

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Herting

**Pulmonal spezifische single nucleotid polymorphisms (SNPs) als potenzielle
Prädiktoren für die Lungenfunktion ehemals frühgeborener Kinder
im Alter von 5 bis 7 Jahren**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
an der Universität zu Lübeck
- Sektion Medizin -



vorgelegt von
Svenja Hinsenbrock
aus Neuss
(Lübeck 2021)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel
2. Berichterstatter: PD Dr. med. Lutz Welker

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2023

Zum Druck genehmigt.
Lübeck, den 01.03.2023

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 FRÜHGEBURTlichkeit	1
1.2 LUNGENREIFUNG	3
1.3 CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG (COPD)	6
1.4 FRAGESTELLUNGEN DIESER ARBEIT	9
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 DAS DEUTSCHE FRÜHGEBORENEN NETZWERK (GNN)	12
2.2 DATENBANKEN	13
2.3 ETHIKVOTUM UND FINANZIERUNG	14
2.4 FÜNF-JAHRES-NACHUNTERSUCHUNG	14
2.4.1 SPIROMETRIE	15
2.4.1.1 DURCHFÜHRUNG	17
2.5 DNS-ISOLIERUNG	18
2.6 CHIP-GENOTYPISIERUNG	19
2.7 BERECHNUNG DES GENETISCHEN SUMMENScores	21
2.8 STATISTIK	22
3. ERGEBNISSE	23
4. DISKUSSION	35
4.1 GENETISCHE SUMMENScores UND LUNGENFUNKTION	35
4.2 OBSTRUKTIVE BRONCHITIS	39
4.3 KLINISCHE UND SOZIOÖKONOMISCHE FAKTOREN UND LUNGENFUNKTION	43
4.3.1 ERNÄHRUNG MIT MUTTERMILCH	44
4.3.2 MATERNALES RAUCHVERHALTEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT	45
4.3.3 POSTNATALE BPD	47
4.3.4 GESTATIONSALTER UND GEBURTSGRÖÖE	49
4.3.5 KINDLICHES GESCHLECHT	50
4.3.6 MATERNALE HERKUNFT UND SCHULABSCHLUSS	53
5. ZUSAMMENFASSUNG	56
6. LITERATURVERZEICHNIS	57
7. ANHANG	71
8. DANKSAGUNG UND WIDMUNG	79
9. LEBENSlauf	80

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

TABELLE 1: KLINISCHE BASISDATEN/FRÜHE OUTCOME-PARAMETER.....	23
TABELLE 2: LUNGENFUNKTIONSERGEBNISSE NACH DEN GENETISCHEN SUMMENSORE-GRUPPEN	24
TABELLE 3: AUFTRETUNGSVERTEILUNG VON OBSTRUKTIVER BRONCHITIS UND ASTHMA BRONCHIALE	25
TABELLE 4: ASSOZIATION EINER ERNÄHRUNG MIT MUTTERMILCH UND DEM GESCHLECHT MIT DER LUNGENFUNKTION.....	26
TABELLE 4.1: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER FEV1 >80% VOM SOLL IN ABHÄNGIGKEIT DER ERNÄHRUNGSFORM INNERHALB DER SUMMENSORE-GRUPPEN	27
ABBILDUNG 1: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN EINER ERNÄHRUNG MIT MUTTERMILCH UND DER FEV1(%) MIT 5-7 JAHREN	28
TABELLE 4.2: ASSOZIATION DER GEBURTSGRÖÖE UND DES MATERNALEN RAUCHVERHALTENS WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT MIT DER LUNGENFUNKTION	29
TABELLE 4.3: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER FEV1 >80% VOM SOLL IN ABHÄNGIGKEIT DES RAUCHVERHALTENS IN DER SCHWANGERSCHAFT INNERHALB DER SUMMENSORE-GRUPPEN	30
ABBILDUNG 2: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM RAUCHVERHALTEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT UND DER FEV1(%) MIT 5-7 JAHREN	31
TABELLE 4.4: ASSOZIATION MATERNALEHER HERKUNFT UND DES SCHULABSCHLUSSES MIT DER LUNGENFUNKTION	32
TABELLE 4.5: ASSOZIATION EINER BPD MIT DER LUNGENFUNKTION.....	33
ABBILDUNG 3: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM GESTATIONSALTER UND DEN MITTELWERTEN DER FEV1(%) MIT 5-7 JAHREN.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AMA	Advanced maternal age
ART	Assistend reproductive technology
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ELBW	Extremely Low Birth Weight (<1.000g)
etc	et cetera
FEV _{0,5}	Forciertes Expiratorisches Volumen in 0,5 Sekunden (L)
FEV ₁	Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (L)
FEV ₁ (%)	FEV ₁ in % vom Soll (von uns als normwertiger Grenzwert definiert: FEV ₁ >80%)
FEV ₁ /FVC	Relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index); Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, ausgedrückt in % der forcierten Vitalkapazität
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion (%)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (L)
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HBD2	Human Beta-Defensin 2
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion definiert als fetales Schätzwicht <10. Perzentile UND/ODER nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf UND pathologische Dopplersonographie der Arteria umbilicalis ODER pathologische Dopplersonographie der Arteriae uterinae ODER Oligohydramnion ¹
L	Liter

LBW	Low Birth Weight (<2.500g)
m	männlich
MAF	Minor allele frequency
MAR	Medizinisch assistierte Reproduktion
n	Nummer/Anzahl
PCR	Polymerasekettenreaktion
RDS	Respiratory Distress Syndrom
rpm	Umdrehungen pro Minute
RSV	Respiratory-Synzytial-Virus
SD	Standardabweichung
SGA	Small for gestational age definiert als fetales Schätzwicht oder Geburtsgewicht <10. Perzentile
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF-b1	Transforming Growth Factor b1
TLR	Toll-Like-Rezeptor
USA	United States of Amerika
VLBW	Very Low Birth Weight (<1.500g)
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

Jährlich werden weltweit ungefähr 15 Millionen Kinder zu früh geboren. Mehr als 60% der weltweiten Frühgeburten finden in Afrika und Südasien statt, doch auch in Ländern mit durchschnittlich hohem Einkommen liegt die Frühgeburtenrate bei ungefähr 9% aller zur Welt gebrachten Kinder.²

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Frühgeburt auf der Basis der Schwangerschaftswoche (SSW) bei der Geburt. Sie unterteilt in moderate to late preterm (32. bis 37. SSW), very preterm (28. bis 32. SSW) und extremely preterm (<28. SSW) geborene Kinder.³

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit stellt das Geburtsgewicht dar. Ab einem Geburtsgewicht unter 2500g handelt es sich um die Gruppe der untergewichtigen Neugeborenen (LBW), unter 1500g um die Gruppe der sehr untergewichtigen Neugeborenen (VLBW) und von extrem untergewichtigen Neugeborenen (ELBW) spricht man ab einem Geburtsgewicht unter 1000g.⁴

In Deutschland kommen seit einigen Jahren jährlich rund 800.000 Kinder lebend zur Welt.⁵ Von diesen Neugeborenen werden ungefähr 100.000 zur Welt gebrachte Kinder erfasst, die entweder ein Geburtsgewicht von weniger als 2000g haben, mehr als drei Tage stationär betreut werden müssen oder schwerwiegende Erkrankungen bei einem höheren Geburtsgewicht haben. Ungefähr die Hälfte dieser erfassten Kinder wird vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren. Weitere 10.000 Kinder, die in dieser Kategorie erfasst werden, unterschreiten jährlich ein Geburtsgewicht von 1500g oder werden vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren. Diese Kinder werden als sehr kleine Frühgeborene bezeichnet.⁶

Als Ursachen für Frühgeburtlichkeit lassen sich einige Faktoren nennen, die einen Zusammenhang nahelegen, allerdings oftmals nur bei einem Teil der Patienten eruiert werden können. Risikofaktoren für eine Frühgeburt sind beispielsweise eine Mehrlingsschwangerschaft, Chorioamnionitis, Gestose, Nikotinabusus in der Schwangerschaft oder ein niedriger familiärer sozioökonomischer Status.^{4,7} Des Weiteren ist das Alter der Mutter mit vermehrten Risiken in der Schwangerschaft assoziiert.⁸⁻¹⁰ Eine finnische Studie ermittelte Altersschwellen für den Risikoanstieg

für unerwünschte Schwangerschaftsoutcomes bei Müttern und ihren Kindern. Die Anfälligkeit für einen schlechteren postnatalen Allgemeinzustand des Kindes nimmt mit steigendem Alter der Mutter zu. Das Risiko einer Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche steigt bereits ab einem Alter von 28 Jahren und ist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr signifikant erhöht.¹¹⁻¹⁴

Beim Vergleich der Geburtszahlen aus den Jahren 2009 bis 2019 fällt in Deutschland, eine kontinuierliche Zunahme der Anzahl erstgeborener Kinder in der mütterlichen Altersspanne von 30 bis 35 Jahren auf.¹⁵

Neben dem Anstieg des mütterlichen Alters bei der Geburt des ersten Kindes, ist auch ein europaweiter Anstieg in der Anwendung von medizinisch-assistierter Reproduktion (MAR) zu beobachten. Von 2013 bis 2014 wurde ein Anstieg jeglicher Verfahren von 13,1% verzeichnet, wobei Deutschland zu den Ländern mit der höchsten Anwendungsrate gezählt werden konnte. Mit Zunahme der Anwendungshäufigkeit steigt auch die Rate an extremen Frühgeburten (20.-27. SSW GA) und es ist eine Abnahme des Geburtsgewichtes zu sehen im Vergleich zu Kindern, die ohne Reproduktionsmedizin entstanden sind.^{16,17}

Diese soziodemographische und kulturelle Entwicklung gibt Grund zu der Annahme, dass der Anteil der Frühgeborenen in den nächsten Jahren steigen wird.¹⁸

Frühgeburtlichkeit, als direkter oder indirekter Grund, ist weltweit unter den führenden Todesursachen bei Kindern unter fünf Jahren und der wichtigste Risikofaktor für neonatale Sterblichkeit sowie postnatale Morbidität mit zum Teil nicht bekannten langfristigen gesundheitlichen Konsequenzen.^{7,19-21}

Durch die verbesserte postnatale Versorgung Frühgeborener, unter anderem bedingt durch die Zunahme spezialisierter Versorgungszentren mit neonatalen Intensivstationen, ist die Überlebensrate der Frühgeborenen in den letzten Jahren angestiegen.²² Dieses Überleben ist allerdings mit einer Zunahme an Morbiditäten wie unter anderem neurologischen Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, mentaler Retardierung oder Krampfanfällen vergesellschaftet.^{23,24}

Die bestmögliche Versorgung von Frühgeborenen, unter Vermeidung zusätzlicher Stressoren, um eine möglichst normale Entwicklung zu sichern, stellt eine wichtige Herausforderung unseres Gesundheitssystems dar.

1.2 Lungenreifung

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung der langfristigen Lungenentwicklung und der genetischen sowie klinischen Faktoren, die diese beeinflussen könnten.

