereinstimmungsvalidität (81,89). Dies gilt vor allem für die Kategorien, die die körperliche Gesundheit abbilden, die psychosoziale Gesundheit ist noch weniger untersucht(81). Da das CHQ in der Lage ist, die schlechtere Gesundheit von Kindern mit Zerebralparese im Vergleich zu gesunden Kindern abzubilden, wurde eine zufriedenstellende Diskriminanzvalidität angenommen. (81) Dieser Effekt fand sich wiederum hauptsächlich in den Kategorien der körperlichen Gesundheit, während die psychosoziale Gesundheit der der Normalbevölkerung ähnelte.(81) In einer anderen Studie wird für das CHQ PF50 für die meisten Kategorien eine

zufriedenstellende Reliabilität gezeigt, die mit den Daten aus den USA und Australien vergleichbar war.(85) Für die Kategorie allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde eine geringere Reliabilität berichtet. Die Autoren sahen als möglichen Grund, dass es sich hierbei bewusst um eine subjektive Fragestellung handelt.(85)

Die interne Konsistenz, dargestellt durch Cronbachs Alpha, wurde auch für Kinder mit Zerebralparese als zufriedenstellend beschrieben(89,90). Eine Untersuchung zeigte zum Beispiel einen Cronbachs Alpha von 0,75-0,97.(90) In einer anderen Studie wurden alle Kategorien, bis auf „Verhalten“ (0,68), „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (0,65), und „Einfluss auf die Eltern“ (0,69) mit über 0,7 als ausreichend eingestuft.(85) Bei der Kategorie „Verhalten“ ist hier zu beachten, dass die interne Konsistenz bei einer grobmotorischen Funktion von Level I und II auf dem GMFCS (Gross Motor Function Classification System) ausreichend war. Allerdings sank sie mit steigender grobmotorischer Funktion und war bei Grad V der GMFCS nur mehr 0,32.(85)

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus der Literatur

4.2.1 Vergleich der geburtsbezogenen Daten und des neurologischen Outcomes mit bestehenden Daten aus der Literatur

Als interessantes Nebenergebnis fand sich das signifikant häufigere Auftreten einer Geburt mittels Sectio bei den Kindern der Studiengruppe. Dies ist durch die Reduktion des Risikos für PVL durch eine Geburt mittels Sectio ohne vorangegangene Wehentätigkeit erklärbar. Meine Ergebnisse decken sich in diesem Punkt mit den Angaben in der Literatur.(25)

In der Entwicklungsdiagnostik unterschieden sich Studien- und Kontrollgruppe wie erwartet deutlich. Das signifikant geringere Alter der Studienkinder zum Zeitpunkt der Entwicklungsdiagnostik sowie die deutlich größere Anzahl an fehlenden Daten ist eventuell durch das seltenere Auftreten von neurologischen Einschränkungen zu erklären. Möglicherweise waren bei gesunden Kindern ohne Entwicklungsverzögerung weniger oder keine Kontrolltermine nötig. Das häufigere

Auftreten von Entwicklungsverzögerung, milderer Zerebraler Dysfunktion, Strabismus, Sehstörungen und Krampfanfällen deckt sich mit den aus der Literatur bekannten Störungen bei PVL. Auch das häufigere Auftreten von Zerebralpareesen im Allgemeinen, sowie von schwereren Formen der Zerebralparese ist vorbekannt.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse der Fragebogenuntersuchung mit Ergebnissen von Kindern mit anderen Erkrankungen

Es liegen in der Literatur noch keine Vergleichsdaten zur Lebensqualität von Kindern mit PVL vor. Der Child-Health-Questionnaire wurde allerdings schon mehrmals zur Untersuchung von Kindern mit Zerebralpareesen eingesetzt. (89-91) Durch die enge Verbindung dieses Symptoms mit der PVL liegt eine Vergleich dieser Daten nahe. In Tabelle 9 werden die Daten der folgenden Studien mit den Daten der Studiengruppe dieser Untersuchung verglichen.

