

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

**Neurokognitive und motorische Entwicklung
bei fünfjährigen sehr kleinen Frühgeborenen im Kontext
blutdruckverändernder genetischer Polymorphismen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von Johannes Christian Borgmann
aus Münster

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Heeger

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.10.2021

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Jette und Anton

Inhaltsverzeichnis

	Abbildungsverzeichnis.....	I
	Tabellenverzeichnis	II
	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung	1
1.1	Mortalität und Morbidität bei Frühgeburtlichkeit.....	1
1.2	Neurokognitive und motorische Entwicklung.....	2
1.2.1	Kognition	2
1.2.2	Cerebralparese	3
1.2.3	Dyspraxie	4
1.3	Komplikationen der Perinatalzeit	4
1.3.1	Intraventrikuläre Hämorrhagie bei Frühgeborenen	4
1.3.2	Diffuse Hirnschäden bei Frühgeborenen.....	6
1.4	Hämodynamik bei Frühgeborenen	7
1.4.1	Mikrozirkulation.....	7
1.4.2	Makrozirkulation	8
1.4.3	Kreislaufunterstützende Therapie.....	10
1.5	Genetische Komponenten des Blutdrucks.....	11
1.5.1	Mendelian Randomization	12
1.5.2	Genetic Score als Risikofaktor in der postnatalen Versorgung	13
1.6	Fragestellung	14
2	Studienpopulation, Materialien und Methoden	15
2.1	Studienpopulation.....	15
2.2	Datenerhebung und -verarbeitung.....	16
2.3	Materialien	18
2.3.1	Geräte und Einmalprodukte	18
2.3.2	Chemikalien.....	18
2.4	Methoden.....	19
2.4.1	DNA-Isolierung	19
2.4.2	Nachuntersuchung	22
2.5	Statistische Auswertung.....	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Studienpopulation.....	25
3.2	Klinische Daten bei Geburt.....	27
3.3	Basiswerte bei der Nachuntersuchung	28

3.4	Blutdruck und Ausdauer	29
3.4.1	Vitalparameter in Ruhe	29
3.4.2	Ergebnisse des Belastungstests	31
3.5	Neurokognitive Entwicklung	34
3.5.1	Entwicklung im Vergleich	34
3.5.2	Katecholamintherapie und gsBP	36
4	Diskussion	37
4.1	Mendelian Randomization	37
4.2	Klinische Daten bei Geburt	38
4.3	Körperliche Leistungsfähigkeit und Blutdruck im Alter von 5 Jahren	41
4.4	Neurokognitive Entwicklung	48
4.5	Limitationen der Studie	54
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick	56
5	Zusammenfassung	58
	Literaturverzeichnis	IV
	Anhang	XXIII
	Danksagung	XXXII
	Lebenslauf	XXXIII

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Pathogenetisch relevante Faktoren der IVH.	5
Abb. 2	Faktoren, die eine reduzierte cerebrale Perfusion begünstigen.	8
Abb. 3	Faktoren, die einen eingeschränkten systemischen Blutfluss begünstigen.	10
Abb. 4	Mendelian Randomization.	13
Abb. 5	Isolation der DNA aus präparierten Nabelschnurproben.	21
Abb. 6	Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie.	26
Abb. 7	Box-and-Whisker-Plot, Blutdruckwerte in Ruhe.	30
Abb. 8	Box-and-Whisker-Plot, Blutdruckwerte nach Shuttle-run-Test.	32
Abb. 9	Zurückgelegte Distanzen im Shuttle-run-test.	33
Abb. 10	Frühgeborene mit grobmotorischen Einschränkungen.	35

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Klinische Daten des Studienkollektivs.	27
Tab. 2	Basisdaten des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.	28
Tab. 3	Vitalparameter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, gemessen in Ruhe.	29
Tab. 4	Ergebnisse des Shuttle-run-Belastungstests, Reif- und Frühgeborene.	31
Tab. 5	Ergebnisse des Shuttle-run-Belastungstests, gsBP-Kohorten.	32
Tab. 6	Neurokognitives Outcome im Alter von 5 Jahren.	34

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for gestational age
BD	Blutdruck
BMI	Body mass index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie, <i>siehe S. 2</i>
CRF	Cardiorespiratory fitness, <i>siehe S. 4</i>
CP	Cerebralparese, <i>siehe S. 3</i>
DNA	Deoxyribonucleic acid
EEG	Elektroenzephalogramm
EPT	Extremely preterm (Geburt vor der 28. SSW)
ELBW	Extremely low birth weight (Geburtsgewicht < 1.000 g)
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
GMFCS	Gross motor function classification scale, <i>siehe S. 23</i>
GNN	German neonatal network, Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk, <i>siehe S. 15</i>
GWAS	Genome wide association study, <i>siehe S. 11</i>
IL	Interleukin
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie, <i>siehe S. 4</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey, Studie des Robert-Koch-Instituts
KI	Konfidenzintervall, in der vorliegenden Arbeit immer das 95 %-Konfidenzintervall
MABC	Movement-ABC, Testbatterie zur Evaluation der Fein- und Grobmotorik, <i>siehe S. 23</i>
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis, <i>siehe S. 9</i>
NGS	Next generation sequencing, <i>siehe S. 11</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NICU	Neonatal intensive care unit, meist Teil eines Perinatalzentrums
OR	Odds ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus, <i>siehe S. 9</i>
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie, <i>siehe S. 6</i>
RCT	Randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
SGA	Small for gestational age, Neugeborene mit einem GG < 10. Perzentile
SIRS	Systemic inflammation response syndrome
SNP	Single nucleotide polymorphism, <i>siehe S. 12</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very low birth weight (Geburtsgewicht < 1.500 g)
VPT	Very preterm (Geburt vor der 32. SSW)
VNS	Vegetatives Nervensystem
WMI	White matter injury, <i>siehe S. 6</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Mortalität und Morbidität bei Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit bezeichnet die Geburt eines Kindes vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (SSW, ausgehend von der letzten Menstruationsblutung der Mutter). Die Reife des Frühgeborenen wird entsprechend als Gestationsalter (GA) angegeben und in den Untergruppen *extremely preterm* (EPT, < 28 SSW bei Geburt), *very preterm* (VPT, 28 – 32 SSW bei Geburt) und *moderate* bzw. *late preterm* (32 – 37 SSW bei Geburt) subsummiert. Mit der frühen Geburt geht ein niedriges Geburtsgewicht (GG) einher, das die WHO als *low birth weight* (LBW, < 2.500 g), *very low birth weight* (VLBW, < 1.500 g) und *extremely low birth weight* (ELBW, < 1.000 g) beschreibt. GA und GG korrelieren im Regelfall miteinander, der Zusammenhang und das Wachstum beider Parameter im Laufe der Zeit werden durch Perzentilenkurven beschrieben. Früh- und Neugeborene, deren GG unterhalb der 10. Perzentile liegt, werden der Untergruppe *small for gestational age* (SGA) zugeordnet.

In Niedriglohnländern werden durchschnittlich 11,8 % der Kinder zu früh geboren, in Staaten mit einer hohen Wirtschaftsleistung liegt der Anteil dagegen bei 9,3 % (Blencowe et al., 2012). Frühgeburtlichkeit tritt weltweit immer häufiger auf, der Anteil in den Industrienationen nahm zwischen 1990 und 2010 um 19,4 % zu. Ursache ist dafür, neben einem zunehmenden *body mass index* (BMI) der Mütter, das häufigere Auftreten von Mehrlingsgeburten (Luke, 2017). Gleichzeitig führen Fortschritte in der Neonatologie, wie die Einführung der Surfactant-Therapie (Schwartz et al., 1994), zu stetig steigenden Überlebensraten und besseren Prognosen selbst kleinster Frühgeborener. Die Relevanz hochspezialisierter Versorgung spiegelt sich in globalen Unterschieden wider: Die Mortalität EPT Frühgeborener beträgt in Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen 10 %, in den Ländern des globalen Südens dagegen 90 %. (Lawn et al., 2013).

VPT Frühgeborene in Schwellenländern haben im Vergleich zu Frühgeborenen, die in Industrienationen geboren werden, dreimal so häufig kognitive und doppelt so häufig motorische Entwicklungsstörungen (Pascal et al., 2018). Frühgeborene sind in der Perinatalzeit (28. SSW – 7. Tag post partum) einem erhöhten Risiko akuter Komplikationen

ausgesetzt. Das Auftreten von Hirnblutungen wie der intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) und diffusen hypoxischen Schäden der weißen Substanz (*white matter injury*, WMI) hat weitreichende Konsequenzen für das Frühgeborene (Boghossian et al., 2018). Ein entscheidender Risikofaktor für das Auftreten dieser Komplikationen ist ein niedriger Blutdruck, der insbesondere in den ersten Lebenstagen und -stunden auftritt (Beau Batton et al., 2016; Eugene M. Dempsey, 2017; Watkins et al., 1989). Nach eingetretener Schädigung des Nervensystems stehen bisher nur symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung, weshalb geburtshilfliche und neonatologische Maßnahmen zur Risikoreduktion essenziell sind.

1.2 Neurokognitive und motorische Entwicklung

Die Auswirkungen schädigender Prozesse lassen sich bei Frühgeborenen häufig erst nach Jahren feststellen. Neben Seh- und Hörstörungen manifestieren sie sich in Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie der grob- und feinmotorischen Entwicklung, zudem sind Lern- und Verhaltensprobleme bei Frühgeborenen bekannt (Allotey et al., 2018). 71 % aller Kinder, die vor der 28. SSW geboren werden, haben mindestens eine neurokognitive Entwicklungseinschränkung (Hutchinson et al., 2013), 17 % aller EPT Frühgeborenen weisen zudem kombinierte Störungen der motorischen und kognitiven Entwicklung auf (Marret et al., 2013).

1.2.1 Kognition

14,3 % aller Kinder, die vor der 32. SSW geboren wurden, haben milde kognitive Entwicklungsrückstände, moderate und schwere Defizite betreffen 8,2 % der VPT Frühgeborenen (Pascal et al., 2018). Insbesondere bei verbalen und aufgabenbezogenen kognitiven Leistungen sowie beim Kurzzeitgedächtnis zeigen Frühgeborene Defizite (Allotey et al., 2018). Die schlechteren schulischen Leistungen Frühgeborener sind zum Teil noch bei Erwachsenen nachweisbar (Hallin et al., 2010). EPT Kinder sind von den Einschränkungen intellektueller und schulischer Leistungen am stärksten betroffen (Joseph et al., 2016). IVH, hypoxische Hirnschäden und die beatmungsassoziierte chronische bronchopulmonale Dysplasie (BPD) sind die ausschlaggebenden Risikofaktoren

für einen niedrigeren Intelligenzquotienten (IQ) VPT Frühgeborener (Twilhaar et al., 2018). Neben diesen klinischen Komplikationen sind ein niedriger Bildungslevel bzw. ein niedriger sozioökonomischer Status der Eltern, sowie das männliche Geschlecht wichtige Prädiktoren späterer kognitiver Auffälligkeiten (Linsell et al., 2015).

1.2.2 Cerebralparese

Die Cerebralparese (CP) ist ein heterogenes klinisches Syndrom, das den Muskeltonus, die Körperhaltung und die motorischen Fähigkeiten betrifft (Gulati & Sondhi, 2018). Sie tritt als Folgeerscheinung schwerwiegender perinataler Komplikationen (z.B. IVH, hypoxische Hirnschäden, schwere Infektionen, hereditäre Defekte, intrauterine Wachstumsrestriktion) oder post-neonataler Schädigungen auf (Sewell et al., 2014). Mehr als 50 % aller Kinder mit CP sind Frühgeborene (Demeši Drljan et al., 2016), und bei 6,8 % aller Kinder, die vor der 32. SSW geboren wurden, kann eine CP diagnostiziert werden (Pascal et al., 2018).

Auch wenn bereits bei betroffenen Säuglingen und Kleinkindern deutliche klinische Auffälligkeiten beobachtet werden können und sich das Auftreten einer CP innerhalb des ersten Lebensjahres nahezu immer vorhersagen lässt (Alicia J. Spittle et al., 2009), ist eine genauere Klassifikation erst mit 3 – 5 Jahren möglich (Gulati & Sondhi, 2018). Die spastische CP stellt in Abgrenzung zu den dyskinetischen und ataktischen Syndromen mit 96 % die häufigste Form der CP bei Frühgeborenen dar (Himpens et al., 2008). Mit den beschriebenen Leitsymptomen einer CP gehen verschiedene Komorbiditäten einher, die die Lebensqualität und gesellschaftliche Teilhabe einschränken können (Sewell et al., 2014). 3 von 4 Kindern mit einer CP haben Schmerzen, die meist mit der Spastik assoziiert sind, jedes zweite hat intellektuelle Defizite. Verhaltensauffälligkeiten, Schlafstörungen, Kontinenzprobleme und Krampfanfälle treten bei jedem vierten CP-Patienten auf (Novak et al., 2012). Sprachliche, visuelle und auditive Einschränkungen, orthopädische Probleme sowie funktionelle gastrointestinale und pulmonale Störungen lassen sich ebenfalls feststellen (Gulati & Sondhi, 2018).

1.2.3 Dyspraxie

Entwicklungsstörungen der Grob- und Feinmotorik, der Balance sowie der Koordination und Sensomotorik können unabhängig von einer CP auftreten (Alicia Jane Spittle & Orton, 2014). Schränken koordinative und motorische Einschränkungen, denen keine kognitiven Rückstände zugrunde liegen, die Lebensqualität und die schulischen Leistungen der Kinder ein, kann eine Dyspraxie (*Developmental Coordination Disorder*, DCD) diagnostiziert werden (Lingam et al., 2009). Das Ausmaß der motorischen Störung wird durch spezifische Testverfahren evaluiert. Abhängig von den definierten Grenzwerten (< 5. Perzentile bzw. < 15. Perzentile) ergibt sich bei gesunden Kindern im Schulalter eine Prävalenz von 1,8 % bzw. 4,9 % (Lingam et al., 2009). Als Risikofaktoren gelten niedriges GG, insbesondere SGA, männliches Geschlecht, niedriger sozioökonomischer Status (Caravale et al., 2019; Maggi et al., 2014) und Frühgeburtlichkeit. VPT Frühgeborene ohne CP haben ein nahezu neunfach erhöhtes Risiko für leichte motorische Einschränkungen (J. Edwards et al., 2011), bei 30 % der Frühgeborenen < 32 SSW liegt eine wahrscheinliche DCD (< 15. Perzentile) vor (Caravale et al., 2019).

Kinder mit DCD sind häufig weniger körperlich aktiv und haben eine eingeschränkte *cardiorespiratory fitness* (CRF), zudem sind sie häufiger übergewichtig (Cairney et al., 2017). Die eingeschränkte Feinmotorik führt zu Problemen in alltäglichen Aufgaben. Dies gilt insbesondere für die Handschrift bei Schulkindern mit DCD (Caçola, 2016), die in Kombination mit Konzentrationsstörungen zu eingeschränkten schulischen Leistungen führen kann. Mobbing, soziale Isolation, ängstliches Verhalten und Depression können die Folge sein (Caçola, 2016).

1.3 Komplikationen der Perinatalzeit

1.3.1 Intraventrikuläre Hämorrhagie bei Frühgeborenen

Schwere Hirnblutungen manifestieren sich in der Regel innerhalb der Seitenventrikel des Liquorsystems oder in deren direkter Umgebung und werden als peri- bzw. intraventrikuläre Hämorrhagie (PIVH bzw. IVH) bezeichnet (Papile et al., 1978). Eine IVH tritt bei 15 – 20 % aller Kinder auf, die vor der 32. SSW geboren wurden (D. Szpecht et al.,

2015). Nach stattgehabter IVH steigen die Mortalität und die Inzidenz einer CP bei Frühgeborenen jeweils um das sechsfache (Mukerji et al., 2015).

An den Seitenventrikeln befindet sich beim Fetus die germinale Matrix, die ein zentraler Ausgangspunkt der Entwicklung des Gehirns ist. Von ihr ausgehend wachsen Neurone und Gliazellen in Richtung Kortex und werden dabei durch das Kapillarnetz innerhalb der germinalen Matrix versorgt (Zachary A. Vesoulis & Mathur, 2017). Der Mangel an Perizyten und strukturgebenden Proteinen innerhalb der Gefäßwand dieser Kapillaren führt dazu, dass die fragilen Gefäßwände einreißen können und lokale Einblutungen auftreten (Volpe, 2008). Entzündungsprozesse, Schäden durch chronische oder akute Hypoxie sowie schwankende regionale Blutdrücke (insbesondere im Rahmen einer Hypotension) stellen dabei wichtige Risikofaktoren dar (Abb. 1). Das desoxygenierte Blut des Kapillarnetzes wird über einen venösen Plexus in die Vena cerebri interna drainiert. Ein erhöhter Druck in diesen nachgeschalteten Gefäßen, z.B. bedingt durch mechanische Beatmung, eine unvorteilhafte Kopfposition oder die Obstruktion durch thrombotische Verschlüsse, kann vermutlich ebenfalls den Druck im Kapillarnetz und damit die Gefahr einer Ruptur erhöhen (Volpe, 2008).

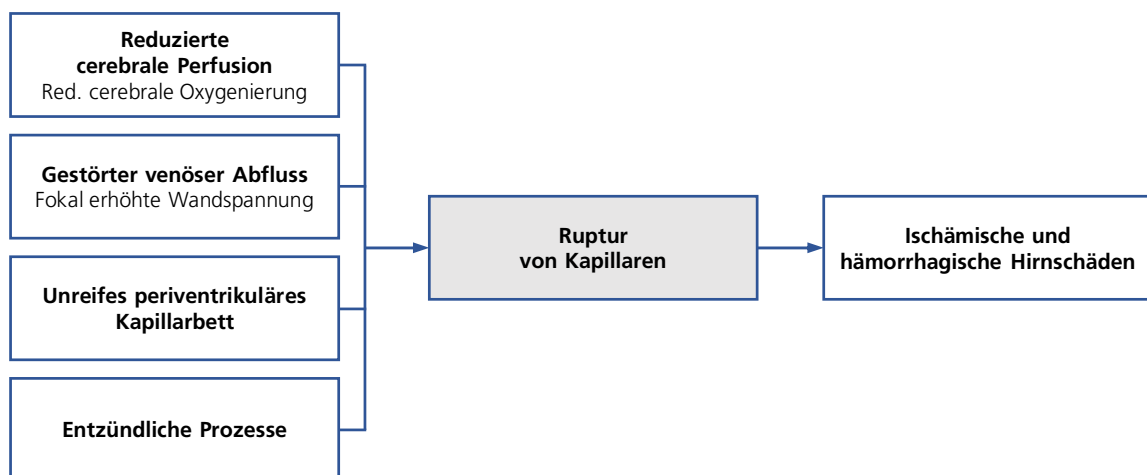


Abbildung 1. Pathogenetisch relevante Faktoren der Entwicklung einer IVH bei Frühgeborenen

1.3.2 Diffuse Hirnschäden bei Frühgeborenen

Nicht nur akute Blutungsgeschehen können das Gehirn des Frühgeborenen schädigen. Chronische diffuse Schädigungsprozesse, die bei einer Wechselwirkung von Hypoxie, Entzündung und Infektion auftreten können und durch oxidativen Stress sowie Zytokinfreisetzung innerhalb der Zellverbände aufrechterhalten werden, können die Entwicklung neuronaler Strukturen nachhaltig stören (J. Schneider & Miller, 2019). Sie betreffen zunächst die myelinisierte, weiße Zellmasse des ZNS (*white matter injury*, WMI) und können im weiteren Verlauf die graue Zellmasse schädigen (Back, 2015). Die diffuse WMI, die mit Zellreifungsstörungen und mikroskopischen Nekrosen einhergeht, konnte in MRT-Studien bei 30 – 50 % aller Frühgeborenen nachgewiesen werden und ist der häufigste isolierte neuroradiologische Befund bei Kindern mit CP (Korzeniewski et al., 2008; Alicia Jane Spittle & Orton, 2014). Die Inzidenz fokal-nekrotischer zystischer Läsionen im Sinne einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) beträgt dagegen bei VPT-VLBW Frühgeborenen 6,3 % und ist tendenziell rückläufig (Grisaru-Granovsky et al., 2014; Hamrick et al., 2004), bei Nachuntersuchungen fünfjähriger VPT Frühgeborener besteht eine Prävalenz von 3,6 % (Twilhaar et al., 2018).

Wachstum und Reifung des Gehirns sind verhältnismäßig späte Vorgänge der fetalen Entwicklung und finden vor allem am Ende des zweiten und im dritten Trimester der Schwangerschaft statt (Volpe, 2008). Analog dazu besteht ein hohes Risiko für eine WMI bei Frühgeborenen mit einem GA zwischen der 23. und 32. SSW. (Hamrick et al., 2004). Premyelinisierende Oligodendrozyten-Vorläufer-Zellen (Pre-OL) proliferieren in diesem Zeitraum besonders zahlreich und bahnen das Wachstum und die Myelinisierung der Neurone. Zum Zeitpunkt ihrer höchsten Konzentration, in der 28. SSW, ist auch das Risiko für eine WMI am höchsten (Hamrick et al., 2004; J. Schneider & Miller, 2019). Wechselnde Zustände von Ischämie und Reperfusion der weißen Zellmasse führen zur Bildung radikaler Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS). Pre-OLs sind sehr empfindlich für den so ausgelösten oxidativen Stress und gehen unter (Back, 2006). Als Reaktion darauf produzieren umliegende Astrozyten und Mikrogliazellen weitere ROS/RNS sowie Glutamat, das die Apoptose weiterer Zellen induziert (Zachary A. Vesoulis & Mathur, 2017).

Auch nach dem Abklingen direkt schädigender Mechanismen können diese Entzündungsprozesse persistieren. Selbst in nicht-nekrotischen Zellarealen der weißen und grauen Zellmasse können langfristig Störungen der Zellreifung, Myelinisierung und Synapsenbildung nachgewiesen werden (Dysmaturation), die ebenfalls auf Schwankungen der Perfusion, Oxygenierungsstörungen und Entzündungsprozesse zurückzuführen sind (Back, 2015; Favrais et al., 2011; J. Schneider & Miller, 2019).

1.4 Hämodynamik bei Frühgeborenen

1.4.1 Mikrozirkulation

Parallel zu den Neuronen und Gliazellen durchlaufen auch die Gefäßzellen einen Reifeprozess, der sich sowohl in dem fragilen Aufbau der Gefäßwände als auch in grenzwertig niedrigen periventrikulären Blutflüssen manifestiert (Greisen & Børch, 2001), die bis zu einem GA von 30 – 32 Wochen persistieren. Die in diese Region einsprießenden Gefäße weisen zudem kaum Kollateralen auf und anastomosieren erst spät (J. Schneider & Miller, 2019). Kleine Schwankungen der cerebralen Perfusion, bedingt durch Einschränkungen des systemischen Blutflusses oder der cerebralen Autoregulation (Soul et al., 2007), können gerade in den Gebieten mit vulnerablen Wachstumsprozessen schnell zur Ischämie führen (Back, 2017; J. Schneider & Miller, 2019). Selbst milde Hypotensionen können so cerebrale Schäden verursachen (Khwaja & Volpe, 2008).

Niedrigfrequente Schwankungen des Blutdrucks können auch bei gesunden Neugeborenen nachgewiesen werden (Kuo et al., 1998): Kontinuierliche Anpassungen des vegetativen Nervensystems führen zu einer oszillierenden Vasomotorik. Diese Blutdruckveränderungen werden normalerweise durch die cerebrale Autoregulation abgefangen. Vor- und nachgeschaltete Gefäße passen ihren Tonus an, um einen adäquaten Blutdruck und Gasaustausch im Kapillarbett zu gewährleisten. Tyszczuk und Kollegen konnten bereits 1998 zeigen, dass Neugeborene so grundsätzlich in der Lage sind, bei deutlichen Schwankungen des mittleren arteriellen Drucks (MAD) einen gleichbleibenden cerebralen Blutfluss aufrechtzuerhalten (Tyszczuk et al., 1998). Neben den lokalen O_2 - und CO_2 -Partialdrücken (Johnston et al., 2003) wird die cerebrale Autoregulation durch das

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Katecholamine und weitere endogene Hormone beeinflusst (Zachary A. Vesoulis & Mathur, 2017).

Krampfanfälle, hypoxisch-ischämische Hirnschäden und eine stattgehabte IVH (Zachary A. Vesoulis & Mathur, 2017) können dieses autoregulatorische System nachhaltig schädigen (Abb. 2). Häufige perinatale Komplikationen wie die Azidose und die Hypoglykämie (Riddle et al., 2013), sowie die Hypotension (Soul et al., 2007) als auch die Therapie mit antihypotensiven Medikamenten (Hahn et al., 2013) können ebenfalls zu einer eingeschränkten Regulation des cerebralen Blutflusses führen. Transiente Störungen der Autoregulation treten bei fast jedem VLBW Frühgeborenen auf (Soul et al., 2007) und können zu einer (P)IVH führen (Hoffman et al., 2019).

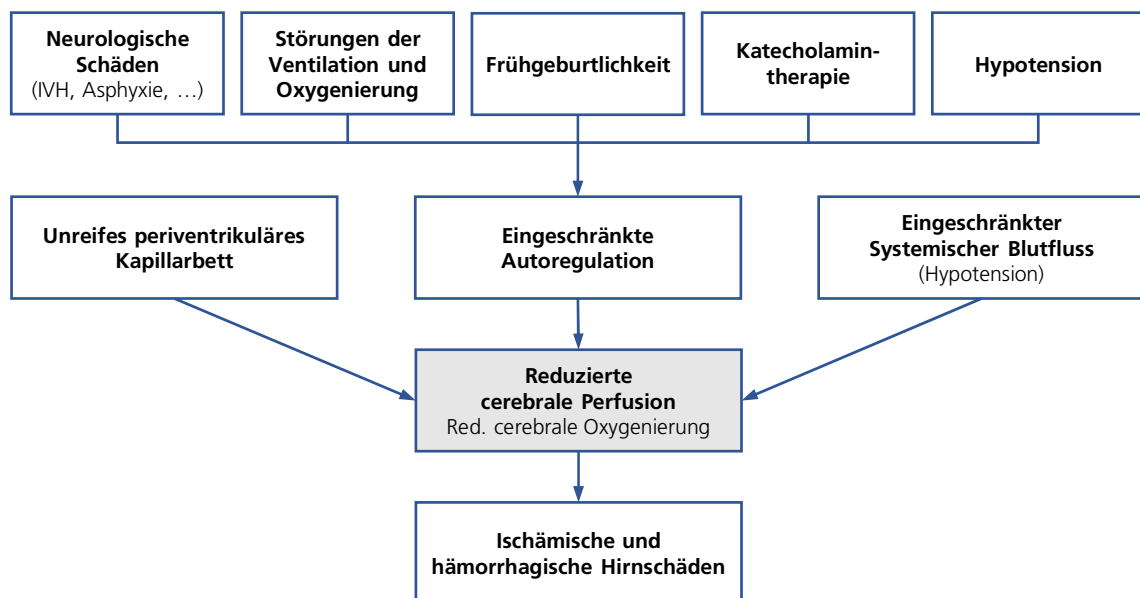


Abbildung 2. Risikofaktoren für ein dysfunktionale Autoregulation und eine reduzierte cerebraler Perfusion. IVH: Intraventriculäre Hämorrhagie

1.4.2 Makrozirkulation

Dass niedriger Blutdruck in den ersten Lebenstagen ein hohes Risiko für Neonaten darstellt ist seit 3 Jahrzehnten bekannt: Sie sterben häufiger, entwickeln häufiger Komplikationen (insbes. IVH, PVL) und haben eine häufiger langfristige Entwicklungsstörungen (Beau Batton et al., 2016; Faust et al., 2015; Watkins et al., 1989). Niedrige Blutdruckwerte sind meist Marker einer eingeschränkten Hämodynamik, die zu sekundären Organschäden

führen kann. Der arterielle Blutdruck hat als Marker kardiozirkulatorischer Instabilität beim Neonaten jedoch nur eine eingeschränkte Sensitivität. Die Studienlage hinsichtlich prognostisch aussagekräftige Blutdruckwerte ist weiterhin uneindeutig, die genaue Definition der Hypotension bei Frühgeborenen umstritten (Eugene M. Dempsey, 2017; Ryan et al., 2019). Voraussetzung für eine adäquate Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff ist neben der Autoregulation lokaler Perfusion ein ausreichender systemischer Blutfluss, der Produkt des kardialen Auswurfs sowie des systemischen und pulmonalen Widerstands ist (Giesinger & McNamara, 2016). Während der Umstellung auf den postnatalen Kreislauf steigt der Gefäßwiderstand an, zudem muss mit dem Lungenkreislauf ein zusätzliches Stromgebiet perfundiert werden (Kluckow, 2018). Die überproportionale Durchblutung des pulmonalen Kreislaufs bei persistierenden Shunts (z.B. persistierender Ductus arteriosus, PDA) (Sarkar et al., 2007), sowie der reduzierte periphere Widerstand im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) oder einer perinatalen Infektion (Francis et al., 2019) können die hämodynamische Instabilität bei Frühgeborenen verstärken (Siehe Abb. 3).

Um einen suffizienten systemischen Blutfluss aufrechtzuerhalten, muss folglich die kardiale Auswurfleistung steigen. Das Myokard Frühgeborener ist jedoch noch nicht ausgereift: Im Vergleich zum Herz Reifgeborener mangelt es an Mitochondrien, kontraktilen Gewebe (Takahashi et al., 1997) und sympathischer Innervation, die notwendige Steigerung des Herzzeitvolumens stößt schnell an physiologische Grenzen (Giesinger & McNamara, 2016). Myokardischämien nach Asphyxie können die Kontraktilität ebenfalls reduzieren. Ein dysreguliertes vegetatives Nervensystem (Haraldsdottir et al., 2018) kann die Reaktion auf wechselnde Anforderungen an den Kreislauf weiter beeinträchtigen. Um den Blutdruck aufrechtzuerhalten, konstringieren arterielle und venöse Gefäße („kompensierter Schock“), der systemische Blutfluss und die Durchblutung von Endstromgebieten können dabei jedoch bereits eingeschränkt sein (Osborn, 2005).