Bis zur 28. Gestationswoche hat sich der respiratorische Anteil des Bronchialbaums inklusive der Alveolen gebildet und der alveoläre Gasaustausch ist möglich. Bereits zwei Monate vor der Geburt ist die fetale Lunge atmungsfähig. Die vollständige Ausreifung der Lunge erfolgt bis in das vierte Lebensjahr eines Menschen hinein.²⁵ In der Literatur wurde bei Frühgeborenen eine andauernde Alveolarisierung bis zum 10.-14. Lebensjahr beschrieben.²⁶

Das Hauptproblem des frühgeborenen Kindes ist der Mangel an Surfactant in der noch unterentwickelten Lunge, welches aus verschiedensten Phospholipiden und Apoproteinen besteht. Zwischen der 22.-24. SSW beginnen die Typ 2 Pneumozyten in der Lunge mit der Synthese und Sezernierung des pulmonalen Surfactants in den Alveolarraum, allerdings liegt eine ausreichende Menge erst ab der 35. SSW vor. Die Hauptaufgabe des Surfactants ist die Verringerung der Oberflächenspannung in den Alveolen um einen Alveolarkollaps bei der Expiration zu verhindern. Bleibt die Oberflächenspannung erhöht, sinkt die Compliance der Lunge, was in erhöhter Atemarbeit resultiert und einen Zusammenfall der Alveolen mit Atelektasenbildung bedingen kann. Aus der Minderbelüftung der Lunge resultiert eine Störung des Gasaustausches mit Hypoxie und Hyperkapnie sowie konsekutiver Entstehung einer respiratorischen Azidose.^{27,28}

Dieser als Atemnotsyndrom oder Respiratory Distress Syndrom (RDS) bezeichnete Symptomkomplex tritt meist unmittelbar nach der Geburt oder in den ersten vier bis sechs Lebensstunden auf. Klinisch äußert sich dies durch Tachypnoen mit Frequenzen über 60 Atemzügen pro Minute, thorakalen Einziehungen, Nasenflügeln, expiratorischem Stöhnen sowie zentralen zyanotischen Zuständen.²⁸ Bis zu 60% der Kinder mit einem Gestationsalter unterhalb der 30. Schwangerschaftswoche entwickeln dieses Syndrom.²⁷

Die primäre Therapie des RDS beim Frühgeborenen besteht in einer Surfactantapplikation. Diese kann prophylaktisch in den ersten Lebensminuten erfolgen, bevor es zu einer ausgeprägten RDS-Symptomatik kommt oder ab dem Auftreten von Symptomen selektiv erfolgen.²⁹

Um hypoxische Zustände und Azidosen zu verhindern, ist bei respiratorischem Versagen und vermindertem Atemantrieb eine mechanische Beatmung mittels nicht-invasiver CPAP-Beatmung indiziert, welche einer pulmonalen Schädigung entgegen wirken soll.²⁸

Durch die exogene Surfactantzufuhr und die weiteren therapeutischen Maßnahmen liegt die Mortalität der stationär behandelten Kinder heute bei ungefähr 5%.⁶

Auch wenn die Mortalität niedrig ist, führen die Lungenunreife und verschiedene Risikofaktoren dazu, dass bis zu 40% der sehr kleinen Frühgeborenen eine chronische Lungenerkrankung entwickeln.³⁰

Eine dieser chronischen Lungenerkrankungen ist die bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Diese resultiert auf der Grundlage der Lungenunreife aus einer pulmonalen Inflammationsreaktion infolge Sauerstoff-Toxizität in der Einatemungsluft bei atemunterstützenden Maßnahmen, maschineller Beatmung sowie pränataler und postnataler Infektionen. Bei langfristiger Exposition gegenüber dem Stimulus kommt es zu Umbauprozessen mit Fibrosierung und der Ausbildung eines Lungenemphysems. Dadurch entstehen unter anderem eine persistierende Atemnot mit anhaltendem Sauerstoffbedarf und Asthma-ähnlichen Erscheinungsbildern mit Hyperreagibilität der kleinen Atemwegsabschnitte.^{26,27}

Jobe et al. definierten eine manifeste BPD als Abhängigkeit von einer Sauerstoff-Therapie ($FiO_2 >21\%$) für mindestens 28 Tage postnatal. Unterschieden wird zusätzlich zwischen einer milden, moderaten oder schweren Form der BPD. Von einer milden BPD spricht man bei einem Sauerstoffbedarf für ≥ 28 Tage, aber nicht mehr zum Zeitpunkt der korrigierten 36+0. SSW. Für eine moderate BPD muss zu diesem Zeitpunkt noch ein Sauerstoffbedarf von $<30\%$ und für eine schwere BPD $\geq 30\%$ vorliegen.³¹

Die Diagnose und der Schweregrad einer BPD, sowie die Dauer der Sauerstoffsupplementation, haben sich als prädiktiv für Lungenfunktionseinschränkungen im Schulkindalter herausgestellt.^{26,32}

Greenough et al. stellten in ihrem Reviewartikel längerfristige respiratorische Outcomes von sehr kleinen Frühgeborenen (<32 . SSW) zusammen.

Postnatal ist die Rehospitalisierung bei den Frühgeborenen vor allem in den ersten zwei Lebensjahren häufig. Über 70% dieser Kinder werden mindestens einmal rehospitalisiert; meistens auf Grund von respiratorischen Störungen oder wegen Infektionen des unteren Respirationstrakts mit dem Respiratory-Synzytial-Virus

(RSV).³³ Im Allgemeinen ist die Hospitalisierungsrate auf Grund von Infektionen des unteren Respirationstraktes bei Frühgeborenen höher als bei Reifgeborenen Kindern.³⁴

Postnatale Ventilationsunterstützung, männliches Geschlecht und small for gestational age (SGA) konnten bei late-preterm (34.–36+7. SSW) Kindern als Risikofaktoren einer hohen Rehospitalisierungsrate ermittelt werden.²³

Des Weiteren haben Kinder, die der Gruppe moderate- to late-preterm (32.–37. SSW) zugeordnet werden können, mehr respiratorische Probleme in der Kindheit und ein erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale und Bronchitis als Reifgeborene.^{35,36}

Bei ehemals frühgeborenen Kindern im Schulkindalter zeigten über die Hälfte eine keuchende Atmung, unabhängig einer BPD-Historie. Kinder mit einer BPD zeigten weitere pulmonale Einschränkungen wie niedrige Werte des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1), bronchiale Obstruktion und Einschränkungen bei sportlicher Aktivität bis in das Erwachsenenalter.²⁶

Weitere Untersuchungen an Erwachsenen mit einer schweren BPD-Erkrankung in der Kindheit zeigten, dass über die Hälfte an reaktiven Lungenerkrankungen litten und einige Teilnehmer manifeste bronchiale Obstruktionen aufwiesen.^{26,33}

Neben dem Aspekt der Gestationswoche, spielt auch das Geburtsgewicht eine Rolle für die postnatale Morbidität. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht, der Lungenfunktion und der respiratorischen Morbidität vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter. Narang et al. beschrieben für jede Abnahme des Geburtsgewichts um 454g einen Verlust der mittleren FEV1 um 60ml.³⁷

Das Risiko für eine BPD wird nicht nur durch postnatale Ventilationsunterstützung oder Infektionen erhöht, sondern zusätzlich durch maternales Rauchen während der Schwangerschaft beeinflusst und konnte mit Lungenerkrankungen bis in die späte Kindheit assoziiert werden von denen Jungen stärker betroffen zu sein scheinen als Mädchen.^{38–40}

All diese bisher veröffentlichten Ergebnisse der verschiedensten Studien, machen deutlich wie wichtig es ist diese vulnerable Patientengruppe über den postnatalen Krankenhausaufenthalt hinaus zu begleiten und medizinisch besonders gut anzubinden.

1.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Im Jahr 2017 litten weltweit 545 Millionen Menschen an einer chronischen respiratorischen Erkrankung, deren Gruppe gleichzeitig die dritthäufigste Todesursache darstellt und deren Prävalenz in Ländern mit hohem Einkommen am größten ist. Unabhängig vom Geschlecht, ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) die am häufigsten zum Tode führende Erkrankung aus dieser Gruppe.⁴¹

Somit stellen die respiratorischen Erkrankungen nicht nur ein hohes Mortalitätsrisiko dar, sondern belasten durch steigende direkte und indirekte Versorgungskosten zunehmend das Sozialversicherungssystem.^{41,42}

Die derzeit am stärksten untersuchte Ursache einer COPD ist die Exposition der Lunge gegenüber Noxen, vor allem Zigarettenrauch. Beeinflusst wird die Pathogenese durch das Zusammenspiel von Umwelteinflüssen, dem individuellen Lungenwachstum in der Entwicklung und genetischen Faktoren.

Durch die Exposition von Noxen kommt es zu einer chronischen Inflammationsreaktion in den Bronchien. Diese verursacht strukturelle Veränderungen, Verengungen der kleinen Bronchien sowie eine parenchymatöse Destruktion, die eine Reduktion der elastischen Eigenschaften der Lunge zur Folge hat. Das Fortschreiten dieser bronchialen Umbauprozesse und der parenchymatösen Zerstörung führt zu der charakteristischen Einschränkung des Atemflusses und den persistierenden respiratorischen Symptomen (zum Beispiel der chronisch zunehmenden Dyspnoe).^{43,44} Der derzeit bestdokumentierte genetische Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD verursacht einen Defekt oder das Fehlen des Alpha-1-Antitrypsin Enzyms.⁴⁵

Die Diagnose COPD wird im klinischen Kontext, bei passenden Symptomen und der relevanten Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Stimuli, mit einer Spirometrie bestätigt. Eine persistierende Einschränkung des Atemflusses, ist definiert durch ein post-bronchodilatorisches Verhältnis der FEV1 zu der Forcierten Vitalkapazität (FVC) von $<0,70$ und einer FEV1 $<80\%$.⁴⁶

In Ergänzung dazu stehen die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2009, in der festgestellt wurde, dass sich Zigarettenrauch-Exposition, als bisher bekannter größter Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD, bei 25% der Menschen mit einer manifesten Diagnose nicht nachweisen lässt.⁴⁷ Viele Arbeiten haben sich

bereits mit der Fragestellung nach weiteren möglichen Ursachen für die Entstehung dieser Erkrankung beschäftigt und den Fokus auf eine genetische Komponente gelegt.^{46,48-52} Moll et al. berechneten aus einzelnen pulmonal assoziierten SNPs einen polygenetischen Risiko-Score und konnten diesen signifikant mit einer COPD-Entwicklung assoziieren.⁵³

Die klinischen Charakteristika der COPD ähneln der Manifestation einer BPD im Neugeborenenalter. Das, mit der BPD assoziierte, eingeschränkte alveoläre Wachstum könnte in Verbindung mit anderen frühkindlichen Einflüssen einen Trigger für die Entwicklung einer sich früh manifestierenden COPD im Erwachsenenalter darstellen.²⁶

Die spirometrisch ermittelte FEV1 nimmt unter physiologischen Umständen bis zum jungen Erwachsenenalter zu, erreicht ein Maximum und bleibt für einige Jahre stabil, um dann langsam, aber stetig abzufallen. Pro Jahr nimmt die FEV1 bei gesunden, nicht rauchenden Menschen um ungefähr 20ml ab, ohne dabei krankhafte Werte zu erreichen.⁵⁴⁻⁵⁶

Zusätzlich zur, mit steigendem Lebensalter physiologischen, Abnahme der FEV1 kann sich eine zunehmende Lungenfunktionseinschränkung auf dem Boden bereits niedriger FEV1-Ausgangslevel im frühen Erwachsenenalter entwickeln.⁵⁷ Lange et al. konnten zeigen, dass eine FEV1 <80% vor dem 40. Lebensjahr eine signifikante Korrelation mit der Entwicklung einer COPD im höheren Erwachsenenalter aufweist. Diese Krankheitsentwicklung ging mit einer kontinuierlichen, aber volumenschwächeren Abnahme der FEV1 einher. Im Gegensatz dazu zeigten COPD-Patienten die vor dem 40. Lebensjahr noch eine FEV1 >80% hatten einen rapiden und volumenstärkeren Abfall der FEV1 bis zur Diagnosestellung.⁵⁶ Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass es verschiedene und individuelle Verläufe bis zu einer manifesten COPD gibt und Faktoren aus Kindheit und jüngerem Erwachsenenalter eine Rolle spielen.

