

**NEUROKOGNITIVE UND PSYCHOMOTORISCHE
ENTWICKLUNG AM ENDE DES ERSTEN LEBENSJAHRES
BEI ZUSTAND MIT UND OHNE INTRAUTERINE
GLUKOKORTIKOIDBEHANDLUNG**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Annemarie Mehlhorn**

geboren am **17. Dezember 1987** in **Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)**

Gutachter:

1. PD Dr. med. Axel Hübler – Helios Klinikum Aue/ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
2. Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner – Universitätsklinikum Jena/ Klinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe/ Abteilung Geburtshilfe
3. Prof. Dr. med. Regina Trollmann – Universitätsklinikum Erlangen/ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 3.Juni 2014

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes-releasing Hormone
AS	Active Sleep – aktiver Schlaf
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Biparietaler Durchmesser
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique franz. für: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe
FOD	Frontookzipitaler Durchmesser
GA	Gestationsalter
GC	Glukokortikoid
HF	Herzfrequenz
IS	Indeterminierter Schlaf
KHK	Koronare Herzkrankheit
MR	Mineralkortikoid
NNR	Nebennierenrinde
NREM	Non Rapid Eye Movement
QS	Quiet Sleep – ruhiger Schlaf
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (britische Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
RDS	Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom des Frühgeborenen)
REM	Rapid Eye Movement
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SSW	Schwangerschaftswoche
TIB	Time in Bed – totale Wachzeit
TST	Total Sleep Time
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	4
Zusammenfassung	6
1 Einleitung	9
1.1 Aktuelle Aspekte der Frühgeburtlichkeit.....	9
1.2 Glukokortikoide – Wirkungsweise und Funktion – eine Einführung.....	10
1.3 Pulmonale Entwicklung – Einsatzort der GC.....	13
1.3.1 Wie werden GC in der Pränatal- und Geburtsmedizin genutzt und warum?	13
1.3.2 Welches GC – Betamethason oder Dexamethason?.....	16
1.4 Die Entwicklung des kindlichen Gehirns - Risikofaktoren der neuronalen Reifung.....	18
1.5 Auswirkungen einer pränatalen Kortikoidtherapie auf das Neugeborene	20
1.6 Die kindliche Entwicklung des Schlafs	22
2 Ziele der Arbeit	26
3 Patienten und Methoden	27
3.1 Patienten.....	27
3.1.1 Ausschlusskriterien der Mütter.....	28
3.1.2 Ausschlusskriterien der Kinder.....	28
3.1.3 Untersuchungsablauf	29
3.1.4 Geburtsparameter und maternale Merkmale	29
3.1.5 Pränatale Datenerfassung der Fallgruppe	32
3.1.6 Perinatale Datenerfassung.....	34
3.1.7 Datenerfassung der somatischen Parameter nach einem Jahr	35
3.2 Untersuchungsmethoden.....	36
3.2.1 Bayley Test of Infant and Toddler Development, Third Edition	36
3.2.2 Polysomnografie mit ALICE-Sleepware	40
3.2.3 Statistische Auswertung.....	40
4 Ergebnisse	41
4.1 Perinatale Datenerfassung.....	41
4.1.1 Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zur U6 Untersuchung.....	43
4.1.2 intrauterine Ultraschallparameter für die GC-Gruppe.....	45

4.2	Bayley III	48
4.2.1	Bayley III mit Darstellung des Composite Scores und des Perzentilen Ranges für die beiden Vergleichsgruppen	48
4.2.1.1	Testbereiche Kognition, Motorik und Sprache.....	48
4.2.1.2	Testbereiche sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten....	50
4.2.2	Kategorische Einordnung des Composite Score.....	52
4.2.2.1	Testbereiche Kognition, Motorik und Sprache.....	52
4.2.2.2	Testbereiche sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten....	56
4.2.3	Scaled Scores für die beiden Vergleichsgruppen	58
4.2.4	Darstellung des Bayley III für die GC-Gruppe unter Berücksichtigung der SSW der Glukokortikoidgabe	59
4.2.4.1	Darstellung des Composite Scores und des Perzentilen Ranges	59
4.2.4.2	Scaled Scores für die Unterkategorien.....	62
4.3	Polysomnografie	63
5	Diskussion der Ergebnisse - Die kindliche Entwicklung unter pränataler Glukokortikoidexposition- eine Therapie mit Folgen?	66
5.1	Somatische Entwicklung im ersten Lebensjahr	66
5.2	Neurokognitive und psychomotorische Leistungen im Alter von zwölf Monaten	69
5.3	Beurteilung des kardiopulmonalen Reifezustandes mittels polysomnografischer Parameter	73
5.4	Diskussion der Methode.....	77
5.4.1	Beurteilung des Bayley III als Anhaltspunkt der kindlichen Entwicklung.....	77
6	Schlussfolgerungen.....	79
7	Literaturverzeichnis	81
8	Anhang.....	88
8.1	Abbildungsverzeichnis	90
8.2	Tabellenverzeichnis	91
8.3	Danksagung.....	93
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	95
8.5	Lebenslauf	96

Zusammenfassung

Glukokortikoide werden in der Medizin vielseitig eingesetzt. In der Geburtsmedizin nutzt man den therapeutischen Effekt im Sinne einer pränatalen Kortikoidtherapie zur Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt. Wissenschaftlich viel diskutiert sind die Nebeneffekte einer solchen therapeutischen Intervention: Welche Substanz sollte man wählen – Betamethason oder Dexamethason? In welchem Intervall bringt der Einsatz den bestmöglichen Effekt für die fetale Entwicklung? Zeigen sich unmittelbare Auswirkungen auf das Neugeborene oder ist mit Langzeitfolgen zu rechnen? Zahlreiche Erkenntnisse einer Glukokortikoidtherapie auf die intrauterine Entwicklung sind bereits vorhanden, erste Langzeitergebnisse ebenfalls. Welche möglichen Konsequenzen ergeben sich jedoch für die weitere kindliche Entwicklung?

Mit dieser Fragestellung befasst sich die folgende Arbeit unter der Gegenüberstellung der neurokognitiven und psychomotorischen Entwicklung von Kindern mit intrauteriner Glukokortikoidgabe (Studiengruppe) im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe, Kinder gleichen Alters ohne Steroidtherapie. Insgesamt wurden 35 Kinder untersucht, wobei elf (fünf Mädchen, sechs Jungen) der Gruppe mit intrauteriner Glukokortikoidgabe angehörten und 24 Kinder (14 Mädchen, zehn Jungen) der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Als Grundlage hierfür diente der Bayley-Test of Infant and Toddler Development, Third Edition.

Der Bayley III dient der Erfassung von kognitiven, motorischen, sprachlichen und sozialen Fähigkeiten von Kindern im Alter von einem bis 42 Monaten. Für jedes Kind können Werte in den fünf Kategorien: Kognition, Sprache, Motorik, sozial-emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten erhoben werden. Der Bereich der Sprache unterteilt sich in die Unterkategorien expressive – und rezeptive Sprache, motorisch unterscheidet man die Feinmotorik des Kindes von der Grobmotorik. Die Gebiete Kognition, Sprache und Motorik werden durch den Untersucher mittels spielerischer Aufgabenstellungen erfasst. Das sozial-emotionale Verhalten, sowie die Alltagsfertigkeiten basieren auf einem Elternfragebogen.

Die Gruppe der Kinder mit intrauteriner GC-Gabe erreichte zum Untersuchungszeitpunkt ein Alter von elf Monaten (11 ± 1 , 11-14 Monate). Die Kontrollgruppe wurde im Mittel mit zwölf Monaten (12 ± 1 , 10-13 Monate) untersucht. Hinsichtlich

der Geburtsparameter ergab sich ein signifikanter Unterschied im Reifealter zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Während die Gruppe mit Glukokortikoidgabe ein Gestationsalter von $37,7 \pm 2,4$ SSW zur Geburt erreichte, lag der Mittelwert der Kontrollgruppe bei $39,3 \pm 1,8$ SSW.

Zur Beurteilung der somatischen Entwicklung der Kinder im Alter von zwölf Monaten dienten die Ergebnisse der U6-Untersuchungen. Hier stellten sich für die Parameter Körpergewicht, Kopfumfang sowie Körpergröße keine signifikanten Unterschiede heraus. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Kinder der Glukokortikoid-Gruppe (GC-Gruppe), trotz ihres niedrigeren Reifealters zur Geburt, mit zwölf Monaten dem somatischen Entwicklungsstand der Kontrollgruppe vergleichbar sind.

Die Ergebnisse des Bayley III zeigten in allen fünf Bereichen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Kinder mit intrauteriner Glukokortikoidgabe und der Kontrollgruppe. Vergleicht man die einzelnen Mittelwerte der Testkategorien, erreichte die Studiengruppe kognitiv sogar bessere Werte. Betrachtet man die jeweiligen Unterkategorien genauer unter dem Aspekt des Zeitpunktes der Kortikoidgabe so ließ sich ein möglicher Einfluss feststellen. Sprachlich schienen die Kinder von einer Kortikoidtherapie über der 30. SSW zu profitieren, motorisch waren jedoch Vorteile einer medikamentösen Intervention unterhalb der 30. SSW zu verzeichnen.

Basierend auf dem annähernd gleichen Untersuchungsalter, als auch auf dem vergleichbaren physischen Entwicklungsstand der beiden Gruppen, ließen sich in der vorliegenden Untersuchung keine unmittelbaren Auswirkungen der Glukokortikoidgabe auf das neuromotorische Outcome der Kinder im Alter von zwölf Monaten nachweisen.

Im Rahmen der Studie wurde ebenfalls eine Schlaflaboruntersuchung der Kinder durchgeführt. Die Polysomnografie-Berichte wurden unter dem Aspekt der pulmonalen Entwicklung anhand der kardiorespiratorischen Parameter für die jeweiligen Schlafstadien ausgewertet. Im Vordergrund standen hierbei die schlafbezogenen Atemstörungen sowie die jeweilige Sauerstoffsättigung. Lediglich die mittlere Dauer der SBAS zeigte einen signifikanten Unterschied. Kinder der GC-

Gruppe wiesen längere Apnoephasen auf. Inwieweit sich dieser Unterschied auf die pränatale Betamethasongabe zurückführen lässt oder möglicherweise aus dem Reifeunterschied zum Zeitpunkt der Geburt resultiert, kann Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

1 Einleitung

1.1 Aktuelle Aspekte der Frühgeburtslichkeit

Die medizinische Entwicklung schreitet stetig voran, die Möglichkeiten therapeutischer Intervention steigen und werden weiterhin optimiert. Trotz alledem stellt die Frühgeburt einen wesentlichen Risikofaktor der pränatalen Morbidität und Mortalität dar. Im Jahr 2011 kamen 9% aller Kinder vor der 37. SSW zur Welt. Im europäischen Vergleich hat Deutschland damit eine der höchsten Frühgeburtsraten (Schleussner 2013).

Die Ursachen einer Frühgeburt sind vielschichtig. Dabei spielen soziale Umstände, psychologische Aspekte und nicht zuletzt biologische Vorgänge eine entscheidende Rolle. Infektionen, chronischer Stress, Fehlbildungen von Uterus und Fetus als auch morphologische Veränderungen der Plazenta sind physiologische Einflussfaktoren einer drohenden Frühgeburt (Flood and Malone 2012; Schleussner 2013). Ein inadäquater Lebensstil kann ein Störfaktor und gleichzeitig Ursache einer vorzeitigen Geburt sein. So birgt der Zigarettenkonsum während der Schwangerschaft nicht nur das Risiko einer Frühgeburt, sondern kann ebenfalls eine intrauterine Wachstumsretardierung bedingen (Kramer 1987). Dem Ernährungszustand während der Schwangerschaft kommt ebenfalls große Bedeutung zu. Ein zu geringer BMI gilt als großer Risikofaktor (Salihu, Mbah et al. 2009). Frauen mit einem BMI $<19\text{kg/m}^2$ haben ein größeres Risiko einer Frühgeburt, als jene mit BMI-Werten $>30\text{kg/m}^2$ (Han, Ha et al. 2011). Weitere Einflussfaktoren sind das Alter der Mutter, aber auch die ethnische Zugehörigkeit (Gardosi and Francis 2000). Sowohl Mehrlingsschwangerschaften (ca. 10% aller Frühgeburten), als auch sozioökonomische Lebensbedingungen (niedriger Bildungsstand/alleinerziehend) können das Risiko einer Frühgeburt erhöhen. Resultierend aus dieser Ursachenvielfalt sollte die drohende Frühgeburt stets als Konsequenz eines multifaktoriellen Geschehens betrachtet werden (Schleussner 2013).

Als „frühgeboren“ gelten Kinder unterhalb der 37. SSW (Raju, Higgins et al. 2006). Die vorzeitige Geburt stellt nicht nur einen Risikofaktor an sich dar,

sondern wird von einer Vielzahl von möglichen Komplikationen für das Neugeborene begleitet.

In Deutschland kommen ca. 20% aller Kinder in der 37.-38. SSW und 5% innerhalb der 34.-36. SSW zur Welt (Poets, Wallwiener et al. 2012). Neugeborene, zwischen der 34.-36. SSW (239-259 Tag GA), werden als „späte“ Frühgeborene definiert. Im Vergleich zu sehr zeitig geborenen Säuglingen sind die Kurz- und Langzeitfolgen für diese Gruppe bisher weniger untersucht. Zwar ist die Inzidenz der Morbidität und Mortalität gering, zeigt allerdings im Vergleich zu Reifgeborenen einen signifikanten Anstieg mit zunehmender Unreife der Kinder bei Geburt. Die Gruppe der Frühgeborenen weist ein deutlich erhöhtes Risiko eines Atemnotsyndroms, intraventrikulärer Hämorrhagien, Hypothermie, Hypoglykämie, Infektionen sowie Hyperbilirubinämie auf (Raju, Higgins et al. 2006). Im Verlauf konnte ein erhöhtes Risiko für somatische und psychomotorische Entwicklungsverzögerungen bei ehemaligen Frühgeborenen nachgewiesen werden (Woythaler, McCormick et al. 2011).

1.2 Glukokortikoide – Wirkungsweise und Funktion – eine Einführung

Neben medizinischen Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer Frühgeburt kommt der Induktion der Lungenreife durch antenatale Kortikoide bei drohender Frühgeburt eine entscheidende Rolle zu (Shennan and Bewley 2006) und ist seit zwei Dekaden eine empfohlene Behandlung.

Steroide – als körpereigene Hormone gebildet in der Nebennierenrinde und als „Stresshormone“ bezeichnet, werden zu therapeutischen Zwecken in zahlreichen Gebieten eingesetzt. Begründet liegt dieser große Anwendungsbereich in ihrem breiten Wirkspektrum. Gesteuert wird die Produktion der Steroide durch die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse. Im Hypothalamus wird die Sekretion des CRH durch diverse Stimuli (Hypoglykämie, Stressfaktoren) beeinflusst. Die Ausschüttung des Releasing-Hormons aktiviert wiederum den Hypophysenvorderlappen zur Biosynthese und Sekretion des adrenocorticotropen Hormons. Dadurch wird die Nebennierenrinde zur Produktion und Ausschüttung von Kortisol angeregt. Die gesamte Regulation der Biosynthese unterliegt sowohl dem Prinzip der negativen Rückkopplung, als auch einem

zirkadianem Rhythmus. So ist die Plasmakonzentration von Kortisol in den Morgenstunden am höchsten, gegen Abend erreicht sie ihre niedrigsten Werte (Rassow, Hauser et al. 2006; Karow and Ruth 2010).

Medikamentös werden Steroide in zahlreichen Fachgebieten eingesetzt. Ihre Wirkungsweise lässt sich auf den gesamten Organismus beziehen. Die wichtigsten Effekte in ihrem therapeutischen Einsatz sind sicherlich die antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung. Desweiteren steigern sie als „Stresshormone“ initial sämtliche Stoffwechselprozesse (Karow and Ruth 2010).

Die Wirkmechanismen der Steroidhormone basieren auf der Anregung der Transkription bestimmter Gene. Kortikoide binden an intrazelluläre Rezeptoren der jeweiligen Zielzelle. Durch diese Fusion lösen sich Hemmproteine, sogenannte „heat-shock-proteins“ vom Rezeptor ab. Nachfolgend kann der Hormon-Rezeptor-Komplex in den Zellkern diffundieren und somit zur Transkription der jeweiligen Gene anregen. Die daraus resultierenden kodierenden Proteine sind letzten Endes verantwortlich für die eigentliche Zellantwort (Silbernagel and Despopoulos 2000). Die jeweiligen Wirkmechanismen, bezogen auf die einzelnen Organsysteme, sind noch nicht vollständig verstanden, am bekanntesten sind jedoch die Effekte auf das Immunsystem und das ZNS (Rassow, Hauser et al. 2006). Innerhalb des zentralen Nervensystems, insbesondere in den hippocampalen Hirnarealen, interagieren Glukokortikoide über zwei Rezeptortypen: den Mineralkortikoidrezeptor mit hoher Affinität, als auch über den Glukokortikoidrezeptor, welcher eine geringere Bindungskraft besitzt (Meijer and de Kloet 1998).

Bekannt ist, dass die Hypophysen-Nebennieren-Achse durch den im Hypothalamus gelegenen Nucleus paraventricularis kontrolliert wird. Man nimmt an, dass die kleinen parvozellulären Neuronenkerne des Ncl. Paraventricularis CRH synthetisieren, welches letztendlich für die Synthesen von ACTH im Hypophysenvorderlappen verantwortlich ist. Dieses initiiert wiederum die Ausschüttung von Kortisol in der NNR (Plotsky, Thiruvikraman et al. 1993; Kapoor, Petropoulos et al. 2008).

Während der Schwangerschaft unterliegt der weibliche Organismus einer gezielten hormonellen Steuerung. Die weiblichen Geschlechtshormone, insbesondere Progesteron und Östrogen werden vermehrt gebildet. Ihre Aufgabe ist es, die Schwangerschaft aufrechtzuerhalten bzw. den Feten über entsprechende Regel-

kreise bis zum Zeitpunkt der Geburt zu versorgen. Desweiteren haben die sogenannten Schwangerschaftshormone entscheidenden Einfluss auf neuronaler Ebene im weiblichen Gehirn (Brunton and Russell 2010). Entscheidend für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft ist die Umstellung des Neuroendokrinen Systems, welches u.a. für eine Zunahme des erforderlichen Blutvolumens sowie einen gesteigerten Energiebedarf verantwortlich ist (Brunton and Russell 2011). Gegen Ende der Schwangerschaft steigt der mütterliche Kortisolspiegel an, die höchsten Hormonkonzentrationen findet man im letzten Trimenon. Die bevorstehende Geburt stellt einen Stressfaktor dar, der die Hormonproduktion steigert (Sandman, Glynn et al. 2006).

Die Kortisolkonzentration des Feten ist jedoch um einiges geringer im Vergleich zum mütterlichen Hormonspiegel. Ursächlich hierfür ist die Umwandlung der endogenen Glukokortikoide in inaktive Metaboliten durch das in der Plazenta gebildete Enzym 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (Benediktsson, Calder et al. 1997). Im Gegensatz dazu können synthetische Glukokortikoide nicht durch placentare enzymatische Vorgänge inaktiviert werden und gelangen somit als aktive Hormone in den fetalen Kreislauf. Basierend auf dieser Tatsache ergaben zahlreiche Tierversuche, dass durch die Plazentagängigkeit der synthetischen Glukokortikoide die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennieren-Achse des Feten entscheidend beeinflusst werden kann. Auswirkungen dieses Effektes zeigten sich in Veränderungen des Endokrinen Systems, in der Hirnentwicklung und damit einhergehend im Verhalten der jeweiligen Spezies. Auch für den Menschen sind entsprechende Einflüsse beschrieben (Kapoor, Petropoulos et al. 2008).

1.3 Pulmonale Entwicklung – Einsatzort der GC

Die pulmonale Entwicklung beginnt bereits während der ersten sechs Schwangerschaftswochen und lässt sich in mehrere Phasen einteilen. Den Entwicklungsbeginn bildet die sogenannte frühembryonale Phase (4.-7. Woche), in der sich Lungenknospen sowie bronchopulmonale Segmente herausbilden. Zwischen der 7.-16. Woche bildet sich der konduktive Bronchialbaum bis hin zu den terminalen Bronchiolen aus. In den letzten Wochen dieses Entwicklungsabschnittes beginnt sich das Gewebe des Respirationstraktes in Pneumozyten, Flimmerepithel als auch Knorpelgewebe zu differenzieren. Diese Episode wird auch als pseudoglanduläre Phase bezeichnet. Der folgende Entwicklungsabschnitt, die kanalikuläre Phase dauert bis zur 26. Woche, in der die Aufteilung des Bronchialbaumes größtenteils abgeschlossen ist, das kapilläre Wachstum beginnt. Weiterhin beginnen sich die Pneumozyten in Typ I als auch in Zellen des Typ II zu differenzieren. Durch diesen entscheidenden Schritt wird der Atemvorgang möglich, denn mit der Entwicklung der Pneumozyten Typ II beginnt die Surfactantproduktion. Die sakkuläre Phase beginnt in der 26. Woche und geht am Ende der Schwangerschaft in die alveoläre Phase über. Im letzten Entwicklungsabschnitt wird die Surfactantproduktion durch eine Proliferation der dafür notwendigen Pneumozyten Typ II gesteigert, die alveoläre Phase setzt sich postnatal fort. Zum Zeitpunkt der Geburt erfolgt mit dem ersten Atemzug die erstmalige Belüftung des Respirationstraktes. Es sind schätzungsweise 150 Millionen Alveolen ausgebildet, diese Zahl wird sich in den ersten Lebensjahren annähernd verdoppeln (Bolt, van Weissenbruch et al. 2001; Bob 2007; Bonanno and Wapner 2009).

1.3.1 Wie werden GC in der Pränatal- und Geburtsmedizin genutzt und warum?

Eine der wesentlichen Komplikationen der Neonatologie ist das Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (Crowley 2000). Unter dem Leitsymptom der Atemnot steht dieser Begriff für verschiedene respiratorische Erkrankungen des Neugeborenen, wobei dem Surfactantmangel, als wesentliche Ursache, die größte Bedeutung zukommt. Dieser wird unter dem Krankheitsbild des „Respiratory Distress Syndrom“ - kurz RDS - zusammengefasst und ist charakterisiert durch einen zu-

nehmend insuffizienten Gasaustausch. In einigen Fällen kann eine endotracheale Intubation therapeutische Folge sein. Zwar sind die heutigen klinischen Interventionen optimiert, durch eine längerdauernde Beatmung kann jedoch auch eine proliferative Veränderung der Alveolen und Bronchiolen entstehen, welche letztlich als bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bezeichnet wird (Sitzmann 2002). Es handelt sich dann um eine chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen, bei welcher die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung oder einer Sauerstoffgabe über dem 28. Lebenstag bzw. die 36. SSW hinaus besteht (Jobe and Bancalari 2001). Neben der Beatmung scheinen sowohl die pulmonale Unreife, als auch inflammatorische Prozesse sowie Auswirkungen der Sauerstofftoxizität pathogenetisch beteiligt zu sein (Sitzmann 2002). Therapeutische Intervention hierfür ist neben der Sauerstoffsubstitution die postnatale systemische Kortikosteroidgabe, meist Dexamethason. Unter der Wirkung dessen zeigte sich ein deutlicher Rückgang der pulmonalen Entzündungsantwort, als auch eine Herabsenkung der mikrovaskulären Permeabilität. Dies führte wiederum zu einer Besserung der Lungenfunktion durch eine verminderte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Groneck, Reuss et al. 1993).

Man kann je nach Therapiebeginn zwei Möglichkeiten unterscheiden: frühe Kortikosteroidgabe (< 8. Lebenstag) sowie die späte Kortikoidgabe (> 7. Lebenstag). Beide Varianten senken das Auftreten einer BPD, jedoch nicht die Mortalität. So steht der mögliche Vorteil einer zeitigen postnatalen Kortikoidgabe (< 8 Tage) nicht im Verhältnis zu sämtlichen potentiellen bzw. manifesten Nebenwirkungen dieser Therapie. Als unmittelbare Folgen sind beschrieben: gastrointestinale Blutungen sowie Perforationen, Hyperglykämie, Hypertonie, Kardiomyopathie und Wachstumsstörungen. Als Spätfolgen sind weiterhin eine gestörte neurologische Entwicklung, als auch ein erhöhtes Risiko infantiler Zerebralparesen beschrieben (Groneck, Poets et al. 2009; Halliday, Ehrenkranz et al. 2010).

Auch die zweite Variante; die späte Kortikoidgabe (> 7 Tage), kann mögliche Folgen durch den therapeutischen Effekt nicht eindeutig aufwiegen. Zwar führte diese zu einer Senkung der Mortalität bis zum 28. Lebenstag, jedoch nicht darüber hinaus. Auch hier zeigten sich neurologische Auffälligkeiten als Langzeitfolgen (Halliday, Ehrenkranz et al. 2009). Der Zusammenhang zwischen einer Dexamethason-Therapie und einer möglichen neurologischen Beeinträchtigung

im weiteren Entwicklungsverlauf zeigt eine Risikoabhängigkeit einer BPD. Je höher das Risiko einer BPD, desto mehr profitiert ein Frühgeborenes von einer solchen Therapie, mit geringeren Folgeschäden. Aktuell ist kein sicheres Zeitfenster einer postnatalen Steroidtherapie definiert. Es gibt keine einheitlichen Informationen, welches Steroid in welcher Dosierung eingesetzt werden soll, um eine möglichst effektive Wirkung ohne Langzeitfolgen, im Sinne neurologischer Defizite, zu erreichen (Wilson-Costello, Walsh et al. 2009).

Daraus resultierend ergibt sich eine strenge Indikationsstellung dieser therapeutischen Intervention. Jedoch ist es möglich durch eine antenatale Gabe von Glukokortikoiden präventiv einzuwirken.