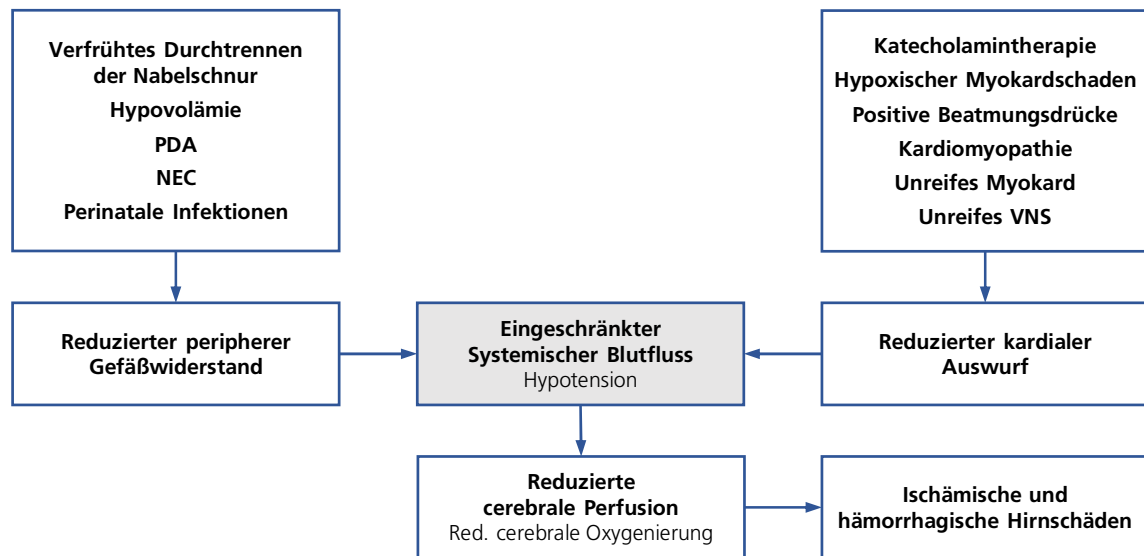


Abbildung 3. Faktoren, die einen eingeschränkten systemischen Blutfluss bzw. eine Hypotension begünstigen, Grafik angelehnt an Giesinger und McNamara (2016). PDA: *persistierender Ductus arteriosus*, NEC: *Nekrotisierende Enterokolitis*, VNS: *vegetatives Nervensystem*.

1.4.3 Kreislaufunterstützende Therapie

Das Risiko für hämodynamische Instabilität, das Auftreten einer IVH und einer eingeschränkten neurokognitiven Entwicklung sinkt mit jeder Woche, um die eine drohende Frühgeburt hinausgezögert werden kann (Faust et al., 2015; Moore et al., 2012). Lässt sie sich nicht vermeiden, so führt die antenatale Steroidgabe nicht nur zu einem niedrigen Risiko für das postnatale Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, sondern auch zu einem niedrigeren Risiko für eine IVH (D. Roberts et al., 2017) und einer refraktären Hypotension (Verma et al., 2017). Das verzögerte Durchtrennen der Nabelschnur reduziert das Risiko für eine schlechtere neurokognitive Entwicklung (Andersson et al., 2015; Lodha et al., 2019) und die Gefahr einer IVH (Al-Wassia & Shah, 2015). Ursächlich hierfür ist vermutlich eine kreislaufstabilisierende Wirkung während der Transition (Hooper et al., 2016). Bei EPT Frühgeborenen senkt die verzögerte Nabelschnurdurchtrennung die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie niedrigen Blutdrucks um 25 % (Lodha et al., 2019).

Zur initialen antihypotensiven Therapie werden neben kristalloiden Lösungen meist Katecholamine wie Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin eingesetzt (Stranak et al., 2014). In unterschiedlichen Studien wurde jedoch eine Assoziation zwischen dem Einsatz von Katecholaminen bei Frühgeborenen und schweren Hirnschäden (IVH, PVL), einer

schlechteren neurokognitive Entwicklung mit 18 – 22 Monaten und einer erhöhten Mortalität berichtet (Abdul Aziz et al., 2019; Beau Batton et al., 2016; Faust et al., 2015). Ob die schlechte Prognose auf die antihypotensive Therapie oder die zugrundeliegende Hypotension zurückzuführen ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Einige Neonatologen empfehlen deshalb inotrope Medikamente ausschließlich bei Frühgeborenen einzusetzen, die klinische Zeichen einer Minderperfusion aufweisen (E. M. Dempsey et al., 2009). Frühgeborene mit einer nicht-symptomatischen, isolierten Hypotension scheinen jedoch von einer Katecholamintherapie zu profitieren (Durrmeyer et al., 2017). In einer Studie von Vesoulis et al. sank das Risiko einer IVH bei EPT Frühgeborenen nach erfolgreicher Dopamintherapie um den Faktor 9, Therapieversagen dagegen erhöhte das Risiko um den Faktor 5,8 (Z. A. Vesoulis et al., 2016). Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien mit großer Probandenzahl, die den Einfluss verschiedener Therapieregime bei niedrigem Blutdruck Frühgeborener untersuchen, wurden bisher nicht publiziert.

Die Studienlage zum klinischen Management der instabilen Hämodynamik Frühgeborener ist noch immer uneindeutig, evidenzbasierte Therapieschemata fehlen (Ryan et al., 2019). Um eine differenzierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen, wird die Blutdruckmessung gelegentlich durch weitere Verfahren ergänzt, die die Organperfusion und -funktion darstellen, wie die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), das Elektroenzephalogramm (EEG), die Echokardiographie und die Abnahme spezifische Biomarker (Ishiguro, 2017).

1.5 Genetische Komponenten des Blutdrucks

Der Blutdruck ist maßgeblich genetisch determiniert. 30 – 60 % der Blutdruck-Variation ist auf erbliche Faktoren zurückzuführen (Morgado et al., 2015), deren Einfluss auf den Blutdruck sich bereits im Kleinkindalter manifestiert (Hennekens et al., 1976). Durch die zunehmende Verfügbarkeit von neuen Sequenzierungsmethoden (NGS) konnten in den letzten Jahren vermehrt Genom-weite Assoziationsstudien (GWAS) veröffentlicht werden, in denen signifikante Assoziationen zwischen einzelnen genetischen Polymorphismen und Blutdruckveränderungen nachgewiesen wurden (Warren et al., 2017). Sie bieten neue Einblicke in den genetischen Hintergrund der Wechselwirkung von GG, Frühgeburtlichkeit, Blutdruck und dem Auftreten von Komplikationen: Spezifische Loci, die mit

Frühgeburtlichkeit und niedrigem GG assoziiert sind, beeinflussen das Auftreten von Bluthochdruck und der koronaren Herzkrankheit (KHK) im Erwachsenenalter (Horikoshi et al., 2016; Warrington et al., 2019; G. Zhang et al., 2017). Eine Studie deutet zudem auf einen möglichen Zusammenhang zwischen bekannten, den Blutdruck beeinflussenden Polymorphismen und einem erhöhten IVH-Risiko hin (Dawid Szpecht et al., 2017).

1.5.1 Mendelian Randomization

Die Ergebnisse von Beobachtungsstudien müssen immer vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass sie durch Störfaktoren beeinflusst werden können. In der Auswertung von Studien wird versucht, den Effekt dieser Einflussfaktoren statistisch zu kontrollieren. Falsch eingeschätzte Störgrößen können jedoch schnell falsch-positive Ergebnisse zur Folge haben (Phillips & Smith, 1992). Hinzu kommt das Risiko, weitere beeinflussende Faktoren in der Analyse nicht bedacht zu haben. Diese Schwierigkeiten gelten insbesondere für komplexe Parameter wie den Blutdruck Frühgeborener, bei dem die zugrundeliegenden Mechanismen zum Teil nur ansatzweise bekannt sind (Falkner, 2019).

Bei der Konzeption werden die Allele sämtlicher Gene, die den Blutdruck beeinflussen, zufällig und ohne äußeren Einfluss auf das Genom des Kindes verteilt. In einer ausreichend großen Studienkohorte finden sich dadurch die meisten bekannten genetischen Veränderungen in verschiedenen Kombinationen in der DNA der Probanden wieder (Lawlor et al., 2008). Die *Mendelian Randomization* kombiniert die bekannten Vererbungsregeln und die neuen Erkenntnisse der GWAS über spezifische Mutationen zu einer statistischen Methode: Durch die Analyse bekannter genetischer Polymorphismen (z.B. *single nucleotide polymorphism* (SNP), die den Blutdruck beeinflussen) lässt sich abschätzen, inwiefern ein von den Polymorphismen abhängiger Parameter (z.B. Blutdruck) einen Einfluss auf ein spezifisches Outcome (z.B. neurokognitive Entwicklung) hat, ohne dabei von äußeren Faktoren (z.B. Stress, Herzfehler, Medikamente) abhängig zu sein, siehe auch Abb. 4 (Lawlor et al., 2008). Dafür wird aus den Ergebnissen der Sequenzierung für jeden Probanden ein Wert errechnet, der das individuelle, kumulative Risiko aller Polymorphismen zusammenfasst und so als Surrogatparameter für den Blutdruck dient: Der sogenannte *Genetic (Risk) Score* (GS) (Grover et al., 2017).

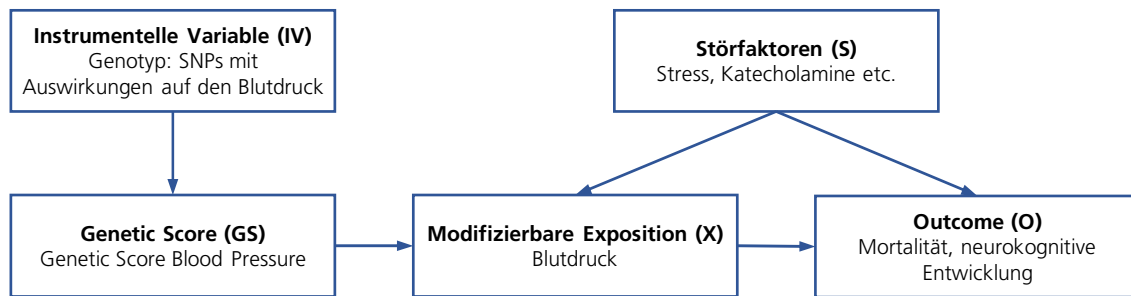


Abbildung 4. Mendelian Randomization, nach Lawlor et al (2008).

Die IV muss direkt mit X assoziiert sein, der GS misst den statistischen Effekt der IV. Der Zusammenhang IV – X darf nicht durch Störfaktoren S beeinflusst werden. Ein direkter Einfluss der IV auf das Outcome O muss ausgeschlossen werden, zudem darf die IV keinerlei Einfluss auf die Störfaktoren S haben.

1.5.2 Genetic Score als Risikofaktor in der postnatalen Versorgung

Um den Effekt von Blutdruck auf die Mortalität und Morbidität während des postnatalen stationären Aufenthalts zu untersuchen, wurde in der GNN-Studie für 5.580 VPT/VLBW Frühgeborene ein GS berechnet, der den Einfluss der Genetik auf den individuellen Blutdruck einschätzt und auf den von Warren et al. publizierten Daten basiert (*Genetic score blood pressure, gsBP*) (Göpel et al., 2020; Warren et al., 2017). Frühgeborene mit vielen blutdruckerhöhenden Allelen (hoher gsBP) zeigten eine signifikant niedrigere 28-Tage-Mortalität als die Frühgeborenen mit einem niedrigen gsBP (1,5 % vs. 3,2 %, OR 2,13, KI 95 % 1,26 – 3,60, $p = 0,005$), die Gesamtmortalität war ebenfalls signifikant niedriger (OR 1,60, KI 95 % 1,07 – 2,40, $p = 0,027$). Kinder mit einem hohen gsBP wurden seltener aufgrund eines PDAs operiert (OR 1,58; KI 95 % 1,09 – 2,30, $p < 0,02$) und hatten seltener eine IVH (OR 1,23, KI 95 % 1,02 – 1,49, $p = 0,036$). Die Effekte waren unabhängig von einer etwaigen Katecholamintherapie.

Damit konnte gezeigt werden, dass eine genetische Prädisposition für höhere Blutdruckwerte vorteilhaft für das kurzfristige Outcome VLBW Frühgeborener ist. Inwiefern die genetisch erfassten Blutdruckunterschiede einen Effekt auf die langfristige neurokognitive und kardiorespiratorische Entwicklung bei VLBW Frühgeborenen haben, ist bisher unbekannt.

1.6 Fragestellung

Für die vorliegende Arbeit stellen sich folgende Forschungsfragen:

Welcher Zusammenhang besteht zwischen blutdruckverändernden Allelen und der langfristigen Entwicklung VLBW Frühgeborener?

Unterscheiden sich bei Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren

- der gemessene Ruheblutdruck,
- die körperliche Leistungsfähigkeit und der Blutdruck nach Belastung,
- die neurokognitive Entwicklung und
- die Entwicklung nach Katecholamintherapie

je nach individuellem genetischen Risikoscore für erhöhten Blutdruck?

2 Studienpopulation, Materialien und Methoden

2.1 Studienpopulation

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten ausgewertet, die im Rahmen der multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie des „German Neonatal Network - Deutsches Frühgeborenen- Netzwerk“ (GNN) zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst worden sind. Ziel des GNN ist es, relevante Faktoren zu finden, die mit ihrer Konsequenz für Therapie und Prävention die kurz- und langfristige Versorgung der Frühgeborenen verbessern können. Neben klinischen Parametern fließen auch Umweltfaktoren und genetische Merkmale in die Datenbank des GNN ein. An der Aggregation der Daten haben zu jedem Zeitpunkt Ärzte, Study Nurses, Mitarbeiter medizinisch-technischer Berufe und weitere Doktoranden des GNN mitgewirkt.

Die eingeschlossenen Patienten wurden in Perinatalzentren rekrutiert, die als Studienzentren an der Datenerfassung des GNN mitwirken (siehe Anhang A.5). Sie versorgen in der Regel mindestens 20 Frühgeborene < 1.000 g im Jahr und decken mit ihren Einzugsgebieten einen Großteil des deutschen Staatsgebiets ab. Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Geburt $\leq 36+6$ SSW und
- GG < 1.500 Gramm (VLBW)

Kinder, die nach Geburt in ein teilnehmendes Perinatalzentrum verlegt wurden, wurden ausgeschlossen.

Dieser Arbeit liegt die genetische Analyse einer größeren Kohorte zugrunde, bei der alle in das GNN eingeschlossenen Patienten ausgewählt wurden, für die bereits Daten der Genotypisierung vorlagen und deren mütterliche Abstammung europäisch war. Bei Mehrlingen wurde nur ein Proband ausgewählt. Weiterhin ausgeschlossen wurden Frühgeborene, deren GA über 31 Wochen lag sowie Probanden, bei denen keine Daten über den niedrigsten Blutdruck am ersten Lebenstag vorlagen. Für die Auswertung dieser Arbeit mussten sowohl Daten der genetischen Analyse vorliegen, als auch Daten, die bei der

Nachuntersuchung im Alter von 5 Jahren erfasst worden sind. Patienten mit unvollständigem Datensatz wurden ausgeschlossen.

Als Vergleichsgruppe wurden für die Nachuntersuchung reifgeborene Kinder ($GA \geq 37$ SSW) im Alter von 5 Jahren in die Studie eingeschlossen. Genetische Merkmale wurden in der Vergleichsgruppe bisher nicht untersucht. Die Probanden wurden über alle angegliederten Studienzentren rekrutiert.

Für das deutsche Frühgeborenenennetzwerk liegt von allen Ethik-Kommissionen der teilnehmenden Kliniken ein positives Votum vor. Für die Ethik-Kommission Lübeck gilt das Aktenzeichen 08-022.

2.2 Datenerhebung und -verarbeitung

Alle klinischen Daten, die in die Auswertung dieser Arbeit eingeflossen sind, wurden im Rahmen der neonatologischen Versorgung und bei der Nachuntersuchung im Alter von 5 Jahren erfasst. Folgende Daten des postnatalen stationären Aufenthalts sind in die Auswertung der vorliegenden Studie miteingeflossen:

- **Geschlecht und Gestationsalter** (SSW).
- **Geburtsgewicht:** Ein GG (g) unterhalb der 10. Perzentile wurde nach Voigt et. al. (1996) als SGA definiert.
- **Mehrlingsstatus.**
- **Arterieller Blutdruck:** Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD, mmHg). Der Blutdruck wurde im klinischen Verlauf dokumentiert.
- **Katecholamintherapie:** Zu den inotrop wirksamen Medikamenten wurden Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin gezählt.
- **IVH:** nach Papile et. al., 1978:
 - Grad 1: Subependymale Blutung
 - Grad 2: Einblutung in die Liquorventrikel, < 50 % des Ventrikelvolumens
 - Grad 3: Einblutung in die Liquorventrikel, > 50 % des Ventrikelvolumens
 - Grad 4: Periventrikuläre Hämorrhagie mit IVH jeglichen Ausmaßes.

- **Perinatale Komplikationen:**
 - PVL in bildgebenden Verfahren
 - Relevanter PDA mit operativer Versorgung
 - NEC mit operativer Versorgung
 - BPD
 - Early- oder late-Onset Sepsis mit mikrobiologischem Erregernachweis.

Die Daten über den ante- und postnatalen Verlauf wurden durch drei standardisierte Fragebögen erfasst, die von den behandelnden Ärzten der teilnehmenden Studienzentren ausgefüllt wurden. Bei vorhandener Einverständniserklärung der Eltern wurden die Fragebögen zusammen mit jeweils zwei Mundschleimhautabstrichen von Mutter und Kind direkt zur Studienzentrale in Lübeck gesandt. Bei der Nachuntersuchung Fünfjähriger wurde zudem das Kinderuntersuchungsheft („gelbes Heft“) eingescannt, um die postnatalen klinischen Parameter insbesondere der Referenzgruppe Reifgeborener zu erfassen.

Alle gesammelten Dokumente, Daten und Proben wurden einer Patientenummer zugeordnet und (doppelt kontrolliert) in eine Datenbank eingepflegt. Die persönlichen Daten der Frühgeborenen (Name, Anschrift, behandelnde Klinik, Anzahl ausgefüllter Dokumentationsbögen usw.) wurden in einer separaten Datenbank gespeichert, die nur über das Pseudonym mit der ersten Datenbank verknüpft ist. So wurde sichergestellt, dass die Eltern der eingeschlossenen Frühgeborenen im Studienverlauf kontaktiert und die Daten der Patienten ergänzt werden können, gleichzeitig aber auch ein hohes Maß an Datenschutz gewährleistet werden kann.

Um die Validität der zugesandten Daten zu überprüfen, wurden sie halbjährlich durch einen Arzt des GNN oder eine Study Nurse in den jeweiligen Studienzentren mit den Patientenakten abgeglichen (Monitoring). Die eingesetzten Fragebögen sind standardisiert und wurden an großen Gruppen gesunder Kinder validiert. Alle Fragebögen und die Einverständniserklärung der Eltern finden sich im Anhang (A.3 bzw. A.4). Für weitere Informationen kann auf das Studienprotokoll und das Testmanual des GNN verwiesen werden.

2.3 Materialien

2.3.1 Geräte und Einmalprodukte

- Thermorüttler TMix 220 (Hersteller: Analytik Jena)
- Zentrifuge Megafuge 1.0R (Hersteller: Heraeus)
- Vortex Genius 3 (Hersteller: IKA)
- Spektrometer NanoDrop 2000 (Hersteller: Thermo scientific)
- Multipette plus (Hersteller: Eppendorf)
- Röhre 10ml (Hersteller: SARSTEDT)
- Universalfilterspitzen 100 µl (Hersteller: Greiner bio-one)
- Biosphere® Filter Tip 100 (Hersteller: SARSTEDT)
- Tubes 3810X (Hersteller: Eppendorf)
- CryoPure Röhren (Hersteller: SARSTEDT)
- MediSet Einmalpinzetten (Hersteller: Hartmann)
- Einmalskalpell (Hersteller: Feather)
- Petrischale (Hersteller: SARSTEDT)
- Untersuchungshandschuhe Vinyl (Hersteller: Meditrade)

2.3.2 Chemikalien

- Gentra Puregene Tissue Kit (Hersteller: QIAGEN)
 - Cell Lysis Solution
 - Puregene Proteinase K
 - Puregene RNase A
 - Protein Precipitation Solution
 - DNA Hydration Solution
- Ethanol 70% (CAS: 64-17-5)
- Isopropanol 100% (CAS: 67-63-0)

2.4 Methoden

2.4.1 DNA-Isolierung

Bei Einschluss in die GNN-Studie wurde ein Teil der Nabelschnur in den Studienzentren bei -20 °C eingefroren und in regelmäßigen Abständen von einem Transportdienstleister zur Studienzentrale gebracht. Zur weiteren Verarbeitung wurden die pseudonymisierten Nabelschnurproben mittels Einmalskalpell und Einmalpinzette auf einer Petrischale präpariert. Zwei Gewebeproben wurden zur weiteren Lagerung tiefgefroren. Die dritte Gewebeprobe wurde anschließend weiterverarbeitet, die äußeren Gewebeschichten der Nabelschnur entfernt. Der freipräparierte Mittelteil der Nabelschnur wurde daraufhin mit Skalpell und Pinzette in kleine Fragmente zerteilt, die ein Volumen von 0,3 cm³ jeweils nicht überschreiten sollten. Die zerkleinerte Gewebeprobe, die nun ca. 100 mg entsprechen sollte, wurde in ein Eppendorf Gefäß überführt und erneut im Tiefkühlschrank bei -20 °C Celsius eingelagert. Während sämtlicher Arbeitsschritte wurden Einmalprodukte und Wischdesinfektionen eingesetzt, um das Risiko einer Kontamination der Proben zu reduzieren.

Der darauf folgende Prozess der chemischen Isolation der DNA aus dem Gewebe orientiert sich an dem Protokoll „DNA purification from tissue using the gentra puregene tissue kit“ des Herstellers (QIAGEN, 2014) und wurde modifiziert, um die Prozessabläufe zu optimieren und um möglichst reine, hochkonzentrierte DNA Proben aus dem genutzten Gewebe zu erhalten. Den Empfehlungen „Optimized handling for higher throughputs“ des Herstellers folgend, wurden 24 Nabelschnurproben gleichzeitig verarbeitet. Abbildung 5 stellt den konkreten Ablauf der chemischen Isolation für eine Probe grafisch dar. In Phase I wurden die Zellmembranen über Nacht aufgelöst und damit die Zellbestandteile freigelegt, in Phase II die Proteine des Gewebes ausgefällt. Dabei musste auf eine homogene Durchmischung mit dem Reagenz geachtet werden. Bei der Zentrifugation lagerten sich die Proteine als Bodensatz ab, entsprechend wurde der Überstand überführt und das Röhrchen verworfen. In Phase III verdichtete sich die DNA zu einem festen Pellet, das in den darauffolgenden Arbeitsschritten von verbliebenen Proteinen und Reagenzien bereinigt wurde.

Um eine hohe Reinheit der isolierten DNA zu gewährleisten, wurden ca. 1 µl jeder Probe mit dem NanoDrop 2000 Spektrometer überprüft. Der Quotient aus der Extinktion bei 260 nm und 280 nm stellte dabei das Verhältnis von DNA zu RNA dar, ab einem Wert von $\geq 1,7$ wurde von einer ausreichend reinen Probe ausgegangen. Verunreinigte Proben wurden verworfen. Neben der Reinheit der Probe wurde die Konzentration der DNA in ng/µl bestimmt, die für eine problemlose Genotypisierung 50 – 70 ng/µl betragen sollte. Zu hoch konzentrierte Proben wurden entsprechend mit 150 – 300 µl „DNA hydration solution“ verdünnt.

Die Chip-Genotypisierung wurde von externen Labors vorgenommen. Das Cologne Center for Genomics nutzte das Verfahren „Axiom™ genotyping solution“ der Firma Affymetrix (Santa Clara, California, USA), das Institut für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel nutzte das Verfahren „Global screening array- GSA“ der Firma Illumina (San Diego, California, USA). Für die Analyse wurden 267 SNPs ausgewählt, bei denen eine Auswirkung auf den gemessenen Blutdruck bei Erwachsenen nachgewiesen werden konnte (Warren et al., 2017). Aufgrund fehlender Verfügbarkeit in den Datenbanken konnte ein Teil der Polymorphismen nicht von beiden genutzten Verfahren typisiert werden, 30 SNPs mussten deshalb von der Auswertung ausgeschlossen werden: 14 Polymorphismen, die nicht durch das Axiom-verfahren analysiert werden konnten, und 16 SNPs, die nicht mit dem GSA-Verfahren dargestellt werden konnten. 237 SNPs flossen schlussendlich in die Auswertung ein.

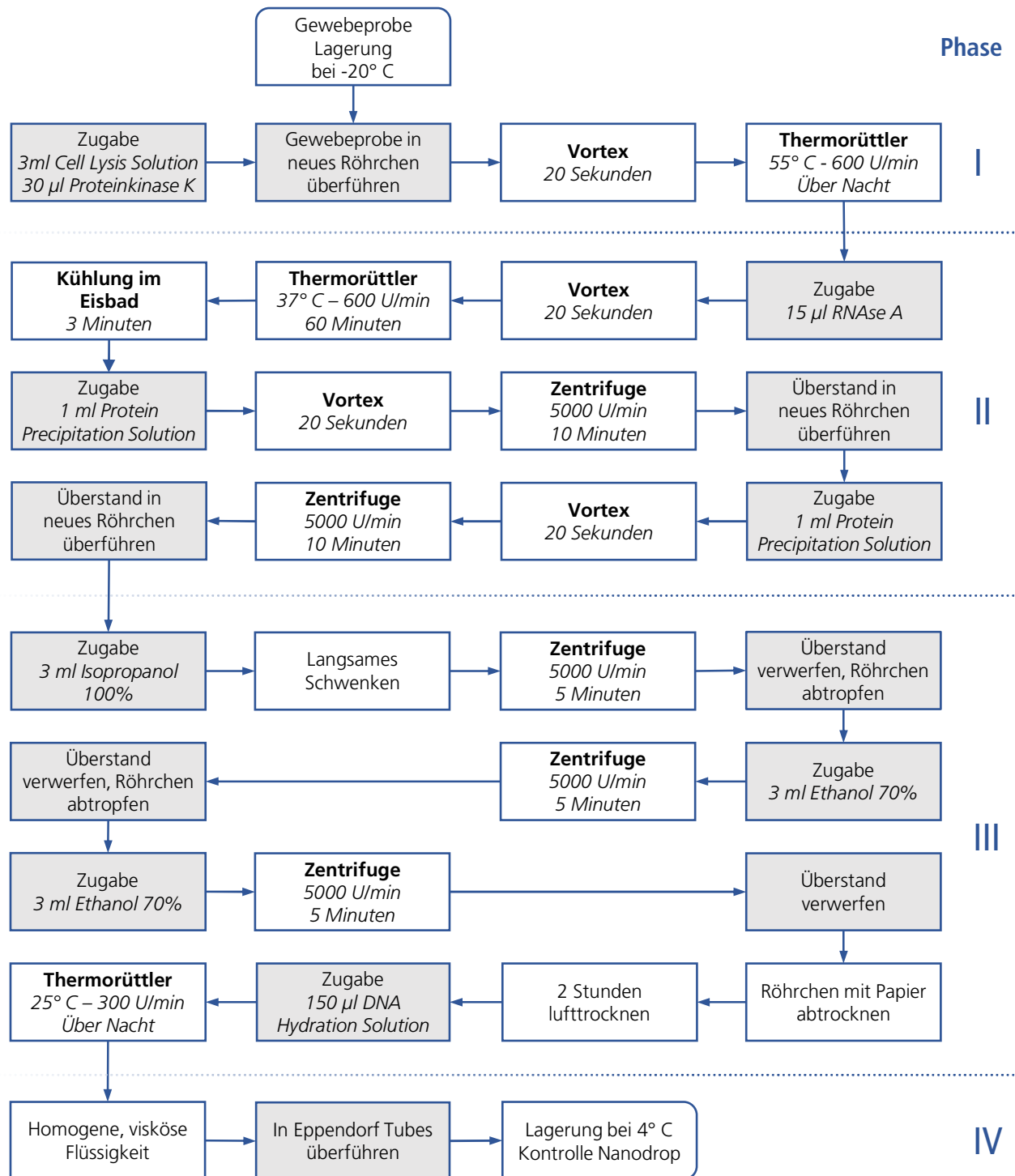


Abbildung 5. Isolation der DNA aus präparierten Nabelschnurproben. Graue Kästen stellen dabei Arbeitsschritte dar, in denen Reagenzien hinzugegeben oder überführt werden.