Viele Studien haben sich bereits mit der pulmonalen Entwicklung ehemals Frühgeborener auseinandergesetzt und kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Beim Vergleich der FEV1(%)-Werte aus 23 Studien von Frühgeborenen im Alter von 7 bis 20 Jahren, mit denen von gleichaltrigen Reifgeborenen, zeigt sich über den gesamten zeitlichen Verlauf eine deutlich niedrigere FEV1(%) bei den Frühgeborenen. Ab dem Jugendalter steigt die FEV1(%) sowohl bei den Reifgeborenen als auch bei den Frühgeborenen und erreicht selbst bei Letzteren

teilweise Werte um 100%. Betrachtet man zusätzlich die FEV1(%)-Entwicklung ehemals Frühgeborener mit einer BPD, zeigen sich durchgehend niedrigere Werte im Vergleich zu Frühgeborenen ohne BPD, die ebenfalls im Altersverlauf ansteigen aber im Mittel die 100% nicht erreichen.^{36,58-80}

Die ersten vier Lebensjahre werden als kritische Phase in der Lungenentwicklung angesehen, denn ab einem Alter von 4 bis 6 Jahren scheint es nicht mehr möglich zu sein, Lungenfunktionsdefizite aufzuholen.⁸¹

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer Studie, die bei Kinder mit frühgeburtlich bedingter chronischer Lungenerkrankung im Alter von 7 bis 9 Jahren abnormale Spirometrie-Werte vermerkt hatte, welche sich im Alter von 20 bis 22 Jahren normalisiert hatten.⁸²

Welche potenziellen Konsequenzen sich aus der Lungenentwicklung ehemals frühgeborener Kinder mit und ohne BPD auf das Erwachsenenalter und das Risiko einer COPD Entwicklung ergeben, ist bisher nur Spekulation.⁵⁴

1.4 Fragestellungen dieser Arbeit

Mittels einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) mit ca. 144.000 Erwachsenen fand die Arbeitsgruppe Wain et al. verschiedene Polymorphismen auf genetischer Ebene, die mit einer reduzierten Lungenfunktion und der erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung einer COPD assoziiert werden konnten. Den Ausgangspunkt dieser Studie bildeten die bereits beschriebenen Ergebnisse einer fehlenden Nikotinassoziation bei 25% der untersuchten COPD-Patienten von Salvi und Barnes.^{47,52}

Die Arbeitsgruppe entschlüsselte 43 neue Polymorphismen die sich genom-weit signifikant mit einem oder mehreren der Lungenfunktionsparametern FEV1, FVC und FEV1/FVC assoziieren ließen. 54 Polymorphismen die mit der Lungenfunktion aber nicht mit COPD assoziiert wurden, waren bereits vor der Studie bekannt, so dass die Zahl der mit der Lungenfunktion assoziierbaren Polymorphismen auf 97 erhöht wurde.⁵²

Die Arbeitsgruppe Shrine et al. konnte diese Anzahl durch eine weitere GWAS an ca. 400.000 Teilnehmern auf 279 Polymorphismen, die sich mit der Lungenfunktion assoziieren ließen und zur Entstehung eine COPD beitragen könnten, erweitern.⁵⁰

Diese Polymorphismen werden als single nucleotide polymorphisms (SNPs) bezeichnet und stehen für Variationen im Genom, bei denen an einem Genlokus eine einzige Base durch eine Andere ersetzt wurde. SNPs machen mit 90% den größten Teil der Variationen im menschlichen Genom aus. Sie befinden sich in verschiedensten Bereichen der DNS und können vielfältige Auswirkungen auf die Funktionen von verschiedensten Proteinen im gesamten Körper haben. Jeder SNP wird mittels einer individuellen rs-ID deklariert, die durch das National Center for Biotechnology Information (NCBI) vergeben wird.

Inzwischen sind Millionen von SNPs entdeckt und lokalisiert worden und das Wissen darüber kann vielfältige Erkenntnisse über die Entstehung und Entwicklung von Erkrankungen liefern.⁸³

Moll et al. publizierten im Jahr 2020 eine große Studie, die eine Assoziation zwischen einem polygenetischen Risiko-Score, bestehend aus pulmonal spezifischen und COPD-assoziierten SNPs, und der Entwicklung einer COPD bestätigen konnte.⁵³ Für die vorliegende Arbeit wurde aus einer geringeren Anzahl an SNPs ein jeweils individueller polygenetischer Score berechnet, mit dem Ziel

nach Assoziationen zwischen genetischer Grundausstattung und der kindlichen Lungenentwicklung zu suchen.

Weiterführend beschäftigten wir uns mit den daraus ableitbaren möglichen klinischen Konsequenzen für die Lungenentwicklung und therapeutischer Förderung bei Frühgeborenen.

Die zentralen Fragestellungen entwickelten sich aus der Annahme, dass sich diese 279 von Shrine et al.⁵⁰ beschriebenen SNPs auch bei Frühgeborenen finden lassen könnten und man infolgedessen bereits mit Beginn des Lebens auf die langfristige Lungenentwicklung schließen und frühzeitig therapeutisch eingreifen könnte. Welche Auswirkungen ein einzelner SNP auf die Lungenfunktion eines Menschen haben könnte, lässt sich über die individuelle Allel-Ausprägung und den unterstützenden oder hemmenden Einfluss auf die Zielregion dieses SNPs berechnen. Für jedes Kind aus unserer untersuchten Kohorte wurde die Ausprägung eines jeden der 279 SNPs bestimmt und zu einem individuellen polygenetischen Gesamt-Score verrechnet. Dieser Score wird im Folgenden als genetischer Summenscore bzw. auf Grund der bereits beschriebenen Assoziation zwischen einigen SNPs und einer COPD-Entwicklung als COPD-Risiko-Score betitelt.

Weiterführend interessierte uns, ob das Vorhandensein dieser spezifischen SNPs und der daraus errechenbare individuelle genetische Summenscore in der Gesamtheit tendenziell positive oder negative Auswirkungen auf die Lungenfunktion von Frühgeborenen haben könnte.

Dabei wurde zwischen der Entwicklung und Reifung intrauterin bzw. kurz nach der Geburt und der spirometrisch messbaren Lungenfunktion im Alter von fünf bis sieben Jahren differenziert.

Studien zum Thema SNPs und Frühgeburtlichkeit konnten bereits den Zusammenhang zwischen spezifischen SNPs und der Manifestation einer BPD herstellen.⁸⁴⁻⁸⁶

Demgegenüber stehend, konnte in einer Zwillingsstudie keine eindeutige Signifikanz zwischen allgemeiner Vererbung und der Auftretenswahrscheinlichkeit einer BPD gefunden werden.⁸⁷

Diese Arbeit versucht Einblicke in die kindliche Entwicklung von Frühgeborenen und Zukunftsausblicke für eine mögliche Verbesserung der primären und sekundären Outcomes dieser speziellen Risikogruppe zu geben.

Es ergaben sich folgende Fragestellungen, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit untersucht werden:

1. Ist der errechenbare genetische Summenscore/COPD-Risiko-Score ein Prädiktor für die Lungenfunktion von Frühgeborenen im Alter von fünf bis sieben Jahren?
2. Ist dieser Summenscore prädiktiv für frühe Outcome-Parameter?
3. Welche klinischen und sozioökonomischen Faktoren weisen einen Zusammenhang mit der Lungenfunktion im Alter von fünf bis sieben Jahren auf?

2. Material und Methoden

2.1 Das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk (GNN)

Im Jahr 2009 wurde das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk (GNN) gegründet. Seitdem wurden bereits mehr als 20.000 Kinder in aktuell 67 teilnehmenden Kliniken in die Studie eingeschlossen.

Bis zum Jahr 2017 wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und jünger als 36+6 Schwangerschaftswochen in das GNN eingeschlossen. Aktuell muss das Gestationsalter bei weniger als 28 + 6 Schwangerschaftswochen oder das Geburtsgewicht unter 1000g liegen, damit ein Kind in der jeweils teilnehmenden Klinik, nach Einholen des elterlichen Einverständnisses, eingeschlossen werden kann.

Kinder, die aus einer anderen Klinik in ein Studienzentrum verlegt werden, können nur bei Verlegung am ersten Lebenstag eingeschlossen werden. Ziele der Studie sind genetische, klinische und soziale Faktoren zu identifizieren, die sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Entwicklung dieser Kinder und die Entstehung von Erkrankungen haben. Durch diese Informationen soll versucht werden, die langfristige Entwicklung dieser Kinder und mögliche Therapien zu optimieren.

Vor Einschluss eines Kindes in die Studie muss eine schriftliche und mündliche Aufklärung der Eltern durch den behandelnden Arzt erfolgen. Nachdem die Einverständniserklärung der Eltern vorliegt, werden die Daten der Kinder durch mehrfache ID Nummerierung pseudonymisiert (siehe Anhang 1).

Von der Geburt des Kindes bis zur Verlegung, dem Tod oder der Entlassung aus der Klinik werden präklinische Daten, therapeutische Interventionen, sowie Vorkommnisse im Laufe des klinischen Aufenthaltes von dem behandelnden Neonatologen aufgenommen (siehe Anhang 2).

Wenn möglich wird zusätzlich von jedem Kind ein bei -20°C eingefrorenes Stück Nabelschnur, sowie je zwei Mundschleimhautabstriche auf sterilen Tupfern von Mutter und Kind an die Studienzentrale in Lübeck geschickt. Aus diesen Biomaterialien wird die DNS des Kindes isoliert, um im nächsten Schritt eine Chip-Genotypisierung durchführen zu können.

Die in den jeweiligen Studienzentren erhobenen Daten werden jährlich von einem Mitarbeiter der Lübecker Studienzentrale vor Ort anhand der Patientenakten kontrolliert und überprüft (Monitoring).

Außerdem wird den Eltern direkt nach der Geburt, in den ersten vier Jahren und zur 5-Jahres Nachuntersuchung jährlich ein Fragebogen zugesendet bzw. nach Geburt im Krankenhaus ausgehändigt. Diese Fragebögen erfassen unter anderem den Gesundheitszustand und die Gewohnheiten des Kindes, sowie den sozioökonomischen Status. Entnommen und angepasst sind diese Fragebögen der KiGGs Studie des Robert-Koch-Institutes.⁸⁸

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insbesondere Fragen nach pulmonalen Erkrankungen aus dem 5-Jahres-Fragebogen und dem Arztgespräch bei dem Nachuntersuchungstermin ausgewertet (siehe Anhang 3).