Es stehen Daten einer Studie aus Australien zur Verfügung in der der Child-Health-Questionnaire –PF50 bei 80 Kindern mit Zerebralparese zum Einsatz kam. Die Kinder waren zwischen 5 und 18 Jahren (Durchschnittsalter 11,3 Jahre) alt.(90)

In einer Studie aus den USA wurden 115 Kinder zwischen drei und zehn Jahren (Durchschnittsalter 5,7 Jahre) mit dem CHQ-PF98 untersucht. Dabei handelt es sich um eine längere Version des CHQ, die nicht mehr herausgegeben wird. Sie ist dem CHQ-PF50 jedoch ähnlich, da sich dieser aus dem PF-98 abgeleitet hat.(81) Hier wurden zusätzlich zu den in Tabelle 9 zusammengefassten Ergebnissen auch die Werte der beiden globalen Kategorien globale Gesundheit (74,2) und globales Verhalten (73,1) veröffentlicht. Die Kategorie Einschränkung – sozial/verhaltensbezogen wurde hier in zwei Unterkategorien getrennt betrachtet. Dabei ergab sich in Bezug auf das Verhalten ein Wert von 83,9 und in Bezug auf emotionale Einschränkungen ein Wert von 87,2. Kinder, die jünger als fünf Jahre waren, wurden mit einem dem CHQ ähnlichen Format für Kleinkinder, dem ITHQ (Infant and Toddler Health Questionnaire) untersucht. In dieser Studie waren 43% von einer Diplegie, 24% von einer Hemiplegie und 33% von einer Tetraplegie betroffen. 84% wiesen zusätzlich eine Entwicklungsverzögerung auf. (89)

Weiters wurde des CHQ-PF50 bei einer Multi-Center Studie aus Europa verwendet. Hier wurden 818 Kinder mit Zerebralparese zwischen acht und zwölf Jahren (Durchschnittsalter 11,4 Jahre) untersucht. Hier wurde zusätzlich zu den in Tabelle 9 dargestellten Ergebnissen für den zusammengefassten Wert der körperliche Gesundheit ein Mittelwert von 46 und für den zusammengefassten Wert der psychosozialen Gesundheit ein Mittelwert von 50 angegeben.(91)

Tabelle 9.: Ergebnisse des CHQ-PF50 für Kinder mit Zerebralparese aus Studien aus Australien(90) und den USA(89) und Europa (91) im Vergleich mit den Ergebnissen der Studiengruppe dieser Befragung(x)

	kA/E	E-e	E-k	S	V	sW	Sb	aG	El-e	El-z	fA	fZ
(90)	47,9	64,0	55,6	67,4	68,4	69,5	68,3	51,8	54,7	58,4	59,3	71,2
(89)	49	**	61,4	73,9	71,9	80,2	77,8	57,5	-	-	-	-
(91)	89	100	100	70	73	75	75	64	75	89	79	-
x	45,0	67,7	55,8	78,6	77,8	81,2	86,0	59,7	57,9	56,0	67,9	84,0

*(kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten; fZ= familiärer Zusammenhalt). ** in zwei Kategorien aufgeteilt*

Die Ergebnisse dieser Untersuchung ähneln in den Kategorien körperliche Aktivität /Einschränkungen, soziale Einschränkungen (körperlich und emotional), sowie Auswirkung auf die Eltern (emotional und zeitlich) den Ergebnissen aus Australien. Die Kategorien körperliche Schmerzen, seelisches Wohlbefinden und allgemeine Gesundheitswahrnehmung sind mit den Daten aus den USA vergleichbar. Insgesamt ist auffällig, dass die Kategorien körperliche Aktivität /Einschränkungen, soziale Einschränkungen (körperlich) und Auswirkungen auf die Eltern (zeitlich) im Vergleich das niedrigste Niveau halten. All diese Kategorien zeigen in dieser Untersuchung einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. In den Kategorien körperliche Schmerzen, Verhalten, seelisches Wohlbefinden, Selbstbewusstsein und familiärer Zusammenhalt zeigen die Studienkinder dieser Untersuchung im Vergleich einen höheren Wert. Keiner dieser Werte zeigt in dieser Untersuchung im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied.

Gerade bei Kindern mit Zerebralparese ist es allerdings schwierig, erhobene Daten mit denen anderer Studien zu vergleichen, da oft keine standardisierten Diagnosekriterien oder einheitliche Klassifikationen der Schweregrade verwendet werden. (81) Bei einer Studie aus den USA wurden 177 Kinder mit Zerebralparese zwischen drei und 18 Jahren (Durchschnittsalter 8,5 Jahre) mit dem CHQ-PF 50 untersucht. Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen der Grobmotorik (klassifiziert nach dem Gross Motor Function Classification System) und den Kategorien körperliche Einschränkungen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Einfluss auf die Eltern.(88)

Das CHQ-PF 50 wurde aber auch bei Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen verwendet. Die Herausgeber/innen haben unter anderem Kinder mit ADHS, juveniler rheumatoider Arthritis und Epilepsie untersucht.(78) Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt und mit meinen Ergebnissen von Kindern mit PVL verglichen.