2.4.2 Nachuntersuchung

Im Alter von 5 Jahren wurde bei den eingeschlossenen Frühgeborenen eine erneute Untersuchung durchgeführt. Ziel war es dabei, Daten über die körperliche, motorische, kognitive und soziale Entwicklung der Frühgeborenen zu sammeln. Die Nachuntersuchung wurde gemeinsam von Kinderärzten, Study Nurses und Doktoranden der Lübecker Studienzentrale vorgenommen und fand in oder in der Nähe der Klinik, in der die Kinder nach ihrer Geburt behandelt worden sind, statt. Die eingesetzten Instrumente, Testverfahren und Fragebögen orientierten sich dabei an den Untersuchungsmodulen der KiGGS Studie des Robert-Koch-Instituts (H. Neuhauser et al., 2013) und wurden von den Untersuchungsteams mitgebracht. Folgende Datenpunkte, die in die Auswertung der vorliegenden Arbeit einfließen, wurden im Rahmen der Nachuntersuchung erfasst:

- **Basisparameter:** Körperlänge und Kopfumfang (cm), Körpergewicht (kg)
- **Vitalparameter:** Herzfrequenz (Schläge/min), Atemfrequenz (Atemzüge/min), periphere Sauerstoffsättigung (%).
- **Arterieller Blutdruck in Ruhe:** Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD, mmHg), gemessen mittels nicht-invasiver, oszillatorischer Messung. Jeweils 2 Werte im Abstand von 3 Minuten.
- **Belastungstest:** Die kardiorespiratorische Ausdauer wurde mittels dreiminütigem Shuttle-run-test (Oja & Jürimäe, 1997) erfasst (maximale Laufstrecke in Metern). Zwei Gummileitkegeln standen dabei 10 Meter voneinander entfernt, jeder Proband musste so schnell wie möglich zwischen ihnen hin und her laufen und sie dabei umrunden. Ergebnisse von < 10 Metern wurden auf 5 m gerundet.
- **Arterieller Blutdruck nach Belastung:** Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD, mmHg), gemessen mittels nicht-invasiver, oszillatorischer Messung, direkt nach dem Shuttle-run-test erfolgt.
- **Intelligenzquotient (IQ):** Die kognitive Entwicklung wurde mit der deutschen Version des „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – III“ (Pearson Assessment, Frankfurt am Main, Deutschland) erfasst.

- **Feinmotorische Einschränkung:** Erfasst mittels „Movement Assessment Battery for Children - Second Edition“ (Pearson Assessment, Frankfurt am Main, Deutschland). Folgende Testmethoden wurden ausgewertet:
 - Taler einwerfen: Der Proband soll mit der dominanten Hand 12 Taler durch den Schlitz einer Kiste stecken, die nicht-dominante Hand hält diese dabei fest. Gemessen wird die Dauer in Sekunden.
 - Perlen auffädeln: Der Proband soll 12 Perlen auf eine Schnur mit Metallspitze auffädeln. Gemessen wird die Dauer in Sekunden.
 - Spur nachzeichnen: Der Proband soll mit einem Filzstift eine vorgegebene Spur nachzeichnen, die Vorlage ist dabei immer gleich. Fehler werden als Zahlenwert erfasst, die Einteilung erfolgt anhand eines vorgegebenen Bewertungsbogens.
- **Grobmotorische Einschränkung:** Klassifiziert mittels „gross motor function classification system for cerebral palsy“ (Palisano et al., 2008). Eine grobmotorische Einschränkung im Sinne einer CP wurde für diese Studie als GMFCS > I definiert.
 - GMFCS I: Selbstständiges Sitzen und Aufstehen von einem Stuhl, freies Gehen und Treppen steigen, Einschränkungen bei Rennen und Hüpfen.
 - GMFCS II: Selbstständiges Sitzen und Aufstehen von einem Stuhl, dabei jedoch häufig hochdrücken oder -ziehen notwendig. Freies Gehen, Treppensteigen nur mit Geländer möglich. Kein Rennen oder Hüpfen.
 - GMFCS III: Sitzen auf normalem Stuhl, ggf. mit Becken- oder Rumpfunterstützung, Gehen mit Hilfsmitteln möglich, Treppensteigen nur mit Hilfe eines Erwachsenen. Rollstuhl bei längeren Entfernungen oder unebenem Grund notwendig.
 - GMFCS IV: Angepasste Sitzvorrichtung zur Stabilisierung notwendig, Aufstehen nur durch Hilfsmittel oder die Unterstützung Erwachsener möglich. Kurze Strecken mit Rollator gehend evtl. möglich, ansonsten Rollstuhl.
 - GMFCS V: Eingeschränkte Motorik jeglicher Art, keine ausreichende Stabilisierung von Kopf und Rumpf gegenüber der Schwerkraft. Rollstuhl, ggf. Eigenmobilität in Elektrorollstuhl möglich.

Alle reifgeborenen Probanden wurden analog zur Nachuntersuchung Frühgeborener von den gleichen Untersuchungsteams mit den gleichen Methoden untersucht.

2.5 Statistische Auswertung

Um den Einfluss der Polymorphismen statistisch auswerten zu können, wurde anhand der Ergebnisse der Genotypisierung ein spezifischer gsBP (nach Warren et. al.) für jeden Datensatz errechnet. Diese Werte wurden anschließend gruppiert (gsBP unterhalb der 25. Perzentile, gsBP zwischen der 25. und 75. Perzentile, gsBP oberhalb der 75. Perzentile) und verglichen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, USA). Kategoriale Daten wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt, die statistische Testung erfolgte mit Chi²-Tests nach Pearson (erwartete Häufigkeiten in jedem Fall > 5) oder dem exakten Test nach Fisher. Metrische Daten wurden mit arithmetischem Mittelwert und Standardabweichungen beschrieben, die Signifikanztestung erfolgte mittels T-Test. Der Einfluss relevanter Variablen auf das Ergebnis des Lauftests wurde durch eine multiple lineare Regressionsanalyse und eine Varianzanalyse getestet. Alle Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt, ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als Signifikanzniveau definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die Daten von 5.580 Patienten, die in das GNN eingeschlossen wurden, konnten im Rahmen der genetischen Analyse ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Arbeit lagen von 1.057 Frühgeborenen sowohl die Ergebnisse der genetischen Analyse, als auch die Daten der Nachuntersuchung im Alter von 5 Jahren vor. Als Vergleichsgruppe wurden 168 Kinder untersucht. In der Gruppe der Frühgeborenen mit einem gsBP unterhalb der 25. Perzentile finden sich 246 Kinder, zu der Gruppe zwischen der 25. und der 75. Perzentile zählen 551 Kinder, und 260 Frühgeborene haben einen gsBP oberhalb der 75. Perzentile. Der Shuttle-Run-Test wurde im Verlauf der GNN-Studie (März 2018) eingeführt, Daten zur kardiorespiratorischen Belastung liegen für 336 Frühgeborene vor. Abbildung 6 stellt Ein- und Ausschluss der Probanden grafisch dar.

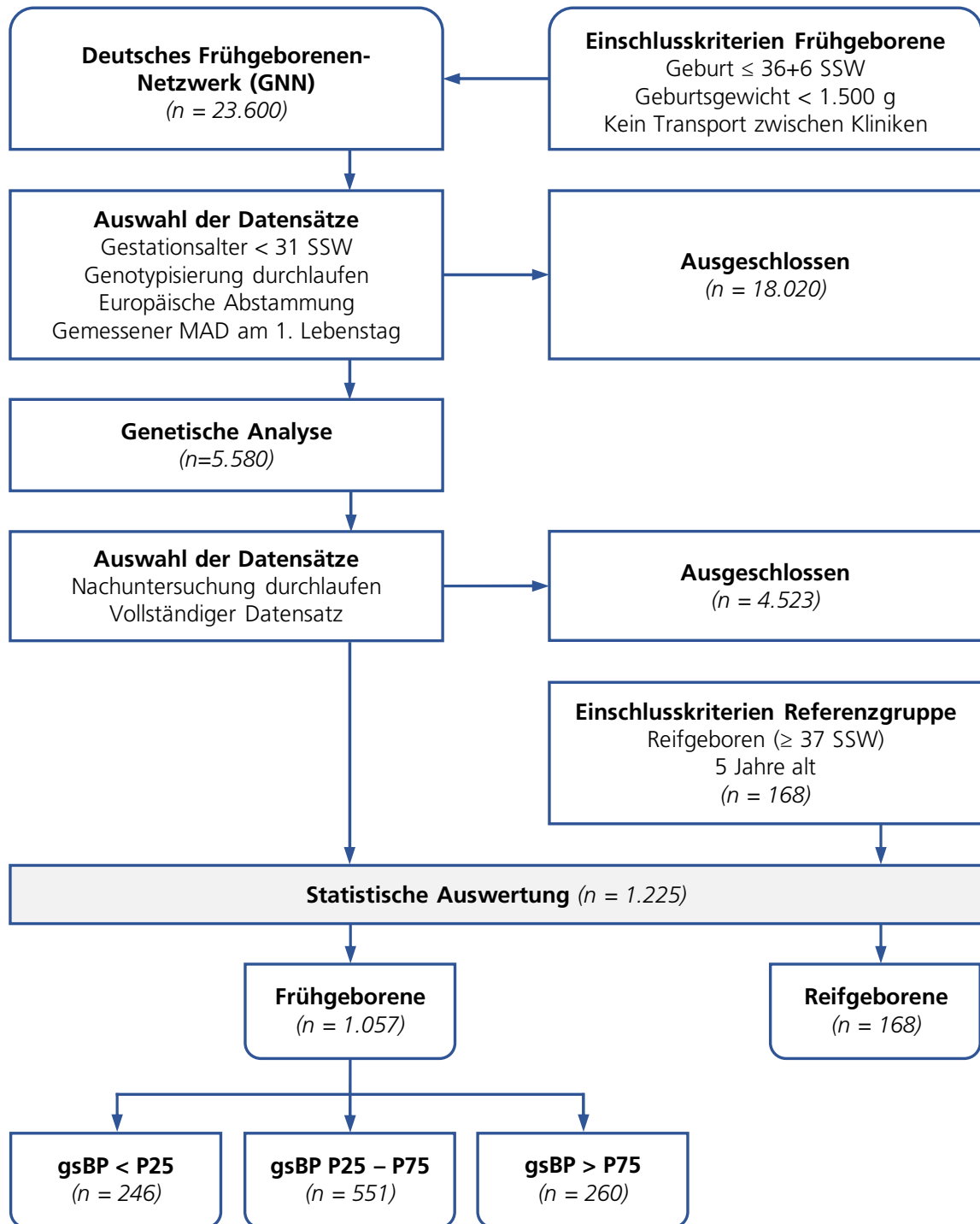


Abbildung 6. Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Probanden in der vorliegenden Arbeit. SSW: Schwangerschaftswoche, gsBP: Genetic Score Blood Pressure

3.2 Klinische Daten bei Geburt

Tabelle 1 stellt die klinischen Daten des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Geburt dar. Zwischen den Reifgeborenen (Vergleichsgruppe) und Frühgeborenen zeigen sich Unterschiede hinsichtlich des GA (39,61 Wochen vs. 27,89 Wochen) und GG (3.479 g vs. 986 g). Frühgeborene sind zudem häufiger Mehrlinge (2,4 % vs. 32,8 %) und, gemessen an ihrem GA, häufiger SGA (3,9 % vs. 13,0 %).

Zwischen den Subkollektiven des gsBP zeigen sich keine Unterschiede, insbesondere der niedrigste MAD am 1. Lebenstag zwischen den Untergruppen mit einem gsBP unterhalb der 25. Perzentile und einem gsBP oberhalb der 75. Perzentile ist nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,387$, KI = -1,45 – 0,56). Bei der Vergleichsgruppe wurden keine Werte zum niedrigsten MAD am 1. Lebenstag erfasst. Für einen Teil der Vergleichsgruppe ($n = 15$) lagen keine klinischen Daten vor, da die Kinderuntersuchungshefte („gelbes Heft“) gefehlt haben oder darin keine Angaben gemacht worden sind.

	Genetic Score Blood Pressure (gsBP)				
	Reifgeborene ($n = 153$)	Frühgeborene ($n = 1.057$)	< P25 ($n = 246$)	P25 – P75 ($n = 551$)	> P75 ($n = 260$)
Gestationsalter (Wochen, M $\pm$ SD)	39,61 $\pm$ 1,21	27,89 $\pm$ 2,05	27,73 $\pm$ 2,02	28,00 $\pm$ 2,01	27,81 $\pm$ 2,14
Geburtsgewicht (Gramm, M $\pm$ SD)	3.479 $\pm$ 427	986 $\pm$ 281	991 $\pm$ 272	991 $\pm$ 278	970 $\pm$ 294
Männliches Geschlecht (%)	50,6	51,8	54,9	51,4	50,0
Mehrling (%)	2,4	32,8	32,9	32,7	33,1
SGA (%)	3,9	13,0	13,0	12,9	13,1
Niedrigster MAD am 1. LT (mmHg, M $\pm$ SD)		27,03 $\pm$ 5,81	26,52 $\pm$ 5,67	27,28 $\pm$ 5,84	26,97 $\pm$ 5,88

Tabelle 1. Klinische Daten des Studienkollektivs. SGA: *small for gestational age*, MAD: *mittlerer arterieller Blutdruck*, LT: *Lebenstag*

3.3 Basiswerte bei der Nachuntersuchung

Tabelle 2 zeigt die Basisdaten der Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Alter von 5 Jahren. Auch hier zeigen sich Unterschiede zwischen reif- und frühgeborenen Kindern: Im Vergleich haben Reifgeborene bei der Nachuntersuchung ein höheres Körpergewicht, eine größere Körperlänge und einen größeren Kopfumfang. Das Alter der reifgeborenen Probanden war bei der Nachuntersuchung im Vergleich zu allen Frühgeborenen der Studie niedriger (5,54 Jahre vs. 5,74 Jahre, $p < 0,001$).

Frühgeborenen mit einem gsBP $< P25$ hatten mit 50,49 cm einen größeren Kopfumfang als die Gruppe gsBP $> P75$ (50,12 cm, $p = 0,021$), das Körpergewicht wies die gleiche Tendenz auf (18,71 kg vs. 18,40 kg). Gegenläufig war die Tendenz beim Alter (5,70 Jahre vs. 5,77 Jahre).

	Genetic Score Blood Pressure (gsBP)				
	Reifgeborene ($n = 168$)	Frühgeborene ($n = 1.057$)	$< P25$ ($n = 246$)	$P25 - P75$ ($n = 551$)	$> P75$ ($n = 260$)
Alter (Jahre, $M \pm SD$)	5,54 $\pm$ 0,40	5,74 $\pm$ 0,42	5,70 $\pm$ 0,38	5,74 $\pm$ 0,42	5,77 $\pm$ 0,46
Körpergewicht (kg, $M \pm SD$)	20,44 $\pm$ 2,69	18,53 $\pm$ 3,10	18,71 $\pm$ 3,15	18,50 $\pm$ 3,10	18,40 $\pm$ 3,05
Körperlänge (cm, $M \pm SD$)	114,83 $\pm$ 5,22	112,52 $\pm$ 5,76	112,45 $\pm$ 5,48	112,52 $\pm$ 5,91	112,58 $\pm$ 5,72
Kopfumfang (cm, $M \pm SD$)	51,60 $\pm$ 3,97	50,32 $\pm$ 1,81	50,49 $\pm$ 1,85	50,34 $\pm$ 1,79	50,12 $\pm$ 1,79

Tabelle 2. Basisdaten des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

3.4 Blutdruck und Ausdauer

3.4.1 Vitalparameter in Ruhe

Reifgeborene wiesen im Vergleich zur Gruppe sämtlicher Frühgeborener deutlich höhere Blutdruckwerte in Ruhe auf (Tab. 3). Diese Tendenz zeigte sich bei systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckwerten in beiden Messungen. Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich bei der Messung der diastolischen Werte sowohl bei der 1. Messung (Reifgeborene 62,01 mmHg vs. Frühgeborene 57,62 mmHg, $p < 0,001$) als auch bei der 2. Messung (Reifgeborene 60,85 mmHg vs. Frühgeborene 57,20 mmHg, $p < 0,001$). Der mittlere arterielle Druck der 1. Messung war ebenfalls niedriger (Reifgeborene 73,65 mmHg vs. Frühgeborene 72,07 mmHg, $p = 0,016$).

	Genetic Score Blood Pressure (gsBP)				
	Reifgeborene (n = 168)	Frühgeborene (n = 1.057)	< P25 (n = 246)	P25 – P75 (n = 551)	> P75 (n = 260)
Systolischer BD 1. Messung (mmHg, M $\pm$ SD)	101,31 $\pm$ 9,39	101,25 $\pm$ 10,20	101,11 $\pm$ 9,95	101,27 $\pm$ 10,63	101,34 $\pm$ 9,51
Diastolischer BD 1. Messung (mmHg, M $\pm$ SD)	62,01 $\pm$ 8,28	57,62 $\pm$ 11,21	56,87 $\pm$ 8,87	57,95 $\pm$ 13,01	57,62 $\pm$ 8,81
MAD 1. Messung (mmHg, M $\pm$ SD)	73,65 $\pm$ 7,62	72,07 $\pm$ 7,94	71,39 $\pm$ 7,66	72,21 $\pm$ 8,26	72,42 $\pm$ 7,46
Systolischer BD 2. Messung (mmHg, M $\pm$ SD)	98,63 $\pm$ 9,59	98,91 $\pm$ 9,52	98,30 $\pm$ 8,81	99,00 $\pm$ 9,67	99,30 $\pm$ 9,84
Diastolischer BD 2. Messung (mmHg, M $\pm$ SD)	60,85 $\pm$ 8,47	57,20 $\pm$ 9,60	56,39 $\pm$ 8,99	57,66 $\pm$ 9,73	57,02 $\pm$ 9,86
MAD 2. Messung (mmHg, M $\pm$ SD)	71,99 $\pm$ 7,01	70,97 $\pm$ 8,89	70,28 $\pm$ 7,57	71,06 $\pm$ 9,27	71,43 $\pm$ 9,22
Herzfrequenz (Schläge/min, M $\pm$ SD)	86,74 $\pm$ 11,62	86,91 $\pm$ 12,30	86,67 $\pm$ 12,26	86,42 $\pm$ 12,12	88,16 $\pm$ 12,68
Periphere O₂ Sättigung (%, M $\pm$ SD)	99,24 $\pm$ 0,81	99,13 $\pm$ 1,47	99,20 $\pm$ 0,88	99,10 $\pm$ 1,72	99,12 $\pm$ 1,34
Atemfrequenz (Atemzüge/min, M $\pm$ SD)	23,18 $\pm$ 5,15	22,94 $\pm$ 4,10	22,98 $\pm$ 2,76	23,03 $\pm$ 4,99	22,72 $\pm$ 2,86

Tabelle 3. Vitalparameter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, gemessen in Ruhe. BD: *Blutdruck*, MAD: *Mittlerer arterieller Blutdruck*

Die Untergruppe der Frühgeborenen mit einem gsBP oberhalb der 75. Perzentile zeigt im Vergleich zur Gruppe gsBP <P25 keine signifikanten Unterschiede (Abb. 7). Auch Herz- und Atemfrequenzen sowie die periphere Sauerstoffsättigung zeigen keinen deutlichen Unterschied.

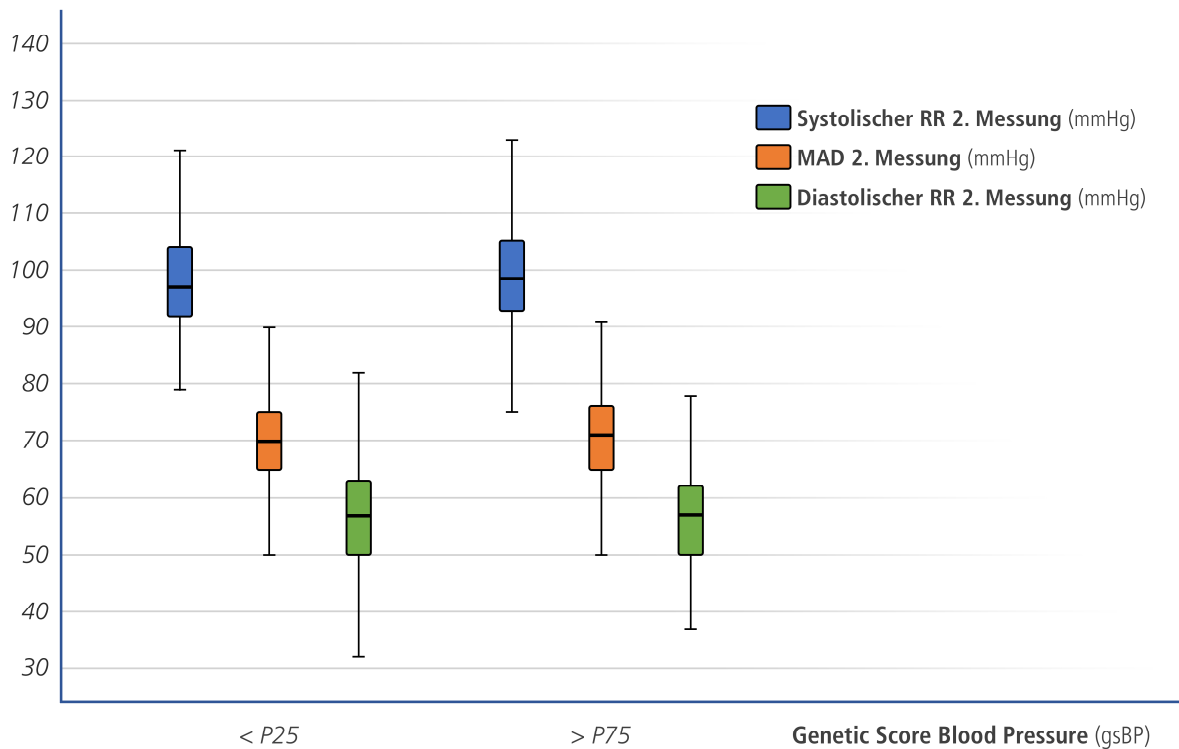


Abbildung 7. Box-and-Whisker-Plot, Blutdruckwerte in Ruhe.

3.4.2 Ergebnisse des Belastungstests

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des kardiorespiratorischen Belastungstests, der während der Nachuntersuchung durchgeführt wurde. Die Distanz, die die Fünfjährigen während des dreiminütigen Shuttle-run-Tests zurücklegen konnten, unterscheidet sich je nach Gruppe. Die Probanden der Vergleichsgruppe (329,05 Meter) konnten im Vergleich zu allen getesteten Frühgeborenen (309,23 Meter) eine längere Strecke bewältigen ($p < 0,001$), auch wenn ihr Alter deutlich niedriger war (Reifgeborene 5,48 Jahre vs. Frühgeborene 5,95 Jahre, $p < 0,001$). Sowohl die diastolischen (75,68 mmHg vs. 69,29 mmHg, $p < 0,001$), als auch die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAD, 89,41 mmHg vs. 85,83 mmHg, $p = 0,001$) wurden bei Reifgeborenen höher gemessen als bei Frühgeborenen (Abb. 8). Der systolische Wert zeigte die gleiche Tendenz. Frühgeburtlichkeit war zudem mit einer niedrigeren Herzfrequenz nach Belastung assoziiert (159,01 /min vs. 141,55 /min, $p < 0,001$).

	Reifgeborene (<i>n</i> = 126)	Frühgeborene (<i>n</i> = 336)	<i>p</i> [#]
Alter (Jahre, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	5,48 ± 0,33	5,95 ± 0,45	< 0,001
Lauftest Distanz (Meter, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	329,05 ± 29,88	309,23 ± 41,69	< 0,001
Systolischer BD nach Lauftest (mmHg, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	125,62 ± 13,12	123,31 ± 12,81	
Diastolischer BD nach Lauftest (mmHg, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	75,68 ± 10,72	69,29 ± 11,67	< 0,001
MAD nach Lauftest (mmHg, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	89,41 ± 9,33	85,83 ± 10,40	0,001
Herzfrequenz nach Lauftest (Schläge/min, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	159,01 ± 19,04	141,55 ± 25,14	< 0,001
Periphere O₂ Sättigung nach Lauftest (% , <i>M</i> ± <i>SD</i>)	99,46 ± 0,82	99,31 ± 1,17	
Atemfrequenz nach Lauftest (AZ/min, <i>M</i> ± <i>SD</i>)	39,71 ± 6,53	39,32 ± 7,78	

Tabelle 4. Ergebnisse des Shuttle-run-Belastungstests, Reif- und Frühgeborene. #: *Signifikanztestung mittels T-Test*, BD: *Blutdruck*, MAD: *Mittlerer arterieller Blutdruck*

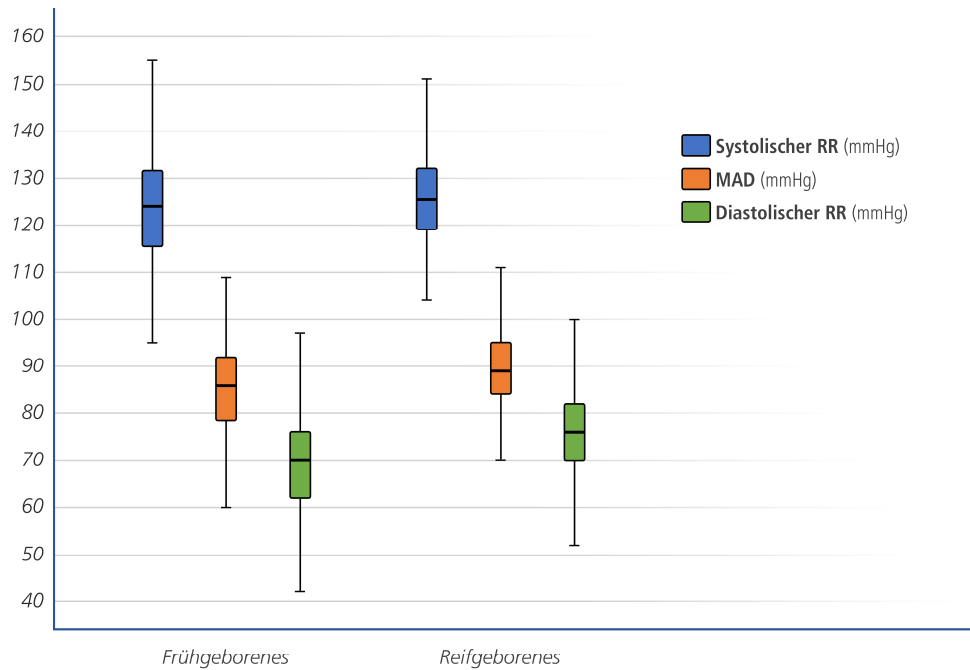


Abbildung 8. Box-and-Whisker-Plot, Blutdruckwerte nach Shuttle-run-Test. Der Balken stellt den Median und der farbige Kasten die Quartile dar. Die äußeren Linien zeigen den jeweiligen Konfidenzintervall (95 %).

	Genetic Score Blood Pressure (gsBP)			p [#] < P25 vs. > P75
	< P25 (n = 72)	P25 – P75 (n = 192)	> P75 (n = 72)	
Alter (Jahre, M±SD)	5,87 ± 0,35	5,95 ± 0,45	6,03 ± 0,51	0,031
Lauftest Distanz (Meter, M±SD)	300,28 ± 41,65	308,85 ± 40,90	319,17 ± 42,24	0,008
Systolischer BD nach Lauftest (mmHg, M±SD)	121,69 ± 12,84	123,29 ± 12,49	124,97 ± 13,57	0,139
Diastolischer BD nach Lauftest (mmHg, M±SD)	67,78 ± 10,81	69,42 ± 11,88	70,46 ± 11,91	0,159
MAD nach Lauftest (mmHg, M±SD)	84,43 ± 9,37	85,89 ± 10,55	87,10 ± 10,91	0,118
Herzfrequenz nach Lauftest (Schläge/min, M±SD)	142,65 ± 23,69	140,91 ± 25,72	142,17 ± 25,26	0,905
Periphere O₂ Sättigung nach Lauftest (% , M±SD)	99,29 ± 1,13	99,26 ± 1,28	99,46 ± 0,84	0,240
Atemfrequenz nach Lauftest (AZ/min, M±SD)	39,93 ± 11,27	39,50 ± 7,03	38,22 ± 4,93	0,317

Tabelle 5. Ergebnisse des Shuttle-run-Belastungstests, gsBP-Kohorten. #: Signifikanztestung mittels T-Test BD: Blutdruck, MAD: Mittlerer arterieller Blutdruck

Beim Lauftest konnte die Kohorte gsBP < P25 mit 300,28 Metern nur eine deutlich geringere Distanz zurücklegen als die Gruppe gsBP > P75 (319,17 Meter, $p = 0,008$, KI = 32,70–5,06), dabei war das Alter ebenfalls signifikant geringer (5,87 Jahre vs. 6,03 Jahre, $p = 0,031$, KI = 0,30 – 0,01). Frühgeborene mit einem gsBP < P25 erreichen nach Belastung die niedrigsten Blutdruckwerte von allen Subgruppen. Die Werte der Frühgeborenen mit einem gsBP > P75 liegen nahe an den Durchschnittswerten der Reifgeborenen, erreichen diese aber nicht. Die Blutdruck-Unterschiede zwischen den Frühgeborenen gsBP-Gruppen sind auch nach Belastung nicht signifikant. Das Balkendiagramm (Abb. 9) stellt die gemessenen Lauftest-Distanzen grafisch dar.

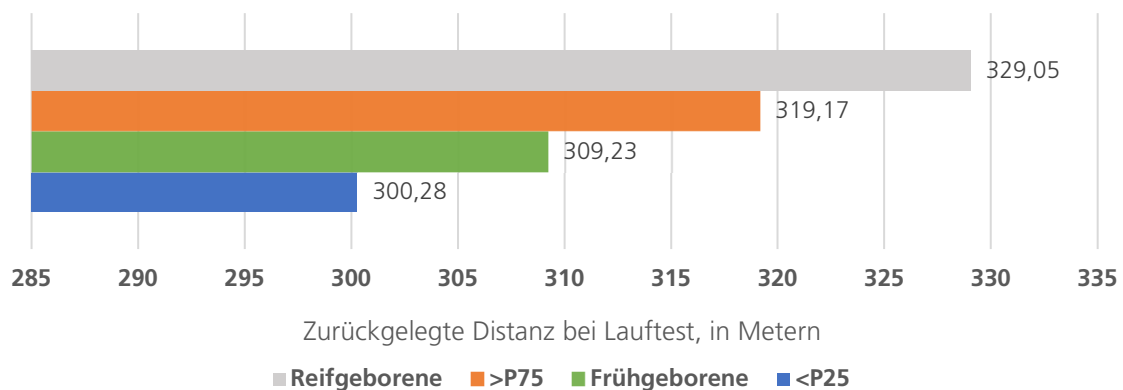


Abbildung 9. Zurückgelegte Distanzen im shuttle-run-test.