Ein entscheidender Schritt im Hinblick auf die mögliche Behandlung von Frühgeborenen war die „Einführung“ der pränatalen Glukokortikoid-Gabe durch Liggins und Howie im Jahre 1972 (Bonanno and Wapner 2009). Sie konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass sich durch diese Art und Weise der Behandlung die Inzidenz des Atemnotsyndroms der Frühgeborenen deutlich senken lässt (Liggins and Howie 1972). Weiterhin konnte durch den Einsatz von antenatalen Kortikoiden ein Rückgang von intraventrikulären Blutungen, nekrotisierender Enterokolitis sowie maternaler als auch neonataler Infektionen verzeichnet werden (Harding, Pang et al. 2001).

Die bisher meist belegte Aussage über die initiale pulmonale Wirkung von Glukokortikoiden ist die gesteigerte Induktion der Surfactantproduktion. Die antenatale Kortikoidgabe steigert die Wirkung endogener Glukokortikoide. Der bisher am besten beschriebene biochemische Wirkmechanismus ist zum einen die Proliferation von Pneumozyten Typ II. Zum anderen steigt die Produktion sogenannter Surfactant-Proteine, welche als Enzyme notwendig für die Phospholipidsynthese sind. Endgültiger Effekt ist somit eine zusätzliche Induktion der Surfactantproduktion. Weiterhin wird die strukturelle pulmonale Reifung durch Glukokortikoide unterstützt. Durch ein vergrößertes Alveolarvolumen sowie durch dünnere Alveolarsepten und ein dadurch bedingtes optimales Verhältnis zwischen Lungengewebe und Kapillaren, wird ein effektiverer Gasaustausch als Resultat einer verbesserten neonatalen Respiration erreicht (Ballard and Ballard 1995). Neben diesen Wirkmechanismen zeigten Glukokortikoide einerseits ei-

nen protektiven Effekt auf Entzündungsmediatoren sowie Antioxidanzien, andererseits Einflüsse auf pulmonale Wachstumsfaktoren (Bolt, van Weissenbruch et al. 2001).

Laut aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtsmedizin ist die Indikation zur antenatalen Kortikoidgabe bei Schwangeren zwischen der 24. und 34.SSW mit drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt gegeben (Crowley 2000; Berger, Duddenhausen et al. 2009).

1.3.2 Welches GC – Betamethason oder Dexamethason?

Für die Induktion der Lungenreifung stehen als antenatale Kortikosteroide entweder Dexamethason oder Betamethason pharmakologisch zur Auswahl.

In Deutschland werden bisher zwölf Milligramm Bethamethason intramuskulär verabreicht, nach 24 Stunden erfolgt eine einmalige Wiederholung mit ebenfalls zwölf Milligramm (Berger, Duddenhausen et al. 2009).

Alternativ kann Dexamethason viermal a sechs Milligramm intramuskulär verabreicht werden. Die Gabe erfolgt alle zwölf Stunden, demzufolge ist die Therapie nach 48 Stunden beendet (National, Institute et al. 1994). Beide Substanzen sind plazentagängig und zeigen ähnliche pharmakologische Eigenschaften (Baud and Sola 2007). Sie unterscheiden sich strukturell lediglich in einer einzelnen Methylgruppe. Pharmakokinetisch hat Betamethason eine längere Halbwertszeit als Dexamethason (Bonanno and Wapner 2009). Wie bereits erwähnt, sind beide Hormonderivate therapeutisch zugelassen und im Einsatz, dennoch oder genau aus diesem Grunde gibt es zahlreiche Studien und Untersuchungen zu beiden Präparaten. Anhand der Studienlage scheint eine Therapie mittels Betamethason hinsichtlich der Effektivität als auch der Nebenwirkungen einer Behandlung durch Dexamethason überlegen zu sein (Lee, Stoll et al. 2006). Bereits im Tierexperiment zeigte Betamethason ein potenteres Wirkungsspektrum in Bezug auf die Induktion der Lungenreife, als das Alternativpräparat. Weiterhin waren hierunter, im Vergleich zu Dexamethason, geringere Einflüsse auf die neuronale Entwicklung beschrieben (Rayburn, Christensen et al. 1997). Von besonderer Bedeutung waren die Ergebnisse einer Studie von Baud et al. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass unter einer Therapie mit Dexamethason das Risiko einer periventriculären Leukomalazie, der häufigsten Ursache infantiler Zerebralparesen, im

Vergleich zu Betamethason erhöht war (Baud, Foix-L'Helias et al. 1999). Dass beide Präparate diskrete Unterschiede innerhalb ihrer Wirkungseffektivität aufweisen, wurde durch weitere Studienergebnisse belegt. Unter einer antenatalen Therapie mittels Betamethason ließ sich das Risiko eines Atemnotsyndroms, intraventrikulärer Blutungen, neonataler Infektionen, Neugeborenenretinopathie sowie der Mortalität im Vergleich mit Dexamethason senken (Jobe and Soll 2004; Lee, Stoll et al. 2006).

1.4 Die Entwicklung des kindlichen Gehirns - Risikofaktoren der neuronalen Reifung

Die zweite Hälfte der Schwangerschaft stellt eine kritische Phase der menschlichen Hirnentwicklung dar. Diese ist gekennzeichnet durch zeitlich determinierte irreversible Entwicklungsprozesse des neuronalen Systems, welche durch Änderung der vorbestehenden Bedingungen unterbrochen und somit kaum revidiert werden können (Kinney 2006).

In der 20. SSW hat das fetale Gehirn ca. 10% des Gewichts - gemessen am Gewicht zum Geburtstermin - erreicht. Zwischen der 20. und 40. SSW nimmt die Hirnmasse um fast 90% zu (Guihard-Costa and Larroche 1990). In der 34. SSW sind erst 65% der Hirnmasse vorhanden, zu diesem Zeitpunkt fehlen noch weitere 35% an Volumen, welche das Gehirn zum Zeitpunkt der Geburt erreicht. Zwischen der 20. - 24. SSW scheint die neuronale Proliferation des zerebralen Kortex beendet zu sein. Trotz alledem ist strukturell im Gegensatz zur 40. SSW lediglich die Sylvische Fisur ausgebildet. Erst um die 40. SSW bilden sich restliche strukturelle Formationen im Sinne primärer, sekundärer und tertiärer Gyri und Sulci aus (Kinney 2006). Während der letzten sechs Schwangerschaftswochen findet ein wesentlicher Teil der Hirnreifung, neuronalen Entwicklung sowie neuronaler Verknüpfung statt. Die Phase der aktiven Myelinisierung dauert bis 24 Wochen nach einer Termingeburt an. Ungefähr ein Viertel der Hirnmasse sowie einzelne neuronale Verknüpfungen entwickeln sich ebenfalls postnatal. Die letzten vier Wochen einer Schwangerschaft weisen hinsichtlich der fetalen Hirnreifung eine deutliche Entwicklung sämtlicher morphologischer als auch zellulärer neuronaler Strukturen auf (Zacharia, Zimine et al. 2006; Arpino, Compagnone et al. 2010).

In dieser vulnerablen Entwicklungsphase können exogene Faktoren die Prozesse der neuronalen Reifung entscheidend beeinflussen. In diesem Zusammenhang stellen die antenatale Kortikoidtherapie als auch die physische Unreife eines Frühgeborenen mögliche Ursachen dar.

Die Frühgeburt ist ein signifikanter Risikofaktor hinsichtlich einer späteren Beeinträchtigung der kognitiven, neurologischen, als auch psychologischen Entwicklung (Dyet, Kennea et al. 2006). Änderungen der weißen Hirnsubstanz spielen

dabei eine entscheidende Rolle. Sie können Anzeichen einer späteren motorischen als auch kognitiven Beeinträchtigung sein (Woodward, Clark et al. 2012). Durch den Fortschritt der bildgebenden Diagnostik konnte mittels MRT-Studien nachgewiesen werden, dass Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei einem Großteil der Frühgeborenen bestehen. Diese zeigten sich in einer Volumenminderung der weißen Substanz, einer Ventrikelvergrößerung, bildgebenden Signalabschwächung, einer Reduktion des Balkens, als auch einer verzögerten Myelinisierung. Hauptsächliche Ursachen dieser strukturellen Veränderung schienen perinatale Infektionen zu sein (Inder, Wells et al. 2003). Durch den Einsatz von antenatalen Glukokortikoiden konnten intraventrikuläre Hämorrhagien sowie Schädigungen der weißen Hirnsubstanz protektiv verhindert werden (Bennet, Davidson et al. 2012).

Tierexperimentell nachgewiesen und damit maßgeblicher Kritikpunkt einer pränatalen Glukokortikoidexposition sind die neurotoxischen Effekte. An Rhesusaffen wurde unter Einwirkung von Dexamethason eine Verzögerung der Reifung bzw. Differenzierung von Pyramidenzellen des Hippocampus sowie der Körnerzellen innerhalb des Gyrus dentatus nachgewiesen (Uno, Lohmiller et al. 1990). Glukokortikoide sind beteiligt an der Differenzierung und Reifung von Astrozyten. Diese stehen über Tight-Junctions in Verbindung mit den Endothelzellen der Kapillaren und tragen in diesem Zusammenhang zur Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke bei. Unter wiederholter Kortikoid-Gabe zeigte sich am Hirn des Schafes eine Reifungsverzögerung der Astrozyten als auch der Tight Junctions (Huang, Harper et al. 2001). Weiterhin verzögerte die wiederholte pränatale Steroidtherapie den Prozess der Myelinisierung des Corpus callosum. Dieser verknüpft die neuronale Information beider Hemisphären und ist somit wesentlicher Bestandteil der Koordination und Informationsverarbeitung (Huang, Harper et al. 2001).

Derzeit sind die Auswirkungen auf die kindliche neuronale Entwicklung viel diskutiert, bisher ist unter einer derartigen Hormontherapie eine gesteigerte Impulsivität der Kinder nachgewiesen (Pesonen, Raikkonen et al. 2009).

1.5 Auswirkungen einer pränatalen Kortikoidtherapie auf das Neugeborene

Trotz etlicher klinischer Vorteile einer pränatalen Kortikoidtherapie, ist diese ebenfalls mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden, welche auch das ungeborene Kind betreffen. Zentraler Kritikpunkt scheint dabei das darunter auftretende geringere Geburtsgewicht zu sein.

In einer Übersichtsarbeit wurden 17 Studien (im Zeitraum von 1978-2009) verglichen, welche die Effekte einer antenatalen Kortikoidtherapie auf das neonatale Outcome hinsichtlich des Geburtsgewichtes, der Körperlänge zur Geburt und den Kopfumfang untersuchten. Es zeigten sich rückwirkend sowohl Reduktionen von Geburtsgewicht und Körpergröße, als auch geringere Kopfumfänge nach einer pränatalen Glukokortikoidexposition. Trotz methodischer Widersprüche bezüglich der statistischen Auswertung gibt es Hinweise, die den Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Kortikoidexposition und einer Wachstumsretardierung deutlich unterstreichen (Khan, Rodriguez et al. 2011).

In diesem Zusammenhang beschäftigen sich immer mehr Studien mit der Entstehung chronischer Krankheiten, welche ihren Ursprung oftmals in der neonatalen Periode finden. Tierexperimentell wurde am Modell des Schafes gezeigt, dass durch eine wiederholte antenatale Betamethasontherapie sowohl eine Verringerung des Geburtsgewichtes, als auch eine intrauterine Wachstumsrestriktion hervorgerufen wurde. Ebenfalls war das Hirnwachstum deutlich beeinträchtigt (Moss, Doherty et al. 2005).

Maternaler Stress beeinflusst die fetale Kortikoidregulation und damit den gesamten Hormonhaushalt. An Ratten konnte durch pränatalen Stress ein reduziertes Körpergewicht sowie eine deutliche Beeinflussung der Plasmakortisolkonzentration, aber auch des Glukosespiegels festgestellt werden. Man nimmt an, dass dieser pränatale Stresszustand sowohl Hyperglykämien, als auch Glukoseintoleranz induzieren kann und dadurch mit dem Entstehen eines späteren Diabetes mellitus Typ 2 durchaus in Verbindung zu bringen ist (Lesage, Del-Favero et al. 2004). Der Auslöser bzw. Grund eines erhöhten Krankheitsrisikos in diesem Zusammenhang wird dem „fetal programming“ zugeschrieben. Dieser Prozess beinhaltet die Phase einer gewissen Zellplastizität während einer Entwicklung, sprich Prozesse der Zellteilung sowie Ausdifferenzierung. Die Entwicklung des

Phänotyps aus dem zugrunde liegenden genetischen Erbmaterial unterliegt Umwelteinflüssen. Daraus resultierend ist auch der Fetus oder das Neugeborene in der Lage, auf spezielle Umwelteinflüsse zu reagieren. Geschieht eine solche Anpassung an die Umwelt im Rahmen der Phase des „fetal programming“, kann dies bis in das Erwachsenenalter persistieren (Barker 2004). Die daraus resultierende Barker-Hypothese besagt, dass KHK, Diabetes mellitus Typ 2, Schlaganfälle sowie arterieller Hypertonus ihren Ursprung genau während dieser Phase, bereits während der fetalen Entwicklung finden, als Antwort auf ein zu geringes Geburtsgewicht. „Kleinere“ Neugeborene haben eine geringere Energiereserve und benötigen aus diesem Grunde eine höherkalorische Nahrung. Dieser Aspekt scheint wiederum ein möglicher Initiator von späteren stoffwechselbedingten Krankheiten im Erwachsenenalter zu sein (Barker 2004).

1.6 Die kindliche Entwicklung des Schlafs

Die Bedeutung des Schlafes für die Gesundheit ist für Erwachsene und Kinder seit nunmehr fünfzig Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Forschung, wobei sich die Schlafmedizin als klinisches Fach seit etwa zwanzig Jahren zunehmend etabliert. Gestörter Schlaf kann die frühkindliche Entwicklung hinsichtlich somatischer, endokrinologischer und neurologischer Erkrankungen negativ beeinflussen. Die Unterteilung und Entwicklung des kindlichen Schlafverhaltens stellt einen entscheidenden Aspekt im Hinblick auf die Beurteilung der frühkindlichen Hirnentwicklung dar (Mirmiran 1995). Generell unterscheidet man beim Erwachsenen zwei hauptsächliche Schlafstadien: den REM (rapid-eye-movement) vom NREM (non-rapid-eye-movement) Schlaf. Beide Episoden sind durch festgelegte physiologische Vorgänge sowie EEG-Muster charakterisiert. REM-Schlaf oder auch paradoxer Schlaf ist gekennzeichnet durch eine hohe neuronale Aktivität; das EEG-Muster ist hier kaum vom Wachmodus zu unterscheiden. Obwohl diese Schlafphase prozentual einen geringeren Anteil einnimmt, sind die regulatorischen Vorgänge durchaus komplexer, als im NREM-Schlaf. Zwei Gruppen von Neuronen sind daran beteiligt: sogenannte REM-on-Neurone lokalisiert in der pontinen Formatio reticularis sowie REM-off-Neurone, welche in den Raphekerngebieten zu finden sind. Wiederum zusätzliche Neuronengruppen der Formatio reticularis erzeugen die namensgebenden sakkadierten Blickfolgen im Sinne des „rapid-eye-movement“.

Der NREM-Schlaf lässt sich in vier Phasen einteilen und wird ebenfalls als Slow-Wave-Sleep bezeichnet. Innerhalb dieser vier Schlafepisoden geht der Organismus kontinuierlich in den sogenannten Tiefschlaf über (McCarley 2007; Schmidt and Lang 2007).

Bei Neugeborenen ist eine eindeutige Einteilung der oben genannten Schlafphasen aufgrund noch unreifer EEG-Muster nicht möglich. Dafür sind neben der EEG-Beurteilung auch Verhaltenskriterien ausschlaggebend. So unterteilt man den Schlaf hier nach Anders et al in aktiven Schlaf (AS), als eine unreife Form des REM-Schlafes und ruhigen Schlaf (QS) vergleichbar mit Phasen des Tiefschlafs. Bestimmte EEG-Ableitungen lassen sich weder der einen noch der anderen Episode zuordnen und werden als indeterminierter Schlaf (IS) beschrieben

(Anders, Emde et al. 1971; Wiater and Lehmkuhl 2011). Die Unterscheidung zwischen den einzelnen Schlafepisoden ist bereits ab der 28.SSW möglich (Okai, Kozuma et al. 1992; Curzi-Dascalova, Figueroa et al. 1993). Der AS nimmt bei Neugeborenen den größeren Schlafanteil ein. Der prozentuale Anteil des AS sinkt von 60% in der 34. SSW postconceptionem auf 50% zum Geburtstermin. In den folgenden Monaten sinkt der AS kontinuierlich; im Alter von sechs Monaten nimmt er nur noch 25% des gesamten Schlafs ein (Ficca, Fagioli et al. 2000; Wiater and Lehmkuhl 2011). Ebenso lässt sich eine Veränderung der Schlafzyklen feststellen. Während bei Neugeborenen das Schlafverhalten durch kürzere und häufig wechselnde Schlafphasen gekennzeichnet ist, kann man ab einem Alter von drei Monaten bereits eine Schlaforganisation erkennen: der NREM-Schlaf dominiert den ersten Teil des Schlafens, REM-Anteile sind häufiger in späteren Schlafstadien zu erkennen. Desweiteren entwickelt sich ein Tag-Nacht-Rhythmus des kindlichen Schlafverhaltens. Die gesamte Schlafzeit (total sleep time-TST) beträgt im Alter von zwölf Monaten ungefähr 14-15 Stunden, mit einem Großteil an Nachtschlaf, sowie bis zu zwei kürzeren Tagschlafphasen (Heraghty, Hilliard et al. 2008).

Das kindliche Gehirn entwickelt sich innerhalb der ersten drei Lebensmonate sehr schnell. Während dieser Wachstumsphase ist ebenfalls der REM-Schlaf vorherrschend. Dass hier ein enger Zusammenhang besteht, konnte anhand von Tierexperimenten nachgewiesen werden. Laborversuche an Ratten zeigten, dass eine bewegte Umwelt das Hirnwachstum sowie Synapsenbildung steigerte. Dieser Effekt wurde durch einen medikamentös verursachten REM-Schlafentzug verhindert bzw. eingeschränkt (Mirmiran, Scholtens et al. 1983). Umgekehrt war bei Meerschweinchen die Entwicklung des ZNS bereits intrauterin abgeschlossen. Gezeigt werden konnte, dass mit der Geburt der REM-Anteil deutlich abfällt (Mirmiran, Maas et al. 2003). Weiterhin ist bekannt, dass während der ersten Lebensphase das kindliche Gehirn einer hohen Plastizität unterliegt und somit Fertigkeiten erworben werden können, welche in späteren Jahren bzw. im Erwachsenenalter nicht mehr zu erreichen sind. Eben dieses Phänomen zeigte sich im Tierexperiment an jungen Katzen. Unter Entzug von Licht bzw. visuellen Stimuli auf einem Auge konnte man einen Rückgang von Nervenzellen im Ncl. geniculatum laterale der kontralateralen Seite beobachten, ein Prozess der bis in das Erwachsenenalter Bestand hatte. Ähnliche Effekte ließen sich durch einen

Entzug von REM-Schlaf nachweisen, indem die Kätzchen in der Phase der idealen Hirnentwicklung wach gehalten wurden. Damit konnte die entscheidende Funktion des REM-Schlafes nicht nur für das visuelle, sondern auch für sämtliche neuronale Prozesse nachgewiesen werden (Marks, Shaffery et al. 1995; Oksenberg, Shaffery et al. 1996). Daneben sind ebenfalls QS-Phasen für die kindliche Entwicklung von Bedeutung. Während dieser Schlafepisode können die neuronalen Stimuli des Wachzustandes verarbeitet werden. Weiterhin ist anzunehmen, dass ein Remodelling der synaptischen Verbindungen über spezielle neuronale Regelkreise abläuft (Kavanau 1994; Siapas and Wilson 1998; Peirano, Algarin et al. 2003).

Zwischen Atmung und Schlafarchitektur des Säuglings besteht ein enger Zusammenhang. Ein unreifes Atemmuster kann durchaus auf eine noch nicht vollständig ausgebildete Schlafstruktur zurückzuführen sein (Buschatz, Schlüter et al. 2007). Parallel zur Schlafentwicklung sind ebenfalls die Atemphasen eines Säuglings an bestimmten Stadien orientiert. So finden sich während des ruhigen Schlafes bzw. des späteren NREM eher regelmäßige Atemmuster. Der aktive Schlaf bzw. spätere REM Schlaf ist durch unregelmäßige Atmung gekennzeichnet. Innerhalb der ersten Monate steigt die Anzahl an regelmäßigen Atemmustern, die unregelmäßige Atmung nimmt ab (Buschatz, Schlüter et al. 2007). Die Herzfrequenz ist ebenfalls im REM Schlaf deutlich höher, als im NREM Schlaf (Gaultier 1995). Die nach der Geburt steigenden Herz- und Atemfrequenzen im Schlaf fallen jedoch nach den ersten vier bis sechs Wochen. Neugeborene zeigen während des aktiven Schlafes unregelmäßige Atemmuster, das Auftreten von kurzen zentralen Atempausen ist dabei keine Seltenheit (Wiater and Lehmkuhl 2011). Es lassen sich drei Atemmuster voneinander unterscheiden: paradoxe Atmung, koordinierte Atmung und auch periodische Atmung. Die Anteile paradoxer Atemmuster nehmen mit zunehmendem Lebensalter ab wohingegen der Teil an koordinierter Atemarbeit ansteigt (Schlüter, Buschatz et al. 2001). Die periodische Atmung ist charakterisiert durch das Auftreten von aufeinanderfolgenden kurzen zentralen Apnoen (mit mindestens drei Sekunden Dauer), welche durch ein kurzes Intervall von ca. 20 Sekunden kontinuierlicher Atmung unterbrochen sind (Wiater and Lehmkuhl 2011). Diese findet sich im Säuglingsalter häufig und nimmt anteilig mit höherem Lebensalter ab. Jedoch ist im Kleinkindalter ein vereinzelt Auftreten von periodischen Atemmustern

durchaus noch physiologisch. Auch die Anzahl von Apnoen nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Unterscheiden kann man dabei obstruktive von zentralen und gemischten Phasen. Als generelle Richtlinie gilt das Auftreten von mehr als drei obstruktiven Apnoen in einer Nacht als abnorm und sollte entsprechende Kontrollen nach sich ziehen (Rieger, von der Hardt et al. 2004).

2 Ziele der Arbeit

Die antenatale Betamethasontherapie ist seit zwanzig Jahren als Standardtherapie zur Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt etabliert. Bisher liegen zahlreiche Untersuchungsergebnisse unmittelbarer Einflüsse von Glukokortikoiden auf den fetalen Organismus vor. Dabei werden Langzeitfolgen einer pränatalen Kortikoidtherapie überwiegend hinsichtlich kardiovaskulärer Konsequenzen betrachtet.

Durch tierexperimentelle Aussagen belegt, als auch am menschlichen Neugeborenen nachgewiesen sind neuromotorische Auswirkungen unter eingangs beschriebener Therapie. In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien unter diesem Aspekt der antenatalen Glukokortikoidexposition durchgeführt. Offen ist, inwieweit sich Beeinträchtigungen des psychomotorischen Systems im Kindesalter nachweisen lassen. Anhand speziell konzipierter als auch standardisierter Entwicklungstests ist es beispielsweise möglich, die kindliche Reifung sowohl unter neuromotorischen, als auch psychosozialen Gesichtspunkten zu beurteilen.

Vordergründiges Ziel dieser Arbeit war es, vor dem aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund, die neuromotorische und auch kognitive Entwicklung von Kindern im Alter von zwölf Monaten unter pränataler Glukokortikoidexposition im Vergleich mit einer entsprechenden Kontrollgruppe zu betrachten.

Weiterhin wurden, unter Berücksichtigung der körperlichen Entwicklung eines Kindes, mögliche physiologische Effekte einer Betamethasontherapie untersucht.

Zusätzlich erfolgte mittels Polysomnografie die Erhebung kardiorespiratorischer Parameter während des frühkindlichen Schlafes in zeitlicher Nähe zur psychomotorischen Entwicklungsuntersuchung.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung war Teil der „BIOMAG“-Studie, welche in Kooperation von Universitätsfrauenklinik (Abteilung für Geburtshilfe) und Biomagnetischem Zentrum des Universitätsklinikums Jena unter Mitarbeit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin für bestimmte Teilprojekte entstand (Ethikantrag - Bearbeitungsnummer 1104-04/03).

Ziel der Arbeitsgruppe „fetaler Biomagnetismus“ ist es, mittels elektromagnetischer Ableitungen des Feten in Utero, detailliertere Informationen über den Entwicklungsprozess bzw. dessen Beeinflussung durch externe Faktoren zu erhalten. Als grundlegende Parameter hierfür dienten die Untersuchungen der Herzfrequenzregulation sowie die Reizverarbeitung der Großhirnrinde.

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte durch die Frauenklinik der FSU Jena unter folgenden Gesichtspunkten:

- Gruppe 1: Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf, perzentilen gerechtes Wachstum des Feten (Kontrollgruppe)
- Gruppe 2: Drohende Frühgeburt, diagnostisch einwirkend intrauterine Glukokortikoidgabe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der GC-Exposition (Studiengruppe)
- Gruppe 3: Diagnostizierte intrauterine Wachstumsretardierung, in Abhängigkeit des Zeitpunktes und der Schwere der Diagnose (Studiengruppe)

Für die beiden Studiengruppen erfolgte eine Unterteilung in jeweils drei Subgruppen. Die Dreiteilung richtete sich bei Gruppe 2 nach dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe, während sich die Differenzierung von Gruppe 3 am Zeitpunkt der Diagnose orientierte.

