

Langzeitentwicklung des späten Frühgeborenen

Späte Frühgeborene haben ein höheres Risiko für Entwicklungsstörungen. Kinderärztinnen und -ärzten kommt eine Schlüsselrolle zu, da sie diese Probleme frühzeitig erfassen und unterstützende Massnahmen einleiten können. Dieser Artikel fasst zusammen, inwiefern die Entwicklung später Frühgeborener von Termingeborenen abweicht und welche Gründe dafür verantwortlich sind.

Von Giancarlo Natalucci

Späte Frühgeborene, das heisst zwischen der 34^{0/7} und 36^{6/7} Schwangerschaftswoche geborene Kinder, machen in der Schweiz 5 bis 6 Prozent aller Lebendgeburten aus (1). Weil sie in Gewicht und Aussehen Termingeborenen ähnlich sehen, werden späte Frühgeborene irreführenderweise häufig als risikolose Neugeborene empfunden. Der Schwerpunkt der neonatalen Forschung zu langfristigen Entwicklungsstörungen liegt auf den extremen Frühgeborenen (Gestationsalter bei Geburt < 32 Schwangerschaftswochen), mit einem Anteil von nur 1 Prozent aller Lebendgeburten (2). Neuerdings sind in der Literatur auch Daten über die langfristige Entwicklung der späten Frühgeborenen zu finden (3–7). Summarisch zeigen die Resultate dieser Arbeiten klar, dass die späte Früh-

geburtlichkeit mit einem erhöhten Risiko für langfristige Entwicklungsbeeinträchtigungen assoziiert ist.

Gehirnentwicklung in den letzten sechs Schwangerschaftswochen

Zunächst gilt es, einige Aspekte der fetalen Gehirnreifung zu thematisieren, insbesondere die Schritte, die die Periode von der 34. Schwangerschaftswoche bis zum Geburtstermin charakterisieren.

Während der letzten 6 Wochen einer bis zum Termin verlaufenden Schwangerschaft (40^{0/7} Schwangerschaftswochen) finden bedeutende Reifungsprozesse statt, welche das Gehirn stärker als die anderen Organe betreffen (8). In dieser Periode findet zirka ein Drittel des gesamten Gehirnwachstums statt (*Abbildung 1*). Dies bedeutet, dass das Gehirngewicht eines späten Frühgeborenen bei Geburt erst zwei Drittel des Gehirns eines am Termin geborenen Kindes entspricht (9).

Während dieser Periode nehmen die neuronalen Verbindungen durch Vermehrung der dendritischen Verzweigungen und Synapsen sprunghaft zu. Makroskopisch manifestieren sich diese Veränderungen in einer dramatischen Entwicklung der Gyri und Sulci an der Gehirnoberfläche (*Abbildung 2*) (10).

Relevante Reifungsvorgänge finden während dieser letzten Schwangerschaftsperiode auch in der weissen Substanz statt. Das Volumen der weissen Substanz wächst zwischen der 35. und 41. Schwangerschaftswoche um das 5-Fache. Dies ist durch die kurz zuvor begonnene Myelinisierung und die zunehmende Reifung der Oligodendrozyten zu erklären (11).

Da das Gehirn eines spät Frühgeborenen im Vergleich zu dem eines Termingeborenen noch deutlich unreifer ist, ist dessen Vulnerabilität ebenfalls stark erhöht.

Die perinatalen und neonatalen Komplikationen – in erster Linie kardiorespiratorische Adaptationsstörungen, Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie –, welche beim späten Frühgeborenen häufiger als beim Termingeborenen auftreten, spielen im Hinblick auf die neurologische Entwicklung eine additive ungünstige Rolle.