Die Ergebnisse des Lauftests wurden einer Regressionsanalyse unterzogen, dabei blieb der signifikante Einfluss des gsBP auf die Laufdistanz bestehen, nach Ausschluss der Störvariablen wiesen die Gruppen gsBP >P75 und <P25 einen Unterschied von 8,72 Metern im Lauftest auf ($\beta = 8,72$, $t(331) = 2,54$, $p = 0,012$). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung konnte für das Alter in Jahren ein deutlicher ($\beta = 11,45$, $t(331) = 2,21$, $p = 0,028$), für das Gewicht in kg KG ein grenzwertig signifikanter ($\beta = 1,35$, $t(331) = 1,99$, $p = 0,047$) Einfluss auf die Laufdistanz festgestellt werden, das Geschlecht hatte dagegen keinen Effekt. Die genannten Variablen erklärten zusammen 4,9 % der Varianz der Ergebnisse des Lauftests (Korrigiertes $R^2 = 0,049$, $F(4,331) = 5,32$, $p < 0,01$, siehe auch Anhang A.1).

3.5 Neurokognitive Entwicklung

3.5.1 Entwicklung im Vergleich

Frühgeborene zeigten in allen drei Testverfahren des Movement ABC (MABC) eine signifikant schlechtere Feinmotorik als die reifgeborenen Kinder (jeweils $p < 0,001$, Tab. 6). Leichte CP (GMFCS = 1) wurden bei 7,9 % aller untersuchten Reifgeborenen und bei 16,9 % aller Frühgeborenen diagnostiziert. Kein Proband der Vergleichsgruppe wies jedoch eine grobmotorische Einschränkung im Sinne einer moderaten bzw. schweren CP auf (GMFCS > 1), von der 47 der untersuchten Frühgeborenen (4,6 %, $p < 0,001$) betroffen waren. Als Parameter für die kognitive Entwicklung wies der Mittelwert des Gesamt-IQs deutliche Unterschiede (Reifgeborene: IQ 111 vs. Frühgeborene: IQ 99, $p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen auf. Während bei keinem der reifgeborenen Kinder ein IQ von weniger als 85 gemessen wurde, war dies bei 10,5 % der untersuchten Frühgeborenen der Fall. Da die Durchführbarkeit und Compliance bei den verschiedenen Testverfahren zum Teil nicht gegeben war, sind die Probandenzahlen unterschiedlich ausgefallen.

	Reifgeborene ($n = 165$)	Frühgeborene
MABC 12 Taler einwerfen (Sekunden, $M \pm SD$)	19 ± 2	21 ± 9 ($n = 991$)
MABC 12 Perlen auffädeln (Sekunden, $M \pm SD$)	47 ± 11	57 ± 27 ($n = 981$)
MABC Spur nachzeichnen (Anzahl Fehler, $M \pm SD$)	1 ± 2	4 ± 6 ($n = 981$)
GMFCS > 1 (absolute Anzahl/prozentualer Anteil)	0 / 0%	47 / 4,6% ($n = 898$)
IQ < 85 (absolute Anzahl/prozentualer Anteil)	0 / 0%	100 / 10,5% ($n = 951$)
Gesamt-IQ ($M \pm SD$)	111 ± 10	99 ± 14 ($n = 954$)

Tabelle 6. Neurokognitives Outcome im Alter von 5 Jahren. MABC: movement ABC battery test, GMFCS: gross motor function classification scale, IQ: Intelligenzquotient

Ein GMFCS > I wurde bei 8 Frühgeborenen der Gruppe gsBP > P75 und bei 16 Frühgeborenen der Gruppe gsBP < P25 nachgewiesen (Abb. 10), 242 bzw. 226 hatten einen GMFCS ≤ 1. Ein signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nicht festgestellt ($p = 0,095$, exakter Test nach Fisher). Die Ergebnisse der MABC-Testbatterie sowie der festgestellte IQ zeigten keinerlei Assoziation mit den Untergruppen des GS.

Die Prävalenz der PVL unterschied sich dagegen deutlich: 0,8 % (gsBP > P75, 2 von 258 Frühgeborenen) vs. 4,1 % (gsBP < P25, 10 von 236 Frühgeborenen, $p = 0,015$, siehe Anhang A.2). Eine signifikant unterschiedliche Prävalenz konnte bei der schweren IVH (III. oder IV. Grades) nicht nachgewiesen werden: Bei Frühgeborenen mit einem gsBP > P75 trat sie in 9 von 260 Fällen (3,5 %) auf, bei den 246 Frühgeborenen mit einem gsBP < P25 dagegen 15 Mal (6,1 %, $p = 0,163$).

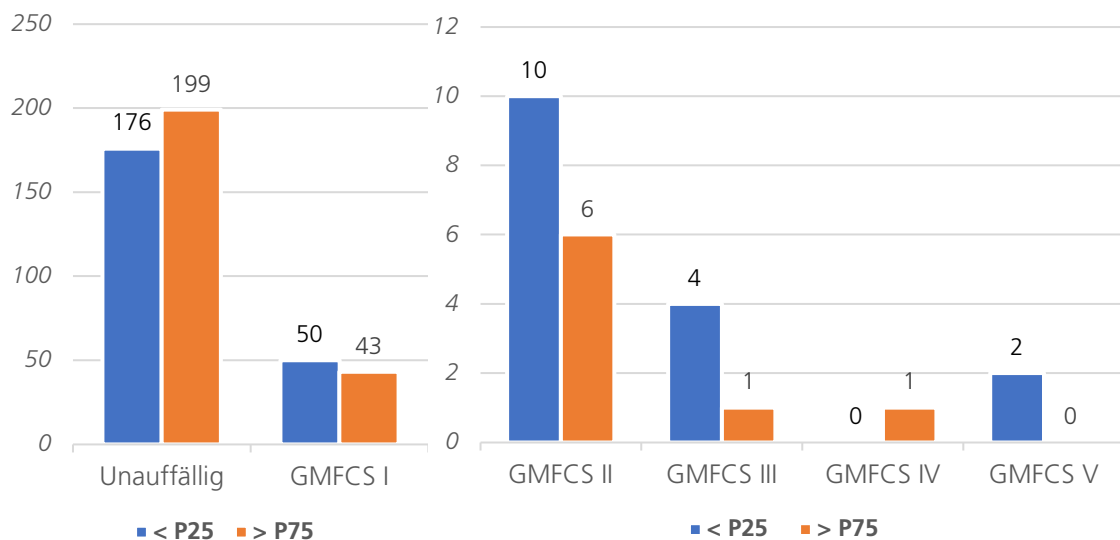


Abbildung 10. Anzahl Frühgeborener mit grobmotorischen Einschränkungen, klassifiziert nach GMFCS, eingeteilt in gsBP < P25 oder > P75.

3.5.2 Katecholamintherapie und gsBP

Bei der Testung des neurokognitiven Outcomes von Frühgeborenen mit Katecholamintherapie in der Vorgeschichte wies die Gruppe gsBP > P75 in 7 von 38 Fällen (18,4 %) ein IQ von < 85 auf, während der IQ Frühgeborener mit einem gsBP < P25 in 11 von 38 Fällen (28,9 %) unter 85 lag. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,280$). Die Prävalenzen moderater und schwerer CP (GMFCS > 1) nach inotroper Medikation unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant: 2 von 44 Kindern (4,5 %, gsBP > P75) vs. 6 von 45 Kinder (13,3 %, gsBP < P25, $p = 0,147$).

4 Diskussion

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Beobachtung, dass eine genetische Prädisposition für höhere Blutdruckwerte, die bei Erwachsenen mit einer arteriellen Hypertonie und ihren Folgeerkrankungen einhergeht, bei Frühgeborenen mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert ist (Göpel et al., 2020). Dies wirft die Frage auf, ob eine genetische Prädisposition für einen höheren Blutdruck bei Frühgeborenen nicht nur zu einer verbesserten Überlebensrate sondern auch zu einer langfristig besseren körperlichen und neurokognitiven Entwicklung führt. Ferner untersuchten wir die Blutdruckwerte vor und nach einer dreiminütigen körperlichen Belastung sowie den Einfluss einer perinatalen Katecholamintherapie. Die statistische Auswertung aller bei der Nachuntersuchung im Alter von 5 Jahren erfassten Parameter erfolgte analog zur Untersuchung der perinatalen Mortalität und Morbidität mit einem genetic risk score.

4.1 Mendelian Randomization

Unsere Studie ist die erste, die den Einfluss des kindlichen Blutdrucks auf die langfristige Entwicklung Frühgeborener mittels *Mendelian Randomization* untersucht. Die Verfügbarkeit individueller genetischer Daten zu jedem Probanden, die einer einzigen Studienpopulation entstammen (single sample MR), zeigt die Stärke des Studiendesigns (Grover et al., 2017). Spezifische Probleme und Limitationen können die Validität einer Mendelian-Randomization-Studie einschränken (Lawlor et al., 2008). Die Ergebnisse können durch die Auswirkungen zugrundeliegender Gen-Interaktionen (*Linkage Disequilibrium*), unbekannter Effekte der SNPs (Pleiotropie) und durch Untergruppen innerhalb der Studienpopulation (*Population Stratification*) beeinflusst werden. Die Nutzung multipler SNPs und der Ausschluss von Kindern nicht-europäischer Abstammung in unserer Studie sind bekannte Instrumente, um diese Störfaktoren zu reduzieren. Das Wissen über potenzielle Effekte der jeweiligen SNPs ist jedoch begrenzt, zusätzliche GWAS sind notwendig, um den Einfluss auf potentielle Störfaktoren zu identifizieren (He et al., 2018). Auf eine Stratifizierung nach Untergruppen zur Homogenisierung der Kohorten wurde verzichtet. Bei Kindern mit einem GG < 2.500 g (n = 134.848) konnte kein Einfluss von Hautfarbe und Ethnie auf potenzielle Entwicklungseinschränkungen nachgewiesen

werden (Choi & Martinson, 2018) Der vermeintliche Einfluss ethnischer Hintergründe oder nationaler Herkunft ist zudem kontextabhängig und kein fixes Attribut (wie z.B. Körpergewicht), das in Studien ausreichend gemessen und kontrolliert werden könnte (Braun & Wentz, 2018). Eine weitere Limitation unserer Methodik ist die mangelnde Kontrolle potenzieller Beeinflussung durch epigenetische Faktoren: Bei Blutdruckveränderungen fünfjähriger Kinder wird eine epigenetische Transmission diskutiert (Robiou-du-Pont et al., 2017) und eine epigenetische Prägung durch den NICU-Aufenthalt konnte bei Frühgeborenen bereits nachgewiesen werden (Casavant et al., 2019). Unsere Studie konnte zeigen, dass der genetische Hintergrund eines erhöhten Blutdrucks Auswirkungen auf die langfristige Entwicklung von kleinen Frühgeborenen hat und die *Mendelian Randomization* eine geeignete Methode darstellt, um diese Effekte zu messen. Um die Ergebnisse zu validieren, sind weitere Studien mit größeren Populationen notwendig.

4.2 Klinische Daten bei Geburt

Die Reifgeborenen Kinder unserer Studie hatten ein gemittelttes GG von 3.479 g. Mit 50,6 % männlichen Probanden waren die Gruppen beider Geschlechter nahezu gleich groß. Die Euro-Peristat-Daten von 2010 zeigen für 177.781 Neugeborene in Deutschland einen Mittelwert von 3.624 g (männlich, SD 443 g) bzw. 3.475 g (weiblich, SD 415 g), damit waren die Reifgeborenen unserer Kohorte etwas leichter (Zeitlin et al., 2017) und mit einem GA bei Geburt von 39,61 Wochen etwas jünger. Im globalen Vergleich liegt das GG unserer Referenzpopulation etwas oberhalb der 50. Perzentile (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006), und auch auf der Fenton Growth Chart, die für Frühgeborene entwickelt wurde, liegen die Reifgeborenen unserer Studie in der Nähe des arithmetischen Mittelwerts. Das GG der Frühgeborenen entspricht dagegen der 40. Perzentile (Fenton & Kim, 2013). Dies lässt sich mit den Einschlusskriterien der Studie begründen: Kinder, die vor der 32 SSW geboren wurden, jedoch mehr als 1500 g aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Liegt das Körpergewicht eines Fetus vor der Geburt unterhalb der 10. Perzentile, wird von intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) gesprochen, nach der Geburt wird das Kind als SGA bezeichnet. IUGR bzw. SGA ist eine häufige Ursache der (ggf. herbeigeführten)

Frühgeburt (Baschat, 2018), was sich in unseren Daten widerspiegelt: 3,9 % aller Reifgeborenen und 13,0 % aller Frühgeborenen in unserer Population waren nach der Geburt SGA. Im Vergleich dazu liegt die SGA-Rate bei termingeborenen Einlingen in Deutschland mit 1,5 % wesentlich geringer (Ewing et al., 2017), Mädchen sind generell häufiger betroffen als Jungen (D. Schneider et al., 2015). In Studienpopulationen, deren Frühgeborenen-Kohorten sich mit unserer vergleichen lassen, fällt der SGA-Anteil sehr unterschiedlich aus, je nach genutzter Methode liegt er zwischen 12 % und 34 % (Tuzun et al., 2018; Zeitlin et al., 2017).

Etwaige Unterschiede zwischen den Anteilen besonders leichter, gegebenenfalls wachstumsrestringierter Kinder in den Untergruppen unserer Studienpopulation hätten eine hohe Relevanz: Die Catch-Up-Theorie (Cianfarani et al., 1999; Rowe et al., 2011) besagt, dass sich der Hormonhaushalt (v.a. IGF-1) der SGA-Kinder im Zuge der mangelnden intrauterinen Versorgung verändert und zu einem beschleunigten postnatalen Wachstum führt. Dysregulierte Muster von Wachstumshormonen können jedoch auch bei Frühgeborenen auftreten, deren GG den Referenzperzentilen entspricht (appropriate for gestational age, AGA) (Rowe et al., 2011). Die Geschwindigkeit des *catch-up growths* und die daraus folgende Körperzusammensetzung haben Einfluss auf die Muskelkraft (Dodds et al., 2012; van Deutekom et al., 2015) und die kardiorespiratorische Fitness (Henriksson et al., 2016; van Deutekom et al., 2015), das neurokognitive Outcome (Castanys-Muñoz et al., 2017; Frondas-Chauty et al., 2018) und den Blutdruck (Embleton et al., 2016; Taine et al., 2016). Inwiefern diese Zusammenhänge genetisch determiniert sind und durch Polymorphismen beeinflusst werden können, ist Teil aktueller wissenschaftlicher Debatten (Laina & Stellos, 2018). Die Ergebnisse unserer Studie müssen vor diesem Hintergrund beurteilt werden. Da die SGA-Anteile in allen Untergruppen dieser Studie gleich sind, ist ein maßgeblicher Einfluss des *Catch-up Growths* jedoch unwahrscheinlich.

Die reifgeborenen Kinder waren zu 2,4 % Zwilling oder Drilling, damit waren Mehrlinge in dieser Gruppe etwas häufiger als im Vergleich zur deutschen Population: Hier waren 2017 ca. 2 % der Neugeborenen Mehrlinge (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019). In unserer Kohorte war mit 32,8 % fast jedes dritte Frühgeborene Mehrling, was den Ergebnissen europäischer Studien entspricht: In der EPICE-Kohorte (n = 7.766, VPT Frühgeborene)

waren 31,2 % der Kinder Mehrlinge (Zeitlin et al., 2017), in einer anderen aktuellen Studie Frühgeborener mit einem GA bei Geburt < 32 SSW lag die Mehrlingsquote bei 33,8 % (Tuzun et al., 2018). Jede Mehrlingsschwangerschaft gilt als Risikoschwangerschaft, jede zweite Mutter von Zwillingen oder Drillingen gebärt vor der 37. SSW und 20 % aller Frühgeburten sind Geburten von Mehrlingen (Goldenberg et al., 2008; Koullali et al., 2016), was die hohe Mehrlingsquote unserer Frühgeborenen-Kohorte erklärt. Durch den Anstieg der Mehrlingszahlen seit 1980 (Luke, 2017), bedingt durch in-vitro Fertilisation und andere Methoden der Reproduktionsmedizin (Koullali et al., 2016; Kulkarni et al., 2013), werden Mehrlingsquote und Frühgeburtslichkeit vermutlich weiter ansteigen.

Der niedrigste MAD, der am 1. Lebenstag der Frühgeborenen unserer Kohorte gemessen wurde, lag im Mittel bei 27,03 mmHg, das GA bei Geburt bei 27,89 SSW. Damit liegen die gemittelten Werte der Frühgeborenen, der gängigsten Definition folgend ($\text{MAD} < \text{GA}$), im hypotensiven Bereich (Dionne et al., 2012; Lee et al., 1999; McNamara et al., 2016). Das Ergebnis passt zu einer vorherigen Auswertung des GNNs: Von 4.907 Frühgeborenen zeigte jedes zweite MAD-Werte, die zeitweise unter dem jeweiligen GA lagen (Faust et al., 2015). Innerhalb der ersten 24 Lebensstunden zeigen Frühgeborene eine Blutdruckdynamik mit bekannten Hoch- und Tiefpunkten (B. Batton et al., 2014; Dionne et al., 2012). Vor diesem Hintergrund stellt die Erfassung des niedrigsten MAD am 1. LT möglicherweise einen vereinfachten Wert dar, der die komplexe Hämodynamik Frühgeborener nicht ausreichend abbilden kann. Da eine antihypotensive Therapie meist am ersten Lebenstag initiiert wird (Laughon et al., 2007), hat der minMAD am 1. LT dennoch eine hohe klinische Relevanz.

Die Wahl der Messmethode kann die Blutdruckwerte zusätzlich beeinflussen. Das präziseste Verfahren ist die invasive Blutdruckmessung (peripher-arteriell oder umbilikal), die jedoch nur im Rahmen anderer invasiver Maßnahmen eingesetzt werden sollte (Kluckow, 2018; Ryan et al., 2019). Nicht-invasive, oszillatorische Messungen werden dagegen von der Größe und der Position der Manschette, sowie von der Aktivität des Frühgeborenen maßgeblich beeinflusst (de Swiet et al., 1992; Dionne & Flynn, 2017), die Messergebnisse variieren je nach Hersteller (Dannevig et al., 2005). Bei hypotensiven ($\text{MAD} < \text{GA}$) ELBW Frühgeborene sind oszillometrische Verfahren deutlich unpräziser und zeigen häufig zu hohe Blutdruckwerte an (Umapathi & Mhanna, 2019). In den Studienzentren des

GNN werden verschiedene Methoden und Systeme zur Blutdrucküberwachung angewandt, die hohe Zahl an eingeschlossenen Kliniken verringert die Gefahr eines gerätebezogenen Bias.

Ein eindeutiger, direkter Effekt der untersuchten SNPs bzw. des GS auf den MAD am 1. LT konnte in dieser Auswertung nicht gefunden werden, bei der vorhergegangenen Analyse einer größeren Kohorte unserer Studienpopulation zeigte sich dagegen ein signifikanter Einfluss des gsBP auf den MAD am 1. LT (Göpel et al., 2020). Weitere Studien mit größerer Population sind folglich notwendig, um den Einfluss genetischer Faktoren auf einzelne Blutdruckwerte und ihren dynamischen Verlauf beurteilen zu können.

4.3 Körperliche Leistungsfähigkeit und Blutdruck im Alter von 5 Jahren

Das gemittelte Körpergewicht der Frühgeborenen bei der Nachuntersuchung (18,53 kg) liegt zwischen der 25. und 50. Perzentile der WHO Wachstumskurven, das Körpergewicht der Reifgeborenen liegt dagegen mit 20,44 kg zwischen 50. und 75. Perzentile (de Onis et al., 2007). Der Mittelwert aller erfassten Körperlängen Frühgeborener entspricht ungefähr der 50. Perzentile der WHO-Wachstumskurven, die Reifegeborenen unserer Kohorte sind dagegen im globalen Vergleich größer als der Durchschnitt und liegen zwischen 50. und 75. Perzentile (de Onis et al., 2007). Die Daten der Reifgeborenen unserer Studie decken sich mit den Referenzwerten der deutschen KiGGS-Studie (n = 4.784), die Körperlänge der Frühgeborenen liegt zwischen 25. und 50. Perzentile der deutschen Vergleichswerte, das Körpergewicht unterhalb der 25. Perzentile (H. Neuhauser et al., 2013). Der Kopfumfang der Reifgeborenen liegt auf der 50. Perzentile der KiGGS-Daten, der Kopfumfang der Frühgeborenen entspricht Werten zwischen der 10. und 25. Perzentile. Die Zahlen dieser Studie bestätigen die Ergebnisse andere Untersuchungen Frühgeborener in Deutschland (Bergmann et al., 2017). Auch wenn Frühgeborene bereits mit einem GA 37 – 40 SSW schneller wachsen als reifgeborene Kinder (Fenton et al., 2013), können sie das Wachstumsdefizit nur langsam aufholen (Embleton et al., 2016). Körpergewicht und BMI normalisieren sich meist, Kinder, die vor der 28 SSW geboren wurden (G. Roberts et al., 2013), sowie männliche Frühgeborene (Hack et al., 2003) bleiben dagegen häufig relativ

klein. Die Körpermaße sind jedoch hinsichtlich der neurokognitiven Entwicklung nur wenig aussagekräftig, wesentlich relevanter ist ein perzentilengerechtes Wachstum, das im Kontext möglicher Begleiterkrankungen (wie einer CP) betrachtet werden muss (Ong et al., 2015; Sices et al., 2007; Wright et al., 2017).

Sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte der Reifgeborenen unserer Studie sind, angepasst an Alter und Körpergröße, 1 – 3 mmHg höher als die Referenzwerte ($n = 3.371$) der KiGGS-Studie (H. Neuhauser et al., 2013). Die Autoren der Studie hatten die Messwerte übergewichtiger Kinder ausgeschlossen, um den Einfluss zunehmenden Körpergewichts auf die Referenzperzentilen zu kontrollieren (H. K. Neuhauser et al., 2011), in unserer Auswertung erfolgte dies nicht. Die Ergebnisse einer aktuellen ägyptischen Studie ($n = 60.025$) bestätigen unsere Ergebnisse (El-shafie et al., 2018), auch hier war Übergewicht kein Ausschlusskriterium.

Die diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrücke der Frühgeborenen unserer Kohorte waren signifikant niedriger als die der Vergleichsgruppe. Bisher veröffentlichte Studien konnten im Alter von 6 und 11 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen EPT Frühgeborenen und Reifgeborenen messen (Edstedt Bonamy et al., 2017; McEniery et al., 2011). In unserer Auswertung wurde darauf verzichtet, einen möglichen Einfluss von Geschlecht, Alter, Körperlänge, Körpergewicht, BMI und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung durch eine Regressionsanalyse zu kontrollieren, was ursächlich für die unterschiedlichen Ergebnisse sein kann (Edstedt Bonamy et al., 2017; H. Neuhauser et al., 2013). Die Messmethodik muss zudem als potenzieller Störfaktor betrachtet werden: Je nach Größe der Blutdruckmanschette variierten die Messwerte bei Fünfjährigen um 4 – 7 mmHg (de Swiet et al., 1992).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen haben diverse Studien gezeigt, dass Frühgeborene ein deutlich erhöhtes Risiko haben, als Jugendliche und im Erwachsenenalter erhöhte Blutdruckwerte und eine therapiebedürftige Hypertension zu entwickeln (Boivin et al., 2012; de Jong et al., 2012; Sipola-Leppänen et al., 2015), dies gilt insbesondere für den systolischen Blutdruck (M. O. Edwards et al., 2014). Die veränderte Dynamik der Wachstumsfaktoren beeinflusst vermutlich nicht nur das postnatale Wachstum, sondern auch den Blutdruck (Cianfarani et al., 1999; Schutte et al., 2014). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Höhe des Blutdrucks Frühgeborener bei Nachuntersuchungen

direkt mit der Geschwindigkeit des postnatalen Wachstums assoziiert ist (Embleton et al., 2016; Taine et al., 2016). Bei diesen Kindern lassen sich zum Teil eine geschädigte Angiogenese, hyperoxie-abhängige Gefäßveränderungen und eine erhöhte Steifigkeit der Gefäßwände nachweisen (Bertagnolli et al., 2016; McEniery et al., 2011). Diese Prozesse betreffen jedoch v.a. Frühgeborene mit IUGR und können nicht den erhöhten Blutdruck aller Frühgeborenen erklären (M. O. Edwards et al., 2014). Auch der Zusammenhang zwischen niedrigem GG, eingeschränkter Nierenfunktion und konsekutiv erhöhten Blutdruckwerten wurde vor allem bei SGA-Frühgeborenen beschrieben (Luyckx & Brenner, 2005; Vollsæter et al., 2018), erhöhte Blutdrücke treten jedoch bei SGA und AGA Frühgeborenen im Verlauf gleichermaßen auf (Boivin et al., 2012; Y.-T. Huang et al., 2018; Inomata et al., 2015).

Die bekannten pathophysiologischen Prozesse können die Genese erhöhten Blutdrucks bei Frühgeborenen folglich nur unzureichend erklären. Neue Erkenntnisse genetischer Forschung unterstreichen jedoch die genannten Zusammenhänge: Eine GWAS (n = 153.781) konnte zeigen, dass ein GS für niedrigeres GG mit einem erhöhten Risiko für hohen systolischen Blutdruck, Diabetes mellitus Typ 2 und einer erhöhten Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) einhergeht (Horikoshi et al., 2016). Einige SNPs, die zu niedrigem GG führten, sind in anderen GWAS direkt mit signifikanten Blutdruckveränderungen assoziiert (Warrington et al., 2019): Ein Polymorphismus des Gens CYP17A1 führte bei Horikoshi et al. zu einem niedrigen GG. Robiou-du-pont et al. wiesen dagegen bei dem gleichen SNP eine signifikante Blutdrucksteigerung während des postnatalen Klinikaufenthalts nach (Robiou-du-Pont et al., 2017), die vermutlich auf einer dysregulierten Steroidhormonsynthese beruht (Diver et al., 2016; Horikoshi et al., 2016). Ein weiterer Polymorphismus, der im fetalen ACE-2-Gen liegt, erhöht dagegen nicht nur den Blutdruck (Malard et al., 2013), sondern auch das SGA-Risiko (OR 22,93) (He et al., 2018).

Warrington und Kollegen konnten jüngst feststellen, dass die maternalen blutdruckerhöhenden Allele zu niedrigem GG führen, der Blutdruck des Kindes jedoch hauptsächlich auf den direkten Effekten der fetalen Allele basiert (Warrington et al., 2019). Dieses Ergebnis unterstreicht den Einfluss der vererbten Gene und relativiert den Einfluss maternaler Faktoren auf den fetalen Blutdruck.

In den bereits publizierten GNN-Daten war ein niedriger Blutdruck bei Frühgeborenen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Faust et al., 2015; Göpel et al., 2020). Da die Sterblichkeit bei Frühgeborenen auch heute noch relativ hoch ist, könnte dies bei der Nachuntersuchung von Frühgeborenen-Kohorten zu einem sogenannten „Survivorship-Bias“ führen. Da Frühgeborene mit hohem Blutdruck häufiger überleben, im Kindesalter oder Erwachsenenalter aber nur bei den überlebenden Frühgeborenen der Blutdruck gemessen werden kann, müssen die Werte höher sein als in einem Vergleichskollektiv von Reifgeborenen mit niedriger Mortalität.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass blutdruckerhöhende SNPs, wie sie in unserer Studie untersucht wurden, häufig nicht nur eine isolierte, direkte Wirkung auf den Blutdruck vorweisen sondern auch mit weiteren Faktoren wie GG, Hormonhaushalt und Wachstum assoziiert sind. Niedriges GG bzw. ein SGA-Status beeinflussen wiederum das Wachstum und den Blutdruck.

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Analyse der Blutdruckwerte, stratifiziert nach dem GS, keine signifikanten Unterschiede. Um eindeutige Ergebnisse bei genetischen Variablen niedriger Effektstärke nachweisen zu können, sind große Studienpopulationen notwendig (Lawlor et al., 2008), dies gilt insbesondere für Studien, die die Auswirkungen von SNPs als GS zusammenfassen. Eine aktuelle Untersuchung der Auswirkung genetischer Faktoren auf den Blutdruck fünfjähriger Kinder (n = 515) konnte zwar den Einfluss einzelner Polymorphismen nachweisen, der GS hatte jedoch analog zu unseren Ergebnissen keinen signifikanten Effekt (Robiou-du-Pont et al., 2017). Die Expression blutdruckbeeinflussender Gene kann zudem altersabhängig schwanken, was zu fluktuierenden Effektstärken mit Auswirkungen auf den GS führen kann (Howe et al., 2013). Der GS für Blutdruck zeigte in einer älteren, größeren Studie (n = 8.472) einen klaren Unterschied bei den Messwerten Sechsjähriger, bei der Nachuntersuchung im Alter von 17 Jahren war der Effekt jedoch nicht mehr messbar (Howe et al., 2013). Die variierende Zusammensetzung untersuchter Polymorphismen in publizierten Studien führt dazu, dass die mit unterschiedlichen GS erfassten Effekte schwer zu vergleichen und potenziellen Störfaktoren und Wechselwirkungen nur schwer zu erfassen sind. Eine weitere Einschränkung unserer und weiterer, bisher durchgeführter Untersuchungen ist die mangelnde Kontrolle etwaiger epigenetischer Faktoren, die einen relevanten Einfluss auf

die Auswirkung genetischer Veränderungen zu haben scheinen (Howe et al., 2013; Robiou-du-Pont et al., 2017; Warrington et al., 2019). Wird der Blutdruck als Endpunkt analysiert, müssen zudem Umwelteinflüsse (Wang et al., 2015) und geburtshilfliche Maßnahmen und Erkrankungen (Falkner, 2019) als mögliche Störfaktoren in Betracht gezogen werden.