Somit erfolgte die Erhebung der Ergebnisse für Gruppe 2 mittels mehrfacher Untersuchungen zu folgenden Gestationszeitpunkten:

GC1: 24.+ 0-28.+0SSW/ GC2: 28.+ 1-31.+6SSW/ GC3: 32.+ 0-33.+6SSW.

Für die Gruppe 3 ergaben sich diese Subgruppen:

IUGR1: 24.+0-28.+0SSW/ IUGR2: 28.+1-31.+6SSW/ IUGR3: 32.+0-35.+0SSW.

Eine entwicklungsneurologische Verlaufsuntersuchung des Kindes im Alter von zwölf Monaten erfolgte durch die Kinderklinik/Sektion Neonatologie und beinhaltete eine zerebrale Dopplersonografie, eine Schlaflaboruntersuchung, sowie eine Entwicklungsuntersuchung mittels Bayley III. Aufgrund mangelnder Zahlen an geeigneten Studienteilnehmerinnen für die Teilgruppe: „diagnostizierte intrauterine Wachstumsretardierung“ beschränkte sich die Nachuntersuchung auf den Vergleich zwischen Kontrollgruppe und der Studiengruppe „intrauterine Glukokortikoidgabe“.

3.1.1 Ausschlusskriterien der Mütter

- Alter unter 18 Jahren
- Fehlendes oder entzogenes Einverständnis
- Unbekanntes Gestationsalter (post menstruationem bzw. nach Frühultraschall)
- Mehrlingsschwangerschaft
- Einnahme herzwirksamer Medikamente (z.B. Beta – 2 – Mimetika)
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Wehentätigkeit, Frauen unter der Geburt
- Geburtshilfliche Diagnosen, die die unverzügliche Entbindung oder Bettruhe erfordern, bzw. eine Kontraindikation für einen Transport zum Messlabor darstellen (Beispiel: vorzeitiger Blasensprung, plazentare Komplikationen, Blutungen, Präeklampsie)

3.1.2 Ausschlusskriterien der Kinder

- Fetale Arrhythmie
- Kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns
- Bekannte chromosomale Abberationen
- Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung (CTG: FIGO suspekt)
- Hochpathologische Veränderungen der feto – plazento – maternalen Dopplerparameter, die eine Entbindungsindikation darstellen oder die kontinuierliche Überwachung in der Entbindungsklinik erfordern.

3.1.3 Untersuchungsablauf

Die Aufnahme und Verschlüsselung der Studienteilnehmer im Alter von 12 Monaten erfolgte während des Studienzeitraumes immer montags über die Kinderpoliklinik der Universität Jena.

Der Untersuchungsablauf gestaltete sich wie folgt:

- Dopplersonografie durch den Stationsarzt über Station 5
- Bayley Test durch Doktorandin
- Polysomnografie 20 Uhr bis 5 Uhr des Folgetages

3.1.4 Geburtsparameter und maternale Merkmale

Das Ausgangskollektiv umfasste 40 Kinder, wovon 13 der Gruppe mit intrauteriner Glukokortikoidgabe zuzuordnen waren und 27 der Kontrollgruppe angehörten. In die endgültige Datenauswertung wurden alle Parameter der Studienkinder mit einem Geburtsalter jenseits der 34. SSW miteinbezogen. Aus diesem Grund mussten nachfolgend fünf Kinder aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen werden.

Dabei handelte es sich um zwei Kinder der Studiengruppe, welche aufgrund des Gestationsalters (29. und 31. SSW) nicht in die Gruppenauswertung einbezogen wurden.

In der Kontrollgruppe entfielen Datensätze von insgesamt drei Studienkindern, aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung, eines diagnostizierten Down-Syndroms und eines Gestationsalters von 33 SSW. Letztendlich wurden Parameter von 35 Kindern, davon elf der Gruppe mit pränataler GC-Gabe und 24 Kinder der Kontrollgruppe in dieser Arbeit ausgewertet (Tab. 1).

Tabelle 1: Anteil von männlichen und weiblichen Patienten in der GC-Gruppe und der Kontrollgruppe

	GC-Gruppe	Kontrollgruppe	n
Männlich	6	10	16
Weiblich	5	14	19
n	11	24	35

Für alle Studienkinder konnten die somatischen Geburtsparameter aus den Patientenakten der Abteilung Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik entnommen werden. Zur Beurteilung der körperlichen Entwicklung der Kinder im Alter von zwölf Monaten dienten die Ergebnisse der U6 Untersuchung. Diese wurden zum Zeitpunkt des Bayley Tests aus dem gelben Heft übertragen. Fehlende Werte konnten aus dem stationären Dokumentationsbogen bei Aufnahme des Studienkindes ergänzt werden. Für die Kinder der Gruppe mit Glukokortikoidgabe war es möglich, intrauterine Sonografieparameter zu Kopfumfang und Schätzwert aus den gespeicherten mütterlichen Ultraschalluntersuchungen der Universitätsfrauenklinik auszuwerten. Desweiteren wurden Daten der Mutter aus den Patientenakten der Universitätsfrauenklinik/Abteilung für Geburtshilfe dokumentiert. Die jeweils erhobenen Werte für die einzelnen Kategorien sind in Tabelle 2 nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 2: erhobene Parameter des Kindes und der Mutter

Daten des Kindes zur Geburt	Reifealter [SSW], Geburtsgewicht [g], Geburtslänge [cm], Kopfumfang [cm], Apgar-Wert nach 5 Minuten/10 Minuten, pH-Nabelschnur [arteriell], Geburtsmodus, Geburtslage
Daten der U6 Untersuchung	Kopfumfang [cm], Körpergröße [cm], Körpergewicht [g]
Daten der Mutter zur Geburt	Alter, Anzahl der Schwangerschaften, Gestationsalter zum Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe
Intrauterine Sonografieparameter der GC-Kinder	SSW der Untersuchung, Kopfumfang [mm], FOD [mm], BPD [mm], Schätzwert [g]

Für die Charakteristik des Patientenkollektivs in beiden Vergleichsgruppen wurden im Rahmen der Dissertation ebenfalls Geburtsparameter sowohl des Kindes, als auch maternale Datensätze erfasst.

Im Gesamtkollektiv betrachtet, waren die Mütter zum Zeitpunkt der Geburt im Mittel 29 Jahre alt. Studien- und Kontrollgruppe unterschieden sich hinsichtlich des maternalen Geburtsalters. Die Mütter des Patientenkollektivs mit intrauteriner Glukokortikoidgabe wiesen ein Durchschnittsalter von 31 Jahren, die Mütter der Kontrollgruppe von 28 Jahren zum Zeitpunkt der Geburt auf.

Neben dem Geburtsalter wurde ebenfalls die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften erhoben (Tab. 3).

Tabelle 3: maternale Daten (n=35) zur Anzahl der Gravida mit Darstellung der Häufigkeitsverteilung in der GC-Gruppe und der Kontrollgruppe

Anzahl Gravida	Gruppe		n
	GC	Kontrolle	
1	6	17	23
2	1	4	5
3	2	1	3
4	1	2	3
5	0	0	0
6	1	0	1
n	11	24	35

Betrachtet man die Häufigkeiten der Geburtslagen in beiden Gruppen, so lässt sich feststellen, dass 33 von insgesamt 35 Kindern per Schädellage geboren wurden. Nur zwei Kinder mussten in Beckenendlage entbunden werden. Die Erfassung des jeweiligen Geburtsmodus bezogen auf das Gesamtkollektiv ist in Abbildung 1 dargestellt:

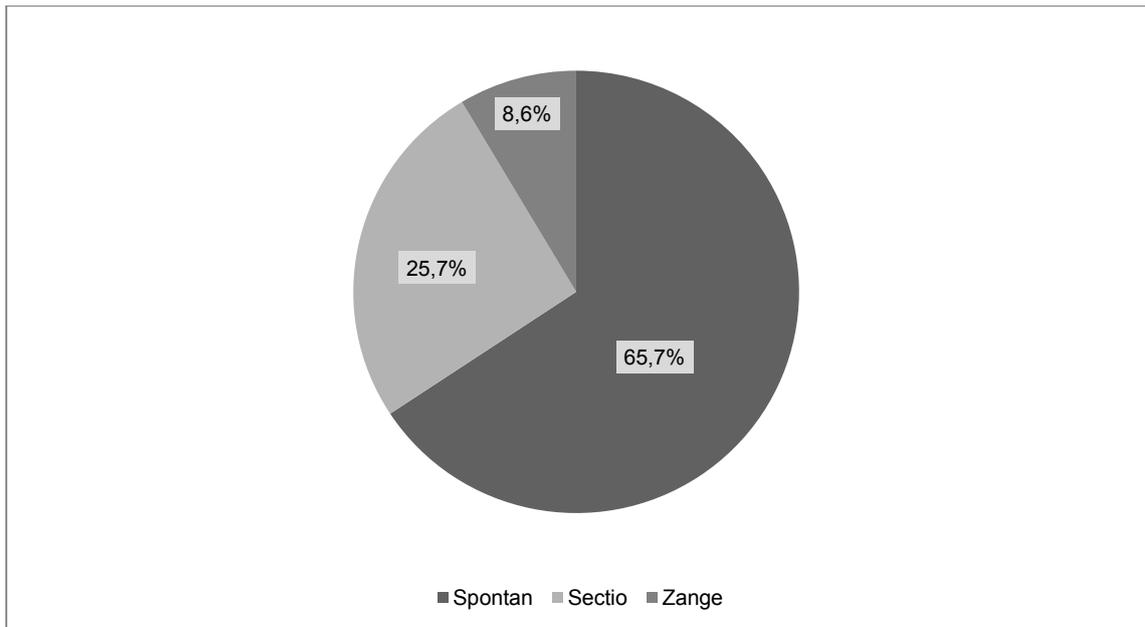


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung Geburtsmodus

3.1.5 Pränatale Datenerfassung der Fallgruppe

Durch die Betreuung der Mütter der Studiengruppe in der Ambulanz für Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik war es möglich, aus den gespeicherten Datensätzen der Schwangerenvorsorgeuntersuchungen somatische Ultraschallparameter des Kindes in Utero zu entnehmen.

Die Auswahl der SSW zur Ermittlung der sonografischen Parameter erfolgte dabei gezielt zum Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe (Tab.4).

Tabelle 4: Glukokortikoidgabe anhand des Gestationsalters der Mutter mit Erfassung der Häufigkeitsverteilung und des prozentualen Anteils der Kinder in der Gruppe mit Glukokortikoidgabe (n=11)

Gestationsalter [SSW]	Häufigkeit	Prozent [%]
22	1	9,7
24	3	27,3
30	3	27,3
31	1	9,7
32	3	27,3
n	11	100

Für zehn von elf GC-Kindern konnten Schätzwert, Kopfumfang, Fronto-okkzipitaler – und Biparietaler Durchmesser des Kopfes erhoben werden (Tab.5).

Tabelle 5: Intrauterine Sonografiedaten der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10) zu Parametern des Kopfes und des Schätzwertes

SSW	Pat.Nr.	KU [mm]	BPD [mm]	FOD [mm]	Schätzwert [g]
24	3	241,3	68,1	85,2	760
24	24	218,0	60,1	77,6	653
25	13	240,0	68,7	83,7	736
31	18	319,2	87,8	105,5	2362
31	37	291,1	81,2	95,3	1597
32	2	287,9	85,6	97,5	1874
32	28	299,2	87,5	102,7	1788
32	34	308,9	90,2	106,3	2066
32	39	275,3	73,6	100,6	1522
33	11	287,4	81,7	92,7	1630

Pränatale Vergleichsparameter der Kontrollgruppe wurden nicht dokumentiert, da aufgrund des normalen Schwangerschaftsverlaufs keine weitführende pränatale Diagnostik an einem spezialisierten Zentrum erforderlich war.

3.1.6 Perinatale Datenerfassung

Als grundlegende Ausgangswerte für die Charakterisierung des Patientenkollektivs in den beiden Gruppen wurden die somatischen Parameter zum Zeitpunkt der Geburt erhoben (Tab 6). Für jedes Studienkind konnten Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Kopfumfang und der arterielle pH-Wert der Nabelschnur erhoben werden. Zur Einschätzung der Anpassung des Neugeborenen nach Geburt diente die Erfassung des Apgar Wertes nach fünf und zehn Minuten. Innerhalb der deskriptiven Statistik wurden die Parameter mehrheitlich als Mittelwerte mit Standardabweichung unter zusätzlicher Angabe von Minimum und Maximum dargestellt.

Tabelle 6: Geburtsparameter der Kinder mit pränataler Glukokortikoidgabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24), unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests (*p < 0,05)

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
Gestationsalter [SSW]	37,7± 2,4 (34,0 - 41,0)	39,3 ± 1,8 (35,0-40,0)	0,045*
Geburtsgewicht [g]	2877± 690 (2000 – 3680)	3404 ± 483 (2165-4700)	0,095
Geburtslänge [cm]	48 ± 3 (43-53)	51 ± 2 (46-56)	0,054
Kopfumfang [cm]	33 ± 1 (31-35)	35 ± 2 (32-38)	0,005*
Apgar [5min.]	9 ± 1 (7-10)	9 ± 1 (7-10)	0,513
Apgar [10min.]	10 ± 1 (8-10)	10 ± 1 (8-10)	0,967
pH-Nabelschnur[arteriell]	7,25 ± 0,09 (7,05-7,39)	7,39 ± 0,59 (7,13-10,00)	0,503

Hinsichtlich der Geburtsparameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Reifealter zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Während die Gruppe mit Glukokortikoidgabe ein Gestationsalter von 37,7± 2,4 SSW zur Geburt aufwies, lag der Mittelwert der Kontrollgruppe bei 39,3± 1,8 SSW.

Begründet auf dieser Tatsache konnte ebenfalls die signifikante Differenz des Kopfumfanges zwischen GC- und Kontrollgruppe erklärt werden.

3.1.7 Datenerfassung der somatischen Parameter nach einem Jahr

Zur Beurteilung der somatischen Entwicklung der Kinder im Alter von zwölf Monaten dienten die Ergebnisse der U6-Untersuchungen (Tab 7). Diese wurden zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung dem gelben Heft entnommen.

Hier stellten sich für die Parameter Körpergewicht, Kopfumfang sowie Körpergröße keine signifikanten Unterschiede heraus. Dies weist darauf hin, dass die Kinder der GC-Gruppe, trotz ihres niedrigeren Reifealters zur Geburt, mit zwölf Monaten dem somatischen Entwicklungsstand der Kontrollgruppe entsprechen.

Tabelle 7: somatische Parameter der U6-Untersuchung in den Gruppen Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10) und der Kontrollgruppe (n=23) unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert \pm SD (Min.-Max.)	Mittelwert \pm SD (Min.-Max.)	
Körpergewicht [g]	9136 \pm 1267 (6770-10700)	9042 \pm 1072 (6630-11150)	0,724
Körpergröße [cm]	73 \pm 3 (69-77)	74 \pm 3 (69-78)	0,201
Kopfumfang [cm]	46 \pm 1 (44-47)	46 \pm 1 (42-48)	0,402

3.2 Untersuchungsmethoden

3.2.1 Bayley Test of Infant and Toddler Development, Third Edition

Als grundlegendes Element dieser Arbeit wurde der Bayley Test of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III) verwendet.

Der Bayley III dient der Erfassung von kognitiven, motorischen, sprachlichen und sozialen Fähigkeiten von Kindern im Alter von einem bis 42 Monaten.

Für jedes Kind konnten Werte in den fünf Kategorien: Kognition, Sprache, Motorik, sozial-emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten erhoben werden. Der Bereich der Sprache wird in die Unterkategorien expressive – und rezeptive Sprache unterteilt. Motorisch unterscheidet man die Feinmotorik des Kindes von der Grobmotorik. Die Gebiete Kognition, Sprache und Motorik werden durch den Untersucher erfasst. Das sozial-emotionale Verhalten, sowie die Alltagsfertigkeiten basieren auf einem Elternfragebogen. Je nach Alter des Kindes dauert die Durchführung des Bayley III zwischen 30 und 90 Minuten (Long, Galea et al. 2012).

In dieser Arbeit wurden Kinder im Alter von zwölf Monaten untersucht, die Testdauer hier lag bei ca. 40-45 Minuten. Wichtig für die Durchführung ist eine angenehme Atmosphäre für das Kind, begünstigt wird diese durch die Anwesenheit eines Elternteils. Weitere Personen im Testumfeld können den Ablauf und das Ergebnis störend beeinflussen und sind deshalb nicht von Vorteil.

Das Ziel des Bayley III ist eine spielerische Erfassung der Fähigkeiten eines Kindes. Hierfür steht dem Untersucher ein Materialkoffer zur Verfügung, welcher festgelegte Spielzeuge und Gegenstände beinhaltet. Dieser ist während der Durchführung an einem Platz zu positionieren, der nicht unmittelbar im Blickfeld des Kindes liegt.

Dem Alter entsprechend wird ein Startpunkt festgelegt. Dieser ist anhand der Skala auf der Vorderseite des Testbogens zu ermitteln. Der Bayley III umfasst eine Skala von 17 Altersspannen. Diese sind alphabetisch jeweils einem Buchstaben zugeordnet (A-Q). Ein zwölf Monate altes Kind wird anhand der Skala in die Altersspanne 11 Monate 0 Tage – 13 Monate 15 Tage eingeordnet, dieser ist der Buchstabe „I“ zugewiesen. Innerhalb des Testbogens wird nun das entsprechende Feld mit dem jeweiligen Buchstaben als Startpunkt aufgesucht. Der

Bayley III bewertet jede richtig ausgeführte Aufgabe mit einem Punkt. Werden fünf Inhalte nacheinander nicht erfüllt, ist der Test beendet.

Zu Beginn des Tests sitzen sich Kind und Untersucher an einem Tisch gegenüber, wobei im Alter von einem Jahr, die Kinder auf dem Schoß des anwesenden Elternteils Platz nehmen.

In einer im Test festgelegten Reihenfolge wird das Kind mit verschiedenen Spielzeugen und Aufgabenstellungen konfrontiert. Der Bayley III sieht keinen strikten kategorischen Ablauf vor, vielmehr überschneiden sich oftmals die jeweiligen Kategorien. Im Verlauf wird dem Kind beispielsweise eine Tasse mit darin befindlichen Bausteinen auf den Tisch gestellt. Der Test setzt für ein zwölf monatiges Kind voraus, dass es die Tasse mit einer Hand am Henkel festhalten kann und andererseits die nötige Geschicklichkeit aufweist die einzelnen Bausteine aus der Tasse heraus zu holen. So können mit einer Aufgabenstellung Feinmotorik und Kognition gleichzeitig getestet werden.

Der Bereich der **Kognition** umfasst 91 Unterpunkte, welche einen dem Alter angepassten steigenden Schwierigkeitsgrad besitzen. Geschicklichkeit, Auffassungsvermögen, Merkfähigkeit und Geschwindigkeit des Kindes im spielerischen Umgang mit Testinhalten können so eingeschätzt werden. Die Kinder müssen u.a. ein verstecktes Spielzeug unter vertauschten Waschlappen wiederfinden oder auch kleine Holzstäbchen in ein Lochbrett positionieren.

Das Gebiet der **Sprache** wird unterteilt in rezeptive- und expressive Sprache. Hinsichtlich der Sprachwahrnehmung und des Verständnisses beinhaltet der Bereich der rezeptiven Sprache 49 Inhaltspunkte. Eine Aufgabenstellung an ein einjähriges Kind ist beispielsweise, die kurzzeitige Unterbrechung einer Spielroutine bei Rufen des Namens. Auch hier wird wieder die Interaktion zwischen den einzelnen Testkategorien deutlich: während man mit dem Kind ein Buch anschaut, kann einerseits die Feinmotorik (Umblättern der Seiten) als auch die rezeptive Sprache (Kind zeigt auf genannte Objekte) beurteilt werden.

Der Testinhalt der expressiven Sprache bezieht sich auf 48 Unterpunkte. Dabei wird vorwiegend der Sprachausdruck bewertet: benutzt das Kind eine bestimmte Gestik, um auf sich aufmerksam zu machen oder ist es im Alter von zwölf Monaten in der Lage einige Wortsilben zu sprechen.

Die **Motorik** wird ebenfalls zweigeteilt, man unterscheidet Feinmotorik von den grobmotorischen Fähigkeiten des Kindes. Die Ausführung des Pinzettengriffs oder die Oppositionierbarkeit des Daumens gegenüber dem Zeigefinger sind Inhalt von 66 Testpunkten der Feinmotorik, welche oftmals in die einzelnen Spielaufgaben integriert sind. Der Bereich der Grobmotorik wird als einzelner Teil am Ende des Bayley III durchgeführt. Dem Alter angepasst, sieht diese Kategorie 72 motorische Aufgabenstellungen vor. Beurteilt wird für unsere Patientengruppe, ob das Kind bereits in der Lage ist, sich aus dem Liegen mit Unterstützung in eine stehende Position zu befördern oder ob es bereits einige Schritte gehalten laufen kann.

Anhand einer Skala zum sozial-emotionalen Verhalten, als auch zu den Alltagsfertigkeiten, werden diese beiden Kategorien über einen Elternfragebogen erfasst. Die Eltern der untersuchten Kinder sollen mit Hilfe von Punktwerten ihr Kind hinsichtlich des Alters einschätzen. Der Bayley-Fragebogen sieht für die **sozial-emotionale Beurteilung** eines zwölf Monate alten Kindes 17 Verhaltensweisen vor, welche mit null bis fünf Punkten bewertet werden können. Die Skala der **Alltagsfertigkeiten** setzt sich aus zehn Fertigungsgebieten zusammen: Kommunikation, Gesundheit und Sicherheit, Freizeit, Eigenständigkeit, Selbstkontrolle, Soziales, Motorik, Gemeinschaftssinn, Vorschulkenntnisse, Häuslichkeit. Wobei die letzten drei Unterkategorien erst ab einem Alter von zwölf Monaten bewerten werden. Auch hierfür sind Punkte zwischen null und drei durch die Eltern zu vergeben.

Der Bayley III setzt sich aus verschiedenen Bewertungsskalen zusammen, welche alle ineinander umwandelbar sind. Die einzelnen Skalen basieren auf normalverteilten Daten einer standardisierten Stichprobe von 1700 Kindern, welche zwischen Januar und Oktober 2004 in den USA erhoben wurden (Bayley 2006). Dem Untersucher ist es so möglich, die Entwicklung eines Kindes in Bezug zu Gleichaltrigen zu setzen, als auch individuelle Stärken und Schwächen zu erkennen. Aus der Summe des erreichten Testergebnisses, dem sogenannten Raw Score, wird ein Scaled Score berechnet. Dieser kann für alle Untertests abhängig vom Alter ermittelt werden. Er hat einen Bewertungsmaßstab von 1-19 mit einem Mittelwert von zehn und einer Standardabweichung von drei.

Um das Gesamtergebnis der fünf Hauptkategorien Kognition, Sprache, Motorik, sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten beurteilen zu können, ist es möglich, Scaled Scores zu einem Composite Score zusammen zu fassen. Dabei werden expressive- und rezeptive Sprache, Fein- und Grobmotorik, sowie alle einzelnen Alltagsfertigkeiten zu jeweils einem Wert zusammengefasst. Bereiche der Kognition und des sozial/emotionalen Verhaltens können als einzelner Wert umgerechnet werden. Hier reicht die Bewertungsspanne von 40-160 mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15.

Anhand der Scores ist es möglich, den Testergebnissen bzw. dem Kind einen Perzentilen Rang zuzuordnen. Dieser reicht von eins bis 99 und ordnet das jeweilige Kind in die Gesamtheit aller Kinder der zugrunde liegenden Stichprobe ein.

Für die Auswertung und Darstellung dieser Arbeit wurden Scaled Score, Composite Score als auch der Perzentile Rang verwendet (Bayley 2006; Weiss, Oakland et al. 2010).

3.2.2 Polysomnografie mit ALICE-Sleepware

Alle polysomnografischen Daten wurden durch das Programm „Alice-Sleepware“ aufgezeichnet und mit Hilfe dessen ausgewertet. Dabei wurden unter Berücksichtigung der Richtlinien zur Beurteilung des kindlichen Schlafes laut DGSM folgende Parameter abgeleitet:

- zur Beurteilung der Hirnaktivität ein 6 Kanal EEG mit den Ableitungen frontal (F3,F4), zentral (C3,C4) und okkzipital (O1,O2)
- zwei Kanäle der Augenbewegungen rechts und links (EOG links/rechts)
- zur Beurteilung des Muskeltonus ein Elektromyogramm (submental)
- zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistung ein Elektrokardiogramm, thorakale und abdominelle Atemexkursionen, nasaler und oraler Atemfluss, die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie sowie der CO₂ Partialdruck durch transkutane CO₂ Messung

Durch eine Infrarotkamera war es möglich, sowohl Wachphasen, als auch Bewegungen im Schlaf sorgfältig zu dokumentieren.

3.2.3 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Statistik diente die Darstellung der erhobenen Werte als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Minimum und Maximum. Abhängig von der Datenstruktur wurden Ergebnisse zusätzlich als Prozentwerte berechnet. Da aufgrund der selektierten Patientengruppen und der umgrenzten Fallzahlen in den Teilgruppen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, diente der nichtparametrische Mann-Whitney-U Test zur Analyse von Mittelwertunterschieden. Ergebnisse wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <5% ($p < 0,05$) als signifikant betrachtet. Die statistische Berechnung erfolgte mittels „IBM SPSS Statistics“ Version 19. Alle graphischen Darstellungen und Tabellen wurden mit „Microsoft Excel 2007“ erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Perinatale Datenerfassung

Als grundlegende Ausgangswerte für den Vergleich der körperlichen Entwicklung beider Gruppen galten die ermittelten somatischen und reifebezogenen Geburtsparameter. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gestationsalters ($p=0,045$). Die Kinder mit intrauteriner Glukokortikoidexposition erreichten ein Gestationsalter von $37 \pm 2,4$ SSW, wohingegen die Kontrollgruppe mit $39 \pm 1,8$ SSW im Mittel reifer geboren wurde.