Erfassungsmethoden für die langfristige Entwicklung später Frühgeborener

Ein etabliertes Follow-up-Protokoll für späte Frühgeborene existiert derzeit nicht. In der Schweiz und in anderen Ländern werden dazu mehrheitlich die Protokolle für extreme Frühgeborene verwendet (www.neonet.ch). Die Forschung zur Population der spät Frühgeborenen stützt sich auf Daten, welche durch Fragebogen oder semistrukturierte Interviews zur Selbst- sowie Fremdeinschätzung der eigenen Lebensqualität erhoben werden. Zudem kommen die Analysen nationaler zentraler Geburten- und Schulregister zur Beurteilung des akademischen Werdegangs zum Einsatz. Präzise Daten bezüglich der langfristigen

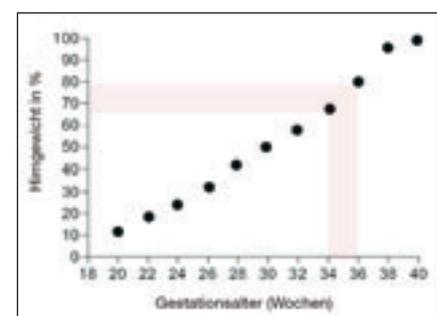


Abbildung 1: Hirngewicht im Prozentualwert vom Hirngewicht am Termin (40^{0/7} Schwangerschaftswochen) in Funktion des Gestationsalters (modifiziert nach Guibard-Costa und Larroche, *Early Hum Dev* 1990)

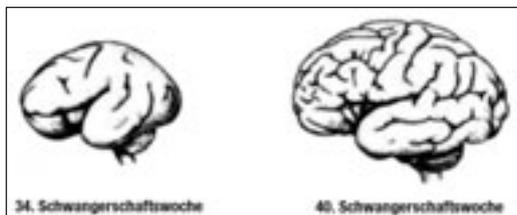


Abbildung 2: Cortex cerebri in der 34. im Vergleich mit der 40. Schwangerschaftswoche (modifiziert nach Kinney und Armstrong, Greenfield's Neuropathology, 2002)

Entwicklung von spät frühgeborenen Kindern sind für die Schweiz derzeit nicht verfügbar. Im letzten Jahrzehnt wurden überwiegend nordamerikanische und skandinavische Studien über sämtliche Bereiche publiziert, inklusive neuromotorische und kognitive Entwicklung, Verhaltensmerkmale und Lebensqualität dieser Populationsgruppe.

Neuromotorische Entwicklung

Dass das Risiko einer ungünstigen neuromotorischen Entwicklung mit sinkendem Gestationsalter bei Geburt eines Kindes steigt, wird als etablierte epidemiologische Tatsache betrachtet (12). Petrini und Mitarbeiter (3) konnten im Rahmen einer grossangelegten retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass dieses Risiko auch bei den spät frühgeborenen Kindern noch hoch ist. Beispielsweise ist das Risiko, an einer Zerebralparese zu leiden, für extrem Frühgeborene 8-fach erhöht im Vergleich zu Termingeborenen; spät Frühgeborene haben immer noch ein 3-fach erhöhtes Risiko; diese Werte gelten auch nach statistischer Kontrolle für die Ethnie der Mutter, das Geschlecht des Kindes, Mehrlingsstatus, Wachstumsretardierung oder Unter- und Übergewicht für Gestationsalter (Tabelle 1). Differenziertere Berichte über die neuromotorische Entwicklung spät frühgeborener Kinder sind derzeit nicht vorhanden, obwohl ein erhöhter Bedarf für unterstützende Massnahmen im Vorschulalter eine nicht völlig harmonische motorische Entwicklung suggeriert (4).

Kognitive Entwicklung

Da keine spezifischen Nachsorgeprogramme für spät Frühgeborene nach der Spitalentlassung existieren, stützen sich die

Literaturdaten bezüglich geistiger Entwicklung der späten Frühgeborenen grösstenteils auf die Beurteilungen der intellektuellen Leistungen durch Lehrpersonen, die Analyse der Bildungsabschlüsse, die Teilnahme an Förderprogrammen und eher selten auf systematische standardisierte Intelligenztests.

In einer grossen Kohortenstudie mit Frühgeborenen untersuchte man die schulischen Kompetenzen vom Kindergarten bis in die Primarschulzeit. Man stellte fest, dass späte Frühgeborene im Vergleich zu Termingeborenen signifikant tiefere Testwerte im Lesen und Rechnen erreichten und eine höhere Rate von Fördermassnahmen bis ins erste Schuljahr aufwiesen (5).