Reifgeborene Kinder konnten in dem Lauftest 329 m zurücklegen, Frühgeborene 309 m. Eine Vergleichsgruppe fünfeinhalbjähriger Kinder ($n = 503$) erreichte dagegen in der vorgegebenen Zeit 359 m, allerdings wurden ausschließlich gesunde Kinder eingeschlossen, die mehrfach in der Woche gemeinsamen Sportunterricht erhielten (Oja & Jürimäe, 1997). Die absolvierte Laufstrecke in Metern dient als Marker kardiorespiratorischer Fitness (CRF). Dementsprechend können die Ergebnisse unserer Studie als signifikanter Unterschied zwischen der CRF Früh- und Reifgeborener interpretiert werden. Mehrere Studien konnten mit verschiedenen Testverfahren Einschränkungen der CRF bei frühgeborenen Kindern und Jugendlichen feststellen (Danks et al., 2013; Rogers et al., 2005; Smith et al., 2008; van Deutekom et al., 2015). Plethysmographische Messungen zeigen bei Frühgeborenen mit niedriger CRF häufig milde Atemwegsobstruktionen (Smith et al., 2008), ob sie zu Einschränkungen der körperlichen und kardiorespiratorischen Fitness führen wird kontrovers diskutiert (Burns et al., 2009; H. H. Clemm et al., 2014; Tamai et al., 2019).

Die kardiorespiratorische Ausdauer wird maßgeblich durch die körperliche Fitness und die motorische Befähigung beeinflusst. Reifgeborene sind stärker als Frühgeborene (Tamai et al., 2019; Tikanmäki et al., 2016; van Deutekom et al., 2015), die Muskelmasse korreliert dabei mit dem GG (Dodds et al., 2012). Mangelhafte Feinmotorik, gemessen mit der MABC-Testbatterie, ist ein Prädiktor eingeschränkter kardiorespiratorischer Fitness (Burns et al., 2009; Cairney et al., 2017). Motorische Probleme und der Körperbau können bei Frühgeborenen zu Alltagsproblemen (Danks et al., 2013), sozialer Isolation (Zwicker et al., 2013), sowie verringerter körperlicher bzw. sportlicher Aktivität führen (H. Clemm et al., 2012; Rogers et al., 2005; Tikanmäki et al., 2017), was sich wiederum auf die CRF auswirken kann (H. H. Clemm et al., 2014; M. H. Leppänen et al., 2017). Der IQ der Frühgeborenen stellt bei diesen Studien ebenfalls einen wichtigen Einflussfaktor dar (Tamai et al., 2019).

Die Aussagekraft unserer Studienergebnisse wird durch die mangelnde Vergleichbarkeit des genutzten Testverfahrens limitiert. Die am häufigsten eingesetzte Methode zur

Messung der Ausdauer ist ein 20m-Shuttle-Test, dessen Ergebnis die tatsächliche CRF, dargestellt als maximaler Sauerstoffverbrauch VO_{2max} , näherungsweise abbilden kann (Mayorga-Vega et al., 2015). Für den dreiminütigen Shuttle-run-test wurden keine VO_{2max} -Werte publiziert, demzufolge lassen sich die Ergebnisse hinsichtlich der CRF nur eingeschränkt mit anderen Studien vergleichen. Die Wahl der genutzten Methode stellt einen Kompromiss zugunsten der Repräsentation der gesamten Studienpopulation dar: Die räumlichen Gegebenheiten bei der Nachuntersuchung variieren je nach Studienzentrum. Um alle eingeschlossenen Kinder der Studie abbilden zu können, durften die genutzten Untersuchungsmethoden mit keinem großen Versuchsaufbau einhergehen, der die Durchführbarkeit einschränken würde. Die Anforderungen des dreiminütigen Shuttle-run-test an körperliche Fitness, Ausdauer und motorische Fähigkeiten der Kinder sind jedoch grundsätzlich mit dem 20m-Shuttle-test vergleichbar. Der dreiminütige Shuttle-run-test weist ferner eine hohe interne Retest-Reliabilität auf (Oja & Jürimäe, 1997). Insbesondere die Vergleiche zwischen Subgruppen sind dementsprechend valide.

Geschlecht und Alter können die Ausdauer beeinflussen: In der europäischen IDEFICS-Studie (n = 10.302) waren männliche Grundschulkinder im Vergleich zu Mädchen der jeweiligen Altersgruppe signifikant schneller, stärker und ausdauernder (De Miguel-Etayo et al., 2014), die CRF wurde mittels 20m-Shuttle-Test bestimmt. Die Regressionsanalyse unserer Ergebnisse konnte einen Effekt des Geschlechts jedoch nicht bestätigen. Das Alter bei der Nachuntersuchung hatte dagegen einen großen Effekt, was vermutlich auf die körperliche Fitness zurückzuführen ist (Nakata et al., 2017).

Die Untergruppe Frühgeborener, deren genetische Merkmale ein hohes Risiko für erhöhten Blutdruck darstellen, konnte in unserer Untersuchung eine signifikant längere Strecke zurücklegen. Dieses Ergebnis lässt sich nicht durch Alter, Geschlecht, SGA-Status, anthropometrische Parameter oder postnatale Unterschiede erklären und wurde durch die Regressionsanalyse bestätigt. In einer aktuellen Auswertung der Daten von 4835 Jugendlichen Teilnehmern der prospektiven ALSPAC Studie konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der CRF und dem Blutdruck nach Belastung nachgewiesen werden (Z. Huang et al., 2020), und auch der Blutdruck in Ruhe ist bei jungen erwachsenen Männern linear mit der CRF assoziiert (Svedenkrans et al., 2013). Zu Säuglingen, Klein- und Schulkindern gibt es keine entsprechenden Daten. Eine Ursache könnte die

Entwicklung des vegetativen Nervensystems (VNS) sein, die nach der 32. SSW wichtige Schritte durchläuft (U. Schneider et al., 2009). Bei Frühgeborenen lässt sich bereits in der Neonatalperiode ein dysbalanciertes vegetatives NS nachweisen (Chifamba et al., 2015; De Rogalski Landrot et al., 2007). Die gestörte Regulation einer kardialen Reaktion auf körperliche Belastung persistiert bei Frühgeborenen bis in die Adoleszenz (Haraldsdottir et al., 2019), vermutlich führt dies auch zu einem limitierten Schlagvolumen (Haraldsdottir et al., 2018).

Die CRF ist direkt von der kardialen Auswurfleistung bzw. der linksventrikulären Masse abhängig (Z. Huang et al., 2020). Neben der Regulation der kardialen Funktion kann auch der strukturelle Aufbau und die postnatale Entwicklung des Herzens bei Frühgeborenen gestört sein (Ciccone et al., 2011; Goss et al., 2020; Hirose et al., 2015). Genetische Polymorphismen, die den Blutdruck beeinflussen, können sowohl mit einer irregulären Modulation des VNS (IJzerman et al., 2003; Ounissi et al., 2015; Silva et al., 2014), als auch mit einer veränderten Struktur und Funktionalität des Herzens assoziiert sein (Fan et al., 2019; Ott et al., 2007).

Die positiven Effekte der blutdruckerhöhenden Polymorphismen spiegeln sich in den Ergebnissen der GNN-Studie wider: Frühgeborenen der Subgruppe gsBP > P75 haben eine niedrigere 28-Tage-Mortalität und eine niedrigere perinatale Komplikationsrate (Göpel et al., 2020), zudem konnten wir mit dieser Auswertung zeigen, dass auch die langfristige körperliche Entwicklung Frühgeborener im Sinne der CRF positiv durch blutdruckerhöhende Polymorphismen beeinflusst wird. Dass diese genetischen Veränderungen bei Kindern als prognostisch günstiger Marker anzusehen sind, sollte als mögliche Ursache für das Auftreten genetisch bedingter essentieller Hypertonie bei Erwachsenen in Betracht gezogen werden.

Körperliche Fitness und kardiorespiratorische Ausdauer spiegeln nicht nur die multifaktorielle Entwicklung Frühgeborener wider, sondern haben auch eine hohe prognostische Relevanz für das kardiometabolische Risiko (Skrede et al., 2018) und die kognitive Entwicklung ehemaliger Frühgeborener (Svedenkrans et al., 2016). Die deutlichen Unterschiede hinsichtlich der CRF zwischen den gsBP-Subgruppen legen nahe, dass neben motorischer Schulung eine gezielte Förderung der Fitness bereits im Vorschulalter einen Beitrag zur optimalen Nachsorge und Förderung Frühgeborener

leisten könnte, insbesondere bei Frühgeborenen mit einem niedrigen gsBP. Der Effekt einer solchen Intervention sollte durch randomisiert-kontrollierte Studien überprüft werden.

4.4 Neurokognitive Entwicklung

Frühgeborene Kinder schnitten bei der WPPSI-IQ-Testung und in Elementen der MABC-Untersuchung wesentlich schlechter ab als die Reifgeborenen, zudem lag bei einem Teil der Frühgeborenen eine grobmotorische Einschränkung vor.

Die MABC-Testbatterie ist ein validiertes Instrument zur Evaluation der motorischen Kompetenz bei Kindern. Ein wichtiger Teilaspekt der motorischen Entwicklung ist die Feinmotorik, die mit den drei ausgewerteten Testverfahren erfasst wird. Die Frühgeborenen dieser Studie zeigten hierbei deutliche Einschränkungen. Die gemittelten Testergebnisse der Frühgeborenen liegen in allen Verfahren mindestens eine Standardabweichung unterhalb der Ergebnisse der reifgeborenen Referenzgruppe. Die Testergebnisse der Frühgeborenen sind breit gestreut, das Ausmaß der feinmotorischen Einschränkung scheint entsprechend variabel zu sein. Die Ergebnisse der Nachuntersuchung spiegeln die aktuellen Studienlage wider. In einer Untersuchung VLBW Frühgeborener durch die MABC-Testbatterie zeigte jedes zweite Kind deutliche feinmotorische Entwicklungsrückstände (Moreira et al., 2014), die die häufigste Einschränkung bei der Developmental Coordination Disorder (DCD) darstellen. 22 % aller Kinder ohne grobmotorische Störungen, die vor der 32. SSW und mit einem GG von < 1.500 g geboren wurden, weisen einen deutlich reduzierten Gesamt-MABC und damit häufig eine DCD auf (Janssen et al., 2016), die dann meist bis ins Jugendlichenalter persistiert (J. Edwards et al., 2011). Einschränkungen der CRF, der Lungenfunktion sowie eine diagnostizierte BPD können zu schlechteren Ergebnissen in der MABC-Testung führen (DeMauro, 2018; Zanudin et al., 2013), auf eine Regressionsanalyse wurde verzichtet. Selbst bei gleichwertiger visuell-motorischer Koordination und uneingeschränkter kognitiver Leistung zeigen Frühgeborene eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit in motorischen Testverfahren (Kurpershoek et al., 2016), wodurch sich die Ergebnisse zum Teil erklären lassen.

Die gemittelten Ergebnisse der kognitiven Testung unterscheiden sich zwischen Früh- und Reifgeborenen um 12 IQ-Punkte und der IQ jedes zehnten Frühgeborenen war um mehr als eine Standardabweichung erniedrigt. Einer aktuellen Metaanalyse zufolge liegt der durchschnittliche IQ Frühgeborener 12,8 Punkte unterhalb der entsprechenden Vergleichsgruppe (Twilhaar et al., 2018). Unsere Daten bestätigen diese Zahlen. Die Rahmenbedingungen der kognitiven Testung können einen Störfaktor darstellen: Sie erfolgte meist am Ende der zweistündigen Nachuntersuchung, einige Kinder waren nach den bereits durchlaufenen Untersuchungen müde und unmotiviert. Aufmerksamkeits- und Konzentrationsprobleme, die bei Frühgeborenen bekannt sind (Mulder et al., 2009), können in der WPPSI-III-Testung nur eingeschränkt kontrolliert werden. Der Test setzt zudem voraus, dass Untersucher und Proband allein in einem Raum sind. Ängstlich-vermeidendes Verhalten, Unsicherheit und weitere Verhaltensauffälligkeiten können hierbei ebenfalls Einfluss genommen haben (Allotey et al., 2018; Zwicker et al., 2013).

Bei 4,6 % der Frühgeborenen unserer Studienkohorte wurde eine moderate bzw. schwere CP (GMFCS > 1) nachgewiesen. In einer aktuellen Metaanalyse aller Studien, die seit 2006 veröffentlicht wurden, lag die Prävalenz der CP bei Frühgeborenen, die vor der 32. SSW geboren wurden, bei 6,8 % (Pascal et al., 2018). Leichte CP wurden dabei jedoch ebenfalls erfasst. In der einzigen Studie mit einer vergleichbaren Studienpopulation, in der der GMFCS angegeben wurde, hatten 8 % aller VPT Kinder einen GMFCS > 1 (Toome et al., 2013). Die Prävalenz moderater bzw. schwerer CP in der untersuchten Kohorte fällt in Anbetracht des vergleichsweise niedrigen GG und GA gering aus. Diese Ergebnisse untermauern den Trend sinkender Inzidenzen von CP bei Frühgeborenen in den letzten Jahren (Oskoui et al., 2013; Pascal et al., 2018), erlauben jedoch nur einen Schluss auf die Versorgungslage in Deutschland. Die Gross Motor Function Classification Scale ist ein häufig angewandtes, validiertes Verfahren zur Evaluation einer CP (Palisano et al., 2008). Zur Beurteilung grobmotorischer Fähigkeiten bei Kindern ohne CP ist sie jedoch nur eingeschränkt geeignet (Towns et al., 2018). Die große Anzahl publizierter Studien ermöglicht dennoch eine gute Vergleichbarkeit.

Die verschiedenen Formen neurokognitiver Einschränkungen, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, sind Manifestationen cerebraler Schädigungen in der Perinatalperiode. Das Spektrum der möglichen zugrundeliegenden Pathologien reicht von

fokalen Störungen der neuronalen Reifungsprozesse über diffuse hypoxische Zellschäden bis zu Hirnblutungen und der makroskopisch-nekrotischen PVL (Back, 2017; Zachary A. Vesoulis & Mathur, 2017). Gravierende Befunde basieren jedoch selten auf einem singulären schädigenden Ereignis. Aktuelle pathophysiologische Modelle gehen davon aus, dass sich eine insuffiziente, schwankende cerebrale Perfusion mit einhergehender lokaler Ischämie und eine lokale Entzündungsreaktion gegenseitig verstärken und konsekutiv zu kurz- und langfristigen neuronalen Schäden und Entwicklungsstörungen führen können (Back, 2015; J. Schneider & Miller, 2019). Hypoxische Vorschädigungen bahnen so häufig die Ruptur cerebraler Gefäße (Zachary A. Vesoulis & Mathur, 2017). Klassische Komplikationen wie die schwere IVH und die PVL treten jedoch selbst bei Kindern, die vor der 28. SSW geboren wurden, immer seltener auf (Hamrick et al., 2004). Bei 30 – 50 % aller Frühgeborenen können dagegen diffuse hypoxische Hirnschäden nachgewiesen werden (J. Schneider & Miller, 2019; Alicia Jane Spittle & Orton, 2014).

Die hämodynamische Instabilität Frühgeborener trägt maßgeblich zur Pathogenese kurzfristiger Komplikationen (Durrmeyer et al., 2017) und langfristiger neurokognitiver Einschränkungen (Beau Batton et al., 2016; Hunt et al., 2004) bei. Eine reduzierte systemische Perfusion wirkt sich bei Frühgeborenen auf die Blutversorgung des Gehirns aus (Noori et al., 2014). Die Autoregulation der cerebralen Perfusion ist bei Frühgeborenen bereits kurz nach der Geburt eingeschränkt (Baik et al., 2017). Der cerebrale Blutfluss (CBF) ist in diesem Fall direkt vom systemischen Blutfluss abhängig. Höhere Blutdrücke führten in der Studie von Baik und Kollegen zu einer besseren cerebralen Oxygenierung. Postnatale, transiente Störungen der Sauerstoffversorgung des Gehirns führen zu langfristigen neurokognitiven Schäden (Alderliesten et al., 2014). Bei Frühgeborenen mit eingeschränkter Autoregulation sinkt mit dem MAD die EEG-Aktivität (Semenova et al., 2018). Treten die Phasen unregulierten cerebralen Blutflusses länger als 24h nach Geburt auf, steigt das Risiko für eine schwere IVH oder einen letalen Ausgang (Hoffman et al., 2019).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen blutdruckverändernden Allelen und Variationen des langfristigen neurokognitiven Outcomes erscheint demnach plausibel. Die Auswertung unserer Studienkohorte zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den gsBP-Gruppen hinsichtlich langfristiger Entwicklungsstörungen. Eingeschränkten

feinmotorischen und kognitiven Fähigkeiten liegen heterogene Pathologien zugrunde (Marret et al., 2013), während höhergradige CP häufig auf Hirnblutungen oder eine PVL zurückzuführen (Linsell et al., 2016) sind. Bereits im Vorfeld veröffentlichte Daten zu einer größeren Kohorte unserer Studienpopulation konnten zeigen, dass Kinder mit einem gsBP > P75 ein wesentlich geringeres Risiko aufweisen, eine IVH zu entwickeln (Göpel et al., 2020). In der vorliegenden Auswertung trat in der Gruppe gsBP > P75 auch die PVL seltener auf. Eine zentrale Schwäche dieser Studie ist die niedrige Probandenzahl, die Ergebnisse weisen jedoch auf einen möglichen Zusammenhang zwischen genetisch determinierten Blutdruckunterschieden und der Prävalenz einer CP hin.

gsBP-Unterschiede hatten keine Auswirkung auf die feinmotorische und kognitive Entwicklung. Die Ergebnisse motorischer und kognitiver Testverfahren zeigen bei Frühgeborenen eine hohe Streuung (Janssen et al., 2016; Linsell et al., 2015), was sich auf die statistische Auswertung auswirkt. Blutdruckunterschiede scheinen keine bedeutende Rolle bei der neurokognitiven Entwicklung Frühgeborener innerhalb der ersten 5 Lebensjahre zu spielen. Studien betonen hierbei eher die Relevanz des sozialen Umfelds, aktiver Förderung und körperlicher Bewegung (Danks et al., 2013; Moreira et al., 2014; Smits-Engelsman et al., 2018; Svedenkrans et al., 2016; Vazou et al., 2019). Ein Zusammenhang zwischen Blutdruckveränderungen und der Inzidenz bzw. Aggravation einer WMI konnte jedoch tierexperimentell bereits nachgewiesen werden (Riddle et al., 2013), inwiefern der Blutdruck Einfluss auf neurologische Reifungsprozesse hat, sollte Gegenstand zukünftiger neuroradiologischer Studien sein (Hollund et al., 2018; Schadl et al., 2018).

Frühgeborene weisen ein hohes Risiko für spezifische Erkrankungen auf, die einen Einfluss auf die gemessenen Endpunkte haben können. Motorisch-koordinatorische Störungen, kognitive Defizite und kardiorespiratorische Einschränkungen sind im hohen Maße mit der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) assoziiert (DeMauro, 2018; Twilhaar et al., 2018; Zanudin et al., 2013). Zwischen den analysierten gsBP-Kohorten gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz neonatologischer Komorbiditäten (siehe Anhang A.2). In unserer Auswertung war der Kopfumfang bei der Nachuntersuchung, stratifiziert nach gsBP, signifikant unterschiedlich. Ein eingeschränktes Wachstum des KU in den ersten 2 Lebensjahren korreliert mit neurokognitiven Entwicklungsstörungen (M.

Leppänen et al., 2014; Meyers et al., 2016; Vinall et al., 2013). Der Kopfumfang ist jedoch eine unspezifische Variable, die vom allgemeinen Körperwachstum abhängt: Auch die Zunahme des Körpergewichts im Verlauf des Klinikaufenthalts und der ersten 2 Jahre beeinflussen das Risiko für neurokognitive Einschränkungen (Ehrenkranz et al., 2006; M. Leppänen et al., 2014). Der entscheidende Einflussfaktor ist vermutlich die Zunahme fettfreier Körpermasse (FFM) (FronDas-Chauty et al., 2018), die mit ausreichender Proteinaufnahme und adäquatem Gehirnwachstum einhergeht (Pfister & Ramel, 2014). Ein reduzierter Kopfumfang ist häufig Folge einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, bei der es zu einer chronischen Hypoxie des Fetus und konsekutiv zu neurokognitiven Entwicklungseinschränkungen kommen kann (Miller et al., 2016). Der Anteil SGA-Frühgeborener ist in allen gsBP-Gruppen jedoch annähernd gleich, ein deutlicher Einfluss der IUGR auf das Ergebnis ist dementsprechend unwahrscheinlich.

Genetische Faktoren haben einen relevanten Einfluss auf die Pathogenese neurokognitiver Störungen Frühgeborener. Polymorphismen der NO-Synthase erhöhen das Risiko einer IVH signifikant, was von den Autoren auf einen veränderten cerebralen Blutfluss zurückgeführt wird (Dawid Szpecht et al., 2017). Der gleiche SNP hat einen deutlichen Einfluss auf den Blutdruck (Alrefai et al., 2016). Veränderungen des MTHFR-Gens stellen einen Risikofaktor für eine IVH dar (Adén et al., 2013) und können bei Fünfjährigen einen signifikanten Effekt auf den Blutdruck ausüben (Robiou-du-Pont et al., 2017). Für beide Gene wird zudem eine thrombogene Wirkung diskutiert, die ursächlich für die erhöhte IVH-Inzidenz sein könnte (D. Szpecht et al., 2015). Pro-inflammatorische Zytokine wie das Interleukin IL-1 β spielen bei der Entwicklung nekrotischer Läsionen der weißen Hirnmasse eine Rolle (Yoon et al., 1997), auch bei Abwesenheit makroskopischer Befunde können sie zu neuronalen Reifungsstörungen führen (Favrais et al., 2011). Der Effekt von IL-1 β auf den Blutdruck (Yamamoto et al., 1994) und seine Assoziation mit SNPs konnte in aktuellen GWAS bestätigt werden (Warrington et al., 2019). Diese Studien zeigen, dass dem Einfluss genetisch determinierter Blutdruckunterschiede auf das kurz- und langfristige Outcome komplexe Wechselwirkungen der untersuchten Polymorphismen zugrunde liegen können, Störfaktoren durch Pleiotropie und *Linkage Disequilibrium* (Lawlor et al., 2008) können dementsprechend nicht ausgeschlossen werden. Die Erfassung einer großen Zahl genetischer Instrumente (IVs) bei der *Mendelian Randomization* kann diese Effekte jedoch kontrollieren. Weitere Untersuchungen der Auswirkungen einzelner Polymorphismen sind

notwendig, um zukünftiger Forschung die Möglichkeit zu geben, die Relevanz genetisch bedingter Blutdruckveränderungen isoliert betrachten zu können.

Der signifikante Einfluss der gsBP-Untergruppen auf das kurzfristige Outcome ist unabhängig von einer eventuellen kreislaufstabilisierenden Therapie mit inotropen Medikamenten (Göpel et al., 2020). Unabhängig von potenziellen Interventionen zeigte der gsBP in dieser Auswertung jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die langfristige neurokognitive Entwicklung. Analog dazu wiesen die Untergruppen aller Frühgeborenen, die mit Katecholaminen therapiert worden sind, ebenfalls keine signifikanten Differenzen auf. Die Aussagekraft der Daten ist jedoch gering, da die verglichenen Subgruppen nur geringe Patientenzahlen aufweisen. Deutliche Unterschiede würden auf einen überproportionalen Einfluss pharmakogenetischer Aspekte hindeuten. Einige Polymorphismen, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben, wirken über Veränderungen spezifischer Rezeptoren, Signalkaskaden und Enzyme, die für den Stoffwechsel endogener Katecholamine und die hormonelle Regulation des Blutdrucks verantwortlich sind (Mao et al., 2009; McLean et al., 2012; Ounissi et al., 2015). Diese Veränderungen können demzufolge auch einen Effekt auf die Wirksamkeit zugeführter inotroper Medikamente haben. Die potenziell schädigenden Mechanismen medikamentöser Interventionen und ihre Auswirkungen auf den CBF sind weiterhin unklar (Eugene M. Dempsey, 2017; Eiby et al., 2016; Eriksen, 2017; Verma et al., 2017; Z. A. Vesoulis et al., 2016). Genetische Aspekte, die das Ergebnis einer antihypotensiven Therapie beeinflussen könnten (Lewis et al., 2018; Ounissi et al., 2015; D. Szpecht et al., 2015), bedürfen weiterer Forschung, um eine individualisierte Therapie der eingeschränkten Hämodynamik zu ermöglichen und Komplikationen zu verhindern.

Sekundäre Hypotensionen, die bei Frühgeborenen meist im Rahmen eines PDAs, einer Sepsis bzw. eines *systemic inflammation response syndroms* (SIRS), einer NEC, oder bedingt durch maternale Medikamentengabe und Malformationen der Gefäße auftreten (Giesinger & McNamara, 2016; Kluckow, 2018), sind auf eine Reduktion des Gefäßwiderstands zurückzuführen. Der Einsatz von Vasopressoren ist entsprechend plausibel. Hypotensionen Frühgeborener basieren jedoch häufig auf einer reduzierten Auswurfleistung des Herzens, Katecholamine und insbesondere Dopamin erhöhen den systemischen Blutfluss dabei kaum (Eiby et al., 2016; J. Zhang et al., 1999). Die

Indikationsstellung sowie die Wahl des Pharmakons und dessen Dosierung sind komplex, in Anbetracht der geringen Probandenzahl wurden in dieser Auswertung alle medikamentösen Interventionen zusammengefasst. In zukünftigen Studien sollten die Hypotension und ihre Folgen jedoch im Kontext der zugrundeliegenden Ursache und der eingesetzten Intervention beurteilt werden.

4.5 Limitationen der Studie

Frühgeborene, die einem hohen Risiko peri- und postnataler Komplikationen ausgesetzt sind, bedürfen einer hochspezialisierten Medizin. Der Einschluss eines großen Teils der deutschen Perinatalzentren in das deutsche Frühgeborenennetzwerk reduziert den Einfluss standortabhängiger Störfaktoren. Durch den Ausschluss kleinerer Neugeborenen-Intensivstationen (NICUs) könnten jedoch strukturelle Versorgungsunterschiede in den Ergebnissen des GNN unterrepräsentiert sein. Besonderheiten später Frühgeborener (32 + 0 – 36 + 9 SSW) wurden ebenfalls nicht erfasst. Aufgrund der hohen Einschlusszahlen und der regionalen Abdeckung sind die Ergebnisse repräsentativ für die Versorgung sehr kleiner Frühgeborener in Deutschland.

Um eine hohe Datenqualität zu erzielen, wurden standardisierte Fragebögen und klar definierte Endpunkte eingesetzt. Der beschriebene Abgleich zwischen übermittelten Daten und den Patientenakten in den jeweiligen Kliniken (Monitoring), sowie regelmäßige Schulungen der Mitarbeiter führen ebenfalls zu einer hohen Reliabilität der Daten. Durch das Laborprotokoll ist die DNA-Isolation klar nachvollziehbar. Standardisierte Abläufe können Störfaktoren verringern, systematische Fehler, falsche Zuordnungen und Pipettierfehler sind jedoch weiterhin möglich. Die Genotypisierung in anerkannten Speziallaboren trägt ebenfalls dazu bei, Fehler zu minimieren.

Ein wichtiges Element prospektiver Kohortenstudien ist die Follow-Up-Untersuchung. Festgelegte Abläufe sowie der Einsatz etablierter Testverfahren führen zu einer hohen Reproduzier- und Vergleichbarkeit der Ergebnisse, zudem können im Alter von 5 Jahren bereits aussagekräftige Testmethoden wie der MABC oder der WPPSI-III angewandt werden. Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass die Testergebnisse zwischen den eingesetzten Untersuchungsteams variieren können. Der Transport sämtlicher

Instrumente und Materialien und die oft knappen Räumlichkeiten haben die Auswahl möglicher Testmethoden jedoch eingeschränkt, zudem besteht das Risiko systematischer Fehler. Ein Vorteil neben der großen Anzahl an Probanden ist die Rekrutierung der Referenzgruppen, die in den Kliniken der Frühgeborenen und stattgefunden hat. Die Reifgeborenen repräsentieren so die regionalen Gegebenheiten der Frühgeborenen und wurden häufig aus ihrem sozialen Umfeld eingeschlossen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Eine adäquate systemische und cerebrale Perfusion ist für die Prognose eines Frühgeborenen entscheidend. Bei der neonatologischen Versorgung muss einerseits eine hämodynamische Instabilität mit ihren weitreichenden Konsequenzen verhindert, andererseits auch der Einsatz komplikationsreicher Interventionen vermieden werden. Eine engmaschige Überwachung des Kreislaufsystems und der lokalen Oxygenierung durch ggf. invasives Monitoring und weitere Verfahren wie Echokardiografie, Nahinfrarotspektroskopie und Biomarker ermöglicht einen differenzierten Einsatz kreislaufstabilisierender Medikamente. Leitlinien können dabei helfen, evidenzbasierte Therapieschemata zu etablieren. Die genaue Kenntnis genetischer Hintergründe könnte in Zukunft individualisierte Therapieansätze, insbesondere bei refraktärer Hypotension, ermöglichen.

Unsere Studie konnte zeigen, dass eine genetische Prädisposition zu höheren Blutdruckwerten bei Frühgeborenen zu signifikant besseren Ergebnissen kardiorespiratorischer Belastungstests führt. Dies bestätigt kürzlich publizierte Daten von mehr als 4000 Jugendlichen im Alter von 15 Jahren, bei denen ebenfalls ein höherer Blutdruck mit einer erhöhten Leistungsfähigkeit einherging.