Basierend auf der statistischen Diskrepanz des Reifealters zeigten sich ein tendenziell geringeres Geburtsgewicht sowie eine geringere Geburtslänge der GC-Gruppe, jedoch ohne einen signifikanten statistischen Nachweis.

Im Gegensatz dazu ließ sich eine deutliche Differenz des Kopfumfanges ($p=0,005$) zwischen beiden Gruppen nachweisen (Abb. 2,3,4,5).

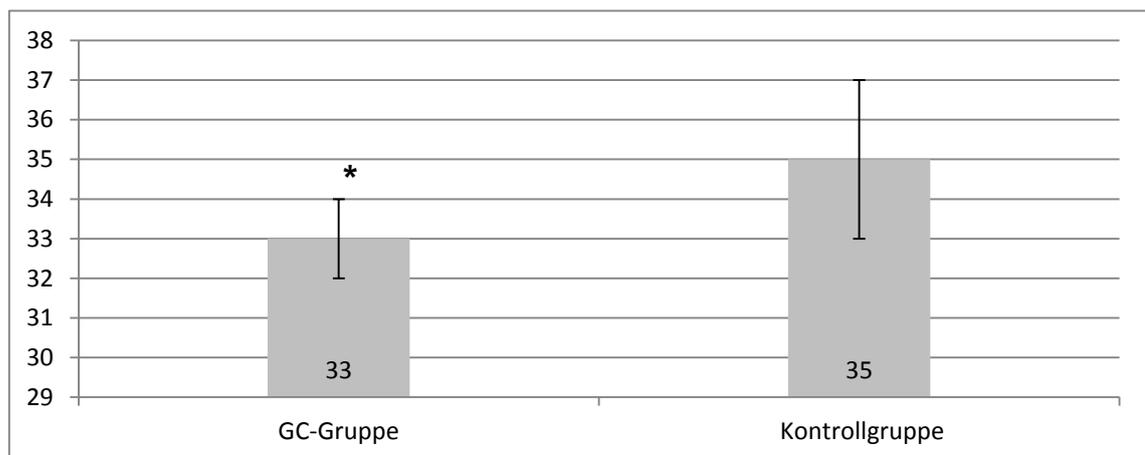


Abbildung 2: Mittelwerte des Kopfumfanges (cm) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24); * $p<0,05$

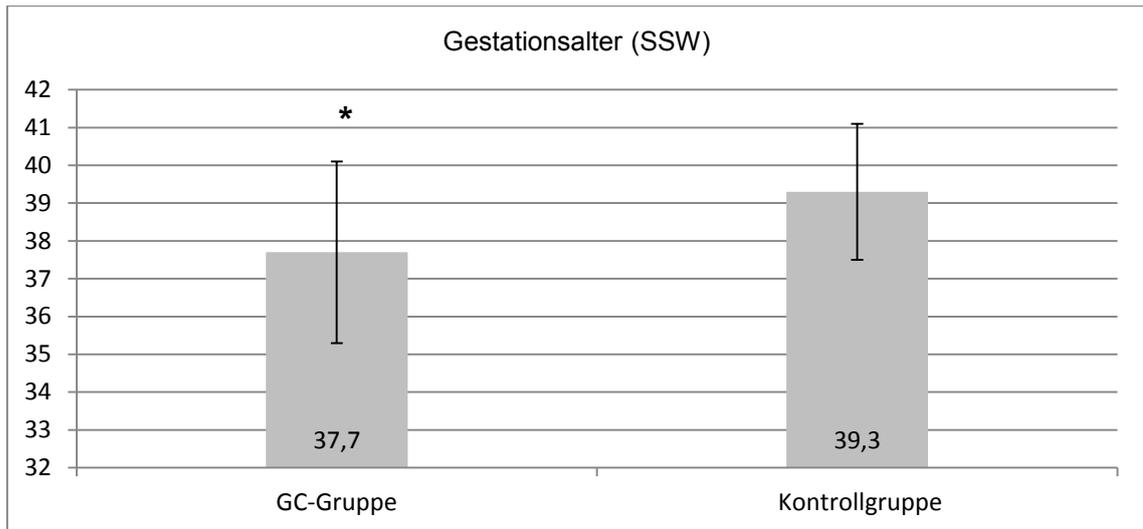


Abbildung 3: Mittelwerte des Gestationsalters (SSW) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24); *p<0,05

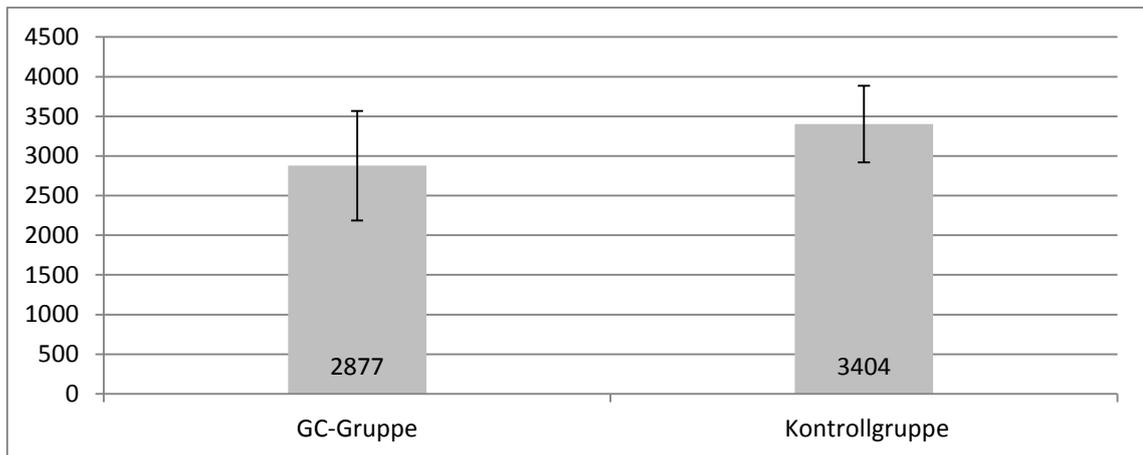


Abbildung 4: Mittelwerte des Geburtsgewichtes (g) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)

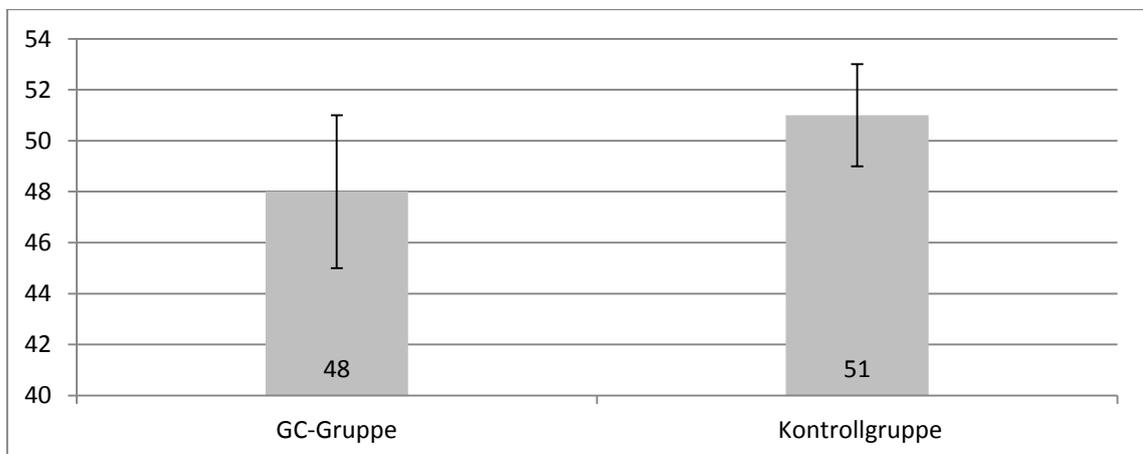


Abbildung 5: Mittelwerte der Geburtslänge (cm) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)

Die Qualität der unmittelbaren neonatalen Anpassung beurteilt durch die Apgar-Werte nach fünf und zehn Minuten nach Geburt, weist für beide Vergleichsgruppen mit neun- bzw. zehn Punkten auf eine unbeeinträchtigte extrauterine Adaptation der Neugeborenen hin. Der arterielle pH-Wert der Nabelschnur zeigte ebenfalls keine gruppenspezifischen Unterschiede.

4.1.1 Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zur U6 Untersuchung

Der Kopfumfang Neugeborener gilt, neben der Körpergröße bzw. dem Körpergewicht, als wesentlicher Parameter zur Objektivierung der körperlichen Entwicklung eines Kindes. Hinsichtlich des signifikanten Unterschiedes der Kopfumfänge zur Geburt zwischen beiden Gruppen erfolgte die Darstellung der Werte zur besseren Beurteilung mittels Perzentilen.

Zum Zeitpunkt der Geburt lagen lediglich drei Kinder unter der fünften Perzentile. Der Großteil der Patienten war im Bereich der fünften bis 50. Perzentile zu finden. Insgesamt erzielten 13 Kinder Werte oberhalb der 50. Perzentile. Im Vergleich gesehen, wies mehr als die Hälfte der GC-Gruppe Werte zwischen der fünften und 50. Perzentile auf. Die Kopfumfänge der Kinder der Kontrollgruppe lagen mehrheitlich über der 50. Perzentile (Abb.6/Tab.8).

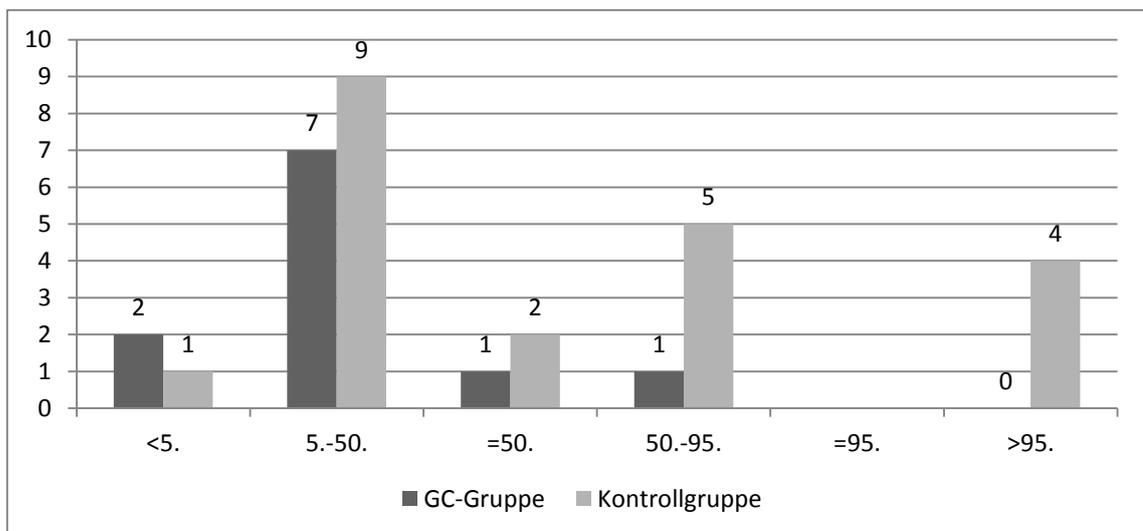


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Kopfumfänge zu Geburt für die Kinder der GC-Gruppe (n=11) und die Kontrollgruppe (n=21)

Tabelle 8: Kopfumfang zur Geburt in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=21)

Perzentile	GC-Gruppe		Kontroll-Gruppe	
	Häufigkeit	Prozent [%]	Häufigkeit	Prozent [%]
<5.	2	18,2	1	4,8
5.-50.	7	63,6	9	42,9
=50.	1	9,1	2	9,5
50.-95.	1	9,1	5	23,8
=95.	0	0,0	0	0,0
>95.	0	0,0	4	19,0
n	11	100	21	100

Zum Zeitpunkt der U6 Untersuchung (10.-12.Lebensmonat) lagen alle Kinder der GC-Gruppe über der dritten Perzentile, lediglich ein Kind der Kontrollgruppe fiel mit seinem Wert darunter. Verhältnismäßig lag eine ähnliche Konstellation der Werteverteilung wie zum Zeitpunkt der Geburt vor: die Mehrheit der glukokortikoidexponierten Gruppe befand sich zwischen der dritten und 50.Perzentile, wohingegen die Hälfte der Kontrollgruppe über dem 50.Perzentile einzuordnen war (Abb.7/Tab.9).

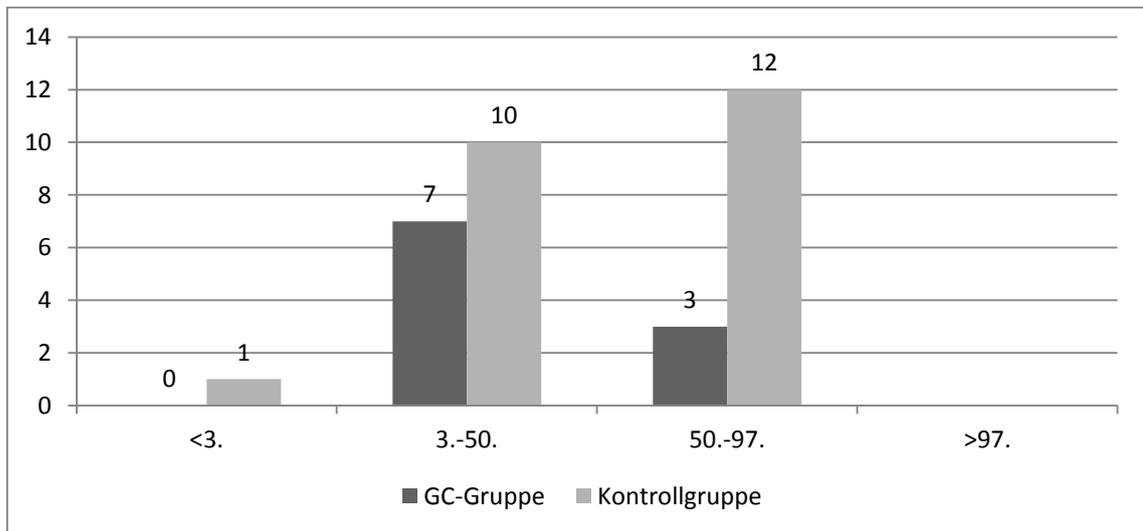
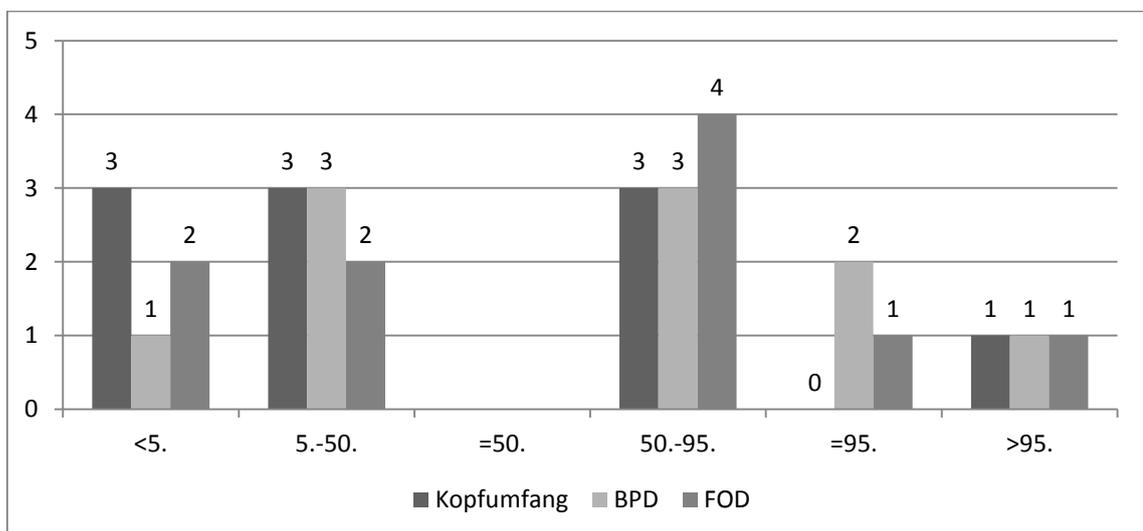
**Abbildung 7:** Häufigkeitsverteilung der Kopfumfänge zum Zeitpunkt der U6 Untersuchung

Tabelle 9: Kopfumfang zur U6-Untersuchung in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10) und der Kontrollgruppe (n=23)

Perzentile	GC-Gruppe		Kontroll-Gruppe	
	Häufigkeit	Prozent [%]	Häufigkeit	Prozent [%]
<3.	0	0,0	1	4,3
3.-50.	7	70,0	10	43,5
50.-97.	3	30,0	12	52,2
>97.	0	0,0	0	0,0
n	10	100	23	100

4.1.2 intrauterine Ultraschallparameter für die GC-Gruppe

Die Ultraschallparameter waren lediglich für die Kinder mit intrauteriner Glukokortikoidgabe darzustellen. Hierbei zeigte sich eine insgesamt gleichmäßige Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Perzentilenzuordnung. Jeweils drei Kinder waren, bezogen auf den Kopfumfang, unter der fünften Perzentile einzuordnen, drei befanden sich zwischen der fünften und 50. - sowie zwischen der 50.-95. Perzentile. Ein ähnliches Verteilungsmuster war für die beiden kranialen Durchmesser, BPD, FOD festzustellen (Abb.8/Tab.10).

**Abbildung 8:** Häufigkeitsverteilung der sonografischen Kopfparameter der GC-Gruppe (n=10)**Tabelle 10:** sonographisch gemessene intrauterine Parameter des Kopfes in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10)

	Kopfumfang		BPD		FOD	
	Häufigkeit	Prozent [%]	Häufigkeit	Prozent [%]	Häufigkeit	Prozent [%]
Perzentile						
<5.	3	30	1	10	2	20
5.-50.	3	30	3	30	2	20
=50.	0	0	0	0	0	0
50.-95.	3	30	3	30	4	40
=95.	0	0	2	20	1	10
>95.	1	10	1	10	1	10
n	10	100	10	100	10	100

Desweiteren konnte eine Verteilung bezüglich des sonographisch ermittelten Schätzwichtes dargestellt werden. Wobei eine Hälfte zwischen der 25.-50.Perzentile einzuordnen war und die restlichen 50% Schätzwichte über dem 50. Perzentile aufwiesen (Abb.9/Tab.11).

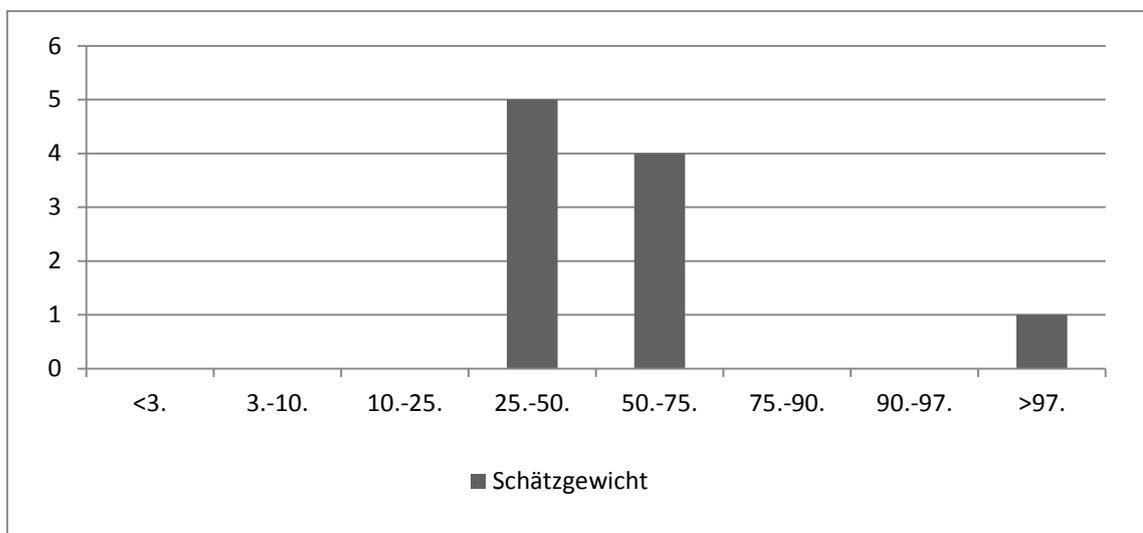


Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung des sonographisch ermittelten Schätzwichtes der Kinder der GC-Gruppe (n=10)

Tabelle 11: sonographisch ermitteltes Schätzwicht in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10)

	Häufigkeit	Prozent [%]
Perzentile		
<3.	0	0
3.-10.	0	0
10.-25.	0	0
25.-50.	5	50
50.-75.	4	40
75.-90.	0	0
90.-97.	0	0
>97.	1	10
n	10	100

4.2 Bayley III

Mit Hilfe des Bayley III können Kognition, Sprache, Motorik, Alltagsfertigkeiten und das sozial/emotionale Verhalten von Kindern erfasst werden. Für die beiden letzteren Kategorien dient ein Elternfragebogen. Durch Ermittlung von Scores ist es möglich, die Testergebnisse zu vergleichen und darzustellen.

4.2.1 Bayley III mit Darstellung des Composite Scores und des Perzentilen Ranges für die beiden Vergleichsgruppen

Die Gruppe der Kinder mit intrauteriner GC-Gabe erreichte zum Untersuchungszeitpunkt ein mittleres Alter von 11 ± 1 Monaten (Min. 11 Monate, Max. 14 Monate), die Kontrollgruppe wurde im Mittel mit 12 ± 1 Monaten (Min. 10 Monate, Max. 13 Monate) entwicklungsneurologisch untersucht.

4.2.1.1 Testbereiche Kognition, Motorik und Sprache

Betrachtet man die Testergebnisse der beiden Gruppen für die Kategorien Kognition, Sprache und Motorik, war kein statistisch nachweisbarer signifikanter Unterschied zu finden. Kognitiv erreichte die GC-Gruppe im Mittel tendenziell ein besseres Ergebnis, als die Kontrollgruppe. Sowohl motorisch, als auch sprachlich zeigten die Kinder der Kontrollgruppe im Trend bessere Testwerte (Abb.10,11/ Tab. 12).

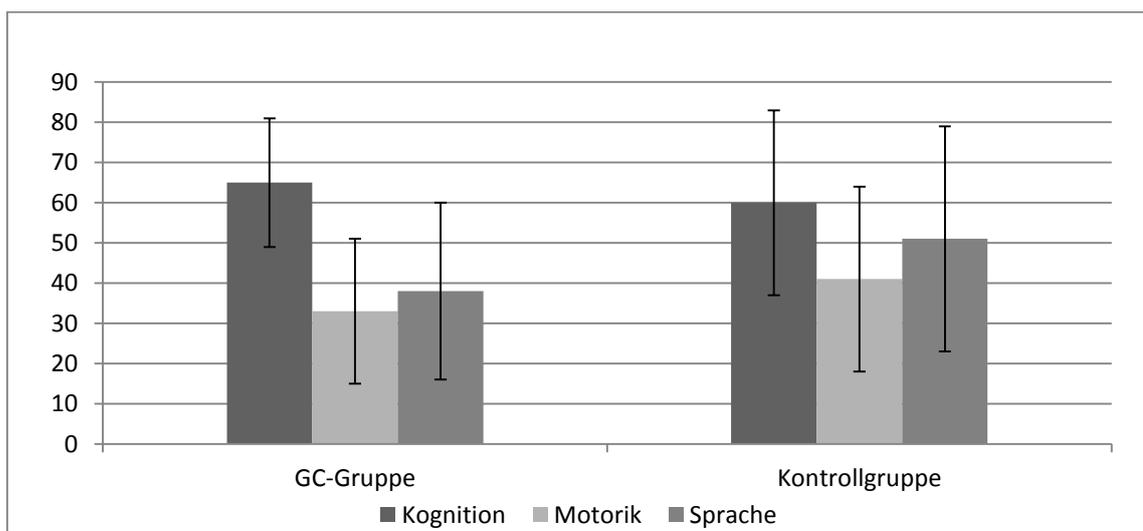


Abbildung 10: Perzentiler Rang für die Kategorien Kognition, Motorik, Sprache in der Gruppe mit GC-Gabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)

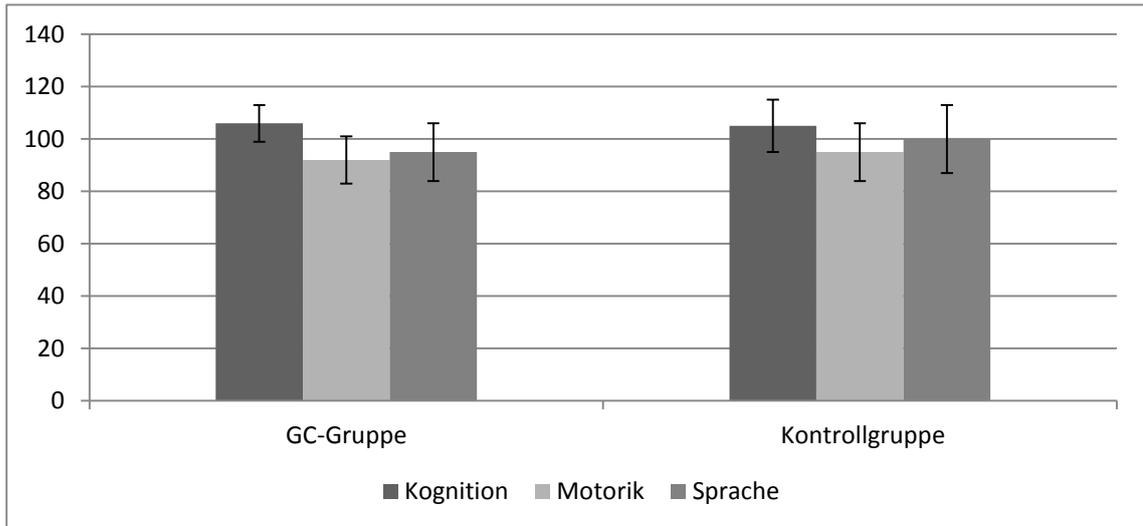


Abbildung 11: Composite Score für die Kategorien Kognition, Motorik, Sprache in der Gruppe mit GC-Gabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)

Tabelle 12: Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
Kognition Perzentiler Rang	65 ± 16 (37-91)	60 ± 23 (16-91)	0,665
Motorik Perzentiler Rang	33 ± 18 (5-58)	41 ± 23 (2-79)	0,292
Sprache Perzentiler Rang	38 ± 22 (8-88)	51 ± 28 (6-92)	0,239
Kognition Composite Score	106 ± 7 (95-120)	105 ± 10 (85-120)	0,665
Motorik Composite Score	92 ± 9 (76-103)	95 ± 11 (70-112)	0,291
Sprache Composite Score	95 ± 11 (79-118)	100 ± 13 (77-121)	0,239
Alter Untersu- chung [Monate]	11 ± 1 (11-14)	12 ± 1 (10-13)	-
Alter Untersu- chung [Tage]	365 ± 28 (335-438)	366 ± 26 (322-411)	-
n	11	24	35

4.2.1.2 Testbereiche sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten

Diese Testkategorien wurden durch einen Elternfragebogen erfasst und spiegeln die Einschätzung der jeweiligen Erziehungspersonen wider.