Für Kinder mit ADHS werden zusätzlich ein zusammengefasster Wert der körperlichen Gesundheit mit 57,6 und ein zusammengefasster Wert der psychosozialen Gesundheit mit 36,9 angegeben. Für Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis wird ein zusammengefasster Wert der körperlichen Gesundheit von 42,1 und der psychosozialen Gesundheit 53,4 angegeben. Kinder mit Epilepsie erreichten beim zusammengefassten Wert der körperlichen Gesundheit 47,7 und beim zusammengefassten Wert der psychosozialen Gesundheit 46,5 Punkte.(78)

Tabelle 10.: Vergleich der Ergebnisse des CHQ-PF 50 der Studiengruppe dieser Untersuchung mit Ergebnissen von Kindern mit ADHS, juveniler rheumatoider Arthritis und Epilepsie. (78)

	kA/E	E-e	E-k	S	V	sW	Sb	aG	El-e	El-z	fA	fZ
ADHS	96,7	68,7	96,8	85,1	54,5	66,8	62,6	81,7	58,5	72,9	62,1	-
juv. r. Art.	76,5	92,0	87,2	62,7	78,1	78,1	80,4	59,5	72,0	86,5	-	-
Epilepsie	88,1	86,6	86,3	84,8	67,9	75,9	72,7	57,6	56,3	75,5	-	88,3
x	45,0	67,7	55,8	78,6	77,8	81,2	86,0	59,7	57,9	56,0	67,9	84,0

(kA/E=körperliche Aktivität/Einschränkung; E-e=soziale Einschränkungen – emotional; E-k=soziale Einschränkungen – körperlich; S=körperliche Schmerzen; V=Verhalten; sW=seelisches Wohlbefinden; Sb=Selbstbewusstsein; aG=allgemeine Gesundheitswahrnehmung; El-e=Auswirkung auf die Eltern-emotional; El-z= Auswirkung auf die Eltern-zeitlich; fA=familiäre Aktivitäten; fZ= familiärer Zusammenhalt)

Während sich in den Kategorien körperliche Aktivität/ Einschränkungen, soziale Einschränkungen (körperlich), Auswirkungen auf die Eltern (zeitlich) und beim zusammengefasste Wert der körperlichen Gesundheit die Kindern der Studiengruppe im Vergleich zu Kinder mit ADHS, Asthma und Epilepsie die deutlich schlechtesten Ergebnisse zeigen, hatten sie in den Kategorien seelisches Wohlbefinden und Selbstbewusstsein die höchsten Werte. Auch hier sind die drei schlechtesten Werte in meiner Untersuchung signifikant schlechter als die Kontrollgruppe, während sich bei den beiden besten keinen signifikanten Unterschied zeigen. Die emotionalen sozialen Einschränkungen und die emotionalen Auswirkungen auf die Eltern sind hier mit Kindern mit ADHS vergleichbar. Verhalten und allgemeine Gesundheitswahrnehmung der Kinder der Studiengruppe sind mit Kindern mit juveniler Arthritis vergleichbar.

4.3 Schlussfolgerung

Bei Kindern mit zystischer PVL scheint im Vergleich zu Frühgeborenen ohne PVL besonders die Lebensqualität, die sich auf die körperliche Funktion bezieht stark eingeschränkt zu sein. In den Kategorien globale Gesundheit, körperliche Aktivität/Einschränkungen, körperliche soziale Einschränkungen und beim zusammengefassten Wert der körperlichen Gesundheit zeigen sich zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikante Unterschiede. In den psychosozialen Kategorien sind nur die zeitlichen Auswirkungen auf die Eltern und die familiäre Aktivität signifikant unterschiedlich. Im Vergleich zu Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen (ADHS, Asthma, Epilepsie) zeigen Kinder mit PVL in den psychosozialen Kategorien seelisches Wohlbefinden und Selbstbewusstsein die höchsten Werte. Daher kann angenommen werden, dass die zystische PVL zwar die körperliche Lebensqualität stark einschränkt, allerdings nicht im selben Maß die psychosoziale Lebensqualität mindert.