Außerdem werteten wir Daten zu der Ernährung mit Muttermilch, dem Geschlecht, der kindlichen Größe bei Geburt (SGA), der Gestationswoche, dem Vorliegen oder Fehlen einer neonatalen BPD, maternalem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft sowie zur Herkunft und dem Schulabschluss der Mutter aus. Die Kinder wurden je nach ihrer Geburtsgröße der Kategorie small for gestational age (SGA) zugeordnet oder nicht. Definiert wird SGA mit einer Geburtsgröße oder dem fetalen Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile, im Vergleich zur herangezogenen Referenzgruppe.⁸⁹

2.2 Datenbanken

Die Speicherung der Daten erfolgt in zwei Datenbanken. In der einen Datenbank werden die Daten über den anfänglichen Krankenhausaufenthalt und die persönlichen Daten der Kinder, wie beispielsweise der Name, das Geburtsdatum oder die Anschrift der Eltern, gesammelt. In der anderen Datenbank werden die klinischen Daten gespeichert. Diese beinhalten die Informationen aus den Elternfragebögen sowie die Daten der 5-Jahres-Nachuntersuchungen, enthalten jedoch keine Namen oder anderweitige Kontaktdaten der Kinder. Die Verknüpfung der beiden Datenbanken erfolgt über die pseudonymisierte Kennnummer die jedes teilnehmende Kind erhält.

2.3 Ethikvotum und Finanzierung

Am 27.06.2008 wurde der Ethikantrag für die GNN-Studie von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt. Dieser liegt unter dem Aktenzeichen 08-022 vor, wie auch die Ethikvoten der teilnehmenden Kliniken und die Einverständniserklärungen der Erziehungsberechtigten.

Die Studie wird finanziert und gefördert vom Deutschen Ministerium für Bildung und Forschung (BMBF-Nr: 01ER0805 und 01ER1501).

2.4 Fünf-Jahres-Nachuntersuchung

Seit dem Jahr 2014 werden die in die Studie eingeschlossenen Kinder im Alter von fünf bis sieben Jahren durch ein Lübecker Team in den jeweiligen Studienzentren deutschlandweit nachuntersucht. Dieses Team besteht aus zwei Kinderkrankenpfleger*innen, einem/einer Kinderärzt*in und einem/einer Doktorand*in. Das für diese Arbeit ausgewertete Patientenkollektiv beinhaltet alle Kinder, die bis zum 13.12.2019 nachuntersucht wurden.

Die Nachuntersuchung der 5- bis 7-Jährigen Kinder erfasst deren Entwicklung in verschiedenen Bereichen. Es werden Aufgaben zur Grob- und Feinmotorik sowie ein Laufbelastungstest durchgeführt. Außerdem werden die Vitalparameter in Ruhe und nach der Laufbelastung erfasst, Kopfumfang, Körperlänge und -gewicht gemessen und eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Zusätzlich wird mittels des Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence I-III (WPSSI I-III) Testes die kognitive Leistung objektiviert.

Während der Untersuchung der Kinder werden die Eltern durch den/die begleitenden/e Ärzt*in unter anderem zu der bisherigen gesundheitlichen Entwicklung ihres Kindes befragt. Dabei wird beispielsweise nach dem Auftreten von Bronchitis, Asthma bronchiale, anderen allergisch bedingten Erkrankungen, nach Operationen und Medikamenteneinnahmen gefragt.

Die bei den Untersuchungen verwendeten Materialien sind im Anhang 5 dokumentiert.

Am Ende der zweistündigen Untersuchung werden die Eltern in einem Abschlussgespräch über die Ergebnisse ihres Kindes informiert und wenn sie

einverstanden sind, erhält der/die behandelnde Kinderärzt*in eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse.

2.4.1 Spirometrie

Um die dynamischen Lungenfunktionsparameter und Atemflüsse der Kinder zu erfassen wurde, wenn der Gesundheitszustand des Kindes dies zuließ, eine Spirometrie durchgeführt. Die forcierte Expiration gilt in diesem Rahmen als Standard-Lungenfunktionstest und die ermittelbaren Parameter werden vor allem zur Diagnosestellung einer obstruktiven Ventilationsstörung der großen und mittelgroßen Bronchialregion genutzt. Bei dem Manöver handelt es sich um eine maximale Inspiration, der eine maximale und vollständige Expiration folgt.⁹⁰

Verwendet wurde das Easy on-PC Spirometrie System (nnd Medizintechnik AG, Zürich/Schweiz), das bereits ab einem Alter von vier Jahren eine Spirometrie möglich macht. Die Messung erfolgte über den TrueFlow™ Sensor (nnd Medizintechnik AG, Zürich/Schweiz), der die Durchfluss- und Volumenmessungen mit Ultraschalltechnologie registriert.

Bei dieser Art der Strömungssensoren errechnet sich das Volumen numerisch aus der Integration der Strömung über die Zeit. Die Atemströmungen und -volumina und die daraus abgeleiteten Parameter werden auf BTPS-Bedingungen (37°C Körpertemperatur und 100% relative Feuchte beim gegebenen Luftdruck) normiert. Inspiratorische Größen müssen von ambient temperature pressure saturated (ATPS) auf body temperature pressure saturated (BTPS) Bedingungen korrigiert werden.⁹¹

Die Spirometrie basiert auf dem Prinzip der expiratorischen Flusslimitierung durch die passiven (elastischen) und aktiven (muskulären) Eigenschaften des Thorax. Aus der Differenz zwischen dem Druck im Alveolarraum und dem atmosphärischen Druck an der Mundöffnung, sowie der Summe der Einzelwiderstände in den Atemwegen lässt sich die expiratorische Flussrate bestimmen. Unter Ruhebedingungen entspricht der Druck im Alveolarraum dem volumenabhängigen, elastischen Retraktionsdruck des Lungenparenchyms (passiv). Bei forcierter Expiration kommt zu diesem Retraktionsdruck der von der Muskulatur und Mitarbeit abhängige Pleuradruck dazu. Erfolgt mit Beginn des Manövers eine maximale Inspiration, so wird die totale Lungenkapazität erreicht und der elastische

Retraktionsdruck steigt bis zum individuellen höchstmöglichen Wert. Bei der folgenden forcierten Expiration steigt der Pleuradruck bis zu einem Maximum an. Durch die Kombination dieser beiden Drücke wird die expiratorische Flusslimitierung erreicht und die Flussrate kann über den Sensor am Mundstück gemessen werden. Aus der Flussrate und zusätzlicher Erfassung der Zeit während des Manövers kann letztlich das Atemvolumen bestimmt werden.⁹⁰

Folgende Parameter wurden von uns während der Spirometrie ermittelt und interpretiert:

- Forcierte Vitalkapazität (FVC) in Litern:
Atemvolumen, das nach vollständiger Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann
- Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Einsekundenkapazität (FEV1) in Litern:
Atemvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann
- Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in % vom Soll (FEV1(%)):
Atemvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann in Prozentangabe eines Sollwertes.⁹¹

Die Parameter wurden von dem Easy on-PC Programm als Fluss-Volumen-Diagramm und als Volumen-Zeit-Diagramm dargestellt. Bei den zusätzlich tabellarisch dargestellten, verglichenen Manövern konnten die jeweiligen Versuche, sowie die vom Programm errechneten individuellen Sollwerte, unteren Grenzwerte und erreichten Prozentwerte vom Soll des Kindes abgelesen werden. Die Werte der FEV1 in L und % wurden mit Werten gesunder Kontrollkohorten verglichen und lassen dadurch eine Interpretation zu. In diese sogenannten Erwartungswerte fließen die Größe, das Alter und die Ethnie des Kindes ein. Als Grundlage der Erwartungswerte dienen unserem Gerät die in Europa empfohlenen Werte von Zapletal.^{92,93}

Eine erfolgreiche Spirometrie wurde mit dem Vorhandensein eines FEV1(%) Wertes definiert.

2.4.1.1 Durchführung

Das bei der Spirometrie notwendige Atemmanöver ist ein willkürliches und stark mit arbeitsabhängiges Manöver und wird aus der Atemmittellage begonnen. Vor Beginn wurde den Kindern altersgerecht erklärt und demonstriert, wie sie das Atemmanöver durchzuführen haben. Die in der Software des Easy on-PC Programmes integrierten kindgerechten Animationen wurden als Erklärungsunterstützung benutzt. Entgegen der Leitlinie zur Durchführung einer Spirometrie, standen die von uns getesteten Kinder während des Manövers.⁹¹ Dies erleichterte die Motivation und Durchführung für die Kinder. Um einen Luftverlust über die Nase zu vermeiden, wurden den Kindern Nasenklemmen aufgesetzt, sofern sie dies tolerierten und das Handstück des Messgerätes hielten sie eigenständig in beiden Händen. Zu erfüllende Kriterien für ein Gelingen des Manövers waren vollständig um das Mundstück geschlossene Lippen, ohne mit den Zähnen auf das Rohr zu beißen, sowie das belassen der Zunge unterhalb des Mundstücks. Die Kinder wurden aufgefordert zuerst ruhig ein- und auszuatmen, um dann so tief wie möglich einzuatmen und unmittelbar danach so kräftig und so lange wie möglich auszuatmen. Dadurch sollte, wenn möglich, die inspiratorische Kapazität von der funktionellen Residualkapazität bis zur totalen Lungkapazität eingeatmet werden, um die forcierte Expiration einzuleiten. Darauf folgten ein bis zwei Probedurchgänge, um die Kinder an die ungewohnte Atemtechnik zu gewöhnen und ihnen eventuelle Ängste zu nehmen. Je nach Ergebnis und Mitarbeit des Kindes wurden zwischen drei und zehn Atemmanöver durchgeführt. Durch aktive Motivationsversuche und Zuspruch von Seiten der Mitarbeiter konnte die Teilnahmebereitschaft der Kinder in den meisten Fällen konstant hochgehalten werden. Die Qualitätskriterien für ein erfolgreiches expiratorisches Manöver unterscheiden sich zwischen Kindern und Erwachsenen. Bei Kindern jünger als zehn Jahre, sollte eine Ausatemzeit von mindestens 3 Sekunden sowie eine technisch akzeptable Kurve vorliegen. Diese akzeptable Kurve sollte einen raschen Anstieg bis zum Peak-Flow sowie eine artefaktfreie (keine Unterbrechung durch Absetzen oder Husten, etc.) und vollständige Ausatmung bis zum Residualvolumen zeigen. Aus diesen Gründen ist vor allem die Beobachtung der Ausführung und die visuelle Darstellung der Kurve zur Beurteilung eines gelungenen Manövers relevant.⁹¹

2.5 DNS-Isolierung

Aus den zugesandten Nabelschnurstücken oder aus den Schleimhautabstrichen der Kinder wurde in der Studienzentrale die Desoxyribonucleinsäure (DNS) isoliert. Das Nabelschnurgewebe wurde hierbei bevorzugt, da in diesem Probenmaterial die DNS in höherer Konzentration vorliegt.