Hinsichtlich der erhobenen Mittelwerte zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Mit einem Perzentilen-Rang von 57 erreichten die Kinder der Kontroll- und Studiengruppe in der Auswertung des sozial/emotionalen Verhaltens vergleichbare Testergebnisse, welche sich ebenfalls durch die im Gruppenvergleich ähnlichen Werte des Composite Scores bestätigten. In der Kategorie Alltagsfertigkeiten zeigte sich eine korrespondierende Ergebniskonstellation bezüglich der Testauswertung zwischen den beiden Gruppen (Abb.12,13 / Tab. 13).

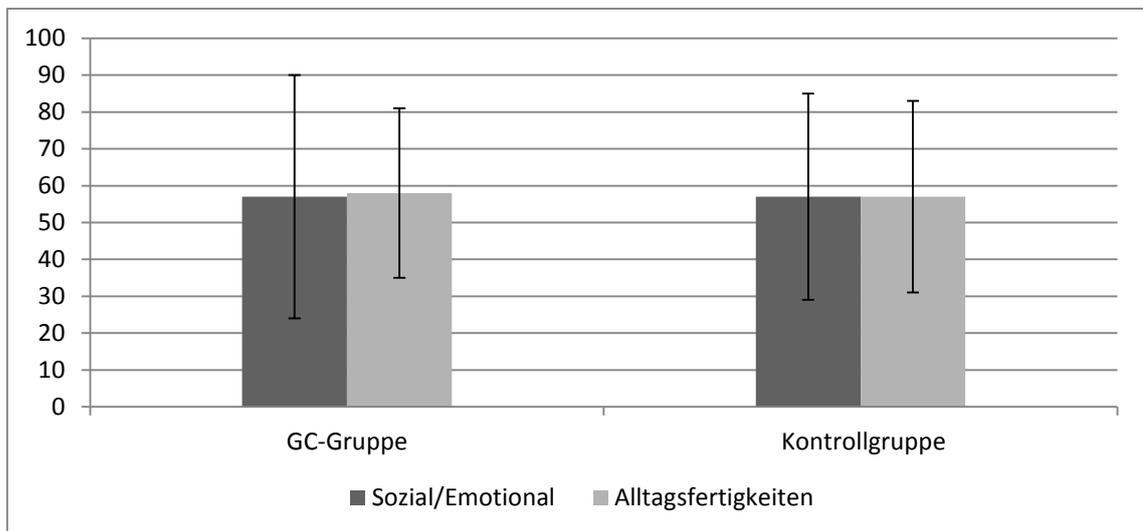


Abbildung 12: Perzentiler Rang für die Kategorien sozial/emotionales Verhalten und der Alltagsfertigkeiten für die beiden Vergleichsgruppen

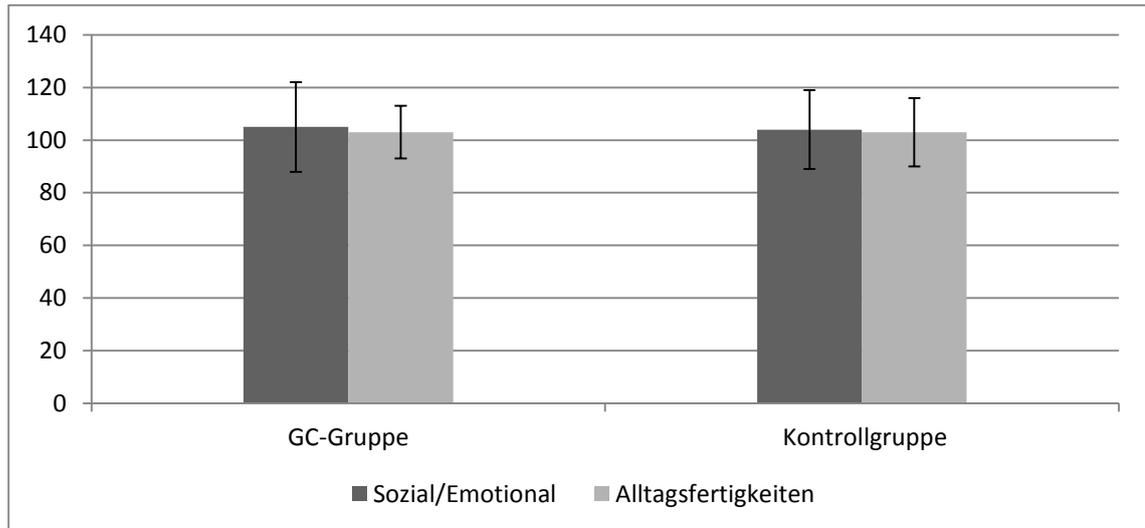


Abbildung 13: Composite Score für die Kategorien Sozial/Emotionales Verhalten und der Alltagsfertigkeiten für die beiden Vergleichsgruppen

Tabelle 13: Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
Sozial/Emotional Perzentiler Rang	57 ± 33 (16-98)	57 ± 28 (16-100)	0,862
Sozial/Emotional Composite Score	105 ± 17 (85-130)	104 ± 15 (85-140)	0,862
n	9	19	-
Alltagsfertigkeiten Perzentiler Rang	58 ± 23 (14-82)	57 ± 26 (3-93)	0,874
Alltagsfertigkeiten Composite Score	103 ± 10 (84-114)	103 ± 13 (72-122)	0,874
n	7	17	
Alter Untersu- chung [Monate]	11 ± 1 (11-14)	12 ± 1 (10-13)	-
Alter Untersu- chung [Tage]	365 ± 28 (335-438)	366 ± 26 (322-411)	-
n	11	24	-

4.2.2 Kategorische Einordnung des Composite Score

Zur besseren Einordnung der erreichten Testergebnisse eignet sich eine kategorische Unterteilung des Composite Scores, abgestuft nach der erzielten Punktzahl. Diese kann beliebig erfolgen und bezieht sich in ihrer Interpretation auf die Daten der dem Test zugrunde liegenden Stichprobe. Die Leistungen sind wie folgt einzuschätzen:

- <79 – grenzwertige Leistung
- 80-120 – durchschnittliche Leistung
- >120 – überdurchschnittliche Leistung

Die Leistungskategorien sind angelehnt an die beschriebene Einteilung des Handbuches des Bayley III.

4.2.2.1 Testbereiche Kognition, Motorik und Sprache

Betrachtet man die kognitiven Ergebnisse, so erreichten insgesamt 30 (85,7%) der untersuchten Kinder einen Composite Score zwischen 80 und 119 Punkten. Sie lagen damit im Normbereich. Im Gruppenvergleich gesehen, erreichten zehn Kinder der GC-Gruppe (90,9% von elf Kindern) und 20 Probanden der Kontrollgruppe (83,3% von 24 Kindern) durchschnittliche Score-Werte. Einen Composite Score über 120 Punkten war für ein Kind (9,1% ; n=11/100%) mit intrauteriner Glukokortikoidgabe und für vier Kinder (16,7%; n=24/100%) der Kontrollgruppe zu verzeichnen (Abb. 14/ Tab.14).

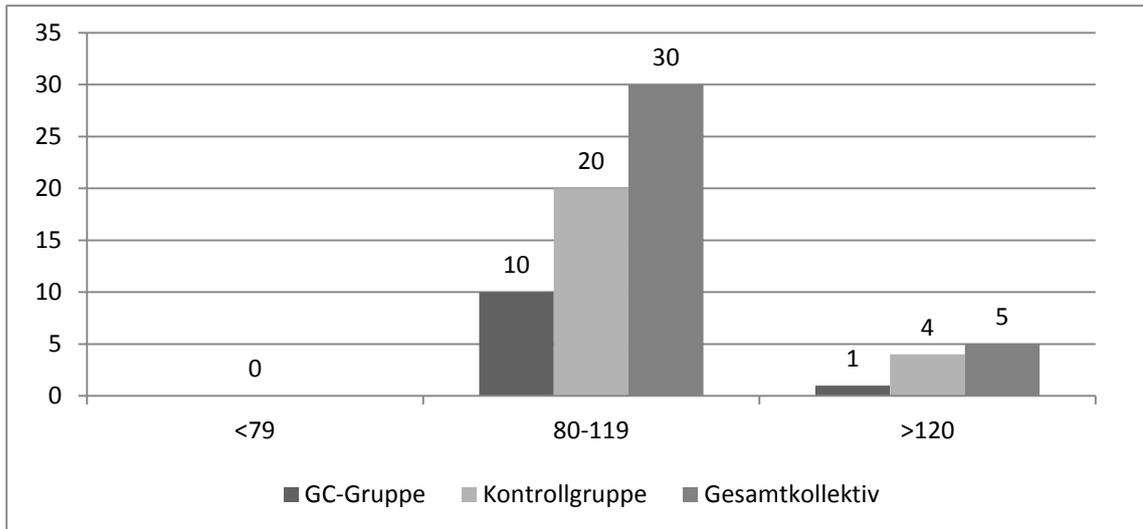


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie Kognition

Innerhalb des Testbereiches der Motorik lagen vier Kinder (11,4%) des Gesamtkollektivs unter 79 Punkten, wobei genau zwei (18,2%; $n=11/100\%$) der GC-Gruppe zuzuordnen waren und die andere Hälfte (8,3%; $n=24/100\%$) in die Kontrollgruppe fiel. Werte im Normbereich erreichten 31 Kinder (88,6%), neun (18,2%; $n=11/100\%$) mit intrauteriner Glukokortikoidgabe und 22 (91,7%; $n=24/100\%$) der Kontrollgruppe (Abb. 15/ Tab. 14).

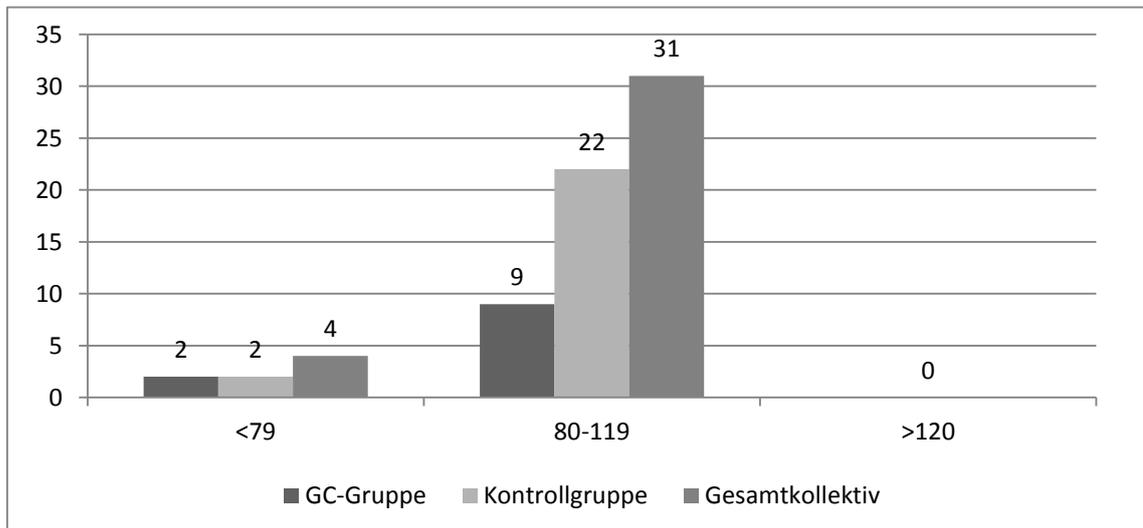


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie Motorik

Der sprachliche Testbereich zeigte folgende Resultate: fünf Kinder (14,3%) lagen mit ihren Testergebnissen unter 79 Punkten. Anteilig gehörten zwei Kinder zur Gruppe mit Glukokortikoidgabe und drei waren in die Kontrollgruppe einzuordnen. Ähnlich wie in den Kategorien Kognition und Motorik erreichte auch hier der Hauptteil (27 Kinder/77,1%) der Probanden Score Werte zwischen 80 und 119 Punkten. Wobei im Gruppenverhältnis betrachtet neun von elf Kindern der GC-Gruppe zuzuordnen waren und die Kontrollgruppe mit 18 von 24 Kindern vertreten war. Lediglich drei Patienten (8,6%) des Gesamtkollektivs erreichten sprachlich überdurchschnittliche Ergebnisse. Bezogen auf die beiden Vergleichsgruppen gehörten diese drei Kinder (12,5%, $n=24/100\%$) zur Kontrollgruppe (Abb. 16/ Tab. 14).

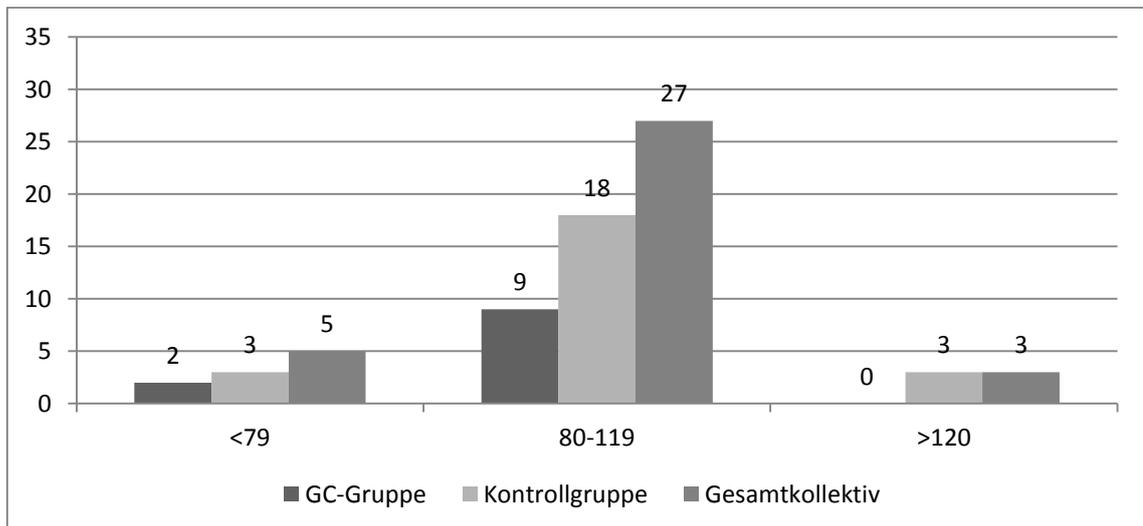


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung für den Testbereich Sprache

Tabelle 14: Composite Score Kognition, Motorik und Sprache für die beiden Vergleichsgruppen

Composite Score		Gruppe		Gesamt [%]
		GC [%]	Kontrolle [%]	
Kognition	<79	0 [0,0%]	0 [0,0%]	0 [0,0%]
	80-119	10 [90,9%]	20 [83,3%]	30 [85,7%]
	>120	1 [9,1%]	4 [16,7%]	5 [14,3%]
Motorik	<79	2 [18,2%]	2 [8,3%]	4 [11,4%]
	80-119	9 [81,8%]	22 [91,7%]	31 [88,6%]
	>120	0 [0,0%]	0 [0,0%]	0 [0,0%]
Sprache	<79	2 [18,2%]	3 [12,5%]	5 [14,3%]
	80-119	9 [81,8%]	18 [75,0%]	27 [77,1%]
	>120	0 [0,0%]	3 [12,5%]	3 [8,6%]
n (Gesamt)		11 [100%]	24 [100%]	35 [100,0%]

4.2.2.2 Testbereiche sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten

Das sozial/emotionale Verhalten wurde anhand des Rücklaufs der Elternfragebögen bei 28 Kindern erhoben, wobei in der Kategorie der Alltagsfertigkeiten Ergebnisse von 24 Kindern vorlagen.

Hinsichtlich des sozial/emotionalen Verhaltens lag der Hauptteil der Patienten (85,7%, n=28) zwischen 80 und 119 Punkten. Mit sieben Kindern erreichte die GC-Gruppe in dieser Ergebnisspanne einen prozentualen Anteil von 77,8% (n=9), die Kontrollgruppe lag mit 89,5% (17 Kinder von 19/100%) im Normbereich. Jeweils zwei Probanden aus beiden Vergleichsgruppen erreichten nach der Testdefinition überdurchschnittliche Score-Werte (Abb. 17/ Tab. 15).

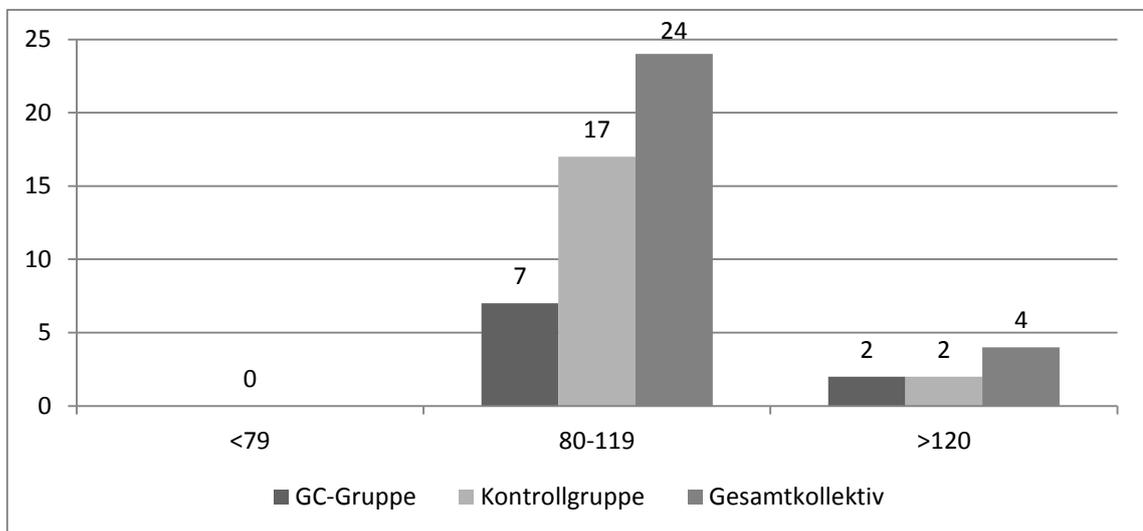


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie sozial/emotionales Verhalten

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der Testkategorie „Alltagsfertigkeiten“ zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster. Wiederum war der größte Teil der Kinder (87,5%, n=24) im Wertebereich zwischen 80 und 119 Punkten anzufinden. Davon lagen gruppenspezifisch gesehen 100% der GC-Kinder (sieben Kinder, n=7) im Normbereich und 82,4% der Kontrollgruppe (14 Kinder von 24). Ergebnisse unter 79 Punkten erreichte ein Kind (5,9%, n=24) der Kontrollgruppe, gleichzeitig konnten zwei Kinder (11,8%, n=2) Werte über 120 Punkten erzielen (Abb. 18/ Tab. 15).

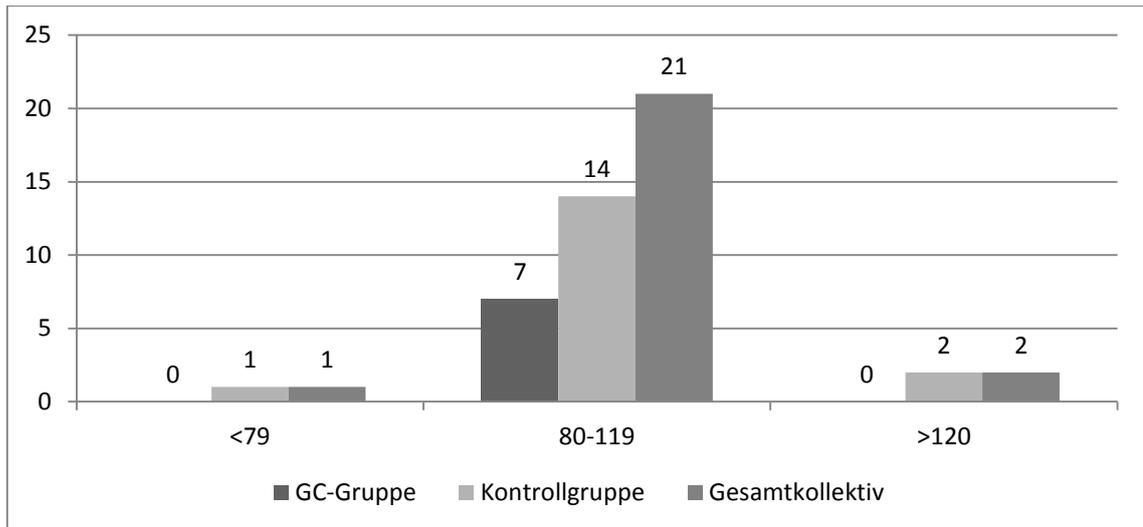


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie Alltagsfertigkeiten

Tabelle 15: Composite Score sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten für die beiden Vergleichsgruppen

Composite Score		Gruppe		Gesamt [%]
		GC [%]	Kontrolle [%]	
Sozial/Emotional	<79	0 [0,0%]	0 [0,0%]	0 [0,0%]
	80-119	7 [77,8%]	17 [89,5%]	24 [85,7%]
	>120	2 [22,2%]	2 [10,5%]	4 [14,3%]
n (Gesamt)		9 [100%]	19 [100%]	28 [100%]
Alltagsfertigkeiten	<79	0 [0,0%]	1 [5,9%]	1 [4,2%]
	80-119	7 [100%]	14 [82,4%]	21 [87,5%]
	>120	0 [0,0%]	2 [11,8%]	2 [8,3%]
n (Gesamt)		7 [100%]	17 [100%]	24 [100,0%]

4.2.3 Scaled Scores für die beiden Vergleichsgruppen

Mit Hilfe der Scaled Scores lassen sich die Testkategorien Motorik und Sprache nochmals differenzieren. Motorisch sieht der Bayley III eine Unterteilung in Grob- und Feinmotorik vor. Der sprachliche Testbereich gliedert sich in rezeptive und expressive Sprache.

In der Analyse der einzelnen Unterkategorien im Gruppenvergleich, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,023$; Man-Whitney-U-Test) der expressiven Sprache zwischen GC- und Kontrollgruppe. Im Bereich der rezeptiven Spracherfassung liegen beide Gruppen mit einem Mittelwert von elf Punkten auf gleichem Niveau. Grobmotorisch erreichten Studien- und Kontrollgruppe ebenfalls im Mittel identische Score-Werte. Mit einem Mittelwert von acht Punkten lag die Gruppe der Kinder mit intrauteriner Glukokortikoidgabe hinter der Kontrollgruppe, welche im Mittel zehn Punkte erreichte. Dieser Unterschied ergab jedoch keine statistische Signifikanz.