Vergleichbare Daten wurden im Rahmen einer prospektiven longitudinalen Studie erhoben, in welcher Neugeborene ab Geburt bis ins Erwachsenenalter begleitet wurden. Es zeigte sich deutlich, dass nicht nur extrem, sondern auch spät frühgeborene Kinder ein signifikant höheres Risiko für schlechtere Lernkompetenzen

im Schulalter und einen tieferen Bildungsabschluss im Erwachsenenalter haben. Die Daten bezüglich des akademischen Werdegangs der Probanden im Alter von 30 Jahren bezogen sich auf die Anzahl wiederholter Schuljahre, totale Bildungsjahre und Bildungsabschlüsse (6).

Während die Befunde der ersten Untersuchung nach Korrektur für die demografischen Ko-Variablen Geschlecht, Ethnie des Kindes und Bildungsniveau der Mutter stabil blieben, spielte eine finanzielle Bedürftigkeit im Kindesalter in der Studie von Namura und Mitarbeitern (6) de facto eine nachteilige Rolle bei späten Frühgeborenen.

Verhalten

In Rahmen einer norwegischen Nested-case-control-Studie mit 834 Kinder mit der Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und 20 100 Kontrollen (also ein Verhältnis von zirka 1:25) zeigte sich, dass späte Frühgeborene ein 70 Prozent höheres Risiko im Vergleich zu Termingeborenen haben, an dieser Verhaltensstörung zu leiden (Tä-

Tabelle 1: Risiko für eine Zerebralparese bei Frühgeborenen im Vergleich mit Termingeborenen

Gestationsalter (Woche)	n	Risiko einer Zerebralparese bis zum 5. Lebensjahr*	95% Konfidenzintervall
30–33	1768	7,87	5,38–11,51
34–36	7994	3,39	2,54–4,52
37–41	125 780	1,00	(Referenz)
≥ 42	2050	0,90	0,34–2,43

*korrigiert für die Ethnie der Mutter, das Geschlecht des Kindes, Mehrlingsstatus, Unter-/Übergewicht für Gestationsalter modifiziert nach Petrini et al., J Pediatr 2009

Tabelle 2: ADHS-Risiko bei Früh- im Vergleich zu Termingeborenen

Gestationsalter (Woche)	Kontrollgruppe (n = 20100)	ADHS (n = 8334)	korrigiertes relatives Risiko
<34	298	34 (11,4%)	2,7 (1,8–5,4)
34–36	544	37 (6,8%)	1,7 (1,2–2,5)
37–39	6629	298 (4,5%)	1,1 (0,9–1,3)
40–42	12 365	465 (3,8%)	Referenz
43–44	264	9 (3,4%)	1,0 (0,5–2,0)

modifiziert nach Linnet et al., Arch Dis Childh 2006; in Klammern: 95%-Konfidenzintervall

belle 2). Auch in diesem Fall wurden die Resultate für den sozioökonomischen Status der Familien, psychische Erkrankungen bei Familienmitgliedern und Nikotinkonsum der Kindsmütter während der Schwangerschaft korrigiert (7).

Bedarf an Förderungs- massnahmen

Ein ganzheitliches Bild in Bezug auf allgemeine unterstützende Massnahmen für späte Frühgeborene im Vor- und Frühschulalter liefert eine neue umfassende Arbeit von Morse und Mitarbeitern (4), welche die Entwicklung von späten Frühmit Termingeborenen-Einlingen vergleicht. In diesem Rahmen wurden im Alter von 0 bis 5 Jahren 7 Messungen (Tabelle 3) durchgeführt, welche die kognitive und die motorische Entwicklung sowie das Verhalten der Kinder erfassen. Das relative Risiko wurde für 15 verschiedene mütterliche und kindliche Variablen korrigiert (darunter Alter, Rasse, Schulabschluss sowie Noxen-Konsum und Schwangerschaftskomplikationen der Mutter, Geschlecht, Bedarf an maschineller Beatmung, Geburtskomplikationen beim Kind). Die Befunde (Tabelle 3) dieser bisher robustesten Studie zur Langzeitentwicklung später Frühgeborener zeigen, dass diese Population ein si-

gnifikant höheres Risiko trägt, an einem Entwicklungsrückstand zu leiden, und während der ganzen Untersuchungsperiode im Vergleich mit Termingeborenen einen signifikant höheren Bedarf an Förderungsmassnahmen hat (4).