Die Aussagekraft einer Mendelian-Randomization-Studie wird durch das begrenzte Wissen über die genutzten genetischen Instrumente limitiert. Das durch neue gentechnische Verfahren zunehmende Wissen über die Effekte einzelner Polymorphismen wird deutlich spezifischere Untersuchungen ermöglichen. In weiteren Studien sollten einzelne Polymorphismen hinsichtlich der altersspezifischen Auswirkungen auf hämodynamische Parameter untersucht werden. Des Weiteren konnte der Einfluss des gsBP auf den Blutdruck, der in vorherigen Analysen unseres Studienkollektivs bereits nachgewiesen wurde, in den kleineren Kohorten der vorliegenden Arbeit nicht dargestellt werden, die Aussagekraft wird folglich durch die niedrige Probandenzahl eingeschränkt. Das Ergebnis dieser Studie sollte dementsprechend durch zukünftige Untersuchungen mit größerer Studienpopulation und höherer Validität evaluiert werden.

Hinweise auf einen direkten Einfluss der genetischen Polymorphismen auf neurokognitive Entwicklungsparameter im Altern von 5 Jahren konnte in unserer Studie nicht dargestellt werden. Die CRF hat jedoch in Bezug auf die weitere körperliche und neurokognitive Entwicklung einen hohen prognostischen Wert, ein niedriger gsBP stellt folglich einen Risikofaktor für eine eingeschränkte Entwicklung dar. Frühgeborene mit einer genetischen Prädisposition zu niedrigen Blutdruckwerten oder einer reduzierten CRF könnten von gezielten Programmen zur Förderung der körperlichen Fitness profitieren, entsprechende Interventionen sollten im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Eine unzureichende systemische und cerebrale Perfusion in den ersten Lebenstagen Frühgeborener kann zu intraventrikulären Hämorrhagien (IVH), diffus-hypoxischen Schäden der weißen Hirnmasse (WMI) und nekrotischen Läsionen (PVL) führen, die sich in langfristigen Entwicklungsstörungen manifestieren. Für einzelne blutdruckerhöhende Polymorphismen konnte bereits eine niedrigere Inzidenz der IVH nachgewiesen werden. Eine genetische Prädisposition zu erhöhten Blutdruckwerten senkt zudem die perinatale Morbidität und Mortalität. Ziel dieser Arbeit war es, den kumulativen Einfluss blutdruckerhöhender Gene auf die langfristige kognitive und motorische Entwicklung Frühgeborener zu untersuchen.

Dafür wurden die klinischen Daten von 1.057 Frühgeborenen ausgewertet, die mit einem Geburtsgewicht > 1.500 g (VLBW) und einem Gestationsalter < 32 . SSW (VPT) geboren wurden. Zudem wurde die Nabelschnur-DNA chip-genotypisiert, um die genetisch determinierte Wahrscheinlichkeit höherer Blutdruckwerte in einem individuellen Risikoscore (Genetic Score Blood Pressure, gsBP) darstellen zu können. Die Frühgeborenen und 168 Reifgeborene (Vergleichsgruppe) wurden im Alter von 5 Jahren einer Nachuntersuchung unterzogen. Die grob- und feinmotorische Entwicklung wurde mittels GMFCS und MABC-Modulen evaluiert, der IQ durch WPPSI-III erfasst. Die kardiorespiratorische Ausdauer und die motorisch-koordinativer Fähigkeiten wurden zudem durch einen dreiminütigen Shuttle-run-Test untersucht, dessen Einflussfaktoren durch eine lineare Regressionsanalyse ermittelt wurden.

Die Blutdruckwerte bei der Nachuntersuchung zeigten keine Abhängigkeit von der gsBP-Untergruppe. Reifgeborene zeigten signifikant höhere Blutdruckwerte als die Gruppe der Frühgeborenen. Die Vergleichsgruppe zeigte in allen Entwicklungstests signifikant bessere Ergebnisse. Die absolvierte Laufstrecke im dreiminütigen Shuttle-Run-Test war zwischen den Untergruppen gsBP < 25 . Perzentile (P) und gsBP > 75 . P signifikant unterschiedlich (300,28 m vs. 319,17 m, $p = 0,008$), das Ergebnis konnte durch die Regressionsanalyse bestätigt werden. Ein möglicher Einfluss des gsBP auf die weitere Entwicklungstestung (GMFCS, MABC, WPPSI-III) konnte nicht bestätigt werden. Die ausgeprägten Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit von Frühgeborenen und Reifgeborenen sprechen für die Etablierung spezieller Fitness-Programme für Frühgeborene im Vorschulalter. Frühgeborene mit einer genetischen Neigung zu niedrigen Blutdruckwerten könnten von solchen Programmen besonders profitieren.

Literaturverzeichnis

- Abdul Aziz, A. N., Thomas, S., Murthy, P., Rabi, Y., Soraisham, A., Stritzke, A., Kamaluddeen, M., Al-Awad, E., & Mohammad, K. (2019). Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1560408>
- Adén, U., Lin, A., Carlo, W., Leviton, A., Murray, J. C., Hallman, M., Lifton, R. P., Zhang, H., Ment, L. R., & Gene Targets for Intraventricular Hemorrhage Study Group. (2013). Candidate gene analysis: Severe intraventricular hemorrhage in inborn preterm neonates. *The Journal of Pediatrics*, 163(5), 1503–1506.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.025>
- Alderliesten, T., Lemmers, P. M. A., Haastert, I. C. van, Vries, L. S. de, Bonestroo, H. J. C., Baerts, W., & Bel, F. van. (2014). Hypotension in Preterm Neonates: Low Blood Pressure Alone Does Not Affect Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of Pediatrics*, 164(5), 986–991. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.042>
- Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., van der Post, J., Mol, B. W., Moore, D., Birtles, D., Khan, K. S., & Thangaratinam, S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: A meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(1), 16–25. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14832>
- Alrefai, A. A., Habib, M. S. E.-D., Yaseen, R. I., Gabr, M. K., & Habeeb, R. M. (2016). Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 421(1–2), 103–110. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2790-2>
- Al-Wassia, H., & Shah, P. S. (2015). Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 169(1), 18–25. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1906>
- Andersson, O., Lindquist, B., Lindgren, M., Stjernqvist, K., Domellöf, M., & Hellström-Westas, L. (2015). Effect of Delayed Cord Clamping on Neurodevelopment at 4 Years of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 169(7), 631–638. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0358>
- Back, S. A. (2006). Perinatal white matter injury: The changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 12(2), 129–140. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20107>
- Back, S. A. (2015). Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention. *Pediatric Neurology*, 53(3), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.006>
- Back, S. A. (2017). White matter injury in the preterm infant: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 134(3), 331–349. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1718-6>
- Baik, N., Urlesberger, B., Schwabegger, B., Avian, A., Miledler, L., Schmölzer, G. M., & Pichler, G. (2017). Blood Pressure during the Immediate Neonatal Transition: Is the Mean Arterial Blood

- Pressure Relevant for the Cerebral Regional Oxygenation? *Neonatology*, 112(2), 97–102. <https://doi.org/10.1159/000455965>
- Baschat, A. A. (2018). Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 49, 53–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009>
- Batton, B., Li, L., Newman, N. S., Das, A., Watterberg, K. L., Yoder, B. A., Faix, R. G., Laughon, M. M., Stoll, B. J., Higgins, R. D., Walsh, M. C., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2014). Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 34(4), 301–305. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.6>
- Batton, Beau, Li, L., Newman, N. S., Das, A., Watterberg, K. L., Yoder, B. A., Faix, R. G., Laughon, M. M., Stoll, B. J., Higgins, R. D., Walsh, M. C., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network. (2016). Early blood pressure, antihypertensive therapy and outcomes at 18-22 months' corrected age in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 101(3), F201-206. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308899>
- Bergmann, R. L., Bergmann, K. E., Richter, R., Schlaud, M., Henrich, W., & Weichert, A. (2017). Growth attainment in German children born preterm, and cardiovascular risk factors in adolescence. Analysis of the population representative KiGGS data. *Journal of Perinatal Medicine*, 45(5), 619–626. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0294>
- Bertagnolli, M., Luu, T. M., Lewandowski, A. J., Leeson, P., & Nuyt, A. M. (2016). Preterm Birth and Hypertension: Is There a Link? *Current Hypertension Reports*, 18(4), 28. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0637-6>
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet (London, England)*, 379(9832), 2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Boghossian, N. S., Geraci, M., Edwards, E. M., & Horbar, J. D. (2018). Morbidity and Mortality in Small for Gestational Age Infants at 22 to 29 Weeks' Gestation. *Pediatrics*, 141(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2533>
- Boivin, A., Luo, Z.-C., Audibert, F., Mâsse, B., Lefebvre, F., Tessier, R., & Nuyt, A. M. (2012). Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 184(16), 1777–1784. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120143>
- Braun, L., & Wentz, A. E. (2018). Rethinking ethnicity, fetal growth and customised charts. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(6), 710. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14937>
- Burns, Y. R., Danks, M., O'callaghan, M. J., Gray, P. H., Cooper, D., Poulsen, L., & Watter, P. (2009). Motor coordination difficulties and physical fitness of extremely-low-birthweight children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(2), 136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03118.x>

- Caçola, P. (2016). Physical and Mental Health of Children with Developmental Coordination Disorder. *Frontiers in Public Health*, 4, 224. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00224>
- Cairney, J., Veldhuizen, S., King-Dowling, S., Faught, B. E., & Hay, J. (2017). Tracking cardiorespiratory fitness and physical activity in children with and without motor coordination problems. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 20(4), 380–385. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.08.025>
- Caravale, B., Herich, L., Zoia, S., Capone, L., Voller, F., Carrozzi, M., Chiandotto, V., Balottin, U., Lacchei, M., Croci, I., & Cuttini, M. (2019). Risk of Developmental Coordination Disorder in Italian very preterm children at school age compared to general population controls. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(2), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.01.002>
- Casavant, S. G., Cong, X., Moore, J., & Starkweather, A. (2019). Associations between preterm infant stress, epigenetic alteration, telomere length and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *Early Human Development*, 131, 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.03.003>
- Castanys-Muñoz, E., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, E., Forsyth, S., Godfrey, K. M., Koletzko, B., Ozanne, S. E., Rueda, R., Schoemaker, M., van der Beek, E. M., van Buuren, S., & Ong, K. K. (2017). Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(8), 1230–1238. <https://doi.org/10.1111/apa.13868>
- Chifamba, J., Mbangani, B., Chimhete, C., Gwaunza, L., Allen, L. A., & Chinyanga, H. M. (2015). Vasomotor sympathetic outflow in the muscle metaboreflex in low birth weight young adults. *Integrated Blood Pressure Control*, 8, 37–42. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S76382>
- Choi, K. H., & Martinson, M. L. (2018). The relationship between low birthweight and childhood health: Disparities by race, ethnicity, and national origin. *Annals of Epidemiology*, 28(10), 704–709.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.08.001>
- Cianfarani, S., Germani, D., & Branca, F. (1999). Low birthweight and adult insulin resistance: The „catch-up growth“ hypothesis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 81(1), F71–F73. <https://doi.org/10.1136/fn.81.1.f71>
- Ciccone, M. M., Scicchitano, P., Zito, A., Gesualdo, M., Sassara, M., Calderoni, G., Di Mauro, F., Ladisa, G., Di Mauro, A., & Laforgia, N. (2011). Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Human Development*, 87(8), 555–558. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.012>
- Clemm, H. H., Vollsæter, M., Røksund, O. D., Eide, G. E., Markestad, T., & Halvorsen, T. (2014). Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(4), 537–545. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-311OC>
- Clemm, H., Røksund, O., Thorsen, E., Eide, G. E., Markestad, T., & Halvorsen, T. (2012). Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics*, 129(1), e97–e105. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0326>
- Danks, M., Burns, Y. R., Gibbons, K., Gray, P. H., O’Callaghan, M. J., Poulsen, L., & Watter, P. (2013). Fitness limitations in non-disabled extremely low birthweight adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(7), 548–553. <https://doi.org/10.1111/jpc.12281>

- Dannevig, I., Dale, H. C., Liestøl, K., & Lindemann, R. (2005). Blood pressure in the neonate: Three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 94(2), 191–196. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01889.x>
- de Jong, F., Monuteaux, M. C., van Elburg, R. M., Gillman, M. W., & Belfort, M. B. (2012). Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 59(2), 226–234. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784>
- De Miguel-Etayo, P., Gracia-Marco, L., Ortega, F. B., Intemann, T., Foraita, R., Lissner, L., Oja, L., Barba, G., Michels, N., Tornaritis, M., Molnár, D., Pitsiladis, Y., Ahrens, W., Moreno, L. A., & IDEFICS consortium. (2014). Physical fitness reference standards in European children: The IDEFICS study. *International Journal of Obesity (2005)*, 38 Suppl 2, S57–66. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.136>
- de Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 660–667. <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>
- De Rogalski Landrot, I., Roche, F., Pichot, V., Teyssier, G., Gaspoz, J.-M., Barthelemy, J.-C., & Patural, H. (2007). Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 136(1–2), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.04.008>
- de Swiet, M., Fayers, P., & Shinebourne, E. A. (1992). Blood pressure in first 10 years of life: The Brompton study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 304(6818), 23–26. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6818.23>
- DeMauro, S. B. (2018). The Impact of Bronchopulmonary Dysplasia on Childhood Outcomes. *Clinics in Perinatology*, 45(3), 439–452. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.006>
- Demeši Drljan, Č., Mikov, A., Filipović, K., Tomašević-Todorović, S., Knežević, A., & Krasnik, R. (2016). Cerebral palsy in preterm infants. *Vojnosanitetski Pregled*, 73(4), 343–348. <https://doi.org/10.2298/VSP140321019D>
- Dempsey, E. M., Al Hazzani, F., & Barrington, K. J. (2009). Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 94(4), F241–244. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.124263>
- Dempsey, Eugene M. (2017). What Should We Do about Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Neonatology*, 111(4), 402–407. <https://doi.org/10.1159/000460603>
- Dionne, J. M., Abitbol, C. L., & Flynn, J. T. (2012). Hypertension in infancy: Diagnosis, management and outcome. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 27(1), 17–32. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1755-z>
- Dionne, J. M., & Flynn, J. T. (2017). Management of severe hypertension in the newborn. *Archives of Disease in Childhood*, 102(12), 1176–1179. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309740>
- Diver, L. A., MacKenzie, S. M., Fraser, R., McManus, F., Freel, E. M., Alvarez-Madrado, S., McClure, J. D., Friel, E. C., Hanley, N. A., Dominiczak, A. F., Caulfield, M. J., Munroe, P. B., Connell, J. M., & Davies, E. (2016). Common Polymorphisms at the CYP17A1 Locus Associate With Steroid Phenotype: Support for Blood Pressure Genome-Wide Association Study Signals at This Locus.

Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 67(4), 724–732.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06925>

- Dodds, R., Denison, H. J., Ntani, G., Cooper, R., Cooper, C., Sayer, A. A., & Baird, J. (2012). Birth weight and muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 16(7), 609–615. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0053-9>
- Durrmeyer, X., Marchand-Martin, L., Porcher, R., Gascoin, G., Roze, J.-C., Storme, L., Favrais, G., Ancel, P.-Y., Cambonie, G., & Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. (2017). Abstinence or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: Association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 102(6), 490–496. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312104>
- Edstedt Bonamy, A.-K., Mohlkert, L.-A., Hallberg, J., Liuba, P., Fellman, V., Domellöf, M., & Norman, M. (2017). Blood Pressure in 6-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *Journal of the American Heart Association*, 6(8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005858>
- Edwards, J., Berube, M., Erlandson, K., Haug, S., Johnstone, H., Meagher, M., Sarkodee-Adoo, S., & Zwicker, J. G. (2011). Developmental Coordination Disorder in School-Aged Children Born Very Preterm and/or at Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 32(9), 678–687. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31822a396a>
- Edwards, M. O., Watkins, W. J., Kotecha, S. J., Halcox, J. P. J., Dunstan, F. D., Henderson, A. J., & Kotecha, S. (2014). Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm-born children. *Acta Paediatrica*, 103(9), 904–912. <https://doi.org/10.1111/apa.12699>
- Ehrenkranz, R. A., Dusick, A. M., Vohr, B. R., Wright, L. L., Wrage, L. A., & Poole, W. K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 117(4), 1253–1261. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1368>
- Eiby, Y. A., Shrimpton, N. Y., Wright, I. M. R., Lumbers, E. R., Colditz, P. B., Duncombe, G. J., & Lingwood, B. E. (2016). Inotropes do not increase cardiac output or cerebral blood flow in preterm piglets. *Pediatric Research*, 80(6), 870–879. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.156>
- El-shafie, A. M., El-Gendy, F. M., Allhony, D. M., Ftohy, W. M. M. A. E., Omar, Z. A., Samir, M. A., Bahbah, W. A., Naby, S. A. A. el, Zayat, R. S. E., Hady, N. M. S. A. E., Gazar, B. A. E., Zannoun, M. A., Kasemy, Z. A., El-Bazzar, A. N., El-Fattah, M. A. E. A., El-monsef, A. A. A., Kairallah, A. M., Raafet, H. M., Baz, G. M., ... Galab, W. S. (2018). Establishment of blood pressure nomograms representative for Egyptian children and adolescents: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 8(7), e020609. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020609>
- Embleton, N. D., Korada, M., Wood, C. L., Pearce, M. S., Swamy, R., & Cheetham, T. D. (2016). Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Archives of Disease in Childhood*, 101(11), 1026–1031. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310190>
- Eriksen, V. R. (2017). Rational use of dopamine in hypotensive newborns: Improving our understanding of the effect on cerebral autoregulation. *Danish Medical Journal*, 64(7).
- Ewing, A. C., Ellington, S. R., Shapiro-Mendoza, C. K., Barfield, W. D., & Kourtis, A. P. (2017). Full-Term Small-for-Gestational-Age Newborns in the U.S.: Characteristics, Trends, and Morbidity. *Maternal and Child Health Journal*, 21(4), 786–796. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2165-z>

- Falkner, B. (2019). Maternal and gestational influences on childhood blood pressure. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-4201-x>
- Fan, Z., Wu, G., Yue, M., Ye, J., Chen, Y., Xu, B., Shu, Z., Zhu, J., Lu, N., & Tan, X. (2019). Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. *Life Sciences*, 225, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.059>
- Faust, K., Härtel, C., Preuß, M., Rabe, H., Roll, C., Emeis, M., Wieg, C., Szabo, M., Herting, E., Göpel, W., & Neocirculation project and the German Neonatal Network (GNN). (2015). Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 100(5), F388–392. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306483>
- Favrais, G., van de Looij, Y., Fleiss, B., Ramanantsoa, N., Bonnin, P., Stoltenburg-Diding, G., Lacaud, A., Saliba, E., Dammann, O., Gallego, J., Sizonenko, S., Hagberg, H., Lelièvre, V., & Gressens, P. (2011). Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. *Annals of Neurology*, 70(4), 550–565. <https://doi.org/10.1002/ana.22489>
- Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, 13, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- Fenton, T. R., Nasser, R., Eliasziw, M., Kim, J. H., Bilan, D., & Sauve, R. (2013). Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics*, 13, 92. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-92>
- Francis, F., Bhat, V., Mondal, N., Adhisivam, B., Jacob, S., Dorairajan, G., & Harish, B. N. (2019). Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates—A prospective analytical study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(3), 488–492. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1384458>
- Frondas-Chauty, A., Simon, L., Flamant, C., Hanf, M., Darmaun, D., & Rozé, J.-C. (2018). Deficit of Fat Free Mass in Very Preterm Infants at Discharge is Associated with Neurological Impairment at Age 2 Years. *The Journal of Pediatrics*, 196, 301–304. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.017>
- Giesinger, R. E., & McNamara, P. J. (2016). Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Seminars in Perinatology*, 40(3), 174–188. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.12.005>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Göpel, W., Müller, M., Rabe, H., Borgmann, J., Rausch, T. K., Faust, K., Kribs, A., Dötsch, J., Ellinghaus, D., Härtel, C., Roll, C., Szabo, M., Nürnberg, P., Franke, A., König, I. R., Turner, M. A., & Herting, E. (2020). Genetic background of high blood pressure is associated with reduced mortality in premature neonates. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 105(2), 184–189. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317131>
- Goss, K. N., Haraldsdottir, K., Beshish, A. G., Barton, G. P., Watson, A. M., Palta, M., Chesler, N. C., Francois, C. J., Wieben, O., & Eldridge, M. W. (2020). Association Between Preterm Birth and

- Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults. *JAMA Cardiology*. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1511>
- Greisen, G., & Børch, K. (2001). White matter injury in the preterm neonate: The role of perfusion. *Developmental Neuroscience*, 23(3), 209–212. <https://doi.org/10.1159/000046145>
- Grisaru-Granovsky, S., Reichman, B., Lerner-Geva, L., Boyko, V., Hammerman, C., Samueloff, A., Schimmel, M. S., & Israel Neonatal Network. (2014). Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Human Development*, 90(12), 821–827. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.08.009>
- Grover, S., Del Greco M, F., Stein, C. M., & Ziegler, A. (2017). Mendelian Randomization. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1666, 581–628. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7274-6_29
- Gulati, S., & Sondhi, V. (2018). Cerebral Palsy: An Overview. *Indian Journal of Pediatrics*, 85(11), 1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2475-1>
- Hack, M., Schluchter, M., Cartar, L., Rahman, M., Cuttler, L., & Borawski, E. (2003). Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*, 112(1 Pt 1), e30–38. <https://doi.org/10.1542/peds.112.1.e30>
- Hahn, G. H., Hyttel-Sorensen, S., Petersen, S. M., Pryds, O., & Greisen, G. (2013). Cerebral effects of commonly used vasopressor-inotropes: A study in newborn piglets. *PloS One*, 8(5), e63069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063069>
- Hallin, A.-L., Hellström-Westas, L., & Stjernqvist, K. (2010). Follow-up of adolescents born extremely preterm: Cognitive function and health at 18 years of age. *Acta Paediatrica*, 99(9), 1401–1406. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01850.x>
- Hamrick, S. E. G., Miller, S. P., Leonard, C., Glidden, D. V., Goldstein, R., Ramaswamy, V., Piecuch, R., & Ferriero, D. M. (2004). Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. *The Journal of Pediatrics*, 145(5), 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.042>
- Haraldsdottir, K., Watson, A. M., Beshish, A. G., Pegelow, D. F., Palta, M., Tetri, L. H., Brix, M. D., Centanni, R. M., Goss, K. N., & Eldridge, M. W. (2019). Heart rate recovery after maximal exercise is impaired in healthy young adults born preterm. *European Journal of Applied Physiology*, 119(4), 857–866. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04075-z>
- Haraldsdottir, K., Watson, A. M., Goss, K. N., Beshish, A. G., Pegelow, D. F., Palta, M., Tetri, L. H., Barton, G. P., Brix, M. D., Centanni, R. M., & Eldridge, M. W. (2018). Impaired autonomic function in adolescents born preterm. *Physiological Reports*, 6(6), e13620. <https://doi.org/10.14814/phy2.13620>
- He, J., Lu, Y.-P., Li, J., Li, T.-Y., Chen, X., Liang, X.-J., Chen, W.-J., Pi, S.-N., Hoher, B., & Chen, Y.-P. (2018). Fetal But Not Maternal Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-2 Gene Rs2074192 Polymorphism is Associated with Increased Risk of Being a Small For Gestational Age (SGA) Newborn. *Kidney & Blood Pressure Research*, 43(5), 1596–1606. <https://doi.org/10.1159/000494449>
- Hennekens, C. H., Jesse, M. J., Klein, B. E., Gourley, J. E., & Blumenthal, S. (1976). Aggregation of blood pressure in infants and their siblings. *American Journal of Epidemiology*, 103(5), 457–463. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112247>

- Henriksson, P., Cadenas-Sanchez, C., Leppänen, M. H., Delisle Nyström, C., Ortega, F. B., Pomeroy, J., Ruiz, J. R., & Löf, M. (2016). Associations of Fat Mass and Fat-Free Mass with Physical Fitness in 4-Year-Old Children: Results from the MINISTOP Trial. *Nutrients*, 8(8), 473. <https://doi.org/10.3390/nu8080473>
- Himpens, E., Van den Broeck, C., Oostra, A., Calders, P., & Vanhaesebrouck, P. (2008). Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: A meta-analytic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 50(5), 334–340. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x>
- Hirose, A., Khoo, N. S., Aziz, K., Al-Rajaa, N., van den Boom, J., Savard, W., Brooks, P., & Hornberger, L. K. (2015). Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 28(3), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.017>
- Hoffman, S. B., Cheng, Y.-J., Magder, L. S., Shet, N., & Viscardi, R. M. (2019). Cerebral autoregulation in premature infants during the first 96 hours of life and relationship to adverse outcomes. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 104(5), F473–F479. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315725>
- Hollund, I. M. H., Olsen, A., Skranes, J., Brubakk, A.-M., Håberg, A. K., Eikenes, L., & Evensen, K. A. I. (2018). White matter alterations and their associations with motor function in young adults born preterm with very low birth weight. *NeuroImage. Clinical*, 17, 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.006>
- Hooper, S. B., Binder-Heschl, C., Polglase, G. R., Gill, A. W., Kluckow, M., Wallace, E. M., Blank, D., & te Pas, A. B. (2016). The timing of umbilical cord clamping at birth: Physiological considerations. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 2(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0032-y>
- Horikoshi, M., Beaumont, R. N., Day, F. R., Warrington, N. M., Kooijman, M. N., Fernandez-Tajes, J., Feenstra, B., van Zuydam, N. R., Gaulton, K. J., Grarup, N., Bradfield, J. P., Strachan, D. P., Li-Gao, R., Ahluwalia, T. S., Kreiner, E., Rueedi, R., Lyytikäinen, L.-P., Cousminer, D. L., Wu, Y., ... Freathy, R. M. (2016). Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease. *Nature*, 538(7624), 248–252. <https://doi.org/10.1038/nature19806>
- Howe, L. D., Parmar, P. G., Paternoster, L., Warrington, N. M., Kemp, J. P., Briollais, L., Newnham, J. P., Timpson, N. J., Smith, G. D., Ring, S. M., Evans, D. M., Tilling, K., Pennell, C. E., Beilin, L. J., Palmer, L. J., & Lawlor, D. A. (2013). Genetic influences on trajectories of systolic blood pressure across childhood and adolescence. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 6(6), 608–614. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000197>
- Huang, Y.-T., Lin, H.-Y., Wang, C.-H., Su, B.-H., & Lin, C.-C. (2018). Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. *Pediatrics and Neonatology*, 59(2), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.07.007>
- Huang, Z., Fonseca, R., Sharman, J. E., Park, C., Chaturvedi, N., Howe, L. D., Hughes, A. D., & Schultz, M. G. (2020). The influence of fitness on exercise blood pressure and its association with cardiac structure in adolescence. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(6), 1033–1039. <https://doi.org/10.1111/sms.13645>

- Hunt, R. W., Evans, N., Rieger, I., & Kluckow, M. (2004). Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 145(5), 588–592. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.056>
- Hutchinson, E. A., Luca, C. R. D., Doyle, L. W., Roberts, G., Anderson, P. J., & Group, for the V. I. C. S. (2013). School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Children. *Pediatrics*, 131(4), e1053–e1061. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2311>
- IJzerman, R. G., Stehouwer, C. D. A., de Geus, E. J., van Weissenbruch, M. M., Delemarre-van de Waal, H. A., & Boomsma, D. I. (2003). Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: Dependence on genetic factors. *Circulation*, 108(5), 566–571. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000081778.35370.1B>
- Inomata, S., Yoshida, T., Koura, U., Tamura, K., Hatasaki, K., Imamura, H., Mase, D., Kigawa, M., Adachi, Y., & Inadera, H. (2015). Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 57(6), 1126–1130. <https://doi.org/10.1111/ped.12732>
- Ishiguro, A. (2017). Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics International*, 59(7), 759–763. <https://doi.org/10.1111/ped.13317>
- Janssen, A. J. W. M., Oostendorp, R. A. B., Akkermans, R. P., Steiner, K., Kollée, L. A. A., & Nijhuis-van der Sanden, M. W. G. (2016). High variability of individual longitudinal motor performance over five years in very preterm infants. *Research in Developmental Disabilities*, 59, 306–317. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.09.017>
- Johnston, A. J., Steiner, L. A., Gupta, A. K., & Menon, D. K. (2003). Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *British Journal of Anaesthesia*, 90(6), 774–786. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg104>
- Joseph, R. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Heeren, T., Hirtz, D., Jara, H., Leviton, A., Kuban, K. C. K., & Investigators, for the E. S. (2016). Neurocognitive and Academic Outcomes at Age 10 Years of Extremely Preterm Newborns. *Pediatrics*, 137(4), e20154343. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4343>
- Khwaja, O., & Volpe, J. J. (2008). Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 93(2), F153–F161. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.108837>
- Kluckow, M. (2018). The Pathophysiology of Low Systemic Blood Flow in the Preterm Infant. *Frontiers in Pediatrics*, 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00029>
- Korzeniewski, S. J., Birbeck, G., DeLano, M. C., Potchen, M. J., & Paneth, N. (2008). A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 23(2), 216–227. <https://doi.org/10.1177/0883073807307983>
- Koullali, B., Oudijk, M. A., Nijman, T. a. J., Mol, B. W. J., & Pajkrt, E. (2016). Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.005>
- Kulkarni, A. D., Jamieson, D. J., Jones, H. W., Kissin, D. M., Gallo, M. F., Macaluso, M., & Adashi, E. Y. (2013). Fertility treatments and multiple births in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 369(23), 2218–2225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301467>