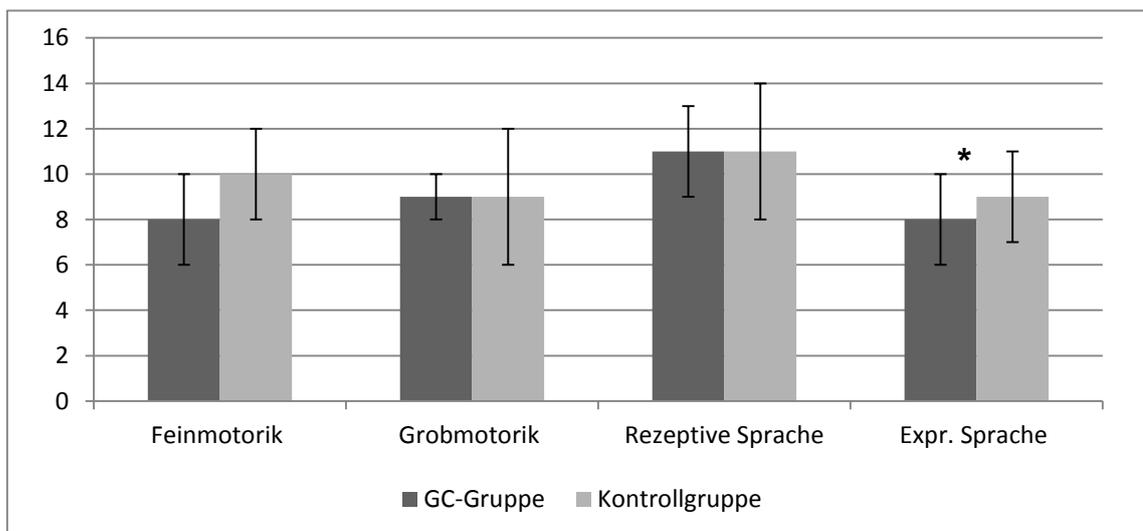


Abbildung 19: Mittelwerte des Scaled Scores für die einzelnen Unterkategorien, * $p<0,05$

Tabelle 16: Scaled Score Fein- und Grobmotorik, rezeptive – und expressive Sprache unter Einbeziehung der statistischen Ergebnisse (p-Wert) des Mann-Whitney-U-Tests, *p<0,05

	GC-Gruppe	Kontrollgruppe	p
Scaled Score	Mittelwert \pm SD (Min. – Max.)	Mittelwert \pm SD (Min. – Max.)	
Feinmotorik	8 \pm 2 (5-11)	10 \pm 2 (7-15)	0,499
Grobmotorik	9 \pm 1 (7-11)	9 \pm 3 (1-13)	0,389
Rezeptive Sprache	11 \pm 2 (7-14)	11 \pm 3 (6-15)	0,577
Expr. Sprache	8 \pm 2 (6-12)	9 \pm 2 (6-13)	0,023*
n	11	24	-

4.2.4 Darstellung des Bayley III für die GC-Gruppe unter Berücksichtigung der SSW der Glukokortikoidgabe

Die weitere Ergebnissdarstellung erfolgt unter dem Aspekt des Zeitpunktes der Glukokortikoidgabe. Dementsprechend wurde die GC-Gruppe basierend auf dem Gestationsalter der Glukokortikoidgabe in drei Untergruppen eingeteilt.

4.2.4.1 Darstellung des Composite Scores und des Perzentilen Ranges

Vergleicht man die Ergebnisse des Composite Scores der drei Untergruppen der Kinder mit intrauteriner Glukokortikoidgabe, so zeigte sich kognitiv als auch sprachlich eine höhere erreichte Testpunktzahl, je später die Induktion der Lungenreife erfolgte. Die Gruppe „<30.SSW“ erreichte in der Kategorie Kognition im Mittel 104 Punkte, während in den beiden Gruppen mit späterer Hormongabe bereits ein Mittelwert von 108 Punkten erreicht wurde. Deutlicher ließ sich die Ergebniskonstellation für den Testbereich der Sprache darstellen. Hier ist beginnend bei 87 Punkten im Mittel eine Steigerung über 95 Punkte bis 102 erreichte Punkte festzustellen, je höher das Gestationsalter bei Glukokortikoidgabe war.

Die Mittelwerte des Composite Scores für den Testbereich der Motorik zeigten diesen Unterschied nicht. Motorisch erreichten die Kinder der Untergruppe „<30.SSW“ im Mittel einen höheren Testwert, als die Kinder der Gruppen „=30.SSW“ und „>30.SSW“.

Die Ergebnisse des Perzentilen Ranges verdeutlichen das bereits beschriebene Resultat der Testauswertung des Composite Scores. (Abb. 20,21/ Tab. 17)

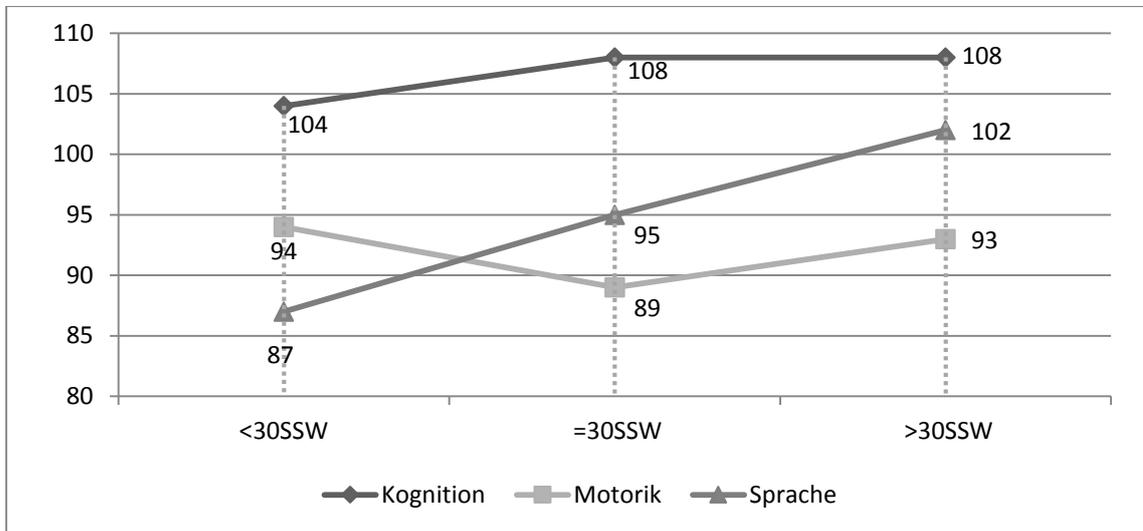


Abbildung 20: Mittelwerte des Composite Scores

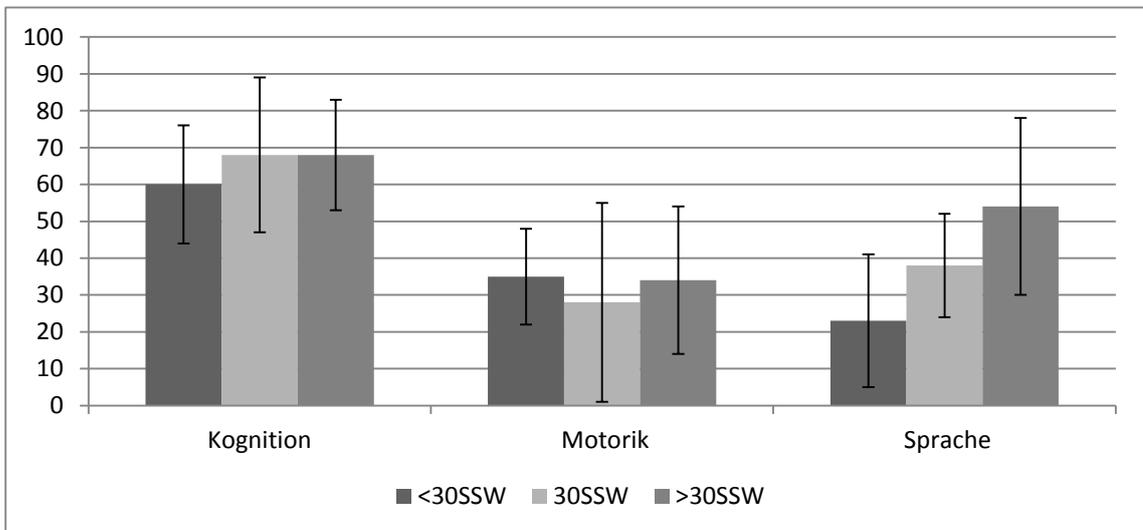


Abbildung 21: Mittelwerte des Perzentilen Ranges

Tabelle 17: Ergebnisse des Bayley III dargestellt für die Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=11) unter Berücksichtigung des Zeitpunktes der Glukokortikoidgabe

GC-Gabe	<30.SSW	=30.SSW	>30.SSW
	MW±SD (Min.-Max.)	MW±SD (Min.-Max.)	MW±SD (Min.-Max.)
Kognition Perzentiler Rang	60 ± 16 (37-75)	68 ± 21 (50-91)	68 ± 15 (50-84)
Motorik Perzentiler Rang	35 ± 13 (21-50)	28 ± 27 (5-58)	34 ± 20 (8-50)
Sprache Perzentiler Rang	23 ± 18 (8-42)	38 ± 14 (23-50)	54 ± 24 (34-88)
Kognition Composite Score	104 ± 6 (95-110)	108 ± 10 (100-120)	108 ± 6 (100-115)
Motorik Composite Score	94 ± 5 (88-100)	89 ± 14 (76-103)	93 ± 10 (79-100)
Sprache Composite Score	87 ± 10 (79-97)	95 ± 6 (89-100)	102 ± 11 (94-118)
Alter Untersuchung [Monate]	11 ± 0	11 ± 1 (11-12)	12 ± 1 (11-14)
Alter Untersuchung [Tage]	353 ± 5 (348-358)	366 ± 19 (355-388)	375 ± 45 (335-438)
n	4	3	4

4.2.4.2 Scaled Scores für die Unterkategorien

Sprachlich stellte sich sowohl für die rezeptive als auch für die expressive Sprache eine ähnliche Ergebniskonstellation dar. Es zeigte sich ein im Mittel besserer Score-Wert, je später die Glukokortikoide gegeben wurden. Feinmotorisch, als auch grobmotorisch erreichte die Untergruppe „<30.SSW“ im Verhältnis zu den anderen beiden Vergleichsgruppen im Mittel bessere Ergebnisse. Wobei die Gruppe „=30.SSW“ grobmotorisch am schlechtesten abschnitt und auf dem Gebiet der Feinmotorik einen identischen Score-Wert wie die Gruppe „>30.SSW“ erreichte (Abb. 22/ Tab. 18)

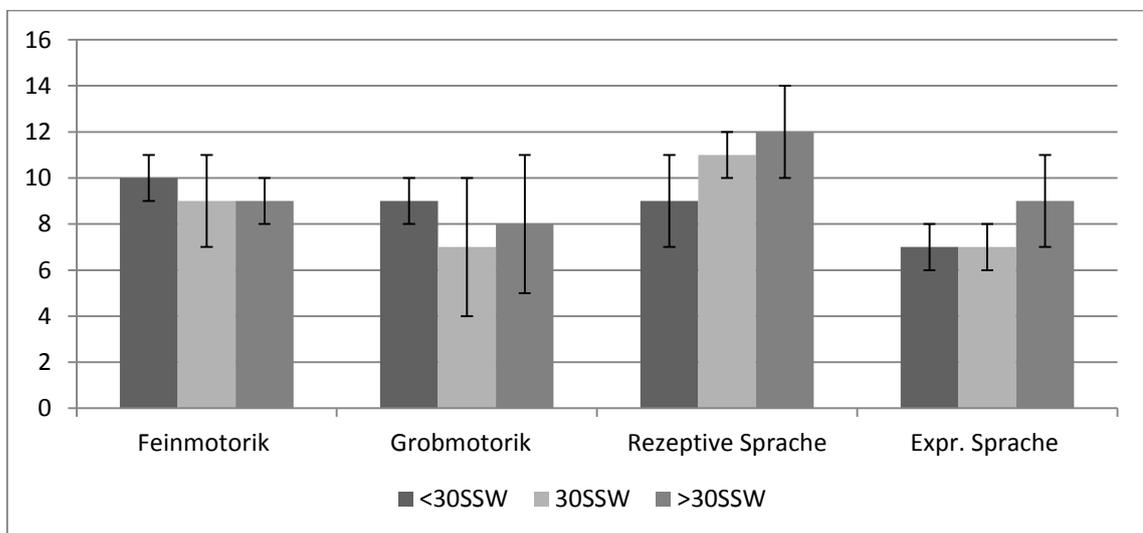


Abbildung 22: Mittelwerte der Scaled Scores

Tabelle 18: Scaled Scores für die Bereiche Fein-/Grobmotorik bzw. rezeptive/expressive Sprache, dargestellt in den drei Untergruppen unter Berücksichtigung der SSW der Glukokortikoidgabe

GC-Gabe	<30.SSW	=30.SSW	>30.SSW
Scaled Score	MW±SD (Min. – Max.)	MW±SD (Min. – Max.)	MW±SD (Min. – Max.)
Feinmotorik	10 ± 1 (9-10)	9 ± 2 (7-11)	9 ± 1 (8-10)
Grobmotorik	9 ± 1 (7-10)	7 ± 3 (5 -10)	8 ± 3 (5-11)
Rezeptive Sprache	9 ± 2 (7-11)	11 ± 1 (10-12)	12 ± 2 (10-14)
Expr. Sprache	7 ± 1 (6-8)	7 ± 1 (6-8)	9 ± 2 (7-12)
n	4	3	4

4.3 Polysomnografie

Im Rahmen der BIOMAG-Studie war für jedes Studienkind eine polysomnografische Untersuchung vorgesehen. Die Auswertung der Schlafphasen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen, beide erreichten ähnliche prozentuale Anteile an aktiven sowie ruhigen Schlafphasen (Tab. 19).

Tabelle 19: Polysomnografie-Daten der einzelnen Schlafstadien für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
Totale Wachzeit (TIB) [Min.]	42,7 ± 38,6 (4,0 – 114,5)	31,5 ± 33,0 (0,0 – 120,5)	0,409
Totale Schlafzeit (TST in TIB) [Min]	315,2 ± 89,4 (57,5 – 416,0)	344,4 ± 56,1 (226,5 – 431,5)	0,509
Stadium AS (in TIB) [%]	45,3 ± 10,4 (34,5 – 63,5)	46,6 ± 12,3 (25,4 – 73,0)	0,706
Stadium QS (in TIB) [%]	42,4 ± 11,9 (24,1 – 59,0)	44,9 ± 12,6 (24,2 – 69,5)	0,637
Stadium IS (in TIB) [%]	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)	-
Anzahl Stadienwechsel [n]	56 ± 36 (17 – 112)	55 ± 31 (15 – 111)	0,944
n	9	20	-

Hinsichtlich der respiratorischen Parameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der mittleren Dauer der SBAS zwischen beiden Gruppen mit längerer Dauer in der GC-Gruppe. Zusätzlich zeigten Kinder der Studiengruppe tendenziell längere Apnoephasen, während die Anzahl der SBAS bei den Kindern der Kontrollgruppe im Trend häufiger auftraten (Tab 20).

Tabelle 20: Polysomnografie-Daten der einzelnen respiratorischen Parameter für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests, *p<0,05

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
Apnoe-Hypopnoe-Index [n/h]	5,68 ± 4,78 (0,17 – 15,72)	6,60 ± 4,94 (0,00 – 21,06)	0,671
Anzahl alle SBAS [n]	33 ± 36 (1 – 113)	40 ± 33 (0 – 132)	0,479
Mittl. Dauer SBAS [sec]	7,8 ± 2,4 (4,8 – 13,0)	5,3 ± 2,3 (0,0 – 10,1)	0,018*
Längste SBAS [sec]	18,0 ± 22,6 (8,0 – 78,0)	11,3 ± 7,8 (0,0 – 38,0)	0,464
Gesamtdauer periodische Atmung [Min]	1,82 ± 4,17 (0,00 – 12,82)	1,34 ± 2,16 (0,00 – 9,28)	0,553
Schlafanteil mit period. Atmung (TST) [%]	0,5 ± 1,0 (0,0 – 3,1)	0,7 ± 1,6 (0,0 – 7,0)	0,692
n	9	20	-

Die Herzfrequenzen der einzelnen Schlafphasen unterschieden sich im Mittel nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Tendenziell lag im Wachzustand die Herzfrequenz der GC-Gruppe mit 140 Schlägen pro Minute leicht über den Mittelwerten der Kontrollgruppe (Tab. 21).

Tabelle 21: Polysomnografie-Daten der Herzfrequenzen in den jeweiligen Schlafstadien für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
HF WK [bpm]	140,9 ± 10,8 (130,1 – 161,9)	134,9 ± 11,9 (117,9 – 158,4)	0,217
n	9	18	-
HF AS [bpm]	115,7 ± 6,9 (100,6 – 126,6)	117,1 ± 6,5 (106,7 – 128,0)	0,621
HF QS [bpm]	119,8 ± 33,1 (93,0 – 205,0)	110,0 ± 7,2 (98,4 – 121,6)	0,795
HF Total [bpm]	115,6 ± 5,7 (104,8 – 126,3)	115,0 ± 7,0 (102,4 – 123,8)	0,850
n	9	20	-

Die polysomnografische Untersuchung bietet ebenfalls die Möglichkeit, mittels Pulsoxymetrie Werte der Sauerstoffsättigung für Kinder während des Schlafs zu

erheben. Die GC-Gruppe zeigte im Mittel signifikant höhere prozentuale SpO₂ Werte als die Kontrollgruppe (Tab. 22).

Tabelle 22: Polysomnografie-Daten zu mittlerer Pulsoxymetrie der einzelnen Schlafstadien, prozentualer Dauer der Pulsoxymetrie und Desaturationsindex für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests; * p<0,05

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	Mittelwert ± SD (Min.-Max.)	
Mittl. SpO ₂ -Wert Total [%]	98,31 ± 0,83 (96,50 - 99,00)	97,57 ± 0,92 (95,22 – 99,00)	0,063
n	9	20	-
Mittl. SpO ₂ -Wert WK [%]	98,11 ± 1,05 (96,00 – 99,00)	97,78 ± 0,73 (96,00 – 99,00)	0,218
n	9	18	-
Mittl. SpO ₂ -Wert AS [%]	98,33 ± 0,71 (97,00 – 99,00)	97,60 ± 1,10 (95,00 – 99,00)	0,078
Mittl. SpO ₂ -Wert QS [%]	98,22 ± 0,97(96,00 – 99,00)	97,50 ± 1,00 (95,00 – 99,00)	0,044*
Dauer < 90% SpO ₂ (=∑ 90,85,80,70%) [%in TIB]	0,16 ± 0,32 (0,00 – 0,90)	0,04 ± 0,12 (0,00 – 0,52)	0,109
Dauer < 80% SpO ₂ (=∑80,70%) [%in TIB]	0,0 ± 0,01 (0,00 – 0,02)	0,01 ± 0,06 (0,00 – 0,26)	0,592
Desat.-Index Total (in TST) [n/h]	6,78 ± 6,65 (0,00 – 18,00)	10,05 ± 12,69 (0,00 – 51,00)	0,506
Anzahl SBAS + Desat. [n]	1,69 ± 3,03 (0,00 – 9,50)	1,42 ± 1,43 (0,00 – 5,40)	0,722
n	9	20	-

5 Diskussion der Ergebnisse - Die kindliche Entwicklung unter pränataler Glukokortikoidexposition- eine Therapie mit Folgen?

5.1 Somatische Entwicklung im ersten Lebensjahr

Im ersten Lebensjahr wächst ein Mensch so rasch wie zu keinem anderen Zeitpunkt des extrauterinen Lebens. Die Regulation des somatischen Wachstums ist ein komplexer Prozess, der von intrinsischen Faktoren wie der genetischen Determination, der individuellen Zielgröße, endokrinologischen Prozessen und Erkrankungen des Kindes sowie extrinsischen Einflussgrößen wie Ernährung und den psychosozialen Umgebungsbedingungen beeinflusst wird. Bereits pränatale Einflüsse können sich auf die spätere postnatale Entwicklung auswirken. Derzeit stellt die antenatale Glukokortikoidtherapie einen viel diskutierten Einflussfaktor auf die kindliche Entwicklung dar und bildet den Schwerpunkt dieser Dissertation.

Entscheidend für diese Arbeit war die Beurteilung der somatischen Parameter von Kindern mit pränataler Glukokortikoidgabe im Alter von zwölf Monaten im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe ohne Glukokortikoidgabe. Kopfumfang, Körpergröße sowie Körpergewicht unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt zwischen beiden Gruppen kaum (vgl. Tab. 7). Die ursprüngliche Differenz der perinatalen Daten war im Alter von zwölf Monaten annähernd ausgeglichen, die physische Entwicklung in beiden Gruppen altersentsprechend. Zum Zeitpunkt der Geburt zeigten sich jedoch tendenzielle Gruppenunterschiede. Neugeborene mit antenataler GC-Gabe waren, bezogen auf die reifeabhängigen Perzentilen, kleiner und leichter und hatten einen signifikant kleineren Kopfumfang, als die Kontrollgruppe.

Glukokortikoide werden als „Stresshormone“ bezeichnet. Stressreaktionen beeinflussen sowohl Entwicklungsprozesse, als auch den Stoffwechsel. Sie wirken

über intrazelluläre Rezeptoren und induzieren darüber Signalkaskaden, die nachhaltige Effekte auf unterschiedliche Gewebe ausüben. Sowohl Gewebe der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, als auch der Hippocampus weisen eine hohe Dichte an Glukokortikoid- und Mineralkortikoidrezeptoren auf (Reul and de Kloet 1985) und reagieren damit besonders in den ersten Lebensjahren sehr sensibel auf eine Änderung des Kortikoidspiegels (Welberg and Seckl 2001). Die Auswirkung auf physische Wachstumsprozesse verdeutlichen insbesondere Tierexperimente. Am Feten des Rhesusaffen zeigte sich unter Betamethasontherapie ein geringerer Kopfumfang, ein vermindertes Hirnwachstum sowie ein reduziertes Organwachstum von Herz, Niere und Pankreas (Johnson, Mitzner et al. 1981). Die Einflussnahme auf den Stoffwechsel demonstrierte die Behandlung von Schaffeten mit Kortisol. Steroide beeinflussten den Stoffwechsel muskulärer Proteine signifikant, was bezogen auf den Skelettmuskel einen Ansatzpunkt für die mögliche fetale Wachstumsretardierung darstellt (Jellyman, Martin-Gronert et al. 2012).

Eine Verringerung des Kopfumfanges sowie des Geburtsgewichtes konnten ebenfalls French et al in einer Verlaufsstudie an Neugeborenen unter antenataler Kortikoidtherapie nachweisen (French, Hagan et al. 1999). Unter diesem Aspekt finden sich in der aktuellen Literatur zahlreiche Studienergebnisse. Wapner et al untersuchten Neugeborene, deren Mütter aufgrund drohender Frühgeburt initial eine einmalige Dosis Betamethason erhielten und anschließend wöchentlich (bis zur Geburt) weiterhin Betamethason oder Placebo verabreicht bekamen. Zwar war ein signifikanter Rückgang der neonatalen Morbidität unter wiederholter Glukokortikoidgabe zu verzeichnen, jedoch keine Verbesserung des neonatalen Outcomes. Die Kinder zeigten ein niedrigeres Geburtsgewicht, sowie eine geringere Körpergröße (Wapner, Sorokin et al. 2006). Im Gegensatz dazu steht die Studie von Crowther et al. Die Ergebnisse einer mehrmaligen Glukokortikoidgabe wiesen hier, gemessen an den Mittelwerten der Körperlänge, des Geburtsgewichtes und des Kopfumfanges, keinerlei Auswirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Crowther, Haslam et al. 2006).

In diesem Zusammenhang könnte man annehmen, dass eine antenatale Kortikoidtherapie lediglich die postnatalen Wachstumsparameter beeinflusst. Eine Auswirkung der Betamethasontherapie ist basierend auf den vorliegenden Er-

gebnissen der Dissertation nicht auszuschließen. Allerdings sollte der Reifeunterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Geburt nicht unbeachtet bleiben, da diese Differenz einen zusätzlichen Einflussfaktor der unterschiedlichen Geburtsparameter darstellt.

Um bisherige Defizite auszugleichen, zeigten ehemals Frühgeborene ein kompensatorisches Wachstum (Barker 2004). Auch im Rahmen einer pränatalen GC-Therapie konnte bereits zwischen der dritten bis fünften Woche nach Geburt ein Wachstumsschub der Säuglinge nachgewiesen werden (Battin, Bevan et al. 2012). Beide Feststellungen bieten Erklärungsansätze für die eingangs beschriebene ausgeglichene somatische Entwicklung im Alter von zwölf Monaten zwischen Studien- und Kontrollgruppe. Auch im Alter von zwei Jahren (Peltoniemi, Kari et al. 2011) sowie im Alter von 30 Monaten (Wapner, Sorokin et al. 2007) konnten keine wesentlichen therapieabhängigen Unterschiede hinsichtlich der somatischen Entwicklung unter pränataler Glukokortioikdtherapie festgestellt werden, was die vorliegenden Ergebnisse der U6 Untersuchung bestätigen.

5.2 Neurokognitive und psychomotorische Leistungen im Alter von zwölf Monaten

Eine pränatale Glukokortikoidgabe beeinflusst die morphologische Hirnentwicklung des Fetus im Tierexperiment beispielsweise hinsichtlich der Myelinisierung und des Zellwachstums. Unter Bethametasontherapie stellte sich beim Schaf ein reduziertes Hirnwachstum des Feten dar (Huang, Beazley et al. 1999). Weiterhin zeigten sich in Abhängigkeit des Entwicklungsgrades des Gehirns Verzögerungen der Myelinisierung (Antonow-Schlorke, Helgert et al. 2009). Welche Bedeutung die eingangs aufgeführten Ergebnisse zu strukturellen Änderungen der Reifung des Zentralnervensystems für die Funktion dessen haben, ist derzeit weitgehend unklar. Für Risikoneugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft aufgrund einer drohenden Frühgeburt zur Surfactantinduktion Glukokortikoide erhielten, können sich die möglichen Nebeneffekte dieser Behandlung mit anderen, die Entwicklung beeinflussenden Faktoren, summieren: So beeinflusst auch eine Frühgeburtlichkeit die Hirnentwicklung sowie die zeitliche Abfolge neurobiologischer Prozesse (Volpe 2009).

Durch den Baley III war es möglich, den bisherigen psychomotorischen Entwicklungsstand der Kinder im Alter von zwölf Monaten zu beurteilen und anhand von Punktwerten objektiv vergleichen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass für alle Testbereiche des Bayley III kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Im Mittel erreichten die Kinder mit antenataler Glukokortikoidtherapie kognitiv sogar bessere Werte. Sowohl motorisch als auch sprachlich lagen sie nur knapp hinter den Resultaten der Kontrollgruppe.