Zur Isolation der DNS aus den Nabelschnurproben wurde mit dem Gentra® Puregene® Tissue Kit (QIAGEN, Hilden/Deutschland) gearbeitet. Die Isolation der DNS aus dem Gewebe erfolgte in mehreren Reinigungsschritten und über einen Zeitraum von drei Tagen. Zuerst wurden annähernd 100mg des Gewebes zerkleinert und mittels Proteinase K aufgelöst bis nur noch die Ribonuclein- und Desoxyribonucleinsäuren enthalten waren. Nach der ersten Inkubationsnacht wurde die RNS mittels Zugabe von RNase aufgelöst und die restlichen Proteine durch eine Protein Precipitations Lösung und anschließende Zentrifugierung ausgefällt. Die DNS befand sich nach diesem Schritt im Überstand der gefällten Proteine und wurde in ein neues Röhrchen überführt. Die Proteinfällung wurde wiederholt und der Überstand erneut überführt. Anschließend wurde die DNS mittels Zugabe von Isopropanol ausgefällt und durch mehrmaligen Wechsel zwischen Zentrifugierung und Zugabe von 70%iger Ethanol Lösung gereinigt. Die so entstandenen DNS-Pellets wurden durch Zugabe von DNS-Hydratations-Lösung über Nacht verflüssigt und gelöst. Im letzten Schritt wurde die sich in Lösung befindliche DNS einer Konzentrationsmessung unterzogen, bei der eine minimale Konzentration von 35ng/ μ L festgelegt wurde. Unterschritt die Konzentration der DNS diesen Wert, mussten die Isolationsschritte mit einer neuen Probe der verwendeten Nabelschnur wiederholt werden (siehe Anhang 4).

2.6 Chip-Genotypisierung

Die isolierte DNS-Probe wurde zur weiteren Verarbeitung entweder nach Kiel oder nach Köln in ein spezialisiertes Labor gesendet.

An beiden Standorten wurde eine Chipgenotypisierung durchgeführt, dessen Ablauf im folgenden exemplarisch an dem in Kiel verwendeten Infinium Global Screening Array 24-v1.0 BeadChip (Illumina® Deutschland, Berlin) dargestellt werden soll.

Die Chipgenotypisierung erstreckt sich über drei Tage und beginnt am ersten Tag mit der Vervielfältigung des zugesandten genetischen Materials mittels Polymerasekettenreaktion (PCR).

Am zweiten Tag wird die vervielfältigte DNS in verschiedenen Schritten fragmentiert, ausgefällt und resuspendiert. Anschließend wird sie auf den Chip aufgetragen und mit den Samples hybridisiert. Das Aufkommen der SNP Allele kann so innerhalb einer Probe gemessen werden.

Auf einem Chip kann die DNS von 24 Kindern (24 Samples) mit jeweils 640.000 SNPs gleichzeitig genotypisiert werden.

Am dritten Tag wird die DNS auf den Chips fluoreszenzmarkiert und erhält dadurch eine spezifische Färbung mit der im Verlauf die Genotypen der jeweiligen SNPs bestimmt werden können. Zuletzt wird die DNS ausgelesen (iScan® System) und für jedes Kind werden zwei Dateien mit Intensitätsdaten zurück nach Lübeck gesendet.

In Lübeck laufen zwei weitere Schritte ab. Zum einen werden mittels des Genotype calling (GenomeStudio 2.0.3) die Intensitätsdaten eines jeden SNPs in die jeweiligen spezifischen Genotypen der Kinder übersetzt, zum anderen erfolgt eine Qualitätskontrolle der Daten auf verschiedenen Ebenen. Auf der Chip-Ebene wird beurteilt, ob es qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Chips gibt. Die Individuen-Ebene klärt unter anderem, ob genügend SNPs pro Kind bestimmt werden konnten, ob das phänotypische Geschlecht eines Kindes mit dem ermittelten genotypischen Geschlecht übereinstimmt und ob Kinder untereinander verwandt sind. Die dritte Ebene ist die SNP-Ebene. Auf dieser Ebene wird kontrolliert, ob genügend Genotypen eines SNP bestimmt werden konnten und ob die MAF (minor allele frequency) zu einem SNP ausreichend hoch ist. Zwischen zwei Individuen kann es an einem Ort auf einem Chromosom (Locus) einen

Unterschied in der DNS Sequenz geben (Allele). Bei verschiedenen Allelen wird das in der Population seltener vorkommende Allel als minor allele und dessen Auftretungshäufigkeit als minor allele frequency (MAF) bezeichnet. Diese muss, für die strenge Definition eines SNP, mindestens 1% in der Bevölkerung betragen.⁸³

Bestehen diese Daten die Qualitätskontrolle werden sie erneut nach Kiel gesendet, wo die Imputation erfolgt. Unter Imputation versteht man den Prozess des Vorhersagens von Genotypen von SNPs, die innerhalb einer Studienpopulation nicht direkt getestet wurden. Durch Orientierung an Referenzwerten (Haplotype Reference Consortium 1.1, HRC) von Haplotypen für Genomsequenzen können untypisierte SNPs eines einzelnen Individuums erschlossen werden. Mit diesem Verfahren wird die Zahl der analysierbaren SNPs vergrößert und die Effektstärke einer Studie erhöht.⁹⁴

Nach erfolgter Imputation gehen die Daten zurück nach Lübeck, wo die Genotypen der Kinder von verschiedensten SNPs herausgesucht und interpretiert werden können.

Das gleiche Prozedere durchlief die nach Köln gesendete DNS.

2.7 Berechnung des genetischen Summenscores

Die Arbeitsgruppen Shrine et al. und Wain et al. haben mittels GWAS insgesamt 279 SNPs detektiert, die einen Effekt auf die Lungenfunktion haben. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich speziell mit dem Effekt auf die FEV1. Dafür wurden die Genotypen dieser SNPs identifiziert und die jeweilige errechnete Effektstärke des Effekt-Allels auf den Parameter FEV1 untersucht. Das Effekt-Allel kann dabei sowohl das minor- als auch das major-Allel sein.

Diese errechnete Effektstärke wird als beta-Wert bezeichnet. Der beta-Wert gibt den Einfluss des Effekt-Allels des spezifischen SNP auf die FEV1 an. Dieser kann positiv, FEV1 erhöhend, oder negativ, FEV1 erniedrigend, sein. Die beta-Werte sowie die Definition der Effekt-Allele wurden aus der Auflistung aller 279 SNPs in der Supplement Table 9 der Publikation von Shrine et al. übernommen.⁵⁰

Von 279 SNPs konnten 15 in mindestens einer der beiden genotypisierten Kohorten (Köln/Kiel) nicht ermittelt werden und gehen nicht in unseren Summenscore ein. Für jedes unserer nachuntersuchten Kinder wurde die Allel-Kombination eines jeden dieser übrigen 264 SNPs mittels der Chip-Genotypisierung bestimmt. Aus diesen Allel-Kombinationen errechneten wir unter Einbezug der beta-Werte den genetischen Summenscore.

Die Allel-Kombinationen wurden folgendermaßen numerisch transferiert:

Die Kombination zweier Nicht-Effekt-Allele erhielt eine 0, die Kombination aus Effekt-Allel/Nicht-Effekt-Allel erhielt eine 1 und die Kombination zweier Effekt-Allele eine 2.

Jeder numerisch transferierte SNP wurde mit dem jeweiligen beta-Wert multipliziert und alle 264 Werte für jedes Kind zu einem individuellen Score summiert. Aus diesen individuellen Einzelscores wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die nachuntersuchten Kinder wurden anhand ihres Summenscores in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 → ≤ -2 Standardabweichungen

Gruppe 2 → -1 bis +1 Standardabweichung

Gruppe 3 → $\geq +2$ Standardabweichungen

Kinder, deren Summenscore der Gruppe 1 zugeordnet werden kann, haben demnach eine genetisch tendenziell schlechter geschätzte Lungenfunktion (FEV1) als die Kinder der Gruppen 2 und 3.

2.8 Statistik

Zur Analyse der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS[®] statistic software version 25.0 (IBM, New York, NY, USA) verwendet.

Verglichen wurden jeweils die FEV1-Randgruppen (≤ -2 Standardabweichungen mit $\geq +2$ Standardabweichungen) der Summenscore-Gruppen. Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Daten wurden der Pearson Chi-Quadrat-Test und der T-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet. Für bivariate Daten wurde der Exakte Test nach Fisher zur genaueren Bestimmung des p-Wertes genutzt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt.

3. Ergebnisse

Bis zum 13.12.2019 waren die Jahrgänge 2009-2017 in die GNN-Datenbank eingegeben (n=17385 Frühgeborene). 7112 dieser Kinder waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht chip-genotypisiert. Von den verbleibenden 10273 chip-genotypisierten Kindern waren 8230 Kinder noch nicht im Alter von 5 Jahren nachuntersucht. Ausgewertet wurden im Rahmen dieser Arbeit Daten von 2043 Frühgeborenen, die sowohl chip-genotypisiert waren als auch an einer 5-Jahres Nachuntersuchung teilgenommen hatten. Die Tabelle 1 fasst die klinischen Daten dieser Kinder zusammen.

Dem errechneten genetischen Summenscore der FEV1, aufgeteilt nach den Standardabweichungsbereichen in drei Gruppen, sind das mittlere Gestationsalter in vollen Wochen, Geschlecht, Mehrlingsgeburten, die Größe definiert als Bereich unterhalb oder oberhalb der 10. Perzentile nach Voigt (<P10)⁸⁹ sowie das mittlere Geburtsgewicht gegenübergestellt.

Es zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem genetischen Summenscore und diesen frühen Outcome-Parametern (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klinische Basisdaten/Frühe Outcome-Parameter

Gruppierungen nach genetischem Summenscore in SD-Bereichen [n=2043]	Gruppe 1 (≤-2SD) [343]	Gruppe 2 (-1 bis + 1SD) [1400]	Gruppe 3 (≥+2SD) [300]	p-Wert
Gestationsalter ± SD (in vollen Wochen)	28,1 ± 2,4	28,1 ± 2,3	28,1 ± 2,4	0,71**
Geschlecht (n)				
- m	187 (54,5%)	707 (50,5%)	151 (50,3%)	0,30*
- w	156 (45,5%)	693 (49,5%)	149 (49,7%)	
Mehrlinge (n)	131 (38,2%)	508 (36,3%)	112 (37,3%)	0,87*
SGA (<P10 nach Voigt) (n)	59 (17,2%)	216 (15,4%)	37 (12,3%)	0,10*
Geburtsgewicht (g) ± SD	1007 ± 296	995 ± 292	1016 ± 288	0,70**

Tabelle 1: Darstellung der klinischen Basisdaten unter Einbezug des genetischen Summenscore gruppiert nach Standardabweichungen. Die betrachtete Kohorte beläuft sich auf 2043 Kinder.