Zusammenfassung

Späte Frühgeborene gehören als frühgeborene Kinder zu einer Risikopopulation bezüglich langfristiger Entwicklungsbeeinträchtigungen und dementsprechend erhöhten Unterstützungsbedarfs im Vergleich zu Termingeborenen. Dies ist teilweise durch die grössere Vulnerabilität des unreifen Zentralnervensystems bei der Geburt und die erhöhte peri- und postnatale Komplikationsanfälligkeit zu erklären.

Aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen sollten diese Kinder in ein umfassendes und detailliertes Nachsorgeprogramm eingeschlossen werden. Dies ist derzeit in der Schweiz allerdings wegen fehlender Ressourcen nicht möglich. Das akademische Interesse im Gegensatz zu extremen Frühgeborenen ist gering. Diese Kinder sollten unbedingt die regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen erhalten und die betroffenen Familien beraten werden. Dabei spielen Kinderärztinnen und -

ärzte eine Schlüsselrolle, da sie diese Probleme frühzeitig erfassen und unterstützende Massnahmen einleiten können. ☉

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Giancarlo Natalucci
Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
E-Mail: giancarlo.natalucci@usz.ch
und Abt. Entwicklungspädiatrie, Kinderspital Zürich

Literatur:

1. Bundesamt für Statistik. Frühgeburten, Mehrlingsschwangerschaften und Wachstumsretardierung, Neuchâtel 2010.
www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/international/22/publ.html?publicationID=3881
2. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C and the Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. «Late-preterm» infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120: 1390–1401.
3. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154: 169–176.
4. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: e622–629.
5. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153: 25–31.
6. Nomura Y, Halperin JM, Newcorn JH, Davey C, Fifer WP, Savitz DA, Brooks-Gunn J. The risk for impaired learning-related abilities in childhood and educational attainment among adults born near-term. *J Pediatr Psycho* 2009; 34: 406–418.
7. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006; 91: 655–660.
8. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006; 30: 81–88.
9. Guihard-Costa AM, Larroche JC. Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum Dev* 1990; 23: 27–40.
10. Kinney HC, Armstrong DL. Perinatal neuropathology, in Graham DI, Lantos PE (eds): *Greenfield's Neuropathology* (Ed 7). London, Arnold, 2002; 557–559.
11. Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, Tsuji MK, Volpe JJ. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neuro* 1998; 43: 224–235.
12. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. *Acta Paediatr* 2001; 90: 271–277.

Tabelle 3:

Häufigkeit und korrigiertes relatives Risiko für eine ungünstige Entwicklung im Vorschulalter bei gesunden späten Frühgeborenen im Vergleich mit termingeborenen Einlingen

Status im Vorschulalter	Alter (Jahre)	gesunde späte Frühgeborene (n = 7152)	gesunde Termingeborene (n = 152 661)	korrigiertes relatives Risiko
heilpädagogische Früherziehung	0–3	4,24%	2,96%	1,36 (1,29–1,43)*
allg. Entwicklungsrückstand	3	4,46%	3,89%	1,13 (1,08–1,19)*
allg. Entwicklungsrückstand	4	7,40%	6,60%	1,10 (1,05–1,14)*
nicht einschulungsreif	4	5,09%	4,40%	1,04 (1,00–1,09)
besondere Förderung ¹	5	13,30%	11,88%	1,10 (1,07–1,13)*
Kindergartenjahr wiederholen	5	7,96%	6,17%	1,11 (1,07–1,15)*
Kindergarten-/Schulabschluss	5	1,80%	1,22%	1,19 (1,10–1,29)*

modifiziert nach Morse et al., *Pediatrics* 2009; *statistisch signifikant; in Klammern: 95%-Konfidenzintervall

¹besondere Förderung: heilpädagogische Frühförderung, Lern- oder Lokomotionshilfsmittel, Physio- oder Ergotherapie