- Kuo, T. B., Chern, C. M., Sheng, W. Y., Wong, W. J., & Hu, H. H. (1998). Frequency domain analysis of cerebral blood flow velocity and its correlation with arterial blood pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18(3), 311–318. <https://doi.org/10.1097/00004647-199803000-00010>
- Kurpershoek, T., Potharst-Sirag, E. S., Aarnoudse-Moens, C. S. H., & van Wassenaeer-Leemhuis, A. G. (2016). Minor neurological dysfunction in five year old very preterm children is associated with lower processing speed. *Early Human Development*, 103, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.07.002>
- Laina, A., & Stellos, K. (2018). Low Birth Weight: A Novel Cardiovascular Risk Factor? *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, 11(6), e002163. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002163>
- Laughon, M., Bose, C., Allred, E., O'Shea, T. M., Van Marter, L. J., Bednarek, F., Leviton, A., & ELGAN Study Investigators. (2007). Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics*, 119(2), 273–280. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1138>
- Lawlor, D. A., Harbord, R. M., Sterne, J. A. C., Timpson, N., & Davey Smith, G. (2008). Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Statistics in Medicine*, 27(8), 1133–1163. <https://doi.org/10.1002/sim.3034>
- Lawn, J. E., Davidge, R., Paul, V. K., von Xylander, S., de Graft Johnson, J., Costello, A., Kinney, M. V., Segre, J., & Molyneux, L. (2013). Born too soon: Care for the preterm baby. *Reproductive Health*, 10 Suppl 1, S5. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S5>
- Lee, J., Rajadurai, V. S., & Tan, K. W. (1999). Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 81(3), F168-170. <https://doi.org/10.1136/fn.81.3.f168>
- Leppänen, M. H., Henriksson, P., Delisle Nyström, C., Henriksson, H., Ortega, F. B., Pomeroy, J., Ruiz, J. R., Cadenas-Sanchez, C., & Löf, M. (2017). Longitudinal Physical Activity, Body Composition, and Physical Fitness in Preschoolers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(10), 2078–2085. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001313>
- Leppänen, M., Lapinleimu, H., Lind, A., Matomäki, J., Lehtonen, L., Haataja, L., Rautava, P., & PIPARI Study Group. (2014). Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*, 133(1), 63–70. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1187>
- Lewis, T. R., Shelton, E. L., Van Driest, S. L., Kannankeril, P. J., & Reese, J. (2018). Genetics of the patent ductus arteriosus (PDA) and pharmacogenetics of PDA treatment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 23(4), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.02.006>
- Lingam, R., Hunt, L., Golding, J., Jongmans, M., & Emond, A. (2009). Prevalence of developmental coordination disorder using the DSM-IV at 7 years of age: A UK population-based study. *Pediatrics*, 123(4), e693-700. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1770>
- Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2015). Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*, 169(12), 1162–1172. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2175>

- Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2016). Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: A systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58(6), 554–569. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12972>
- Lodha, A., Shah, P. S., Soraisham, A. S., Rabi, Y., Abou Mehrem, A., Singhal, N., & Canadian Neonatal Network Investigators. (2019). Association of Deferred vs Immediate Cord Clamping With Severe Neurological Injury and Survival in Extremely Low-Gestational-Age Neonates. *JAMA Network Open*, 2(3), e191286. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1286>
- Luke, B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: With an emphasis on US population-based studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(3), 270–281. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.012>
- Luyckx, V. A., & Brenner, B. M. (2005). Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney International. Supplement*, 97, S68–77. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09712.x>
- Maggi, E. F., Magalhães, L. C., Campos, A. F., & Bouzada, M. C. F. (2014). Preterm children have unfavorable motor, cognitive, and functional performance when compared to term children of preschool age. *Jornal De Pediatria*, 90(4), 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.10.005>
- Malard, L., Kakinami, L., O'Loughlin, J., Roy-Gagnon, M.-H., Labbe, A., Pilote, L., Hamet, P., Tremblay, J., & Paradis, G. (2013). The association between the Angiotensin-Converting Enzyme-2 gene and blood pressure in a cohort study of adolescents. *BMC Medical Genetics*, 14, 117. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-117>
- Mao, Y.-M., Liu, Z.-Q., Chen, B.-L., Guo, D., Han, C.-T., Yang, L.-J., Wang, S.-Y., Fan, L., & Zhou, H.-H. (2009). Effect of 393T>C polymorphism of GNAS1 gene on dobutamine response in Chinese healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49(8), 929–936. <https://doi.org/10.1177/0091270009337945>
- Marret, S., Marchand-Martin, L., Picaud, J.-C., Hascoët, J.-M., Arnaud, C., Rozé, J.-C., Truffert, P., Larroque, B., Kaminski, M., Ancel, P.-Y., & Group, for the E. S. (2013). Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. *PLOS ONE*, 8(5), e62683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062683>
- Mayorga-Vega, D., Aguilar-Soto, P., & Viciana, J. (2015). Criterion-Related Validity of the 20-M Shuttle Run Test for Estimating Cardiorespiratory Fitness: A Meta-Analysis. *Journal of Sports Science & Medicine*, 14(3), 536–547.
- McEniery, C. M., Bolton, C. E., Fawke, J., Hennessy, E., Stocks, J., Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & Marlow, N. (2011). Cardiovascular consequences of extreme prematurity: The EPICure study. *Journal of Hypertension*, 29(7), 1367–1373. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328347e333>
- McLean, R. C., Baird, S. W., Becker, L. C., Townsend, S. N., Gerstenblith, G., Kass, D. A., Tomaselli, G. F., & Schulman, S. P. (2012). Response to catecholamine stimulation of polymorphisms of the beta-1 and beta-2 adrenergic receptors. *The American Journal of Cardiology*, 110(7), 1001–1007. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.029>
- McNamara, P., Weisz, D., Giesinger, R., & Jain, A. (2016). Hemodynamics. In M. MacDonald & M. Seshia (Hrsg.), *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* (S. 457–486). Wolters Kluwer.

- Meyers, J. M., Bann, C. M., Stoll, B. J., D'Angio, C. T., Bell, E. F., Duncan, A. F., & Guillet, R. (2016). Neurodevelopmental outcomes in postnatal growth-restricted preterm infants with postnatal head-sparing. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 36(12), 1116–1121. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.154>
- Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*, 594(4), 807–823. <https://doi.org/10.1113/JP271402>
- Moore, T., Hennessy, E. M., Myles, J., Johnson, S. J., Draper, E. S., Costeloe, K. L., & Marlow, N. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e7961. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7961>
- Moreira, R. S., Magalhães, L. C., Dourado, J. S., Lemos, S. M. A., & Alves, C. R. L. (2014). Factors influencing the motor development of prematurely born school-aged children in Brazil. *Research in Developmental Disabilities*, 35(9), 1941–1951. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.04.023>
- Morgado, J., Sanches, B., Anjos, R., & Coelho, C. (2015). Programming of Essential Hypertension: What Pediatric Cardiologists Need to Know. *Pediatric Cardiology*, 36(7), 1327–1337. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1204-7>
- Mukerji, A., Shah, V., & Shah, P. S. (2015). Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 136(6), 1132–1143. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0944>
- Mulder, H., Pitchford, N. J., Hagger, M. S., & Marlow, N. (2009). Development of Executive Function and Attention in Preterm Children: A Systematic Review. *Developmental Neuropsychology*, 34(4), 393–421. <https://doi.org/10.1080/87565640902964524>
- Nakata, H., Akido, M., Naruse, K., & Fujiwara, M. (2017). Relative Age Effect in Physical Fitness Among Elementary and Junior High School Students. *Perceptual and Motor Skills*, 124(5), 900–911. <https://doi.org/10.1177/0031512517722284>
- Neuhauser, H. K., Thamm, M., Ellert, U., Hense, H. W., & Rosario, A. S. (2011). Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics*, 127(4), e978-988. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1290>
- Neuhauser, H., Schienkiewitz, A., Schaffrath Rosario, A., Dortschy, R., & Kurth, B. (2013). *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)* (Robert-Koch-Institut, Hrsg.; 2. erweiterte Auflage). Robert Koch-Institut.
- Noori, S., McCoy, M., Anderson, M. P., Ramji, F., & Seri, I. (2014). Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 164(2), 264-270.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.045>
- Novak, I., Hines, M., Goldsmith, S., & Barclay, R. (2012). Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*, 130(5), e1285-1312. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0924>

- Oja, L., & Jürimäe, T. (1997). Assessment of motor ability of 4- and 5-year-old children. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council*, 9(5), 659–664. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6300\(1997\)9:5<659::AID-AJHB12>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6300(1997)9:5<659::AID-AJHB12>3.0.CO;2-L)
- Ong, K. K., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, E., Forsyth, S., Godfrey, K. M., Koletzko, B., Latulippe, M. E., Ozanne, S. E., Rueda, R., Schoemaker, M. H., van der Beek, E. M., van Buuren, S., & Fewtrell, M. (2015). Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 104(10), 974–986. <https://doi.org/10.1111/apa.13128>
- Osborn, D. A. (2005). Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Human Development*, 81(5), 413–422. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.03.009>
- Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jetté, N., & Pringsheim, T. (2013). An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(6), 509–519. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12080>
- Ott, C., Schwarz, T., Hilgers, K. F., Kreutz, R., Schlaich, M. P., & Schmieder, R. E. (2007). Left-ventricular structure and function are influenced by angiotensinogen gene polymorphism (-20 A/C) in young male patients. *American Journal of Hypertension*, 20(9), 974–980. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.03.008>
- Ounissi, M., Benkirane, A., Dempsey, E., Soares, R., Jullien, V., Pons, G., & Chhun, S. (2015). A review of potential pharmacogenetic effects on catecholamine responses. *Drug Metabolism Reviews*, 47(4), 558–564. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1102932>
- Palisano, R. J., Rosenbaum, P., Bartlett, D., & Livingston, M. H. (2008). Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 50(10), 744–750. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03089.x>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529–534. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
- Pascal, A., Govaert, P., Oostra, A., Naulaers, G., Ortibus, E., & Van den Broeck, C. (2018). Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: A meta-analytic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60(4), 342–355. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13675>
- Pfister, K. M., & Ramel, S. E. (2014). Linear growth and neurodevelopmental outcomes. *Clinics in Perinatology*, 41(2), 309–321. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.02.004>
- Phillips, A. N., & Smith, G. D. (1992). Bias in relative odds estimation owing to imprecise measurement of correlated exposures. *Statistics in Medicine*, 11(7), 953–961.
- QIAGEN. (2014). *Gentra® Puregene® Handbook, Fourth edition*. <https://www.qiagen.com/us/resources/download.aspx?id=a9e6a609-4600-4b03-afbd-974318590ce5&lang=en>
- Riddle, A., Maire, J., Cai, V., Nguyen, T., Gong, X., Hansen, K., Grafe, M. R., Hohimer, A. R., & Back, S. A. (2013). Hemodynamic and metabolic correlates of perinatal white matter injury severity. *PLoS One*, 8(12), e82940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082940>

- Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
- Roberts, G., Cheong, J., Opie, G., Carse, E., Davis, N., Duff, J., Lee, K. J., Doyle, L., & Victorian Infant Collaborative Study Group. (2013). Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics*, 131(2), e439-445. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1135>
- Robiou-du-Pont, S., Anand, S. S., Morrison, K. M., McDonald, S. D., Atkinson, S. A., Teo, K. K., & Meyre, D. (2017). Parental and offspring contribution of genetic markers of adult blood pressure in early life: The FAMILY study. *PloS One*, 12(10), e0186218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186218>
- Rogers, M., Fay, T. B., Whitfield, M. F., Tomlinson, J., & Grunau, R. E. (2005). Aerobic Capacity, Strength, Flexibility, and Activity Level in Unimpaired Extremely Low Birth Weight (≤ 800 g) Survivors at 17 Years of Age Compared With Term-Born Control Subjects. *Pediatrics*, 116(1), e58–e65. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1603>
- Rowe, D. L., Derraik, J. G. B., Robinson, E., Cutfield, W. S., & Hofman, P. L. (2011). Preterm birth and the endocrine regulation of growth in childhood and adolescence. *Clinical Endocrinology*, 75(5), 661–665. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04116.x>
- Ryan, M., Lacaze-Masmonteil, T., & Mohammad, K. (2019). Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. *Paediatrics & Child Health*, 24(4), 276–290. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz056>
- Sarkar, S., Dechert, R., Schumacher, R. E., & Donn, S. M. (2007). Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 27(6), 353–358. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211749>
- Schadl, K., Vassar, R., Cahill-Rowley, K., Yeom, K. W., Stevenson, D. K., & Rose, J. (2018). Prediction of cognitive and motor development in preterm children using exhaustive feature selection and cross-validation of near-term white matter microstructure. *NeuroImage. Clinical*, 17, 667–679. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.023>
- Schneider, D., Radloff, S., Müller, S., Möller, D., Bolz, M., & Briesse, V. (2015). Analysis of Infants Based on Data from the German Perinatal Survey of the Years 1994-2011 in Mecklenburg-Pomerania, Germany. Classification of Infants with regard to their Gestation Duration and Birth Weight. *Zeitschrift Fur Geburtshilfe Und Neonatologie*, 219(2), 93–98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383584>
- Schneider, J., & Miller, S. P. (2019). Preterm brain Injury: White matter injury. *Handbook of Clinical Neurology*, 162, 155–172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2>
- Schneider, U., Schleussner, E., Fiedler, A., Jaekel, S., Liehr, M., Haueisen, J., & Hoyer, D. (2009). Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiological Measurement*, 30(2), 215–226. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/2/008>
- Schutte, A. E., Volpe, M., Tocci, G., & Conti, E. (2014). Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 63(5), 1070–1077. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03057>

- Schwartz, R. M., Luby, A. M., Scanlon, J. W., & Kellogg, R. J. (1994). Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *The New England Journal of Medicine*, 330(21), 1476–1480. <https://doi.org/10.1056/NEJM199405263302102>
- Semenova, O., Lightbody, G., O'Toole, J. M., Boylan, G., Dempsey, E., & Temko, A. (2018). Coupling between mean blood pressure and EEG in preterm neonates is associated with reduced illness severity scores. *PloS One*, 13(6), e0199587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199587>
- Sewell, M. D., Eastwood, D. M., & Wimalasundera, N. (2014). Managing common symptoms of cerebral palsy in children. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 349, g5474. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5474>
- Sices, L., Wilson-Costello, D., Minich, N., Friedman, H., & Hack, M. (2007). Postdischarge growth failure among extremely low birth weight infants: Correlates and consequences. *Paediatrics & Child Health*, 12(1), 22–28.
- Silva, B. M., Barbosa, T. C., Neves, F. J., Sales, A. K., Rocha, N. G., Medeiros, R. F., Pereira, F. S., Garcia, V. P., Cardoso, F. T., & Nobrega, A. C. L. (2014). ENOS gene haplotype is indirectly associated with the recovery of cardiovascular autonomic modulation from exercise. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 186, 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.09.001>
- Sipola-Leppänen, M., Karvonen, R., Tikanmäki, M., Matinoli, H.-M., Martikainen, S., Pesonen, A.-K., Räikkönen, K., Järvelin, M.-R., Hovi, P., Eriksson, J. G., Väärasmäki, M., & Kajantie, E. (2015). Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 65(3), 615–621. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04717>
- Skrede, T., Aadland, E., Andersen, L. B., Stavnsbo, M., Anderssen, S. A., Resaland, G. K., & Ekelund, U. (2018). Does cardiorespiratory fitness moderate the prospective association between physical activity and cardiometabolic risk factors in children? *International Journal of Obesity (2005)*, 42(5), 1029–1038. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0108-z>
- Smith, L. J., Asperen, P. P. van, McKay, K. O., Selvadurai, H., & Fitzgerald, D. A. (2008). Reduced Exercise Capacity in Children Born Very Preterm. *Pediatrics*, 122(2), e287–e293. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3657>
- Smits-Engelsman, B., Vinçon, S., Blank, R., Quadrado, V. H., Polatajko, H., & Wilson, P. H. (2018). Evaluating the evidence for motor-based interventions in developmental coordination disorder: A systematic review and meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, 74, 72–102. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.01.002>
- Soul, J. S., Hammer, P. E., Tsuji, M., Saul, J. P., Bassan, H., Limperopoulos, C., Disalvo, D. N., Moore, M., Akins, P., Ringer, S., Volpe, J. J., Trachtenberg, F., & du Plessis, A. J. (2007). Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatric Research*, 61(4), 467–473. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31803237f6>
- Spittle, Alicia J., Boyd, R. N., Inder, T. E., & Doyle, L. W. (2009). Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: The role of qualitative magnetic resonance imaging and general movements assessments. *Pediatrics*, 123(2), 512–517. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0590>
- Spittle, Alicia Jane, & Orton, J. (2014). Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 19(2), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.005>

- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2019, Oktober 14). *Mehrlingsgeburten je 1000 Mütter: Deutschland, Jahre, Art der Mehrlingsgeburt 2017* [Text]. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12612*
- Stranak, Z., Semberova, J., Barrington, K., O'Donnell, C., Marlow, N., Naulaers, G., Dempsey, E., & HIP consortium. (2014). International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *European Journal of Pediatrics*, 173(6), 793–798. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2251-9>
- Svedenkrans, J., Henckel, E., Kowalski, J., Norman, M., & Bohlin, K. (2013). Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: A national population-based cohort study. *PLoS One*, 8(12), e80869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080869>
- Svedenkrans, J., Kowalski, J., Norman, M., & Bohlin, K. (2016). Low Exercise Capacity Increases the Risk of Low Cognitive Function in Healthy Young Men Born Preterm: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, 11(8), e0161314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161314>
- Szpecht, D., Szymankiewicz, M., Seremak-Mrozikiewicz, A., & Gadzinowski, J. (2015). The role of genetic factors in the pathogenesis of neonatal intraventricular hemorrhage. *Folia Neuropathologica*, 53(1), 1–7.
- Szpecht, Dawid, Gadzinowski, J., Seremak-Mrozikiewicz, A., Kurzawińska, G., & Szymankiewicz, M. (2017). Role of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Scientific Reports*, 7, 42541. <https://doi.org/10.1038/srep42541>
- Taine, M., Stengel, B., Forhan, A., Carles, S., Botton, J., Charles, M.-A., Heude, B., & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2016). Rapid Early Growth May Modulate the Association Between Birth Weight and Blood Pressure at 5 Years in the EDEN Cohort Study. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 68(4), 859–865. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07529>
- Takahashi, Y., Harada, K., Kishkurno, S., Arai, H., Ishida, A., & Takada, G. (1997). Postnatal left ventricular contractility in very low birth weight infants. *Pediatric Cardiology*, 18(2), 112–117. <https://doi.org/10.1007/s002469900127>
- Tamai, K., Nishihara, M., Hirata, K., Shiraishi, J., Hirano, S., Fujimura, M., Yano, S., Kanazawa, T., & Kitajima, H. (2019). Physical fitness of non-disabled school-aged children born with extremely low birth weights. *Early Human Development*, 128, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.10.008>
- Tikanmäki, M., Kaseva, N., Tammelin, T., Sipola-Leppänen, M., Matinolli, H.-M., Eriksson, J. G., Järvelin, M.-R., Väärasmäki, M., & Kajantie, E. (2017). Leisure Time Physical Activity in Young Adults Born Preterm. *The Journal of Pediatrics*, 189, 135–142.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.068>
- Tikanmäki, M., Tammelin, T., Sipola-Leppänen, M., Kaseva, N., Matinolli, H.-M., Miettola, S., Eriksson, J. G., Järvelin, M.-R., Väärasmäki, M., & Kajantie, E. (2016). Physical Fitness in Young Adults Born Preterm. *Pediatrics*, 137(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1289>
- Toome, L., Varendi, H., Männamaa, M., Vals, M.-A., Tänavsuu, T., & Kolk, A. (2013). Follow-up study of 2-year-olds born at very low gestational age in Estonia. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 102(3), 300–307. <https://doi.org/10.1111/apa.12091>

- Towns, M., Rosenbaum, P., Palisano, R., & Wright, F. V. (2018). Should the Gross Motor Function Classification System be used for children who do not have cerebral palsy? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60(2), 147–154. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13602>
- Tuzun, F., Yucesoy, E., Baysal, B., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. (2018). Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(17), 2252–2257. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1339270>
- Twilhaar, E. S., Wade, R. M., de Kieviet, J. F., van Goudoever, J. B., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatrics*, 172(4), 361–367. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5323>
- Tyszczuk, L., Meek, J., Elwell, C., & Wyatt, J. S. (1998). Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics*, 102(2 Pt 1), 337–341. <https://doi.org/10.1542/peds.102.2.337>
- Umapathi, K. K., & Mhanna, M. J. (2019). Correlation between Invasive and Noninvasive Blood Pressure Measurements in Extremely Low Gestational Age Newborns. *American Journal of Perinatology*. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683981>
- van Deutekom, A. W., Chinapaw, M. J. M., Vrijkotte, T. G. M., & Gemke, R. J. B. J. (2015). The association of birth weight and infant growth with physical fitness at 8–9 years of age—The ABCD study. *International Journal of Obesity*, 39(4), 593–600. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.204>
- Vazou, S., Pesce, C., Lakes, K., & Smiley-Oyen, A. (2019). More than one road leads to Rome: A narrative review and meta-analysis of physical activity intervention effects on cognition in youth. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 17(2), 153–178. <https://doi.org/10.1080/1612197X.2016.1223423>
- Verma, R. P., Dasnadi, S., Zhao, Y., & Chen, H. H. (2017). A comparative analysis of ante- and postnatal clinical characteristics of extremely premature neonates suffering from refractory and non-refractory hypotension: Is early clinical differentiation possible? *Early Human Development*, 113, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.07.010>
- Vesoulis, Z. A., Ters, N. E., Foster, A., Trivedi, S. B., Liao, S. M., & Mathur, A. M. (2016). Response to dopamine in prematurity: A biomarker for brain injury? *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 36(6), 453–458. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.5>
- Vesoulis, Zachary A., & Mathur, A. M. (2017). Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 64. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00064>
- Vinall, J., Grunau, R. E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A. R., & Miller, S. P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Science Translational Medicine*, 5(168), 168ra8. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004666>
- Voigt, M., Schneider, K. T. M., & Jährig, K. (1996). Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 56(10), 550–558. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1023283>

- Vollsæter, M., Halvorsen, T., Markestad, T., Øymar, K., Ueland, P. M., Meyer, K., Midttun, Ø., & Bjørke-Monsen, A.-L. (2018). Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age. *PloS One*, 13(10), e0205558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205558>
- Volpe, J. J. (2008). *Neurology of the newborn*. Saunders/Elsevier. <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9781416039952X1000X>
- Wang, X., Xu, X., Su, S., & Snieder, H. (2015). Familial aggregation and childhood blood pressure. *Current Hypertension Reports*, 17(1), 509. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0509-x>
- Warren, H. R., Evangelou, E., Cabrera, C. P., Gao, H., Ren, M., Mifsud, B., Ntalla, I., Surendran, P., Liu, C., Cook, J. P., Kraja, A. T., Drenos, F., Loh, M., Verweij, N., Marten, J., Karaman, I., Lepe, M. P. S., O'Reilly, P. F., Knight, J., ... UK Biobank CardioMetabolic Consortium BP working group. (2017). Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics*, 49(3), 403–415. <https://doi.org/10.1038/ng.3768>
- Warrington, N. M., Beaumont, R. N., Horikoshi, M., Day, F. R., Helgeland, Ø., Laurin, C., Bacelis, J., Peng, S., Hao, K., Feenstra, B., Wood, A. R., Mahajan, A., Tyrrell, J., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Qiao, Z., Moen, G.-H., Vaudel, M., Marsit, C. J., ... Freathy, R. M. (2019). Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nature Genetics*, 51(5), 804–814. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0403-1>
- Watkins, A. M., West, C. R., & Cooke, R. W. (1989). Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Human Development*, 19(2), 103–110. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(89\)90120-5](https://doi.org/10.1016/0378-3782(89)90120-5)
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group (Hrsg.). (2006). Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). Supplement*, 450, 7–15.
- Wright, C. M., Reynolds, L., Ingram, E., Cole, T. J., & Brooks, J. (2017). Validation of US cerebral palsy growth charts using a UK cohort. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(9), 933–938. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13495>
- Yamamoto, T., Kimura, T., Ota, K., Shoji, M., Inoue, M., Ohta, M., Sato, K., Funyu, T., & Abe, K. (1994). Effects of interleukin-1 beta on blood pressure, thermoregulation, and the release of vasopressin, ACTH and atrial natriuretic hormone. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 173(2), 231–245. <https://doi.org/10.1620/tjem.173.231>
- Yoon, B. H., Jun, J. K., Romero, R., Park, K. H., Gomez, R., Choi, J. H., & Kim, I. O. (1997). Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(1), 19–26. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(97\)70432-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70432-0)
- Zanudin, A., Gray, P. H., Burns, Y., Danks, M., Watter, P., & Poulsen, L. (2013). Perinatal factors in non-disabled ELBW school children and later performance. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(1), E62–67. <https://doi.org/10.1111/jpc.12022>
- Zeitlin, J., Bonamy, A.-K. E., Piedvache, A., Cuttini, M., Barros, H., Van Reempts, P., Mazela, J., Jarreau, P.-H., Gortner, L., Draper, E. S., Maier, R. F., & EPICE Research Group. (2017). Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age

among very preterm infants. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 106(9), 1447–1455. <https://doi.org/10.1111/apa.13899>

Zhang, G., Feenstra, B., Bacelis, J., Liu, X., Muglia, L. M., Juodakis, J., Miller, D. E., Litterman, N., Jiang, P.-P., Russell, L., Hinds, D. A., Hu, Y., Weirauch, M. T., Chen, X., Chavan, A. R., Wagner, G. P., Pavličev, M., Nnamani, M. C., Maziarz, J., ... Muglia, L. J. (2017). Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *The New England Journal of Medicine*, 377(12), 1156–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>

Zhang, J., Penny, D. J., Kim, N. S., Yu, V. Y., & Smolich, J. J. (1999). Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 81(2), F99–F104. <https://doi.org/10.1136/fn.81.2.f99>

Zwicker, J. G., Harris, S. R., & Klassen, A. F. (2013). Quality of life domains affected in children with developmental coordination disorder: A systematic review. *Child: Care, Health and Development*, 39(4), 562–580. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2012.01379.x>

Anhang

A.1 Multiple Regressions- und Varianzanalyse Belastungstest

	95 % Konfidenzintervall				
	Regressionskoeffizient	T	Signifikanz	Untergrenze	Obergrenze
Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Je zusätzliches Lebensjahr)	11,454	2,212	0,028	1,267	21,641
Körpergewicht zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Je zusätzliches kg)	1,350	1,990	0,047	0,015	2,686
Weibliches Geschlecht	4,735	1,061	0,289	-4,043	13,514
gsBP >P75 vs. gsBP <P25	8,718	2,539	0,012	1,963	15,473

Tabelle A1. Koeffizienten der Regressionsanalyse. **Getestete Einflussvariablen:** Konstante, Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, Körpergewicht zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, Geschlecht, gsBP Subgruppe. **Abhängige Variable:** Absolvierte Laufstrecke bei der Nachuntersuchung in Metern.

A.2 Klinische Komplikationen

	Ereignis aufgetreten?	Genetic Score Blood Pressure (gsBP)		p-Wert Chi ² -Test
		< P 25 (n = 246)	> P 75 (n = 260)	
Hirnblutung (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	200 (81,3)	220 (84,6)	0,321
	Ja	46 (18,7)	40 (15,4)	
IVH III oder IV (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	231 (93,9)	251 (96,5)	0,163
	Ja	15 (6,1)	9 (3,5)	
PVL (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	236 (95,9)	258 (99,2)	0,015
	Ja	10 (4,1)	2 (0,8)	
PDA OP (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	232 (94,3)	246 (94,6)	0,880
	Ja	14 (5,7)	14 (5,4)	
ROP OP (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	237 (96,3)	257 (98,8)	0,064
	Ja	9 (3,7)	3 (1,2)	
NEC OP (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	241 (98,0)	253 (97,3)	0,626
	Ja	5 (2,0)	7 (2,7)	
BPD (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	200 (81,3)	207 (79,6)	0,633
	Ja	46 (18,7)	53 (20,4)	
Erregerpositive Sepsis (Fallzahl/Anteil in %)	Nein	216 (87,8)	218 (83,8)	0,203
	Ja	30 (12,2)	42 (16,2)	

Tabelle A2. Klinische Komplikationen Frühgeborener stratifiziert nach gsBP. *IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie, PVL: Periventrikuläre Leukomalazie, PDA OP: Durchgeführte Operation bei persistierendem Ductus arteriosus, ROP OP: Durchgeführte Operation bei Frühgeborenenretinopathie, NEC OP: Durchgeführte Operation bei nekrotisierender Enterokolitis, BPD: Bronchopulmonale Dysplasie*

A.3 Fragebogen Perinatale Versorgung und Verlauf 1/4

Stand: Version 6 08.12.2015

GNN		Name Kind: _____	
		Name Mutter: _____	
Straße; Nr.: _____			
PLZ; Wohnort: _____			
Einschluss 1 / 3		Geb. Kind: _____	
		PE Labor: _____	EV 7: _____ Klinik: HL 1

1. Einschluss ja ☐ nein ☐

Nabelschnurrest eingefroren? ☐ ☐ Einschluss nur bei Outborn? ☐ → Übernahme am 1. LT!

2. Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐

3. Mehrling nein ☐ ja ☐

Nr. des Mehrlings: _____ von _____ Mehrlingen

Fetofetales Transfusions-syn.? nein ☐ ja ☐ ja, mit Laser ☐

4. Informationen zur Geburt nein ☐ ja ☐

Blasensprung vor Wehen? ☐ ↓ ☐

falls "ja": Datum: _____ Uhrzeit: _____ : _____

Geburtsmodus:

Spontangeburt ☐ Sectio ☐ Notsectio ☐

APGAR 5 Minuten _____

APGAR 10 Minuten _____

Nabelarterien-ph: _____

Nabelarterien BE (+/-): _____

5. Geburtsdaten / Gestationsalter (GA)

GG: _____ g Körpertemp.: _____ °C

KL: _____ cm GA: _____ + _____

KU: _____ cm

6. Erstversorgung - Uhrz. Geb.: _____ : _____

Versorgung in den ersten 60 Minuten:

Sustained Inflation ☐ Pufferung ☐

LISA ☐ Volumensubstitut. (10 ml/kg KG) ☐

Surfactant über Tubus ☐ Adrenalin ☐

Intubation ☐ Herzdruckmassage ☐

Keine d. Maßnahmen ☐

Lactatwert (innerh. der ersten 60 min.): _____ mmol/l

7. CRIB-Score (erste 12h)

Niedrigster BE (+/-) _____ min. O2: _____ max. O2: _____

_____ mmol/l _____ % _____ %

→ Wenn "N.-BE" > 0, dann eine "98" dokumentieren.