*Exakter Test nach Fisher beim Vergleich der Randgruppen (≤-2SD vs. ≥+2SD)

**T-Test bei unabhängigen Stichproben beim Vergleich der Randgruppen (≤-2SD vs. ≥+2SD);

Signifikanzniveau: p≤0,05;

m = männlich, w = weiblich; SGA = small for gestational age

Die Daten der Lungenfunktionsuntersuchungen der 2043 untersuchten Kinder sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Von diesen konnte die Lungenfunktion bei 1789 Kindern erfolgreich durchgeführt werden. In der Gruppe 3 war dies signifikant häufiger möglich als in der Gruppe 1 ($p < 0,05$). Bei Betrachtung der Ergebnisverteilung der Lungenfunktionsuntersuchung kommt ein FEV1 Ergebnis $>80\%$ in der Vergleichsgruppe 3 häufiger vor als in der Gruppe 1 ($p < 0,001$). Die Mittelwerte der FEV1 pro Sekunde in L und der FEV1(%) sind in der Gruppe 3 signifikant ($p < 0,001$) größer als in der Gruppe 1. Ebenso das mittlere Ergebnis der FVC in Litern ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Lungenfunktionsergebnisse nach den genetischen Summenscore-Gruppen

Gruppierungen nach genetischem Summenscore in SD-Bereichen [n=2043]	Gruppe 1 ($\leq -2SD$) [343]	Gruppe 2 (-1 bis +1SD) [1400]	Gruppe 3 ($\geq +2SD$) [300]	p-Wert
Lungenfunktion (n) - nicht erfolgreich - erfolgreich*	50 (14,6%) 293 (85,4%)	177 (12,6%) 1223 (87,4%)	27 (9,0%) 273 (91,0%)	0,04**
FEV1 $>80\%$ vom Soll (n)	184 (62,8%)	907 (74,2%)	218 (79,9%)	8,04 $\times 10^{-6}$ ***
FEV1 (L/s) \pm SD [n]	0,91 \pm 0,22 [293]	0,95 \pm 0,21 [1223]	0,99 \pm 0,22 [273]	0,00006***
FVC (L) \pm SD [n]	0,99 \pm 0,25 [293]	1,02 \pm 0,25 [1220]	1,04 \pm 0,25 [273]	0,01***
FEV1 in % vom Soll (FEV1(%)) \pm SD [n]	85,28 \pm 17,54 [293]	89,34 \pm 15,85 [1223]	92,44 \pm 15,49 [273]	3,4 $\times 10^{-7}$ ***

Tabelle 2: Darstellung der Ergebnisse der Spirometrie, aufgeschlüsselt nach den Gruppierungen der Standardabweichung des genetischen Summenscore. Die Ergebnisse stammen von insgesamt 2043 Kindern.

*Definiert als FEV1(%) Wert ermittelbar

**Exakter Test nach Fisher beim Vergleich der Randgruppen ($\leq -2SD$ vs. $\geq +2SD$)

***T-Test bei unabhängigen Stichproben beim Vergleich der Randgruppen ($\leq -2SD$ vs. $\geq +2SD$); Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Befragung zu Lungenerkrankungen im Kindesalter mit dem Fokus auf obstruktiver Bronchitis und Asthma bronchiale dargestellt. Es liegt ein Ergebnis von 1937 und 1933 eingeschlossenen Kindern vor. Die obstruktive Bronchitis kommt numerisch häufiger vor als das Asthma bronchiale (1084 zu 45 Kinder). Beim direkten Vergleich der Randgruppen wurde das Vorhandensein einer obstruktiven Bronchitis in der Gruppe 1 signifikant häufiger bejaht als in der Gruppe 3 ($p < 0,05$). Im Vergleich dazu, zeigen sich bei der Frage nach Asthma bronchiale keine Unterschiede zwischen den beiden Randgruppen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Auftretungsverteilung von obstruktiver Bronchitis und Asthma bronchiale

Gruppierungen nach genetischem Summenscore in SD-Bereichen	Gruppe 1 ($\leq -2SD$)	Gruppe 2 (-1 bis + 1SD)	Gruppe 3 ($\geq +2SD$)	p-Wert
Obstruktive Bronchitis [n=1937]	205/329 (62,3%)	733/1328 (55,2%)	146/280 (52,1%)	0,014*
Asthma bronchiale [n=1933]	9/329 (2,7%)	28/1323 (2,1%)	8/281 (2,8%)	1,000*

Tabelle 3: Auftretungsverteilung obstruktiver Bronchitiden und Asthma bronchiale

In dieser Tabelle sind die Ergebnisse der Befragung zum Vorhandensein einer Obstruktiven Bronchitis und Asthma bronchiale aufgeführt. Verglichen wurde das Häufigkeitsverhältnis in den jeweiligen Gruppierungen des genetischen Summenscore.

*Exakter Test nach Fisher beim Vergleich der Randgruppen ($\leq -2SD$ vs. $\geq +2SD$).

Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Die folgenden klinischen Aspekte wurden näher betrachtet, um sich der Fragestellung nach den klinischen Faktoren, die einen Zusammenhang mit der Lungenfunktion im Alter von 5 Jahren aufweisen könnten, zu nähern. Es wurden die Ergebnisse der FEV1(%) in Bezug zu verschiedenen Faktoren gesetzt. Betrachtet wurden die Gabe von Muttermilch, das Geschlecht, das intrauterine Wachstum (Wachstumsretardierung <P10), maternales Rauchen während der Schwangerschaft, die Herkunft sowie der Schulabschluss der Mutter, BPD und das Gestationsalter (GA) in vollen Wochen. Die Ergebnisse von 1588 Kindern konnten verglichen werden (siehe Tabelle 4 – 4.5).

Die Ernährung mit Muttermilch (abgepumpt oder gestillt) zeigt eine signifikante Assoziation mit der Lungenfunktion im Alter von fünf bis sieben Jahren ($p < 0,001$). Mit Muttermilch ernährte Kinder hatten signifikant häufiger eine FEV1 von mehr als 80% als mit Formulanahrung ernährte Kinder (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Assoziation einer Ernährung mit Muttermilch und dem Geschlecht mit der Lungenfunktion

Klinischer Parameter	Ernährung mit Muttermilch [n=1588]		p-Wert	Geschlecht [n=1588]		p-Wert
	Ja [1370]	Nein oder „weiß nicht“ [218]		m [804]	w [784]	
FEV1 <80% vom Soll oder nicht möglich (n)	495 (36,1%)	114 (52,3%)	<0,001*	325 (40,4%)	284 (36,2%)	0,09*
FEV1 >80% vom Soll (n)	875 (63,9%)	104 (47,7%)		479 (59,6%)	500 (63,8%)	
FEV1 in % vom Soll (FEV1(%)) ± SD [n=1388]	88,86 ± 16,06 [1201]	82,52 ± 17,11 [187]	<0,001**	87,65 ± 16,73 [691]	88,36 ± 15,96 [697]	

Tabelle 4: Assoziation zwischen der Ernährung mit Muttermilch und dem Geschlecht und den Lungenfunktionsergebnissen mit 5-7 Jahren.

*Pearson-Chi-Quadrat Test; **Vergleich der Spaltenmittel

Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

m=männlich; w=weiblich

Beim Vergleich der drei Summenscore-Gruppen zeigen sich innerhalb von Gruppe 1 und 2 signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung einer FEV1 >80% je nach der Ernährungsform mit oder ohne Muttermilch (siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Häufigkeitsverteilung der FEV1 >80% vom Soll in Abhängigkeit der Ernährungsform innerhalb der Summenscore-Gruppen

Gruppierungen nach genetischem Summenscore in SD-Bereichen	Gruppe 1 ($\leq -2SD$)		Gruppe 2 (-1 bis + 1SD)		Gruppe 3 ($\geq +2SD$)	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ernährung mit Muttermilch						
FEV1 >80% vom Soll (n)	122/232 (52,6%)	16/44 (36,4%)*	597/ 928 (64,3%)	75/151 (49,7%)*	156/210 (74,3%)	13/23 (56,5%)

Tabelle 4.1: Anzahl der Kinder mit einer FEV1 >80% vom Soll in Abhängigkeit der Ernährungsform im Säuglingsalter aufgeteilt nach den Gruppierungen des genetischen Summenscore (Gruppe 1-3).

*Pearson Chi-Quadrat Test <0,05 für den Vergleich mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen in der gleichen genetischen Risikogruppe
Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Die Abbildung 1 stellt den Zusammenhang zwischen der Ernährung mit Muttermilch und der Lungenfunktion mit 5-7 Jahren dar. Die Angaben zur Ernährungsform wurden nach den Summenscore Gruppen aufgeschlüsselt und gegeneinander aufgetragen.

Die Mittelwerte der FEV1(%) unterscheiden sich innerhalb der Gruppen 1 bis 3 signifikant voneinander.

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen einer Ernährung mit Muttermilch und der FEV1(%) mit 5-7 Jahren

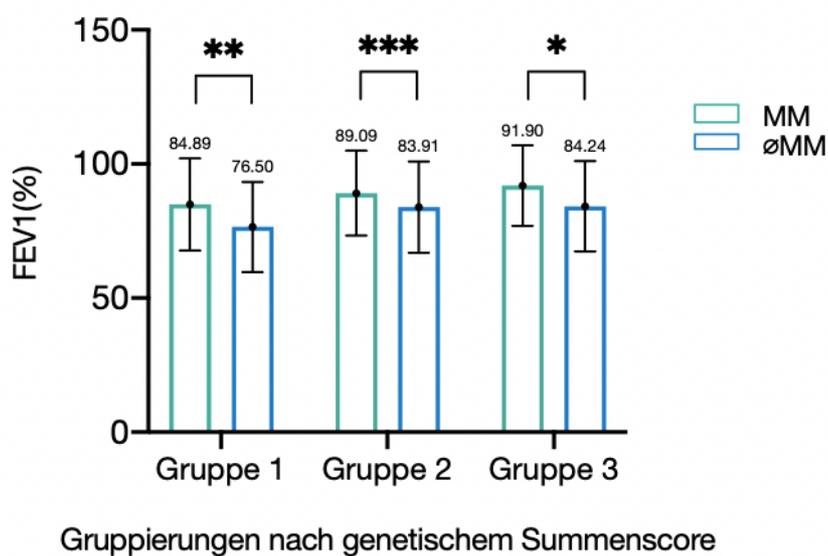


Abbildung 1: Darstellung der Lungenfunktion in Abhängigkeit der Ernährungsform im Säuglingsalter als Mittelwerte \pm SD der FEV1(%).

Signifikanzniveau: * $p \leq 0,05$, ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$

MM = Muttermilchgabe; øMM = keine Muttermilchgabe

Das Geschlecht (siehe Tabelle 4) und die Geburtsgröße (SGA <10.Perzentile; siehe Tabelle 4.2) zeigen keine Assoziation mit dem Ergebnis der Lungenfunktionsuntersuchung im Kindesalter.

Eine Korrelation zeigt sich dagegen zwischen dem Rauchverhalten der Mutter während der Schwangerschaft und der Lungenfunktion der Kinder ($p < 0,001$). Frühgeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft nicht geraucht hatten wiesen signifikant häufiger eine FEV1 >80% und einen höheren Wert der FEV1(%) auf als Frühgeborene, die maternalem Rauchen ausgesetzt waren (siehe Tabelle 4.2). Beim Vergleich der drei Summenscore-Gruppen zeigen sich innerhalb von Gruppe 2 und 3 signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung einer FEV1 >80% (siehe Tabelle 4.3).

Tabelle 4.2: Assoziation der Geburtsgröße und des maternalen Rauchverhaltens während der Schwangerschaft mit der Lungenfunktion

Klinischer Parameter	SGA (<10. Perzentile) [n=1588]		p-Wert	Maternales Rauchen während der Schwangerschaft [n=1588]		p-Wert
	Nein [1327]	Ja [261]		Nein [1395]	Ja [193]	
FEV1 >80% vom Soll (n)	831 (62,6%)	148 (56,7%)		886 (63,5%)	93 (48,2%)*	
FEV1 in % vom Soll (FEV1(%)) ± SD [n=1388]	88,33 ± 16,28 [1164]	86,33 ± 16,59 [224]		88,53 ± 16,36 [1221]	84,17 ± 15,79 [167]	0,001**

Tabelle 4.2: Assoziation einer Geburtsgröße <10. Perzentile und maternalem Rauchverhalten während der Schwangerschaft mit der Lungenfunktion mit 5-7 Jahren.