Literaturverzeichnis

- (1) Bauder FH, von Siebenthal K, Bucher HU. Ultrasonically established cystic periventricular leukomalacia (PVL): incidence and associated factors in Switzerland 1995-1997. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000 Mar-Apr;204(2):68-73.
- (2) Tzogalis D, Fawer CL, Wong Y, Calame A. Risk factors associated with the development of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia. *Helv Paediatr Acta* 1989 Jun;43(5-6):363-376.
- (3) Trounce JQ, Rutter N, Levene MI. Periventricular leucomalacia and intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1986 Dec;61(12):1196-1202.
- (4) Bozynski ME, Nelson MN, Matalon TA, Genaze DR, Rosati-Skertich C, Naughton PM, et al. Cavitary periventricular leukomalacia: incidence and short-term outcome in infants weighing less than or equal to 1200 grams at birth. *Dev Med Child Neurol* 1985 Oct;27(5):572-577.
- (5) Gorinati M, Doderio A, Da Re R, Pellegrini A, Semini V. Periventricular leukomalacia in the newborn infant. Clinical and echographic diagnosis and follow-up. *Pediatr Med Chir* 1988 Jan-Feb;10(1):55-61.
- (6) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996 Jun;97(6 Pt 1):822-827.
- (7) Jorch G. Periventricular leukomalacia. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993 Jul;141(7):567-572.
- (8) Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, et al. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994 Jul;125(1):S1-8.
- (9) Goetz MC, Gretebeck RJ, Oh KS, Shaffer D, Hermansen MC. Incidence, timing, and follow-up of periventricular leukomalacia. *Am J Perinatol* 1995 Sep;12(5):325-327.
- (10) Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996 Dec;38(12):1061-1067.
- (11) Fujimoto S, Togari H, Takashima S, Funato M, Yoshioka H, Ibara S, et al. National survey of periventricular leukomalacia in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1998 Jun;40(3):239-243.
- (12) Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature

newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004 Nov;145(5):593-599.

(13) van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Termote JU, van der Heide-Jalving M, Eijssermans MJ, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr* 2011 Jul;159(1):86-91.e1.

(14) Sugiura T, Goto T, Ueda H, Ito K, Kakita H, Nagasaki R, et al. Periventricular leukomalacia is decreasing in Japan. *Pediatr Neurol* 2012 Jul;47(1):35-39.

(15) Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Mar;93(2):F153-61.

(16) Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013 Oct;120(11):1356-1365.

(17) Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010-2011. *Pediatrics* 2013 Mar;131(3):548-558.

(18) Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001 Nov;50(5):553-562.

(19) Kadhim H, Tabarki B, Verellen G, De Prez C, Rona AM, Sebire G. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001 May 22;56(10):1278-1284.

(20) Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, Darlow BA, Volpe JJ, Inder TE. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res* 2005 Feb;57(2):282-286.

(21) Haynes RL, Folkerth RD, Keefe RJ, Sung I, Swzeda LI, Rosenberg PA, et al. Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003 May;62(5):441-450.

(22) Inder T, Mocatta T, Darlow B, Spencer C, Volpe JJ, Winterbourn C. Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury. *Pediatr Res* 2002 Aug;52(2):213-218.

(23) Loeliger M, Watson CS, Reynolds JD, Penning DH, Harding R, Bocking AD, et al. Extracellular glutamate levels and neuropathology in cerebral white matter following repeated umbilical cord occlusion in the near term fetal sheep. *Neuroscience* 2003;116(3):705-714.

(24) Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 2001 Feb 15;21(4):1302-1312.