Ausreichend wissenschaftlich fundierte Belege, welche eine eindeutige funktionelle Manifestation der Glukokortikoide hinsichtlich der neuronalen Kindesentwicklung aufweisen, gibt es derzeit noch nicht. Allerdings zeigen Tierexperimente bereits neuronale Veränderungen auf: Nachkommen von Rhesusaffen zeigten unter Einwirkung von synthetischen Glukokortikoiden eine Reduktion hippocampaler Neurone. Dadurch bedingt ist eine negative Rückkopplung des hormonellen Zyklus der Kortikoide denkbar, welche wiederum eine Erklärungsmöglichkeit einer

bleibenden Hormondysregulation darstellt (Uno, Eisele et al. 1994). Tierexperimentell sind bereits strukturelle Änderungen von bestimmten Hirnstrukturen unter Betamethasontherapie am Schaf beschrieben. Man beobachtete Formationsänderungen der Myelinscheiden an den Kommissurenfasern des Balkens (Raschke, Schmidt et al. 2008).

Möglicherweise ist eine Akkumulation einzelner kleiner neuronaler Strukturänderungen ein Erklärungsansatz für eventuelle neurokognitive Defizite, welche sich jedoch nicht anhand der aktuellen Ergebnisse belegen lassen.

Betrachtet man die einzelnen Kategorien isoliert unter dem Aspekt der Glukokortikoidexposition, stellt sich die Frage, weshalb Kinder der Studiengruppe, welche im Vergleich sogar früher geboren wurden, ein kognitiv besseres Ergebnis erreichten. Tatsächlich zeigten Frühgeborene ein weiter entwickeltes visuelles System, hinsichtlich Augenbewegung sowie Blickfolge. Basierend auf diesem Ergebnis besteht die Annahme, dass der frühere Kontakt zur Umwelt extraterin reaktiv zur Reifung des visuellen Systems führt (Ricci, Cesarini et al. 2008). In diesem Sinne würde eine zeitigere Exposition des Neugeborenen mit der Umwelt womöglich verstärkte Reize bezüglich der neuronalen Entwicklung setzen. Die Entwicklung sowie der Reifeprozess eines Neugeborenen stellen sich jedoch wesentlich komplexer dar und sind ein Zusammenspiel aus mehreren Abläufen. Es ist belegt, dass Frühgeborene schlechtere kognitive Leistungen im Vergleich zu reifgeborenen Kindern erreichen, welche sich auch im Schulalter noch nachweisen lassen (Bhutta, Cleves et al. 2002).

Bezogen auf die Ergebniskonstellation konnte sich der Reifeunterschied zwischen beiden Gruppen zur Geburt hinsichtlich der kognitiven Leistung nicht manifestieren. Während die soeben genannten Studien zu Entwicklungsbesonderheiten sich mehrheitlich auf sehr unreife Frühgeborene beziehen, war das Gestationsalter der Kinder in der vorliegenden Untersuchung jedoch nahezu mit dem Reifgeborener vergleichbar.

Motorik, als auch der Testbereich der Sprache lassen sich anhand der Teststruktur in weitere Unterkategorien differenzieren. Dabei zeigten sich sowohl feinmo-

torisch, als auch auf dem Gebiet der expressiven Sprache deutlichere Unterschiede: Kinder mit pränataler Glukokortikoidexposition erreichten hierfür geringere Werte, als Kinder der Kontrollgruppe. Ursachen, weshalb eine Kortikoidtherapie ausschließlich Teile der Sprache sowie motorische Hirnareale beeinflussen sollte, lassen sich in der bisherigen Literatur nicht finden. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür wäre eine Art Unterbrechung der neuronalen Reifung, welche mit zunehmenden Gestationsalter sinkt. D.h. je reifer das Kind zur Welt kommt, desto länger findet eine intrauterine neuronale Reifung statt (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus et al. 2009). Jedoch scheint es fraglich, ob, bezogen auf das Gestationsalter, ein Unterschied von zwei Wochen die neuronale Reifung tatsächlich entscheidend beeinflusst. Inwieweit der geringe Entwicklungsrückstand feinmotorisch, als auch sprachlich (expressive Sprache) wirklich auf die Auswirkung einer Induktion der Lungenreife durch Steroide zurückzuführen ist, bleibt abschließend ungeklärt.

Eine antenatale Glukokortikoidtherapie stellt einen möglichen Störfaktor im System der hormonellen Regulation dar und kann letzten Endes zu einer permanenten Erhöhung des basalen Kortikoidspiegels führen (de Vries, Holmes et al. 2007). Dass diese hormonelle Beeinflussung auch längerfristig persistiert, zeigte eine Studie von Alexander et al. Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren, deren Mütter Glukokortikoide erhielten, reagierten auf psychosoziale Stressfaktoren mit einem erhöhten Anstieg der Kortisolkonzentration (Alexander, Rosenlocher et al. 2012). Daraus resultierende Verhaltensänderungen sind denkbar und bereits ansatzweise beschrieben. Beispielsweise steigerte eine wiederholte Betamethasontherapie die Impulsivität von Kindern; im Alter von drei bis sechs Jahren wurden sowohl Konzentrationsstörungen, als auch motorische Unruhe beschrieben (French, Hagan et al. 2004). Für die Testbereiche sozial/emotionales Verhalten, als auch auf dem Gebiet der Alltagsfertigkeiten waren keine Unterschiede beider Gruppen anhand der erreichten Punktwerte zu erkennen. Die Kinder der GC-Gruppe fielen weder durch eine gesteigerte Impulsivität noch durch Unruhezustände auf. Diese Aussage trifft jedoch nur für Kinder im Alter von zwölf Monaten zu. Eine Prognose über weitere Langzeitauswirkungen kann anhand der vorliegenden Daten nicht gestellt werden.

Ein weiterer Diskussionspunkt, der zunehmend Bedeutung erlangt, ist der Zeitpunkt der Glukokortioidgebung. Dieser ist laut Ergebnisdarstellung durchaus entscheidend für die neurokognitive Entwicklung. Betrachtet man die Resultate genau, kann man eine zunehmende sprachliche Verbesserung erkennen, je später die Mutter die antenatale Glukokortioiddosis erhielt (vgl. Abb. 15/Tab 17). Ähnlich stellte sich der Trend für die Entwicklung der Kognition dar. Motorisch scheinen die Kinder von einer früheren Kortikoidgabe zu profitieren.

Dass die Wirkung der Glukokortikoide durchaus abhängig vom Gestationsalter ist, zeigte Chien et al. Dieser stellte fest, dass der risikosenkende Effekt ein RDS des Neugeborenen mittels Surfactantinduktion zu verhindern, ab der 34. SSW nicht mehr nachzuweisen war. Ein Hinweis auf eine Auswirkung des Zeitpunktes der Glukokortioidgebung auf neuronaler Ebene zeigte sich im Tierexperiment am Hirn des Schafes. Hier war eine vom Entwicklungsgrad des Gehirns abhängige Verzögerung der Myelinisierung zu erkennen (Antonow-Schlorke, Helgert et al. 2009). Man konnte weiterhin nachweisen, dass Hormonrezeptoren bereits ab der 24. SSW im fetalen Gehirn exprimiert werden. Dies entspricht dem ungefähr frühestmöglichen Zeitpunkt der antenatalen Glukokortioidgebung. Während im Gehirn der Maus eine vermehrte Expression der MR-Rezeptoren, ausgelöst durch Dexamethasongabe, zu verzeichnen war, konnte man im menschlichen Hippocampus keinerlei Auswirkungen auf die Rezeptordichte im letzten Trimenon feststellen (Noorlander, De Graan et al. 2006).

Dass diese Problematik des Zeitpunktes der Induktion der Lungenreife bereits praxisrelevant diskutiert wird, zeigt die aktuelle Literatur. Dieser Aspekt wird hier angesprochen und verweist auf die Variation zwischen den einzelnen Fachgesellschaften. Laut deutschen Leitlinien ist eine Therapie ab der 23. +5 SSW bis hin zur 33. +6 SSW indiziert, die RCOG erwähnt zusätzlich die Gabe ab der 23. SSW bis hin zur 34. +6 SSW. Laut amerikanischen Empfehlungen ist eine antenatale Therapie induziert zwischen der 24.-34. SSW bei einem Risiko einer Entbindung innerhalb der nächsten sieben Tage (Höhn 2012).

Daraus ließe sich schlussfolgern, dass die fetale Hirnentwicklung möglicherweise bis zu einer gewissen SSW abzuwarten ist, um den zeitlich besten und somit neuroprotektivsten Zeitpunkt einer antenatalen Glukokortioidgebung zu ermitteln.

5.3 Beurteilung des kardiopulmonalen Reifezustandes mittels polysomnografischer Parameter

Die Schlaforganisation eines Kindes durchläuft in den ersten Lebensmonaten fundamentale Entwicklungen. Während das Schlaf-Wach-Verhalten eines Neugeborenen durch ein polyphasisches Schlafverhalten mit wenig differenzierten Schlafstadien und einem Wechsel zwischen aktivem und ruhigem Schlaf charakterisiert ist, wird bereits beim drei Monate alten Säugling eine zirkadiane Rhythmik und die Ausreifung unterschiedlicher Schlafstadien während längerer Schlafphasen erkennbar. Für die vorliegende Untersuchung war von Interesse, ob nach einem Lebensjahr die pränatal stattgehabte Glukokortikoidgabe, im Vergleich zu Kontrollkindern, polysomnografisch ermittelbare Parameter zur Charakterisierung der Schlafqualität und der vegetativen Stabilität beeinflusst.

Glukokortikoide haben Einfluss auf die Kreislaufregulation und wirken blutdrucksteigernd. Für die Fetalzeit ist beispielsweise bekannt, dass unter antenataler Betamethasontherapie sowohl eine deutliche Reduktion kindlicher Körper-, als auch Atembewegungen sowie ein Rückgang der Herzfrequenzvariabilität zu verzeichnen ist (Mulder, Derks et al. 1994). Im Verlauf zeigte sich, dass auch hier dem Zeitpunkt der Kortikoidgabe eine entscheidende Bedeutung zukommt. Unter einer Betamethasontherapie innerhalb der 29. – 34. SSW trat die eingangs geschilderte Symptomatik auf. Erhielten Mütter die Induktion der Lungenreife zwischen der 26. – 28. SSW, waren die beschriebenen fetalen Auffälligkeiten nicht zu reproduzieren (Mulder, Koenen et al. 2004).

Laut den vorliegenden Ergebnissen war innerhalb der Studiengruppe im Wachzustand eine tendenziell höhere Herzfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen (vgl. Tab 21). Der ungefähre Normbereich der Herzfrequenz eines einjährigen Kindes liegt zwischen 70-170 Schlägen pro Minute (Kurz and Roos 2000). Laut erhobenen Referenzwerten von Scholle et al zeigten Kinder im Alter von zwölf Monaten im Wachzustand Herzfrequenzen von 125/min (111-142/min); schlafend Frequenzen um 104 Schläge/Minute (95-128/min) (Scholle, Wiater et al. 2011). Rückblickend auf die mittleren Herzfrequenzen der aktuellen Untersuchung lagen alle Kinder innerhalb der angegebenen Wertebereiche. Eine unmittelbare Auswirkung der Betamethasontherapie im Alter von einem Jahr

scheint anhand der polysomnografisch erhobenen Herzfrequenzen nicht zu bestehen.

In der Literatur finden sich unter dem Aspekt der Langzeitauswirkungen auf das kardiovaskuläre System einer Glukokortikoidtherapie eine Anzahl von Verlaufsstudien. Laut einer ersten großen Langzeitstudie der University of Auckland, welche in einer 30 Jahre Follow-Up-Studie zwei Gruppen jeweils mit und ohne Betamethasongabe untersuchte, waren vordergründig keine Risikosteigerungen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Kortisolplasmaspiegeln sowie der Prävalenz für Diabetes mellitus zu erkennen. Festgestellt wurde lediglich, dass eine antenatale Glukokortikoidtherapie eine leicht erhöhte Insulinresistenz hervorrufen kann, jedoch keine Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko hat (Dalziel, Walker et al. 2005). Auch Verlaufsstudien von Kindern im Alter von sechs bis zehn Jahren von Dalziel et al sowie de Vries et al konnten nachweisen, dass eine mögliche kardiovaskuläre Langzeitnebenwirkung einer antenatalen Glukokortikoidtherapie nicht eintritt (Dalziel, Liang et al. 2004; de Vries, Karemaker et al. 2008).

Die Atmung eines Säuglings bzw. eines Kindes stellt einen wesentlichen Parameter zur Beurteilung der Entwicklung dar. Anhand des Atemmusters lassen sich Aussagen hinsichtlich eventueller Reiferückstände treffen. Im Rahmen der Fragestellung erhält diese Einschätzung eine entscheidende Bedeutung. Die hauptsächliche Indikation einer antenatalen Glukokortikoidtherapie stellt die Induktion der Lungenreife dar. Basierend auf dieser Tatsache ist es von besonderem Interesse, die Atmung im Alter von zwölf Monaten hinsichtlich des Reifegrades der Kinder zu beurteilen.

Die periodische Atmung ist ein entscheidender Parameter um den Entwicklungsstand des kindlichen Atemmusters näher klassifizieren zu können. Zwar ist diese bei Säuglingen durchaus physiologisch, nimmt jedoch mit zunehmender Entwicklung des Kindes ab. So fällt, gemessen an der TST, der prozentuale Anteil des 90er Perzentils von 23% im ersten bis dritten Lebensmonat auf 5-8 % im sechsten bis zwölften Lebensmonat (Rieger, von der Hardt et al. 2004). Diese Aussage deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Schafer et al, der eine Abnahme des 90. Perzentils der periodischen Atmung auf 3 % bei Kindern über dem neun-

ten Lebensmonat feststellte (Schafer, Schafer et al. 1993). Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit denen der soeben genannten Studien überein. Die Kinder der GC-Gruppe zeigten dabei sogar einen geringeren prozentualen Anteil an periodischen Atemmustern.

Betrachtet man die zeitliche Dauer der SBAS, stellte sich hierbei ein signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Dauer zwischen beiden Gruppen heraus. Kinder mit pränataler Glukokortikoidgabe zeigten im Mittel längere Apnoephasen, als die Kinder der Kontrollgruppe. Wesentliche Ursache einer Frühgeborenenapnoe stellt eine verminderte CO₂-Antwort im Vergleich zu Reifgeborenen dar, diese treten in den meisten Fällen aufgrund einer Unreife des Nervensystems bei über 90% der Säuglinge auf (Hirth, Maurer et al. 2001). Zu klären bleibt, inwieweit dieser Unterschied bezüglich der mittleren Dauer einer Apnoephase zwischen beiden Gruppen auf eine neuronale Unreife, basierend auf der Einwirkung pränataler Kortikoide oder auf das etwas niedrigere Geburtsalter im Sinne einer physiologischen „Unreife“ der GC-Gruppe, zurückzuführen ist.

Ein erhebliches Problem der Auswertung einer kindlichen Polysomnografie in den ersten Lebensmonaten stellt die hohe interindividuelle Variabilität der Entwicklung des Schlafverhaltens und die Einordnung der patientenbezogenen Ergebnisse in altersbezogene Normwerte dar. Scholle et al zeigten in ihrer Arbeit kardiorespiratorische Zielwerte für Kinder im Alter von einem bis 18 Jahren auf. Eine mittlere Apnoephase eines einjährigen Kindes dauerte hier im Durchschnitt 7,9 Sekunden, maximale Apnoephasen im Mittel 11,7 Sekunden (Scholle, Wiater et al. 2011).

Anhand dieser Richtwerte lagen die erhobenen Ergebnisse hinsichtlich der mittleren SBAS im Normbereich, jedoch zeigten Kinder der GC-Gruppe höhere Werte der längsten SBAS. Die Dauer einer Apnoephase sollte immer im Zusammenhang mit der jeweiligen Sauerstoffsättigung gesehen werden. Meist sind diese Phasen durchaus mit einem Abfall der Sättigung, als auch durch Bradykardie-Intervalle gekennzeichnet (Hirth, Maurer et al. 2001). Abfälle der mittleren Sauerstoffsättigungswerte waren innerhalb der Ergebnisse nicht zu verzeichnen, jedoch war die Dauer der Atemphasen unterhalb einer 90%igen Sättigung für Kinder mit pränataler Glukokortikoidtherapie länger im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bezogen auf Scholle et al ist die maximale Dauer einer Schlafapnoephase keiner Altersabhängigkeit unterlegen (Scholle, Wiater et al. 2011) und bringt somit als isolierter Parameter keine endgültige Aussagekraft hinsichtlich der Atmungsentwicklung mit sich. Weiterhin gilt die Zunahme der Apnoedauer mit dem Alter als physiologisch (Rieger, von der Hardt et al. 2004).

Anhand der vorliegenden Untersuchungen ergeben sich Hinweise darauf, dass die pränatale Glukokortikoidtherapie die Atemregulation im Alter von zwölf Monaten beeinflussen kann. Allerdings sollte man den gesamten Entwicklungsverlauf betrachten: aus diesem Blickwinkel zeigen sich teilweise respiratorische Unterschiede, jedoch ohne manifest pathologische Wirkungen bzw. interventionsbedürftige Therapien.

Viele dieser Aussagen über die Effekte des kindlichen Schlafes auf die neuronale Entwicklung liegen Tierexperimenten oder Ergebnissen von Erwachsenenstudien zugrunde und sind letztlich nur Anhaltspunkte. Eine Antwort inwieweit das kindliche Schlafmuster die Hirnentwicklung beeinflusst, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig geben (Heraghty, Hilliard et al. 2008).

5.4 Diskussion der Methode

5.4.1 Beurteilung des Bayley III als Anhaltspunkt der kindlichen Entwicklung

Durch speziell konzipierte Entwicklungstests ist es möglich, bestimmte Fähigkeiten und Fertigkeiten von Kindern zu objektivieren bzw. den Verlauf zu beurteilen. Im Rahmen der BIOMAG - Studie konnte dieses Vorhaben durch den Bayley III realisiert werden. Dieser wurde als Fortsetzung der vorherigen „Second Edition“ neu überarbeitet und ermöglicht es dem Untersucher auf neurokognitiver, motorischer und psychischer Ebene, Entwicklungsstandards und –verläufe von Kindern zu beurteilen und einzuordnen. Anhand standardisierter Punktwerte lassen sich Schwächen und Stärken in den unterschiedlichen Kategorien feststellen. Daraus ergeben sich Hinweise auf eventuelle Fördermaßnahmen.

Kritisch anzumerken ist, dass diese Art von Entwicklungstest einem relativ großen subjektiven Einfluss unterliegt. Einerseits kann das Ergebnis deutlich von der jeweiligen „Tagesform“, im Sinne der Konzentration und Aufmerksamkeit des Kindes abhängig sein, andererseits gibt es Kategorien, welche durch einen Elternfragebogen bewertet werden. Jedoch ist es durch dieses Testprinzip möglich, jede Testkategorie einzeln zu beurteilen (Weiss, Oakland et al. 2010). Nicht nur Kind und Eltern sind Einflussfaktoren, auch der Untersucher spielt eine entscheidende Rolle. Zwar sind ihm feststehende Richtwerte vorgeschrieben, an die er sich halten muss, dennoch bieten einige Testformen eine relativ breite Bewertungsspanne.

Da die dritte Version des Bayley Test relativ neu ist, finden sich bisher wenige Studien, welche den Bayley III als Untersuchungsmethode auswählten. Die Meinungen über die Aussagekraft sind unterschiedlich. Mehrfach kritisiert war das Erreichen von weitaus besseren Durchschnittsleistungen der Kinder innerhalb des Bayley III, weshalb förderbedürftige Kinder schwerer herausgefiltert werden konnten (Vohr, Stephens et al. 2012). In weiteren Studien scheint der Bayley III, im Vergleich zur vorherigen zweiten Version, die offensichtlich bestehende Entwicklungsverzögerung deutlich zu unterschätzen. Erhoben wurde diese Feststellung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (Long, Galea et al. 2012), aber

auch bei Kindern nach herzchirurgischer Intervention (Acton, Biggs et al. 2011). Auch Anderson et al kritisieren, im Rahmen ihrer Verlaufsuntersuchung ehemaliger Frühgeborener im Alter von zwei Jahren die Überbewertung der erreichten Leistungen und das dadurch mögliche Übersehen einer interventionsbedürftigen Entwicklungsverzögerung (Anderson, De Luca et al. 2010).

Ziel der Dissertation war es, die gezeigten Fähigkeiten der Kinder mittels des Tests zu vergleichen. Stärken und Schwächen konnten dabei durchaus festgestellt werden. Weiterhin waren die Kinder der BIOMAG - Studie reifgeboren, so dass kein unmittelbarer Verdacht einer Entwicklungsverzögerung bestand. Laut Jackson et al zeigte besonders der motorische Teil des Tests durchaus einen großen interdisziplinären Anwendungsbereich, wovon Kinder profitieren konnten (Jackson, Needelman et al. 2012).

Ob man den Bayley III nun im Rahmen von Frühgeborenen - Nachuntersuchungen anwenden sollte, muss offen bleiben. Für die Interpretation der aktuellen Resultate war dieser jedoch hilfreich und ermöglichte eine entsprechende Einschätzung der neurokognitiven und psychomotorischen Entwicklung im Alter von zwölf Monaten.

6 Schlussfolgerungen

Durch diese Arbeit war es möglich, die neurokognitive sowie psychomotorische Entwicklung von Kindern am Ende des ersten Lebensjahres unter dem Aspekt einer antenatalen Glukokortikoidtherapie darzustellen.

Im Alter von zwölf Monaten zeigten sich bezüglich der körperlichen Entwicklung keinerlei signifikante Unterschiede. Resultierend daraus kann man davon ausgehen, dass eine pränatale Kortikoidexposition die somatische Entwicklung bis zum ersten Lebensjahr nicht beeinflusst.

Der Vergleich der neurokognitiven und psychomotorischen Entwicklung von Kindern ohne und mit pränataler Glukokortikoidtherapie zeigte folgende wesentliche Resultate:

Unter einer Betamethasontherapie erreichten Kinder im Alter von zwölf Monaten bessere kognitive Resultate als Kinder der Kontrollgruppe. Feinmotorisch und auf dem Gebiet der expressiven Sprache waren jedoch Differenzen zwischen beiden Testgruppen zu verzeichnen. Kinder der GC-Gruppe erreichten hier schlechtere Testergebnisse als die Kontrollgruppe.

Weiterhin zeichnete sich eine Abhängigkeit des Zeitpunktes der Glukokortikoidgabe ab. Für die sprachliche Entwicklung scheint eine Kortikoidtherapie nach der 30. SSW für die betroffenen Kinder nicht nachteilig zu sein. Im Gegensatz zur zeitigeren Kortikoidtherapie (< 30. SSW) beeinflusst eine spätere Gabe (> 30. SSW) möglicherweise die motorische Entwicklung ungünstig.

Kardiorespiratorisch zeigten sich unter Betamethasontherapie längere Phasen von SBAS, welche jedoch keinerlei Auswirkungen auf die mittleren Sauerstoffsättigungswerte mit sich brachten.

Aufgrund des signifikanten geburtlichen Reifeunterschiedes zwischen beiden Gruppen ist eine eindeutige Aussage, inwieweit sich Unterschiede auf eine pränatale Kortikoidtherapie zurückführen lassen oder doch aus einem gewissen „Entwicklungsrückstand“ resultieren, abschließend nicht eindeutig zu treffen. In

Anbetracht unserer Ergebnisse sollte jedoch dem Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe besonderes Interesse zukommen. Eine gewisse Tendenz, dass diese von entscheidender Bedeutung ist, kann durch die Resultate des Bayley III belegt werden. Bisher sind kaum Langzeitstudien unter diesem Aspekt veröffentlicht worden. Möglicherweise liegt hier der Ansatzpunkt für eine weitere Optimierung der pränatalen Induktion der Lungenreifung.

7 Literaturverzeichnis

- Aarnoudse-Moens, C. S., N. Weisglas-Kuperus, et al. (2009). "Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children." Pediatrics **124**(2): 717-728.
- Acton, B. V., W. S. Biggs, et al. (2011). "Overestimating neurodevelopment using the Bayley-III after early complex cardiac surgery." Pediatrics **128**(4): e794-800.
- Alexander, N., F. Rosenlocher, et al. (2012). "Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children." J Clin Endocrinol Metab **97**(10): 3538-3544.
- Anders, T., R. Emde, et al. (1971). A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Criteria for Scoring of States of Sleep and Wakefulness in Newborn Infants, UCLA Brain Information Service, 1971.
- Anderson, P. J., C. R. De Luca, et al. (2010). "Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale." Arch Pediatr Adolesc Med **164**(4): 352-356.
- Antonow-Schlorke, I., A. Helgert, et al. (2009). "Adverse effects of antenatal glucocorticoids on cerebral myelination in sheep." Obstet Gynecol **113**(1): 142-151.
- Arpino, C., E. Compagnone, et al. (2010). "Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review." Childs Nerv Syst **26**(9): 1139-1149.
- Asztalos, E. V., K. E. Murphy, et al. (2010). "Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes." Pediatrics **126**(5): e1045-1055.
- Ballard, P. L. and R. A. Ballard (1995). "Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids." Am J Obstet Gynecol **173**(1): 254-262.
- Barker, D. J. (2004). "The developmental origins of adult disease." J Am Coll Nutr **23**(6 Suppl): 588S-595S.
- Battin, M., C. Bevan, et al. (2012). "Growth in the neonatal period after repeat courses of antenatal corticosteroids: data from the ACTORDS randomised trial." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **97**(2): F99-105.
- Baud, O., L. Foix-L'Hélias, et al. (1999). "Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants." N Engl J Med **341**(16): 1190-1196.
- Baud, O. and A. Sola (2007). "Corticosteroids in perinatal medicine: how to improve outcomes without affecting the developing brain?" Semin Fetal Neonatal Med **12**(4): 273-279.
- Bayley, N. (2006). Technical Manual/ Administration Manual Bayley III. Pearson.
- Benediktsson, R., A. A. Calder, et al. (1997). "Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure." Clin Endocrinol (Oxf) **46**(2): 161-166.
- Bennet, L., J. O. Davidson, et al. (2012). "Glucocorticoids and preterm hypoxic-ischemic brain injury: the good and the bad." J Pregnancy **2012**: 751694.
- Berger, R., J. W. Duddenhausen, et al. (2009). AWMF online - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Board für Pränatal- und Geburtsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreife (ACS): 3.