*Pearson Chi-Quadrat Test <0,05 für den Vergleich von Frühgeborenen die maternalem Rauchverhalten während der Schwangerschaft ausgesetzt waren in der gleichen genetischen Risikogruppe

**Vergleich der Spaltenmittel

Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Tabelle 4.3: Häufigkeitsverteilung der FEV1 >80% vom Soll in Abhängigkeit des Rauchverhaltens in der Schwangerschaft innerhalb der Summenscore-Gruppen

Gruppierungen nach genetischem Summenscore in SD-Bereichen	Gruppe 1 ($\leq -2SD$)		Gruppe 2 (-1 bis + 1SD)		Gruppe 3 ($\geq +2SD$)	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Maternales Rauchen						
FEV1 >80% vom Soll (n)	16/43 (37,2%)	122/233 (52,4%)	67/130 (51,5%)	605/949 (63,8%)*	10/20 (50%)	159/213 (74,6%)*

Tabelle 4.3: Anzahl der Kinder mit einer FEV1 >80% vom Soll in Abhängigkeit des maternalen Rauchverhaltens während der Schwangerschaft, aufgeteilt nach den Gruppierungen des genetischen Summenscore (Gruppe 1-3).

*Pearson Chi-Quadrat Test <0,05 für den Vergleich von Frühgeborenen die maternalem Rauchverhalten in der Schwangerschaft ausgesetzt waren in der gleichen genetischen Risikogruppe

In der Abbildung 2 ist das Rauchen in der Schwangerschaft als isolierter möglicher Einflussfaktor auf das Ergebnis der Lungenfunktionsuntersuchung mit 5-7 Jahren dargestellt. Die Angaben zum Rauchverhalten wurden nach den Summenscore Gruppen aufgeschlüsselt und gegeneinander aufgetragen.

Die Mittelwerte der FEV1(%) unterscheiden sich innerhalb der Gruppen 2 und 3 signifikant voneinander ($p < 0,05$).

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten während der Schwangerschaft und der FEV1(%) mit 5-7 Jahren

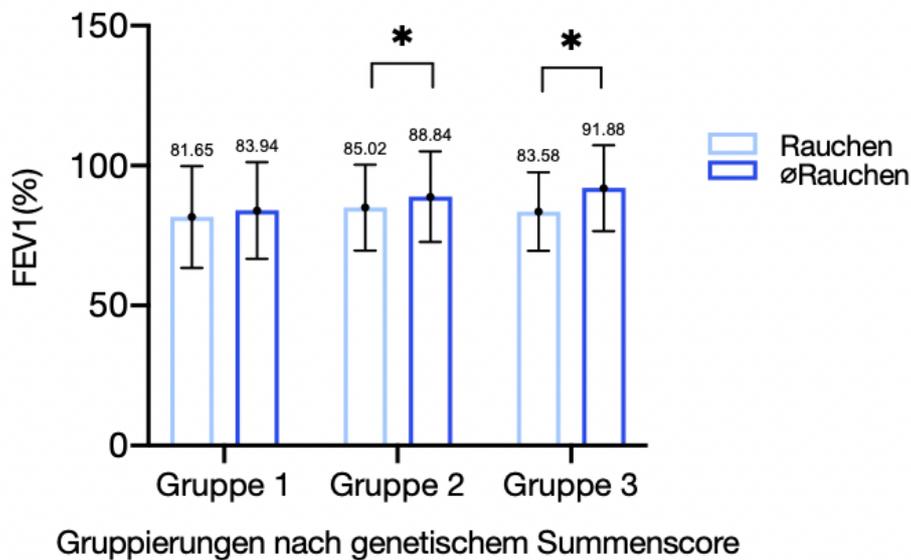


Abbildung 2: Darstellung der Lungenfunktion in Abhängigkeit des Rauchverhaltens während der Schwangerschaft als Mittelwerte \pm SD der FEV1(%).

Signifikanzniveau: * $p \leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$

Rauchen = Tabakrauch-Kontakt; øRauchen = kein Tabakrauch-Kontakt

Die Herkunft der Mutter ebenso wie der Schulabschluss zeigen keine Assoziation mit der Lungenfunktion (siehe Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Assoziation maternaler Herkunft und des Schulabschlusses mit der Lungenfunktion

Klinischer Parameter	Europäische Herkunft der Mutter (ohne Türkei) [n=1583]		p-Wert	Schulabschluss der Mutter [n=1519]		p-Wert
	Ja [1499]	Nein oder „weiß nicht“ [84]		Keinen oder Hauptschule [210]	Realschule oder Abitur [1309]	
FEV1 >80% vom Soll (n)	928 (61,9%)	48 (57,1%)		120 (57,1%)	827 (63,2%)	
FEV1 in % vom Soll (FEV1(%)) ± SD [n=1388]	88,11 ± 16,27 [1310]	86,14 ± 17,42 [73]		86,69 ± 17,55 [183]	88,45 ± 16,07 [1145]	

Tabelle 4.4: Assoziation der Herkunft und des Schulabschlusses der Mutter mit der Lungenfunktion mit 5-7 Jahren.

Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Bei der BPD zeigt sich in unseren Ergebnissen eine signifikante Assoziation mit dem Lungenfunktionsergebnis im Schulkindalter. Kinder ohne eine postnatale BPD erzielten innerhalb ihrer genetischen Risikogruppe häufiger FEV1 Werte größer als 80% ($p < 0,05$) und der Mittelwert der FEV1(%) ist insgesamt größer ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Assoziation einer BPD mit der Lungenfunktion

Klinischer Parameter	BPD [n=1588]		p-Wert
	Nein [1299]	Ja [289]	
FEV1 >80% vom Soll (n)	882 (67,9%)	97 (33,6%)*	
FEV1 in % vom Soll (FEV1(%)) ± SD [n=1388]	89,57 ± 15,60 [1174]	79,44 ± 17,65 [214]	<0,001**

Tabelle 4.5: Assoziation einer neonatalen BPD mit den Lungenfunktionsergebnissen mit 5-7 Jahren.

*Pearson Chi-Quadrat Test $< 0,05$ für den Vergleich mit Frühgeborenen die BPD hatten in der gleichen genetischen Risikogruppe

**Vergleich der Spaltenmittel

Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$

Das Gestationsalter konnte signifikant mit der Lungenfunktion mit 5-7 Jahren assoziiert werden. Betrachtet man die Mittelwerte der FEV1(%) in den jeweiligen Gestationsalter-Gruppierungen (22.-36. SSW), so zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den FEV1-Werten des GA 22-23 und 30-36 ($p < 0,001$). Außerdem beim Vergleich der FEV1-Werte des GA 24 und 25 mit 30-36 (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und den Mittelwerten der FEV1(%) mit 5-7 Jahren

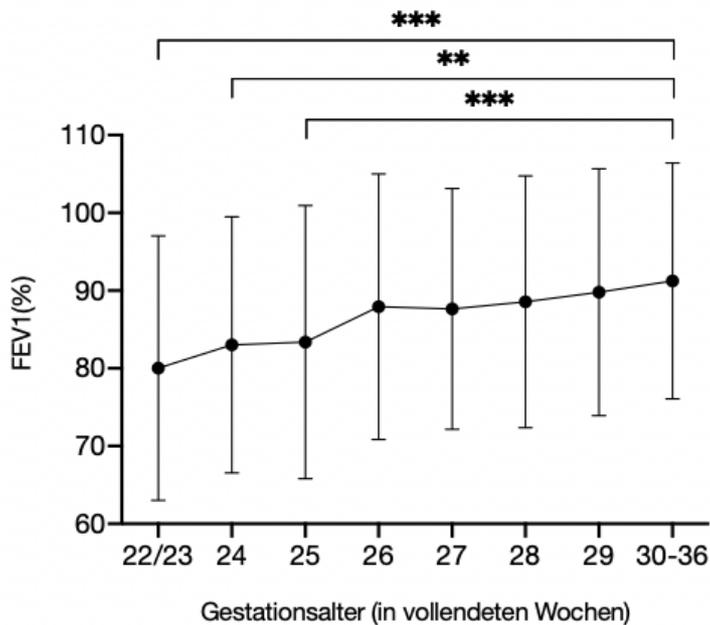


Abbildung 3: Darstellung der Lungenfunktion in Abhängigkeit des Geburtsalters in vollendeten Gestationswochen als Mittelwerte \pm SD der FEV1(%)
 Signifikanzniveau: * $p \leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$

4. Diskussion

Die kurz- und langfristigen Outcomes von Frühgeborenen sind ein seit Jahren viel untersuchtes und beschriebenes Thema. Es gibt sehr viele Studien, die sich mit den pulmonalen Konsequenzen dieser vulnerablen Kohorte beschäftigt haben. Doch zu dem Einfluss, den die Gene auf die Lungenentwicklung dieser Kinder haben, gibt es bisher nur wenige Daten. Das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk (GNN) ist mit mittlerweile über 20.000 eingeschlossenen Kindern die größte Studie zur Erforschung und Dokumentation der Entwicklung von Frühgeborenen in Deutschland. Eine Stärke dieser Arbeit ist die große Teilnehmerzahl von 2043 Kindern, die zum Zeitpunkt der Ergebnisauswertung genotypisiert und klinisch nachuntersucht sind.

4.1 Genetische Summenscores und Lungenfunktion

Im Rahmen dieser Arbeit untersuchten wir den Zusammenhang von 264, zu einem jeweils individuellen Score summierten, SNPs mit der gemessenen Lungenfunktion und möglichen, diese beeinflussende, Faktoren von frühgeborenen Kindern im Alter von fünf bis sieben Jahren. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die durch Chip-Genotypisierung ermittelte Kombination an pulmonal spezifischen SNPs prädiktiv für das Lungenoutcome im Kindesalter ist. Darüber hinaus beeinflusst das Vorhandensein oder Fehlen dieser untersuchten SNPs den Einfluss von externen Faktoren, wie beispielsweise maternalem Rauchverhalten in der Schwangerschaft, auf die pulmonale Entwicklung.

Die klinischen Basisdaten der untersuchten Kohorte von 2043 Kindern zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppierungen der Summenscores nach Standardabweichungsbereichen (siehe Tabelle 1). Der genetische Summenscore scheint nicht prädiktiv für diese frühen Outcome-Parameter zu sein. Die Kombination der untersuchten SNPs scheint keinen Effekt auf die Verteilung des Gestationsalters, des Geschlechts, der Anzahl an Mehrlingsgeburten, der Körpergröße oder des Geburtsgewichtes zu haben. Die einzelnen Gruppen sind dadurch homogen und lassen in den weiteren Analyseschritten eine unbeeinflusste Interpretation zu.

Die erhobenen Daten in den Lungenfunktionsuntersuchungen im Vorschul- beziehungsweise frühen Schulalter zeigen Zusammenhänge mit der Einteilung in die zuvor errechneten genetischen Summenscore-Gruppen (siehe Tabelle 2). In Gruppe 3, mit auf Grundlage der SNP-Kombinationen besser geschätzten pulmonalen Funktion, war die Durchführung der Spirometrie häufiger möglich, eine FEV1 >80% vom Soll häufiger und die Mittelwerte der FEV1(%) und FVC signifikant größer als in Gruppe 1.