- (25) Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. *Early Hum Dev* 2009 Mar;85(3):163-169.
- (26) Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jul;193(1):178-184.
- (27) Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(1):110-115.
- (28) Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Feb;176(2):275-281.
- (29) Giannakopoulou C, Korakaki E, Manoura A, Bikouvarakis S, Papageorgiou M, Gourgiotis D, et al. Significance of hypocarbia in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Pediatr Int* 2004 Jun;46(3):268-273.
- (30) Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbia and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child* 1994 Sep;71(2):F107-10.
- (31) Kubota H, Ohson Y, Oka F, Sueyoshi T, Takanashi J, Kohno Y. Significance of clinical risk factors of cystic periventricular leukomalacia in infants with different birthweights. *Acta Paediatr* 2001 Mar;90(3):302-308.
- (32) Murase M, Ishida A. Early hypocarbia of preterm infants: its relationship to periventricular leukomalacia and cerebral palsy, and its perinatal risk factors. *Acta Paediatr* 2005 Jan;94(1):85-91.
- (33) Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2012 Jan;88(1):27-31.
- (34) Pladys P, Magagi J, Beuchee A, Le Berre A, Branger B, Betremieux P. Respiratory distress syndrome, early postnatal corticoid therapy and periventricular leukomalacia. *Arch Pediatr* 2002 Sep;9(9):898-902.
- (35) Fanaroff AA, Hack M. Periventricular leukomalacia--prospects for prevention. *N Engl J Med* 1999 Oct 14;341(16):1229-1231.
- (36) Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr* 2000 Sep;159(9):663-670.

- (37) Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Aug;105(8):865-871.
- (38) Fukuda S, Mizuno K, Kakita H, Kato T, Hussein MH, Ito T, et al. Late circulatory dysfunction and decreased cerebral blood flow volume in infants with periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2008 Oct;30(9):589-594.
- (39) Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? *J Child Neurol* 2009 Sep;24(9):1158-1170.
- (40) Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Nov;83(3):F177-81.
- (41) Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child* 1988 Jan;63(1):17-22.
- (42) Kouwaki M, Yokochi M, Togawa Y, Kamiya T, Yokochi K. Spontaneous movements in the supine position of healthy term infants and preterm infants with or without periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2013 Apr;35(4):340-348.
- (43) Leijser LM, Liauw L, Veen S, de Boer IP, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Comparing brain white matter on sequential cranial ultrasound and MRI in very preterm infants. *Neuroradiology* 2008 Sep;50(9):799-811.
- (44) de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992 Jul 31;49(1):1-6.
- (45) de Vries LS, van Bel F. Doppler ultrasound and periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2006 Jan;117(1):212-213.
- (46) Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Hussein MH, Kato I, et al. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2006 Jan;117(1):1-8.
- (47) Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, Eken P, van Haastert IC, de Vries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001 Apr;32(2):80-89.
- (48) Baud O, d'Allest AM, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Nedelcoux H, Boithias C, et al. The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *J Pediatr* 1998 May;132(5):813-817.
- (49) Vermeulen RJ, Sie LT, Jonkman EJ, Strijers RL, Lafeber HN, Uitdehaag BM, et al. Predictive value of EEG in neonates with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2003 Sep;45(9):586-590.

- (50) Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):625-632.
- (51) Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999 Oct 14;341(16):1190-1196.
- (52) Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 2001 Jan;97(1):135-139.
- (53) Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD004661. doi(1):CD004661.
- (54) FineSmith RB, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M, et al. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Perinatol* 1997 May;14(5):303-307.
- (55) Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005 Jan;27(1):17-21.
- (56) Canterino JC, Verma UL, Visintainer PF, Figueroa R, Klein SA, Tejani NA. Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1999 Mar;93(3):396-402.
- (57) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Nov 26;290(20):2669-2676.
- (58) Follett PL, Deng W, Dai W, Talos DM, Massillon LJ, Rosenberg PA, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. *J Neurosci* 2004 May 5;24(18):4412-4420.
- (59) Manning SM, Talos DM, Zhou C, Selip DB, Park HK, Park CJ, et al. NMDA receptor blockade with memantine attenuates white matter injury in a rat model of periventricular leukomalacia. *J Neurosci* 2008 Jun 25;28(26):6670-6678.
- (60) Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009 Mar;46(2):128-139.
- (61) Liu W, Shen Y, Plane JM, Pleasure DE, Deng W. Neuroprotective potential of erythropoietin and its derivative carbamylated erythropoietin in periventricular leukomalacia. *Exp Neurol* 2011 Aug;230(2):227-239.