- Bhutta, A. T., M. A. Cleves, et al. (2002). "Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis." JAMA **288**(6): 728-737.
- Bob , A. K. (2007). Anatomie. Atmungsorgane und Pleura. S. F. Stuttgart - Germany, Georg Thieme Verlag. **1344**: 362-363.
- Bolt, R. J., M. M. van Weissenbruch, et al. (2001). "Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant." Pediatr Pulmonol **32**(1): 76-91.
- Bonanno, C. and R. J. Wapner (2009). "Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie?" Am J Obstet Gynecol **200**(4): 448-457.
- Brunton, P. J. and J. A. Russell (2010). "Endocrine induced changes in brain function during pregnancy." Brain Res **1364**: 198-215.
- Brunton, P. J. and J. A. Russell (2011). "Neuroendocrine control of maternal stress responses and fetal programming by stress in pregnancy." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **35**(5): 1178-1191.
- Buschatz, D., B. Schlüter, et al. (2007). "Atmungsverhalten von Säuglingen im Schlaf – eine Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand anhand eigener Untersuchungsreihen." Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin **11**(1): 3-8.
- Crowley, P. (2000). "Prophylactic corticosteroids for preterm birth." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000065.
- Crowther, C. A., R. R. Haslam, et al. (2006). "Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial." Lancet **367**(9526): 1913-1919.
- Curzi-Dascalova, L., J. M. Figueroa, et al. (1993). "Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age." Pediatr Res **34**(5): 624-628.
- Dalziel, S. R., A. Liang, et al. (2004). "Blood pressure at 6 years of age after prenatal exposure to betamethasone: follow-up results of a randomized, controlled trial." Pediatrics **114**(3): e373-377.
- Dalziel, S. R., N. K. Walker, et al. (2005). "Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial." Lancet **365**(9474): 1856-1862.
- de Vries, A., M. C. Holmes, et al. (2007). "Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function." J Clin Invest **117**(4): 1058-1067.
- de Vries, W. B., R. Karemaker, et al. (2008). "Cardiovascular follow-up at school age after perinatal glucocorticoid exposure in prematurely born children: perinatal glucocorticoid therapy and cardiovascular follow-up." Arch Pediatr Adolesc Med **162**(8): 738-744.
- Dyett, L. E., N. Kennea, et al. (2006). "Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment." Pediatrics **118**(2): 536-548.
- Ficca, G., I. Fagioli, et al. (2000). "Sleep organization in the first year of life: developmental trends in the quiet sleep-paradoxical sleep cycle." J Sleep Res **9**(1): 1-4.
- Flood, K. and F. D. Malone (2012). "Prevention of preterm birth." Semin Fetal Neonatal Med **17**(1): 58-63.

- French, N. P., R. Hagan, et al. (1999). "Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development." Am J Obstet Gynecol **180**(1 Pt 1): 114-121.
- French, N. P., R. Hagan, et al. (2004). "Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior." Am J Obstet Gynecol **190**(3): 588-595.
- Gardosi, J. and A. Francis (2000). "Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval." BJOG **107**(2): 228-237.
- Gaultier, C. (1995). "Cardiorespiratory adaptation during sleep in infants and children." Pediatr Pulmonol **19**(2): 105-117.
- Groneck, Poets, et al. (2009). AWMF online - Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. D. G. f. K. J.-G. f. N. u. P. Intensivmedizin: 10.
- Groneck, P., D. Reuss, et al. (1993). "Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of preterm infants at risk for chronic lung disease." J Pediatr **122**(6): 938-944.
- Guihard-Costa, A. M. and J. C. Larroche (1990). "Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part." Early Hum Dev **23**(1): 27-40.
- Halliday, H. L., R. A. Ehrenkranz, et al. (2009). "Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001145.
- Halliday, H. L., R. A. Ehrenkranz, et al. (2010). "Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001146.
- Han, Y. S., E. H. Ha, et al. (2011). "Relationships between pregnancy outcomes, biochemical markers and pre-pregnancy body mass index." Int J Obes (Lond) **35**(4): 570-577.
- Harding, J. E., J. Pang, et al. (2001). "Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?" Am J Obstet Gynecol **184**(2): 131-139.
- Heraghty, J. L., T. N. Hilliard, et al. (2008). "The physiology of sleep in infants." Arch Dis Child **93**(11): 982-985.
- Hirth, K., J. T. Maurer, et al. (2001). "Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindesalter." HNO - Springer-Verlag 2001 4-2001: 270-275.
- Höhn, T. (2012). "Steroide zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt. Änderung der Grenzwerte für die RDS-Prophylaxe?" Der Gynäkologe - Springer Verlag 5 - 2012: 406-408.
- Huang, W. L., L. D. Beazley, et al. (1999). "Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep." Obstet Gynecol **94**(2): 213-218.
- Huang, W. L., C. G. Harper, et al. (2001). "Repeated prenatal corticosteroid administration delays astrocyte and capillary tight junction maturation in fetal sheep." Int J Dev Neurosci **19**(5): 487-493.
- Huang, W. L., C. G. Harper, et al. (2001). "Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep." Int J Dev Neurosci **19**(4): 415-425.

- Inder, T. E., S. J. Wells, et al. (2003). "Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study." J Pediatr **143**(2): 171-179.
- Jackson, B. J., H. Needelman, et al. (2012). "Bayley Scales of Infant Development Screening Test-Gross Motor Subtest: efficacy in determining need for services." Pediatr Phys Ther **24**(1): 58-62.
- Jellyman, J. K., M. S. Martin-Gronert, et al. (2012). "Effects of Cortisol and Dexamethasone on Insulin Signalling Pathways in Skeletal Muscle of the Ovine Fetus during Late Gestation." PLoS One **7**(12): e52363.
- Jobe, A. H. and E. Bancalari (2001). "Bronchopulmonary dysplasia." Am J Respir Crit Care Med **163**(7): 1723-1729.
- Jobe, A. H. and R. F. Soll (2004). "Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments." Am J Obstet Gynecol **190**(4): 878-881.
- Johnson, J. W., W. Mitzner, et al. (1981). "Long-term effects of betamethasone on fetal development." Am J Obstet Gynecol **141**(8): 1053-1064.
- Kapoor, A., S. Petropoulos, et al. (2008). "Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids." Brain Res Rev **57**(2): 586-595.
- Karow, T. and L.-R. Ruth (2010). Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. **1332**: 706-709.
- Kavanau, J. L. (1994). "Sleep and dynamic stabilization of neural circuitry: a review and synthesis." Behav Brain Res **63**(2): 111-126.
- Khan, A. A., A. Rodriguez, et al. (2011). "Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans." Paediatr Perinat Epidemiol **25**(1): 20-36.
- Kinney, H. C. (2006). "The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review." Semin Perinatol **30**(2): 81-88.
- Kramer, M. S. (1987). "Intrauterine growth and gestational duration determinants." Pediatrics **80**(4): 502-511.
- Kurz, R. and R. Roos (2000). Checkliste Pädiatrie. G. T. Verlag. Stuttgart: 724.
- Lee, B. H., B. J. Stoll, et al. (2006). "Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone." Pediatrics **117**(5): 1503-1510.
- Lesage, J., F. Del-Favero, et al. (2004). "Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat." J Endocrinol **181**(2): 291-296.
- Liggins, G. C. and R. N. Howie (1972). "A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants." Pediatrics **50**(4): 515-525.
- Long, S. H., M. P. Galea, et al. (2012). "Performance of 2-year-old children after early surgery for congenital heart disease on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition." Early Hum Dev.
- Marks, G. A., J. P. Shaffery, et al. (1995). "A functional role for REM sleep in brain maturation." Behav Brain Res **69**(1-2): 1-11.
- McCarley, R. W. (2007). "Neurobiology of REM and NREM sleep." Sleep Med **8**(4): 302-330.
- Meijer, O. C. and E. R. de Kloet (1998). "Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity." Crit Rev Neurobiol **12**(1-2): 1-20.

- Mirmiran, M. (1995). "The function of fetal/neonatal rapid eye movement sleep." Behav Brain Res **69**(1-2): 13-22.
- Mirmiran, M., Y. G. Maas, et al. (2003). "Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms." Sleep Med Rev **7**(4): 321-334.
- Mirmiran, M., J. Scholtens, et al. (1983). "Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat." Brain Res **283**(2-3): 277-286.
- Moss, T. J., D. A. Doherty, et al. (2005). "Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep." Am J Obstet Gynecol **192**(1): 146-152.
- Mulder, E. J., J. B. Derks, et al. (1994). "Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration." Early Hum Dev **36**(1): 49-60.
- Mulder, E. J. H., S. V. Koenen, et al. (2004). "The effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behaviour depend on gestational age." Early Human Development **76**(1): 65-77.
- National, Institute, et al. (1994). "Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes." NIH Consens Statement **12**(2): 1-24.
- Noorlander, C. W., P. N. De Graan, et al. (2006). "Ontogeny of hippocampal corticosteroid receptors: effects of antenatal glucocorticoids in human and mouse." J Comp Neurol **499**(6): 924-932.
- Okai, T., S. Kozuma, et al. (1992). "A study on the development of sleep-wakefulness cycle in the human fetus." Early Hum Dev **29**(1-3): 391-396.
- Oksenberg, A., J. P. Shaffery, et al. (1996). "Rapid eye movement sleep deprivation in kittens amplifies LGN cell-size disparity induced by monocular deprivation." Brain Res Dev Brain Res **97**(1): 51-61.
- Peirano, P., C. Algarin, et al. (2003). "Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development." J Pediatr **143**(4 Suppl): S70-79.
- Peltoniemi, O. M., M. A. Kari, et al. (2011). "Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis." Acta Obstet Gynecol Scand **90**(7): 719-727.
- Pesonen, A. K., K. Raikonen, et al. (2009). "Antenatal betamethasone and fetal growth in prematurely born children: implications for temperament traits at the age of 2 years." Pediatrics **123**(1): e31-37.
- Plotsky, P. M., K. V. Thirivikraman, et al. (1993). "Central and feedback regulation of hypothalamic corticotropin-releasing factor secretion." Ciba Found Symp **172**: 59-75; discussion 75-84.
- Poets, C. F., D. Wallwiener, et al. (2012). "Risks associated with delivering infants 2 to 6 weeks before term--a review of recent data." Dtsch Arztebl Int **109**(43): 721-726.
- Raju, T. N., R. D. Higgins, et al. (2006). "Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development." Pediatrics **118**(3): 1207-1214.
- Raschke, C., S. Schmidt, et al. (2008). "Effects of betamethasone treatment on central myelination in fetal sheep: an electron microscopical study." Anat Histol Embryol **37**(2): 95-100.
- Rassow, Hauser, et al. (2006). *Duale Reihe Biochemie*, Gerog Thieme Verlag / MLP. **836**: 836.

- Rayburn, W. F., H. D. Christensen, et al. (1997). "A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring." Am J Obstet Gynecol **176**(4): 842-850; discussion 850-841.
- Reul, J. M. and E. R. de Kloet (1985). "Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation." Endocrinology **117**(6): 2505-2511.
- Ricci, D., L. Cesarini, et al. (2008). "Visual function at 35 and 40 weeks' postmenstrual age in low-risk preterm infants." Pediatrics **122**(6): e1193-1198.
- Rieger, C., H. von der Hardt, et al. (2004). Pädiatrische Pneumologie - 2.Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York.
- Salihu, H. M., A. K. Mbah, et al. (2009). "Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **144**(2): 119-123.
- Sandman, C. A., L. Glynn, et al. (2006). "Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): priming the placental clock." Peptides **27**(6): 1457-1463.
- Schafer, T., D. Schafer, et al. (1993). "Breathing, transcutaneous blood gases, and CO₂ response in SIDS siblings and control infants during sleep." J Appl Physiol **74**(1): 88-102.
- Schleussner, E. (2013). "The prevention, diagnosis and treatment of premature labor." Dtsch Arztebl Int **110**(13): 227-236.
- Schlüter, B., D. Buschatz, et al. (2001). "Polysomnographic Reference Curves for the First and Second Year of Life." Somnologie **5**: 3-16.
- Schmidt and Lang (2007). Physiologie des Menschen, Springer Verlag. **1030**: 202-204.
- Scholle, S., A. Wiater, et al. (2011). "Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters." Sleep Med **12**(10): 988-996.
- Shennan, A. H. and S. Bewley (2006). "Why should preterm births be rising?" BMJ **332**(7547): 924-925.
- Siapas, A. G. and M. A. Wilson (1998). "Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep." Neuron **21**(5): 1123-1128.
- Silbernagel and Despopulus (2000). Taschenatlas der Physiologie, Gero Thieme Verlag. **436**: 278-279.
- Sitzmann, F. C. (2002). Duale Reihe Pädiatrie. G. T. Verlag. **971**: 98-105.
- Uno, H., S. Eisele, et al. (1994). "Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain." Horm Behav **28**(4): 336-348.
- Uno, H., L. Lohmiller, et al. (1990). "Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus." Brain Res Dev Brain Res **53**(2): 157-167.
- Vohr, B. R., B. E. Stephens, et al. (2012). "Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes." J Pediatr **161**(2): 222-228 e223.
- Volpe, J. J. (2009). "Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances." Lancet Neurol **8**(1): 110-124.

- Wapner, R. J., Y. Sorokin, et al. (2007). "Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids." N Engl J Med **357**(12): 1190-1198.
- Wapner, R. J., Y. Sorokin, et al. (2006). "Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy." Am J Obstet Gynecol **195**(3): 633-642.
- Weiss, L. G., T. Oakland, et al. (2010). Bayley III Clinical Use and Interpretation, Elsevier, June 2010.
- Welberg, L. A. and J. R. Seckl (2001). "Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain." J Neuroendocrinol **13**(2): 113-128.
- Wiater, A. and G. Lehmkuhl (2011). Handbuch Kinderschlaf - Grundlagen, Diagnostik und Therapie organischer und nichtorganischer Schlafstörungen, Schattauer Verlag. **342**: 8-9.
- Wilson-Costello, D., M. C. Walsh, et al. (2009). "Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants." Pediatrics **123**(3): e430-437.
- Woodward, L. J., C. A. Clark, et al. (2012). "Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children." PLoS One **7**(12): e51879.
- Woythaler, M. A., M. C. McCormick, et al. (2011). "Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants." Pediatrics **127**(3): e622-629.
- Zacharia, A., S. Zimine, et al. (2006). "Early assessment of brain maturation by MR imaging segmentation in neonates and premature infants." AJNR Am J Neuroradiol **27**(5): 972-977.

8 Anhang

Tabelle 23: Daten des Bayley III in den Kategorien Sozial/Emotional und Alltagsfertigkeiten in den beiden Vergleichsgruppen (GC-Gruppe und Kontrolle) unter Einbeziehung der Testparameter Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests, als auch Daten zum Alter der untersuchten Kinder in den beiden Gruppen

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert±SD (Min.-Max.)	Mittelwert±SD (Min.-Max.)	
Sozial/Emotional Perzentiler Rang	57±33 (16-98)	57±28 (16-100)	0,862
Sozial/Emotional Composite Score	105±17 (85-130)	104±15 (85-140)	0,862
n	9	19	-
Alltagsfertigkeiten Perzentiler Rang	58±23 (14-82)	57±26 (3-93)	0,874
Alltagsfertigkeiten Composite Score	103±10 (84-114)	103±13 (72-122)	0,874
n	7	17	
Alter Untersuchung [Monate]	11±1 (11-14)	12±1 (10-13)	-
Alter Untersuchung [Tage]	365±28 (335-438)	366±26 (322-411)	-
n	11	24	-

Tabelle 24: Daten des Bayley III in den Kategorien Kognition, Motorik und Sprache in den beiden Vergleichsgruppen (GC-Gruppe n=11 und Kontrolle n=24) unter Einbeziehung der Testparameter Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests, als auch Daten zum Alter der untersuchten Kinder in den beiden Gruppen

	GC-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p
	Mittelwert \pm SD (Min.-Max.)	Mittelwert \pm SD (Min.-Max.)	
Kognition Perzentiler Rang	65 \pm 16 (37-91)	60 \pm 23 (16-91)	0,665
Motorik Perzentiler Rang	33 \pm 18 (5-58)	41 \pm 23 (2-79)	0,292
Sprache Perzentiler Rang	38 \pm 22 (8-88)	51 \pm 28 (6-92)	0,239
Kognition Composite Score	106 \pm 7 (95-120)	105 \pm 10 (85-120)	0,665
Motorik Composite Score	92 \pm 9 (76-103)	95 \pm 11 (70-112)	0,291
Sprache Composite Score	95 \pm 11 (79-118)	100 \pm 13 (77-121)	0,239
Alter Untersu- chung [Monate]	11 \pm 1 (11-14)	12 \pm 1 (10-13)	-
Alter Untersu- chung [Tage]	365 \pm 28 (335-438)	366 \pm 26 (322-411)	-
n	11	24	35

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung Geburtsmodus	32
Abbildung 2: Mittelwerte des Kopfumfanges (cm) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24); *p<0,05	41
Abbildung 3: Mittelwerte des Gestationsalters (SSW) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24); *p<0,05	42
Abbildung 4: Mittelwerte des Geburtsgewichtes (g) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)	42
Abbildung 5: Mittelwerte der Geburtslänge (cm) der GC-Gruppe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24).....	42
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Kopfumfänge zu Geburt für die Kinder der GC-Gruppe (n=11) und die Kontrollgruppe (n=21).....	43
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Kopfumfänge zum Zeitpunkt der U6 Untersuchung.....	44
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der sonografischen Kopfparameter der GC-Gruppe (n=10)	45
Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung des sonographisch ermittelten Schätzwertes der Kinder der GC-Gruppe (n=10)	46
Abbildung 10: Perzentiler Rang für die Kategorien Kognition, Motorik, Sprache in der Gruppe mit GC-Gabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)	48
Abbildung 11: Composite Score für die Kategorien Kognition, Motorik, Sprache in der Gruppe mit GC-Gabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24)	49
Abbildung 12: Perzentiler Rang für die Kategorien sozial/emotionales Verhalten und der Alltagsfertigkeiten für die beiden Vergleichsgruppen.....	50
Abbildung 13: Composite Score für die Kategorien Sozial/Emotionales Verhalten und der Alltagsfertigkeiten für die beiden Vergleichsgruppen.....	51
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie Motorik.....	53
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie Kognition.....	53
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung für den Testbereich Sprache	54
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie sozial/emotionales Verhalten	56
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung für die Testkategorie Alltagsfertigkeiten	57
Abbildung 19: Mittelwerte des Scaled Scores für die einzelnen Unterkategorien, *p<0,05.....	58
Abbildung 20: Mittelwerte des Composite Scores.....	60
Abbildung 21: Mittelwerte des Perzentilen Ranges	60
Abbildung 22: Mittelwerte der Scaled Scores.....	62

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anteil von männlichen und weiblichen Patienten in der GC-Gruppe und der Kontrollgruppe	29
Tabelle 2: erhobene Parameter des Kindes und der Mutter	30
Tabelle 3: maternale Daten (n=35) zur Anzahl der Gravida mit Darstellung der Häufigkeitsverteilung in der GC-Gruppe und der Kontrollgruppe	31
Tabelle 4: Glukokortikoidgabe anhand des Gestationsalters der Mutter mit Erfassung der Häufigkeitsverteilung und des prozentualen Anteils der Kinder in der Gruppe mit Glukokortikoidgabe (n=11).....	32
Tabelle 5: Intrauterine Sonografiedaten der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10) zu Parametern des Kopfes und des Schätzwertes	33
Tabelle 6: Geburtsparameter der Kinder mit pränataler Glukokortikoidgabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=24), unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests (*p < 0,05).....	34
Tabelle 7: somatische Parameter der U6-Untersuchung in den Gruppen Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10) und der Kontrollgruppe (n=23) unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests	35
Tabelle 8: Kopfumfang zur Geburt in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=11) und der Kontrollgruppe (n=21).....	44
Tabelle 9: Kopfumfang zur U6-Untersuchung in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10) und der Kontrollgruppe (n=23)	45
Tabelle 10: sonographisch gemessene intrauterine Parameter des Kopfes in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10)	45
Tabelle 11: sonographisch ermitteltes Schätzwert in der Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=10)	46
Tabelle 12: Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests	49
Tabelle 13: Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests	51
Tabelle 14: Composite Score Kognition, Motorik und Sprache für die beiden Vergleichsgruppen	55
Tabelle 15: Composite Score sozial/emotionales Verhalten und Alltagsfertigkeiten für die beiden Vergleichsgruppen	57
Tabelle 16: Scaled Score Fein- und Grobmotorik, rezeptive – und expressive Sprache unter Einbeziehung der statistischen Ergebnisse (p-Wert) des Man-Whitney-U-Tests, *p<0,05	59
Tabelle 17: Ergebnisse des Bayley III dargestellt für die Gruppe der Kinder mit Glukokortikoidgabe (n=11) unter Berücksichtigung des Zeitpunktes der Glukokortikoidgabe	61
Tabelle 18: Scaled Scores für die Bereiche Fein-/Grobmotorik bzw. rezeptive/expressive Sprache, dargestellt in den drei Untergruppen unter Berücksichtigung der SSW der Glukokortikoidgabe	62

Tabelle 19: Polysomnografie-Daten der einzelnen Schlafstadien für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests	63
Tabelle 20: Polysomnografie-Daten der einzelnen respiratorischen Parameter für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests, * $p < 0,05$	64
Tabelle 21: Polysomnografie-Daten der Herzfrequenzen in den jeweiligen Schlafstadien für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests	64
Tabelle 22: Polysomnografie-Daten zu mittlerer Pulsoxymetrie der einzelnen Schlafstadien, prozentualer Dauer der Pulsoxymetrie und Desaturationsindex für die Vergleichsgruppen unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests; * $p < 0,05$	65
Tabelle 23: Daten des Bayley III in den Kategorien Sozial/Emotional und Alltagsfertigkeiten in den beiden Vergleichsgruppen (GC-Gruppe und Kontrolle) unter Einbeziehung der Testparameter Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests, als auch Daten zum Alter der untersuchten Kinder in den beiden Gruppen	88
Tabelle 24: Daten des Bayley III in den Kategorien Kognition, Motorik und Sprache in den beiden Vergleichsgruppen (GC-Gruppe $n=11$ und Kontrolle $n=24$) unter Einbeziehung der Testparameter Perzentiler Rang und Composite Score; unter Angabe der statistischen Ergebnisse (p) des Mann-Whitney-U-Tests, als auch Daten zum Alter der untersuchten Kinder in den beiden Gruppen	89

8.3 Danksagung

„Leider lässt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken.“ (Johann Wolfgang von Goethe)

Es ist folglich schwierig die treffenden Worte im Sinne des kleinen Wörtchens „Danke“ zu finden. Ich möchte es dennoch versuchen:

Sicherlich ist das Schreiben einer Dissertation die Aufgabe eines Einzelnen, jedoch gehört einiges mehr dazu eine solche Arbeit fertigzustellen. Zunächst ist das Thema entscheidend, eine gute Betreuung sowie fachliche Beratung dürfen nicht fehlen. Dafür möchte ich an erster Stelle Herrn PD Dr. med. A. Hübler herzlich danken, der trotz Familie und täglicher Arbeit als Chefarzt mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mich immer wieder mit hilfreichen Vorschlägen unterstützte.

Ohne die entsprechende Durchführung und Organisation der Untersuchungen im Rahmen der BIOMAG-Studie hätte diese Arbeit nicht fertig gestellt werden können. Für die Bereitstellung der pränatalen Daten, als auch für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. U. Schneider und Herrn Prof. Dr. -Ing. habil. D. Hoyer. Besonderer Dank gilt Frau J. Ziegler, welche stets den organisatorischen Überblick behielt.

Ganz herzlich möchte ich mich an dieser Stelle bei den Mitarbeitern des Schlaflabors der Kinderklinik Jena bedanken, welche mir bei so mancher Schwierigkeit in der Auswertung der Polysomnografie-Berichte stets zur Seite standen.

Eine Studie ohne Patienten ist nicht zu realisieren. Für die Ausdauer und den zeitlichen Aufwand danke ich allen Kindern und Eltern recht herzlich, welche sich bereit erklärt haben an der BIOMAG-Studie teilzunehmen.

Für die liebevolle Aufmunterung und Motivation möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie und meinen Freunden danken, welche mich in jeder Lebenslage unterstützt haben. Ein lieber Dank geht an dieser Stelle an meinen Freund Alexander. Ich danke dir, für deine Ausdauer, deine Geduld und deine Gelassenheit,

dass du meine kleinen „technischen“ Wutausbrüche vor dem Computer über das plötzliche Fehlen einer Seitenzahl stets toleriert hast. Ohne dich wäre die Formattierung der Arbeit nur halb so gut gelungen.

Danke!

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. habil. Axel Hübler

Dr. med. Uwe Schneider

Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer

Jana Ziegler

Dr. med. Antje Rosenhahn

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe

Ort, Datum

Unterschrift

8.5 Lebenslauf

Annemarie Mehlhorn,

geboren am 17. Dezember 1987 in Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)

Hochschulausbildung:

seit Oktober 2007	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
August 2009	Physikum – 1. Staatsexamen
April 2010	Beginn der Promotion
August 2012 - Juli 2013	Praktisches Jahr
Oktober 2013	2. Staatsexamen

Schulische Ausbildung:

1994-1998	Grundschule Aue Zeller – Berg
1998-2002	Clemens-Winkler-Gymnasium Aue
2002-2007	Sportgymnasium Leipzig