8. Angeborene Fehlbildungen: nein ☐ ja ☐

nicht lebensbedr. ☐

akut lebensbedr. ☐

letal ☐

9. Niedrigster MAD (innerhalb der ersten 24 h)

Manschette ☐ Arterie ☐ _____ mmHg

10. Katecholamine in d. ersten 24h? nein ☐ ja ☐

11. Lungenreifebeh. v. Geburt nein ☐ ja ☐

Betamethason ☐

Dexamethason ☐

Vollständiger Zyklus (2 Dosen + 12h nach 2. Dosis) nein ☐ ja ☐

12. Tokolysebehandlung v. Geburt nein ☐ ja ☐

Magnesium intravenös ☐ Nifedipin (Adalat®) ☐

Fenoterol (Partusisten®) ☐ Sonstiges: _____

Atosiban (Tractotile®) ☐

Tokolyse seit (Datum): _____ . _____ . _____

13. Weitere Maßnahmen? nein ☐ ja ☐

Cerclage ☐ in SSW: _____

Pessar ☐ in SSW: _____

Progesteron ☐ seit SSW: _____

stationärer Aufenthalt der Mutter > 1 Woche ☐ SSW: _____

14. Antenat. Antibiotische Therapie nein ☐ ja ☐

Cephalosporine ☐

Metronidazol (Clont®) ☐

Ampicillin und andere Penicilline ☐

Imipenem/Meropenem ☐

15. Ursache der zu frühen Geburt

unhemmbare Wehen ☐ patholog. CTG ☐

V.a. Amnioninfektion ☐ Wachstumsretard./patholog. Doppler ☐

EPH-Gestose ☐ Placentalösung ☐

HELLP ☐ Anhydramnie / BS > 5 Tage ☐

Fruchtblasenprolaps ☐

16. Alter und Herkunft der Mutter Alter: _____ Jahre

Deutschland ☐ Asien ☐

übriges Europa ☐ Afrika ☐

einschl. Russland ☐ Naher Osten, einschl. Türkei u. Nordafrika ☐

17. Vorausgegangene Geburten? nein ☐ ja ☐

Wenn ja: keine römischen Zahlen

Gravida: (ohne diese Geburt) _____

Para: (ohne diese Geburt) _____

Frühgeburten vor 37 + 0 SSW?: nein ☐ ja ☐

(ohne diese Geburt)

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Von Lübeck auszufüllen: **FB1V6** Eingabe Monitor korr. Eingabe

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit je zwei Mundschleimhautabstrichen von Mutter und Kind an die Studienzentrale senden.:
Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

A.3 Fragebogen Perinatale Versorgung und Verlauf 2/4

Stand: Version 6 08.12.2015

Behandlung 2 / 3		Name Kind: _____	
Geburtsdatum: _____		Geburtstag: _____	
Klinik: HL		Nr.: 1	

1. Prophylaktische Medikamente		nein ☐ ja ☐	
Vitamin K : nein ☐ ja ☐ oral ☐ i.m. ☐ i.v. ☐ s.c. ☐			
Teicoplanin/Vanco zur Sepsis-Prophylaxe ☐		Vorgegebene Auswahl nicht streichen! --> Textfeld verwenden	
Fluconazol zur Pilzsepsis-Prophylaxe ☐			
Indomethacin zur Prophylaxe der IVH ☐			
Erythropoetin zur Anämie-Prophylaxe ☐			

2. Antibiotische Therapie		nein ☐ ja ☐	
Amikacin ☐	Clarithromycin ☐	Meropenem ☐	
AmphotericinB ☐	Erythromycin ☐	Metronidazol (Chrono) ☐	
Ampi/Amoxicillin ☐	Floxacillin ☐	Mezlocillin ☐	
Ampi/Sulbactam ☐	Fluconazol ☐	Piperacillin ☐	
Cefazolin ☐	Fosfomycin ☐	Tazobactam ☐	
Cefotaxim ☐	Gentamicin ☐	Teicoplanin ☐	
Ceftazidim ☐	Imipenem (Zosamox) ☐	Tobramycin ☐	
Cefuroxim ☐	Linezolid ☐	Vancomycin ☐	

3. Katecholamin-Therapie		nein ☐ ja ☐	
Dopamin ☐ Dobutamin ☐			
Noradrenalin ☐ Adrenalin ☐			

4. Analgetika u. Sedativa		nein ☐ ja ☐	
Paracetamol ☐	Midazolam ☐	Piritramid ☐	
Morphin ☐	Fentanyl ☐	Sulfentanil ☐	
Thiopental ☐	Phenobarbital ☐	Propofol ☐	
Pentobarbital ☐	Chloralhydrat ☐	Diazepam ☐	
Andere ☐			
→ _____			

5. Surfactantgabe		nein ☐ ja ☐	
Wenn ja, bitte Anzahl und Darreichungsform angeben: _____ X			
mit Sonde / Spontanatmung ☐			
mit Tubus ☐			

6. Diuretika		nein ☐ ja ☐	
Furosemid (Lasix) ☐			
Hydrochlorothiazid ☐			
Spironolacton (Aldactone) ☐			

7. Inhalative Medikamente		nein ☐ ja ☐	
Salbutamol ☐	Budesonid ☐	Atrovent ☐	
Furosemid ☐	Sultanol ☐	Flutide ☐	
NO ☐		Pulmicort ☐	

8. Transfusionen "bitte komplett ausfüllen"		nein ☐ ja ☐	
Keine ☐ 1x ☐ 2x ☐ 3x ☐ Anzahl bei > 3 x : _____			
Blut (EK):	→ ☐	☐	X
FFP:	→ ☐	☐	X
TK:	→ ☐	☐	X

Wenn "ja", dann auch "Keine" angeb., da freie Felder als "keine Angabe" geführt werden.

9. Atemanalept. Medikamente		nein ☐ ja ☐	
Coffein ☐	Theophyllin ☐	Doxapram ☐	

10. Sonstige Medikamente		nein ☐ ja ☐	
Acetylcystein ☐	Hydrocortison ☐	Omeprazol ☐	
Ambroxol (Mucosulvan) ☐	Ibuprofen ☐	Phosphat ☐	
Ca-Gluconat ☐	Indomethacin ☐	Prednisolon ☐	
Ca-Glycerolph. ☐	Insulin ☐	Ranitidin ☐	
Calcium ☐	L_Thyroxin ☐	Sildenafil ☐	
Ca-Phosph. ☐	Na-Gluconat ☐	Ursodesoxych.-Säure (Ursafalk®) ☐	
Dexamethason ☐	Na-Glyceroph. ☐	Vitamine-nicht D ☐	
Eisen ☐	Na-bicarbonat ☐	Zink ☐	
Glucose ☐	NaCl ☐	Kalium/KCl ☐	

11. Probiotika		nein ☐ ja ☐	
Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B. Inflan®) ☐			
Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®) ☐			
E-coli (z.B. Mutaflor®) ☐			

12. Impfungen (stationär)		nein ☐ ja ☐	
6-fach-Impfstoff (TDP; HiB, IPV, HB) ☐			
Pneumokokken-Konjugat ☐			
RSV passiv (Palivizumab) ☐			
Rotaviren: → Rotarix ☐			
→ RotaTeq ☐			

13. Medik. Wg. NW abgesetzt?		nein ☐ ja ☐	
_____ wg. _____			

14. Zentr.-venöse Katheter		nein ☐ ja ☐	
Katheterart: ZVK ☐ NVK ☐ Silastik ☐			
Komplikationen?: _____			

15. Arterielle Katheter		nein ☐ ja ☐	
Nabel-Arterienkatheter ☐			
periphere Arterienkatheter ☐			
⇨ Extremitätennekrosen? ☐			

16. Nahrungsaufbau		bei Entlassung während des Aufenthalts	
Beginn Nahrungsaufbau am _____		• Lebenstag	
Erstmals vollständig oral (150 ml/kg) _____		• Lebenstag	
Anzahl der Tage mit iv-Zugang _____		Tage	

Nahrung		bei Entlassung während des Aufenthalts	
Muttermilch ☐		Verwenden Sie zur Angabe v. z.B. "Neocate" das Textfeld "andere Nahrung" unten.	
Spenderinnenmilch ☐		Vorgegebene Auswahl nicht streichen!	
FG-Nahrung (z.B. HuO) ☐		_____	
Pre-Nahrung ☐		_____	

Nahrungszusätze:		↓ ↓	
Zusätze auf Station: _____			
Zusätze bei Entlassung: _____			
andere Nahrung (Entl. St.) _____			

→ Felder frei lassen, wenn keine Zusätze!

Von Lübeck auszufüllen: FB2V6	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
--------------------------------------	---------	---------	---------------

Bitte nicht über die Bezeichnung FB2V6 stempeln!

Hiemit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

A.3 Fragebogen Perinatale Versorgung und Verlauf 3/4

Stand: Version 6 08.12.2015

	Verlauf 3 / 3	Name Kind: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"></table>
<table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"></table>	Geburtstag: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"></table>	Klinik: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse; text-align: center;">HL</table> Nr.: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse; text-align: center;">1</table>

1. Sauerstoffzufuhr nein ☐ ja ☐Beginn :

Endg. Beendigung:

Wenn das Kind mit O2-Bedarf entlassen wurde, dann entspricht "Endg. Beendigung" dem Entlassungsdatum.

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ☐ ja ☐2. Atemhilfe nein ☐ ja ☐CPAP ☐CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal) ☐HFO - CPAP : Endg. Beendigung dieser Atemhilfen bitte unten bei Punkt 4 angeben. ☐Highflow ☐3. Beatmungsmodus nein ☐ ja ☐Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.) ☐Hochfrequenzoszillation (HFO) ☐4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmg. bei OP) nein ☐ ja ☐1. Beatmg. vom

 bis

2. Beatmg. vom

 bis

3. Beatmg. vom

 bis

4. Beatmg. vom

 bis

5. Beatmg. vom

 bis

6. Beatmg. vom

 bis

7. Beatmg. vom

 bis

Endg. Beendigung jegl. Langzeit-Atemhilfe (CPAP / tr. Beatmung / u. a.)

Beatmung bei Entlassung? nein ☐ ja ☐5. Pneumothorax / PIE nein ☐ ja ☐PIE nein ☐ ja ☐Pneumothorax mit Drainage ☐- unter trachealer Beatmung ☐- unter CPAP ☐- Spontanatmung ☐6. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ☐ ja ☐Beginn innerhalb 72h ? ☐!!! Erreger in Blutkultur? ☐Erreger-Nr.:

 Datum Erregernachweis:

1. Sepsis:

 →

 .

 .

2. Sepsis:

 →

 .

 .

3. Sepsis:

 →

 .

 .

Andere Sepsiserreger:

 →

Erregerkatalog:

kein Keimnachweis

Enterokokken

Enterobacter

Pseudomonas aeruginosa

Staphyl. epidermidis

Staphyl. aureus

Staphyl. Aureus Oxacillin resist.

E. coli ESBL bildend

Klebsiella ESBL bildend

E. faecium/ E. faecalis Vancomycin resist.

Serratia

Listeria monocytogenese

Candida

Streptokokke Gruppe B

7. Pneumonie / NEC (Kriterien NEO-KISS) nein ☐ ja ☐Pneumonie: nein ☐ ja ☐NEC II / III (auch ohne OP): nein ☐ ja ☐8. Schädelsonogramm nein ☐ ja ☐IVH nein ☐ ja ☐PVL nein ☐ ja ☐9. Hüftsono nein ☐ ja ☐Hüftgelenksdyspl. >= 2 nach Graf nein ☐ ja ☐10. Ophthalmol. Untersuchung nein ☐ ja ☐max. ROP-Stadium:

 → Ziffern 0 bis 5; 0 entspricht 0Datum:

 links rechts bds.Bevacizumab (Bsp.: Avastin) nein ☐ ja ☐Laser nein ☐ ja ☐Kryo nein ☐ ja ☐11. Apparatives Hörscreening nein ☐ ja ☐unauffällig → ☐ auffällig → ☐12. Operationen nein ☐ ja ☐PDA-OP nein ☐ ja ☐NEC-OP nein ☐ ja ☐FIP-OP nein ☐ ja ☐VP-Shunt nein ☐ ja ☐Herniotomie nein ☐ ja ☐Sonst. OPs? nein ☐ ja ☐Art der OP (Freitext in Druckbuchstaben):

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ☐ ja ☐O2-Bedarf < 30% (moderat) ☐O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer) ☐14. Entlassung/Verlegung (ohne Wiederaufnahme!) nein ☐ ja ☐!!! Datum Entlassung:

Gewicht:

 GrammKU:

 cm KL:

 cmnach Hause ☐Verlegt ☐ → Grund:

Tod in Klinik ☐ → Grund:

Von Lübeck auszufüllen: **FB3V6** Eingabe Monitor korr. Eingabe

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 2 (gelb) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.: Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

A.3 Fragebogen Perinatale Versorgung und Verlauf 4/4

Stand: Version 6 08.12.2015

GNN **Verlauf nach Verlegung (4)** Name Kind: _____

_____ / _____ Geburtsstaa: _____ Klinik: **HL** Nr.: **1**

1. Sauerstoffzufuhr nein ☐ ja ☐
 Beginn : _____
 Endg. Beendigung: _____
 Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ☐ ja ☐

2. Atemhilfe nein ☐ ja ☐
 CPAP ☐
 CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal) ☐
 HFO - CPAP ☐ Endg. Beendigung dieser Atemhilfen bitte unten bei Punkt 4 angeben.
 Highflow ☐

3. Beatmungsmodus nein ☐ ja ☐
 Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.) ☐
 Hochfrequenzoszillation (HFO) ☐

4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmung bei OP) nein ☐ ja ☐
 1. Beatmg. vom _____ bis _____
 2. Beatmg. vom _____ bis _____
 3. Beatmg. vom _____ bis _____
 4. Beatmg. vom _____ bis _____
 5. Beatmg. vom _____ bis _____
 6. Beatmg. vom _____ bis _____
 7. Beatmg. vom _____ bis _____
 Endg. Beendigung jegl. Langzeit-Atemhilfe (CPAP / tr. Beatmung / u. a.) _____
 Beatmung bei Entlassung? nein ☐ ja ☐

6. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ☐ ja ☐
 Beginn innerhalb 72h? ☐
 !!! Erreger in Blutkultur? ☐ ↓
 Erreger-Nr.: _____ Datum Erregernachweis: _____
 1. Sepsis: _____ → _____
 2. Sepsis: _____ → _____
 3. Sepsis: _____ → _____
 Andere Sepsiserreger: _____ → _____
Erregerkatalog:

kein Keimnachweis	00	00
Enterokokken	ENT	34
Enterobacter	ENB	39
Pseudomonas aeruginosa	PAE	42
Staphyl. epidermidis	KNS	32
Staphyl. aureus	SAU	31
Staphyl. Aureus Oxacillin resist.	MRSA	51
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO	50
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE	53
E. faecium/ E. faecalis Vancomycin resist.	VRE	52
Serratia	SER	40
Listeria monocytogenese	LMO	43
Candida	CAN	46
Streptokokke Gruppe B	BST	33

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 2 (gelb) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.:
 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

8. Schädelsonogramm nein ☐ ja ☐
 Grad: I II III IV
 IVH ☐ ☐ → ☐ ☐ ☐ ☐
 PVL ☐ ☐

10. Ophthalmol. Untersuchung nein ☐ ja ☐
 max. ROP-Stadium: _____ → Ziffern 0 bis 5; 0 entspricht 0
 Datum: _____ links rechts bds.
 Bevacizumab (Bsp.: Avastin) ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
 Laser ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
 Kryo ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11. Apparatives Hörscreening nein ☐ ja ☐
 unauffällig → ☐ auffällig → ☐

12. Operationen nein ☐ ja ☐
 PDA-OP ☐ ☐ Datum _____
 NEC-OP ☐ ☐
 FIP-OP ☐ ☐
 VP-Shunt ☐ ☐
 Herniotomie ☐ ☐
 Sonst. OPs? ☐ ☐
 Art der OP (Freitext in Druckbuchstaben): _____

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ☐ ja ☐
 O2-Bedarf < 30% (moderat) ☐
 O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer) ☐

14. Entlassung/Verlegung (ohne Wiederaufnahme!)
 !!! Datum Entlassung: _____
 Gewicht: _____ Gramm
 KU: _____ cm KL: _____ cm
 nach Hause ☐
 Tod in Klinik ☐ → Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen: **FB4V6** Eingabe Monitor korr. Eingabe
 Bitte nicht über die Bezeichnung FB4V6 stempeln!
 Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
 Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

A.4 Einverständniserklärung der Eltern

Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre/n ich/wir mein/unser Einverständnis zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____

an der Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network)“

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie aufgeklärt.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne das mir oder meinem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Ich bin darüber aufgeklärt und einverstanden, dass die klinischen Verlaufsdaten meines Kindes und meine Anschrift an die Studienzentrale (Kinderklinik der Universität Lübeck) weitergeleitet werden und dass meine Anschriftendaten (z.B. im Fall eines Wohnortwechsels) mit der mein Kind behandelnden Klinik oder dem Einwohnermelderegister abgeglichen werden.

Ich bin darüber informiert, dass die entnommenen Proben ausschließlich in anonymisierter Form zur Erforschung von Einflussfaktoren für Erkrankungen des Frühgeborenen und Frühgeburtlichkeit genutzt werden und dass eine Befundmitteilung der genetischen Daten weder an mich noch an die mein Kind behandelnden Ärzte erfolgen kann.

Ich/wir hatte/n Gelegenheit, alle meine/unsere Fragen zu stellen, diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ort, Datum

Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Aufklärender Arzt/Ärztin (Name)

Aufklärender Arzt/Ärztin (Unterschrift)

A.5 Liste der teilnehmenden Perinatalzentren

Lübeck	Kinder- und Jugendmedizin, UKSH Campus Lübeck	Ratzeburger Allee 160
Kassel	Klinikum Kassel, Kinderklinik -Neonatologie	Mönchebergstrasse 41-43
Leipzig	Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Kinder und Jugendliche	Liebigstraße 20a
Hannover	Kinderkrankenhaus auf der Bult	Janusz Korczak Allee 12
Hamburg	Altonaer Kinderkrankenhaus e.V.	Bleickenallee 38
Aschaffenburg	Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Am Hasenkopf 1
Bielefeld	Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Grenzweg 10
Düsseldorf	Universität Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie	Moorenstraße 5
Rostock	Klinikum Südstadt Rostock, Abteilung für Neonatologie	Südring 81
Essen	Universitätskinderklinik Essen	Hufelandstraße 55
Berlin	Vivantes Krankenhaus Neukölln, Kinder- und Jugendmedizin	Kormoranweg 45
Bochum	St. Elisabeth Hospital, Klinikum der Ruhr Universität Bochum, Klinik für Kinder und Jugendmedizin	Bleichstr. 15
Dortmund	Klinikum Dortmund, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Beurhausstraße 40
Greifswald	Ernst-Moritz Arndt Universität, Klinik & Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin	Ferdinand Sauerbruch Straße
Hamburg	Asklepios Klinik Barmbek, Neonatologie	Rübenkamp 220
Hannover	Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik I	Carl Neuberg Straße 1
Köln	Klinikum der Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin	Joseph Stelzmann Str. 9
Stuttgart	Olgahospital Stuttgart, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Kriegsbergstraße 62
Regensburg	Kinderklinik St. Hedwig	Steinmetzstrasse 1-3
Saarbrücken	Klinikum Saarbrücken gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Winterberg 1
Leverkusen	Klinikum Leverkusen, Klinik für Kinder und Jugendliche	Am Gesundheitspark 11
Mönchengladbach	Städtische Kliniken Mönchengladbach GmbH	Hubertusstraße 100
Magdeburg	Universitätskinderklinik Magdeburg, Perinatalzentrum	Leipziger Straße 44
Eutin	Ostholstein Kliniken, Kinderklinik Eutin	Janusstraße 22
Siegen	DRK Kinderklinik Siegen, Pädiatrie	Wellersbergstraße 60
Flensburg	Diakonissenkrankenhaus, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin	Knuthstraße 1
Itzehoe	Klinikum Itzehoe, Kinderklinik	Robert-Koch Straße 2
Datteln	Universität Witten/Herdecke, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln	Dr.-Friedrich Steiner-Str. 5
Heide	Westküstenklinikum Heide, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin	Esmarchstr. 50
Homburg	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Kirrberger Straße 100
Dresden	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Neonatologie u. Intensivmedizin	Fetscherstrasse 74
Münster	Kinderklinik der Westfälische Wilhelms Universität Münster	Albert Schweitzer Straße 33
Kiel	UKSH Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie	Schwanenweg 20

Nürnberg	Klinikum Nürnberg Süd, Zentrum für Neugeborene, Kinder u. Jugendliche	Breslauer Straße 201
Mannheim	Klinikum Mannheim, Kinderklinik	Theodor Kutzer-Ufer 13
Tübingen	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Neonatologie	Calwerstr. 7
Wuppertal	Helios Klinik Wuppertal, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Neonatologie	Heusnerstraße 40
Frankfurt	Bürgerhospital, Verein Frankfurter Stiftungskrankenhäuser, Neonatologie	Nibelungenalle 37-41
Schwerin	HELIOS Klinik Schwerin	Wismarsche Str. 397
Aachen	Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie	Pauwelsstr. 30
Coesfeld	St. Vinzenzhospital, Kinder und Jugendklinik	Südring 41
Bonn	St. Marienhospital Bonn	Robert-Koch Straße 1
Halle (Saale)	Universitätsklinikum Halle, Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin	Ernst-Grube Straße 40
Köln	Kliniken der Stadt Köln, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße - Neonatologie	Amsterdamer Straße 59
Neuburg/Donau	Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Müller Gnadenegg Weg 4
Göttingen	Georg August Universität Göttingen, Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin	Robert-Koch Str.40
Freiburg	Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin Neonatologie/Intensivmedizin	Mathildenstraße 1
Bremen	Klinikum Links der Weser GmbH, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Abt. f. Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin	Senator Weßling-Str.1
Detmold	Klinikum Lippe GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Röntgenstr. 18
Bonn	Universitätsklinikum Bonn (AöR), Zentrum für Kinderheilkunde	Adenauerallee 119
Münster	St. Franziskus Hospital Münster, Neonatologie und Kinderintensivmedizin	Hohenzollernring 72
Düsseldorf	Florence Nightingale Krankenhaus, Kinderklinik/ Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin	Kreuzbergstraße 79
Jena	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie	Am Klinikum 1
Erlangen	Universitätsklinikum Erlangen, Neonatologie	Loschgestraße 15
Ulm	Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Eythstr. 24
Frankfurt	Universitätsklinik Frankfurt	Theodor Stern-Kai 7
Berlin	Vivantes Klinikum am Friedrichshain	Landsberger Allee 49
Nürnberg	Cnopf'sche Kinderklinik Nürnberg	St.-Johannis-Mühlgasse 19
München	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München; Abteilung für Neonatologie und Päd. Intensivmedizin	Ismaninger Straße 22
Paderborn	St. Vincenz Krankenhaus Paderborn Klinik für Kinder und Jugendmedizin	Husener Straße 81
Wolfsburg	Klinikum Wolfsburg	Sauerbruchstraße 7
Osnabrück	Christliches Kinderhospital Osnabrück GmbH Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	Johannisfreiheit 1
Augsburg	Klinik für Kinder und Jugendliche, Josefinum Augsburg	Kapellenstraße 30
Duisburg	Sana Kliniken Duisburg GmbH	Zu den Rehwiesen 9
Deggendorf	DONAUISAR Klinikum	Perlasberger Str. 41

Danksagung

Mein Dank gilt allen die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit nun vermeintlich fertig ihren Weg durch die Druckerei antreten darf. Zwischen dem ersten Kontakt mit dem Institut und dem Einreichen der Dissertation liegt bekanntermaßen eine lange Zeit, zu der viele Menschen vielfältig beigetragen haben und die ich an dieser Stelle gerne erwähnen möchte.

An aller erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Göpel bedanken. Auftretende Nachfragen und Unklarheiten konnte er durch seine persönliche, konstruktive und nette Betreuung stets schnell einordnen und klären. Seine Freude an medizinischer Forschung und der Wille, die Perspektive kleinster Frühgeborener und ihrer Eltern durch wissenschaftliche Evidenz kontinuierlich zu verbessern, sind ansteckend.

Während meines Promotionssemesters habe ich viele unterhaltsame und interessante Stunden mit dem gesamten Team des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes verbracht. Die zahlreichen 5-Jahres-Nachuntersuchungen mit Petra Sperner, Birgit Schröder, Liane Triebwasser und Ingmar Fortmann, an den verschiedensten Orten Deutschlands, werden mir lange in guter Erinnerung bleiben. Während meiner Arbeit im Labor stand mir Stefanie Prien mit freundlichem Rat und häufig Tat zur Seite. Zusammen mit Nora Kiolbassa und Sören Schulz ging die Arbeit unterhaltsam und leicht von der Hand. Nicht zuletzt sind Bea Hatje und Irene Fischer sowie Tim Rönckendorf, Maria Klingenberg und Sybille Falk-Schulz zu nennen, die mir bei organisatorischen Fragen weiterhalfen und einen großen Anteil daran haben, dass ich mich beim GNN so wohlfühlt habe.

Auch im Austausch mit Freunden und Familie war und ist die Promotion immer wieder Thema. Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen für die zahlreichen Tipps und Anregungen, den einen oder anderen Rat und das offene Ohr und nicht zuletzt auch für die manchmal notwendige Ablenkung bedanken. Selbst wenn zuweilen die Zeit knapp und die Stimmung schwankend war, konnte ich mich auf euch verlassen- hierfür bin ich zutiefst dankbar!

Namentlich erwähnen möchte ich Sandra Borgmann, Sören Schulz und Dr. Elisabeth Borgmann, durch deren ehrliche und systematische Kritik diese Dissertation ihren notwendigen Schliff bekommen hat. Vielen Dank!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Johannes Borgmann
Adresse	Sterkrader Str. 5 – 46236 Bottrop
Telefon	+49 1575 4641 266
E-Mail-Adresse	johannes.borgmann@posteo.de
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdaten	09.12.1993 in Münster



Berufliche Laufbahn

Seit 03/2021	Facharztweiterbildung Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg A.ö.R
--------------	--

Bildungsweg

12/2020	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3) Universität zu Lübeck <i>Note 1,0</i>
06/2020 – 10/2020	PJ Tertial Innere Medizin Segeberger Kliniken, Bad Segeberg
03/2020 – 06/2020	PJ Wahltertial Pädiatrie Prof.-Hess Kinderklinik, Klinikum Bremen Mitte, Bremen
01/2020 – 03/2020	PJ Halbtertial Allgemein- und Unfallchirurgie Kalafong Hospital, Pretoria, Südafrika
11/2019 – 01/2020	PJ Halbtertial Allgemeinchirurgie Bezirkskrankenhaus Lienz, Osttirol, Österreich
04/2019 – 08/2019	Promotionssemester Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH Campus Lübeck
04/2019	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2) Universität zu Lübeck <i>Note 2,0</i>
08/2016 – 04/2017	Promotionssemester Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH Campus Lübeck
09/2015	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M1) Universität zu Lübeck <i>Note 2,0</i>
10/2013	Immatrikulation Studium der Humanmedizin Universität zu Lübeck
2004 – 2013	Heinrich-Heine-Gymnasium, Bottrop <i>Abiturnote 1,5</i>

Publikationen

Genetic background of high blood pressure is associated with reduced mortality in premature neonates. Göpel, W., Müller, M., Rabe, H., Borgmann, J., Rausch, T. K., Faust, K., Kribs, A., Dötsch, J., Ellinghaus, D., Härtel, C., Roll, C., Szabo, M., Nürnberg, P., Franke, A., König, I. R., Turner, M. A., & Herting, E. (2019). *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*.

Erfahrungen und Praktika

05/2018 – 01/2019	Wahlfach Notfallmedizin und Notarztwagenpraktikum Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UKSH Lübeck
09/2018	Pädiatrie: Famulatur ambulante Versorgung Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bottrop
03/2018	Psychiatrie: Klinische Famulatur Geschlossene Kriseninterventionsstation, AMEOS Klinik Lübeck
03/2018	Wahlfach Neurophilosophie Prof. Moser, Klinik für Neurologie, UKSH Lübeck
03/2018	Famulaturen in interdisziplinären Notaufnahmen Sana Kliniken Lübeck, Marienhospital Bottrop
09/2017	Klinische Famulatur Livingstonia memorial hospital, Malawi
08/2017	Allgemeinmedizin: Hausärztliche Famulatur Allgemeinmedizinische Praxis Dr. Kappelhoff, Oldenburg
12/2017 – 10/2019	Studentische Hilfskraft Institut für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung, Universität Lübeck <i>Projektbezogene Recherche und Betreuung der Institutswebsite</i>
09/2016	Anästhesie: Klinische Famulatur Klinik für Anästhesiologie, Marienhospital Bottrop
03/2016	Kardiologie: Klinische Famulatur Klinik für Kardiologie, Marienhospital Bottrop
10/2015 – 2/2017	Tutor Praktikum der Physiologie Institut für Physiologie, Universität Lübeck
10/2014 – 7/2015	Tutor Präparierkurs Institut für Anatomie, Universität Lübeck
08/2014	Betreuung DGM Jugendreise Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Engagement

06/2016 – 10/2018	Mitglied der IPPNW Lokalgruppe Lübeck <i>Organisation deutschlandweiter Vernetzungstreffen, lokale Veranstaltungen</i>
10/2016 – 10/2017	Gewähltes Mitglied des Parlaments 45. Studierendenparlament der Universität zu Lübeck
10/2016 – 10/2017	Referatskoordination Öffentlichkeitsarbeit Allgemeiner Studierendenausschuss der Universität zu Lübeck
08/2015 – 05/2016	Verschiedene Hilfsprojekte für Geflüchtete Lübecker Flüchtlingsforum e.V.
2010 – 2013	Stufensprecher Heinrich-Heine-Gymnasium, Bottrop

Johannes Borgmann

Oldenburg, 26.08.2021