- (62) Fawer CL, Diebold P, Calame A. Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987 Jan;62(1):30-36.
- (63) Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, et al. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994 Jun;25(3):134-139.
- (64) Fujimoto S, Yamaguchi N, Togari H, Wada Y, Yokochi K. Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1994 Apr;83(4):397-401.
- (65) Resic B, Tomasovic M, Kuzmanic-Samija R, Lozic M, Resic J, Solak M. Neurodevelopmental outcome in children with periventricular leukomalacia. *Coll Antropol* 2008 Jan;32 Suppl 1:143-147.
- (66) Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev* 1998 Dec;53(2):99-120.
- (67) Shortland D, Levene MI, Trounce J, Ng Y, Graham M. The evolution and outcome of cavitating periventricular leukomalacia in infancy. A study of 46 cases. *J Perinat Med* 1988;16(3):241-247.
- (68) Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, et al. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994 Jul;125(1):S1-8.
- (69) Pavlova MA, Krageloh-Mann I. Limitations on the developing preterm brain: impact of periventricular white matter lesions on brain connectivity and cognition. *Brain* 2013 Apr;136(Pt 4):998-1011.
- (70) Lanzi G, Fazzi E, Uggetti C, Cavallini A, Danova S, Egitto MG, et al. Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1998 Jun;29(3):145-150.
- (71) Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children. *Surv Ophthalmol* 2000 Jul-Aug;45(1):1-13.
- (72) Koo KY, Kim JE, Lee SM, Namgung R, Park MS, Park KI, et al. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birthweight infants. *Korean J Pediatr* 2010 Jun;53(6):694-700.
- (73) Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):313-318.

- (74) Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003 Mar 5;289(9):1124-1129.
- (75) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):696-703.
- (76) Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 Jun;161(6):583-590.
- (77) Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014 Jan;133(1):55-62.
- (78) HealthActCHQ. The CHQ Scoring and Interpretation Manual. Cambridge, MA: HealthActCHQ, 2008.
- (79) Waters E, Salmon L, Wake M. The parent-form Child Health Questionnaire in Australia: comparison of reliability, validity, structure, and norms. *J Pediatr Psychol* 2000 Sep;25(6):381-391.
- (80) Raat H, Bonsel GJ, Essink-Bot ML, Landgraf JM, Gemke RJ. Reliability and validity of comprehensive health status measures in children: The Child Health Questionnaire in relation to the Health Utilities Index. *J Clin Epidemiol* 2002 Jan;55(1):67-76.
- (81) McCullough N, Parkes J. Use of the child health questionnaire in children with cerebral palsy: a systematic review and evaluation of the psychometric properties. *J Pediatr Psychol* 2008 Jan-Feb;33(1):80-90.
- (82) Warschburger P, Landgraf JM, Petermann F, Freidel K. Health-related quality of life in children assessed by their parents: evaluation of the psychometric properties of the CHQ-PF50 in two German clinical samples. *Qual Life Res* 2003 May;12(3):291-301.
- (83) Testgütekriterien. In *Sozialmedizin* (n.d.). Berlin, Boston: De Gruyter. Retrieved 6 Jul. 2014, from <http://www.degruyter.com/view/sozmed/10691946>.
- (84) McCullough N, Parkes J, White-Koning M, Beckung E, Colver A. Reliability and validity of the Child Health QuestionnairePF-50 for European children with cerebral palsy. *J Pediatr Psychol* 2009 Jan-Feb;34(1):41-50.
- (85) Ceiling-Effekt. In *Psychiatrie, Klinische Psychologie, Psychotherapie* (n.d.). Berlin, Boston: De Gruyter. Retrieved 6 Jul. 2014, from <http://www.degruyter.com/view/ppp/12834943>.

(86) Floor-Effekt. In *Psychiatrie, Klinische Psychologie, Psychotherapie* (n.d.). Berlin, Boston: De Gruyter. Retrieved 6 Jul. 2014, from <http://www.degruyter.com/view/ppp/12837156>.

(87) Vargus-Adams JN. Inconsistencies with physical functioning and the child health questionnaire in children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2008 Aug;153(2):199-202, 202.e1.

(88) McCarthy ML, Silberstein CE, Atkins EA, Harryman SE, Sponseller PD, Hadley-Miller NA. Comparing reliability and validity of pediatric instruments for measuring health and well-being of children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002 Jul;44(7):468-476.

(89) Wake M, Salmon L, Reddihough D. Health status of Australian children with mild to severe cerebral palsy: cross-sectional survey using the Child Health Questionnaire. *Dev Med Child Neurol* 2003 Mar;45(3):194-199.

(90) Beckung E, White-Koning M, Marcelli M, McManus V, Michelsen S, Parkes J, et al. Health status of children with cerebral palsy living in Europe: a multi-centre study. *Child Care Health Dev* 2008 Nov;34(6):806-814.