Die untersuchten Polymorphismen scheinen nicht nur bei Erwachsenen einen Einfluss auf die Entstehung von Lungenerkrankungen im Alter zu haben,⁵² sondern bei Frühgeborenen bereits in frühester Kindheit die Entwicklung und Möglichkeit der Ausschöpfung des pulmonalen Potentials zu bestimmen. Diese Erkenntnis wirft ein neues Licht auf bereits bekannte Einflussfaktoren der Lungenfunktion. Es stellt sich die Frage, ob Faktoren wie beispielsweise intensivmedizinische Maßnahmen oder Infektionen des Respirationstraktes überhaupt eine alleinige Konsequenz bzw. unterschiedliche Auswirkungen auf die Lungenentwicklung in Abhängigkeit der Genetik haben könnten.⁹⁵⁻⁹⁷

Möglicherweise verstärken oder verringern solche Faktoren die phänotypische Ausprägung der genetischen Grundausstattung.

Da wir bei unseren Untersuchungen für jedes Kind die Summe aller 264 pulmonal assoziierten SNPs betrachtet haben, bleibt die Auswirkung einzelner SNPs auf die messbare Lungenfunktion unklar. Denkbar wäre die Möglichkeit einer gesonderten Untersuchung der einzelnen SNPs. Dies würde aber aufgrund der geringen Effektstärke einzelner SNPs eine wesentlich größere Anzahl an Kindern voraussetzen.

Durch die Kenntnis der Assoziationen zwischen einzelnen spezifischen SNPs und der Lungenfunktion könnten sich neue Möglichkeiten für individuelle Therapien dieser vulnerablen Kinder ergeben.

Ein Fokus könnte dabei auf der Suche nach SNPs liegen, die sich in Genabschnitten befinden, die für wichtige pulmonale Strukturproteine kodieren. Die Arbeitsgruppe Wain et al. hat bereits Genabschnitte beschrieben, deren Expressionen sich als potenziell medikamentös modifizierbare Strukturen eignen und mit bereits bestehenden oder sich in der Entwicklung befindlichen Substanzen angesprochen werden könnten. Unter anderem wurden die Regionen CHRM3 und SLC6A4 genannt, die für den muskarinischen Acetylcholinrezeptor M3 und den

humanen Serotonintransporter kodieren und bereits für Angriffspunkte von Therapeutika bei Asthma bronchiale, COPD und Depressionen genutzt werden.⁵² Ranjan et al. publizierten kürzlich einen Review Artikel zu dem derzeitigen Wissenstand über den Einfluss der Genetik auf die Lungenfunktion und die Entstehung einer COPD. Die Arbeit fasst die bis dato publizierten Ergebnisse der verschiedenen GWAS mit pulmonalem Fokus und die bisher assoziierten SNPs zusammen. Die beschriebenen Genabschnitte, beispielsweise die Expressionen von Transforming Growth Factor b1 (TGF-b1), Toll-Like-Rezeptor 4 (TLR4) oder Human Beta-Defensin 2 (HBD2) könnten eine Grundlage für weitere Forschung an phänotypischen Ausprägungen dieser Abschnitte und genspezifischen Therapien sein.⁹⁸

Potenziell könnte es langfristig möglich sein, im Rahmen standardisierter Genotypisierung, einen genetischen Score für die geschätzte Lungenfunktionsentwicklung eines jeden frühgeborenen Kindes zu etablieren, um eine individualisierte Therapie möglich zu machen. Inwiefern dies möglich sein und ob sich aus dem Wissen über solche SNPs eine klinische Relevanz ergeben könnte, sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Des Weiteren beziehen sich unsere Ergebnisse nur auf frühgeborene Kinder und lassen keine Schlüsse über Kinder die in späteren Schwangerschaftswochen zur Welt kommen zu. Alle Kinder besitzen Variationen in den von uns untersuchten SNPs, so dass Unterschiede in der individuellen Lungenentwicklung wahrscheinlich sind. Welche Auswirkungen diese SNPs bei primär lungengesunden Kindern, beziehungsweise bei Kindern ohne den Risikofaktor Frühgeburt haben, bleibt jedoch unklar und macht weitere Forschung notwendig. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, nimmt die FEV1 physiologisch bis in das junge Erwachsenenalter hinein zu, mit anschließendem Plateau und Abfall der FEV1 um ungefähr 20ml/Jahr mit fortschreitendem Alter bei gesunden, nicht rauchenden Menschen.⁵⁴⁻⁵⁶ Andererseits konnte gezeigt werden, dass ein Aufholen von Lungenfunktionsdefiziten ab einem Alter von vier bis sechs Jahren nicht mehr möglich zu sein scheint und eine FEV1 <80% vor dem 40. Lebensjahr mit der Entwicklung einer COPD im höheren Erwachsenenalter korrelieren kann.^{56,81} Die einleitend bereits beschriebene Studienlage zur Lungenentwicklung von Frühgeborenen mit und ohne BPD bis in das junge Erwachsenenalter hinein (siehe Quellen: 36, 58-80), gibt interessante Vergleichswerte und Zukunftsausblicke für

die im Rahmen dieser Studie untersuchten Kinder. Unser Studiendesign macht auf Grund einer bisher kleinen Vergleichsgruppe, keinen aussagekräftigen Vergleich der Frühgeborenen mit reifgeborenen Kontrollkindern möglich.

Dennoch zeigen unsere Ergebnisse, dass die Genetik ein nicht zu unterschätzender Faktor für die individuelle Entwicklung von Frühgeborenen ist. Die Daten zum Rauchen in der Schwangerschaft und zur Muttermilchernährung zeigen jedoch auch, dass Umwelteinflüsse die genetische Prädisposition modifizieren können, worauf im weiteren Verlauf dieser Diskussion eingegangen werden wird. Unterschiede der FEV1(%) ergeben sich demnach nicht nur auf Grund des Risikofaktors Frühgeburt allein, sondern sind innerhalb der Kohorte „Frühgeborene“ durch die Gene beeinflusst. Welchen potenziellen Einfluss die individuelle Kombination der Gene auf die langfristige Entwicklung der Lungenfunktion, mit spezifischem Fokus auf Parametern einer obstruktiven Lungenveränderung, haben könnte müssen Langzeitbeobachtungen zeigen. Fraglich ist, ob eine lungenunterstützende Zusammensetzung von SNPs den Faktor Frühgeburtlichkeit, als potenziell negativ prädiktiven Faktor für eine verringerte Lungenfunktion, relativieren kann und eine normale Lungenentwicklung möglich machen könnte. Bezugnehmend auf die analysierten Studien (siehe Quellen: 36, 58-80) wird eine Bewertung der in diesen Studien dargestellten Ergebnisse hinsichtlich unterschiedlicher Ausgangslagen bezogen auf die Surfactantbehandlung erschwert. Die Mehrheit der Studien bezieht sich auf Geburtsdaten, bevor eine Therapie mit Surfactant zum Standard wurde.⁹⁹ Des Weiteren wird die Vergleichbarkeit älterer Studien, mit denen aus jüngeren Jahren, durch die seit 2012 bestehende Empfehlung zur Angabe von Spirometriewerten in z-Scores erschwert, da teilweise die absoluten Werte nicht mehr zusätzlich angegeben werden.^{91,100,101} Dennoch zeigen sich auch in neueren Studien Unterschiede in den z-Scores zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen sowohl mit als auch ohne BPD.^{64,79,102,103}

Mit der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Spirometrie können nur Aussagen über obstruktive Lungenveränderungen getroffen werden, während die Abgrenzung und Registrierung restriktiver Veränderungen eine Bodyplethysmographie nötig macht.⁹¹

Wie sich die Lungenfunktion der Kinder bis in das Erwachsenenalter hinein weiter entwickelt und ob die Gene den physiologischen Verlauf beeinflussen können, kann nur durch wiederholte Messungen im Langzeitverlauf beobachtet werden. Vor dem Hintergrund dieser Studienlage erscheint es realistisch, dass sich die Lungenfunktionswerte unserer untersuchten Kinder im Verlauf der Kindheit bis zum jeweils individuellen Plateau verbessern werden, allerdings bleibt es fraglich, welchen Effekt die Gene auf diese physiologische Entwicklung haben könnten. Es erscheint denkbar, dass die Kinder mit einer genetisch schlechteren Ausgangslage, die in unseren Untersuchungen niedrigere Werte der FEV1(%) hatten als die anderen beiden Gruppen, auf diesem Niveau bleiben werden, mit verringerter Lungenfunktion bis in das Erwachsenenalter hinein.

Ob aus unseren Ergebnissen letztlich Konsequenzen für das Risiko, eine COPD zu entwickeln, gezogen werden können, kann nur über einen längeren Zeitverlauf und fortlaufende Untersuchungen beurteilt werden.

4.2 Obstruktive Bronchitis

Als möglicherweise durch den genetischen Summenscore beeinflusste klinische Parameter, legten wir einen zusätzlichen Fokus auf die Krankheitsbilder Obstruktive Bronchitis und Asthma bronchiale die sich in der frühen Kindheit manifestieren können.

Das Auftreten von Episoden obstruktiver Bronchitis wurde in der Gruppe der Kinder mit genetisch schlechter geschätzter Lungenfunktion (Gruppe 1) häufiger bejaht, als in der Gruppe der Kinder mit überdurchschnittlich geschätzter Lungenfunktion (Gruppe 3) (siehe Tabelle 3).

Die individuelle Ausprägung der Gesamtheit aller untersuchten SNPs scheint mit der Anfälligkeit für diese Erkrankung assoziiert zu sein. Dabei scheint eine ungünstigere Kombination dieser SNPs mit einem geschätzten negativen Effekt auf die Lungenfunktion das Auftreten obstruktiver Bronchitiden zu begünstigen. Im Gegensatz dazu konnte das Auftreten von Asthma bronchiale von uns nicht mit dem genetischen Summenscore in einen Zusammenhang gebracht werden.

Im Kindesalter und besonders im Vorschulalter (<5 Jahre) sind die Grenzen zwischen verschiedenen Ausprägungen obstruktiver Atemwegserkrankungen meist fließend und eine phänotypische Abgrenzung der zugrunde liegenden

Ursache oft schwierig, weshalb die Differenzierung zwischen wiederholten episodisch auftretenden obstruktiven Atemwegsstörungen mit viraler Genese (Obstruktive Bronchitis) und der chronisch rezidivierenden obstruktiven Atemwegsepisode mit Verdacht auf ein Asthma bronchiale meist nur über einen langen Beobachtungsverlauf erfolgen kann.^{104,105}

Die Abgrenzung zwischen einer Bronchiolitis, die primär im ersten Lebensjahr auftritt und der obstruktiven Bronchitis ist auf Grund fehlender eindeutiger Definitionskriterien in der klinischen Praxis zudem meist schwierig. Das Leitsymptom der obstruktiven Bronchitis ist das expiratorische „wheezing“ durch Obstruktion der vornehmlich mittleren und größeren Bronchien. Im Gegensatz dazu ist bei der Bronchiolitis ein expiratorisches Knisterrasseln auskultierbar, welches durch Sekretfüllung der kleinen Bronchiolen zustande kommt. Dennoch können sich beide Erkrankungen symptomatisch überschneiden und eine klinische Differenzierung erschweren. Zumal ähnliche bis identische virale Infektionen (RSV, Rhinoviren) für beide Krankheitsbilder ursächlich sind.¹⁰⁶ International gibt es keine einheitlichen Definitionen der Erkrankungen und in der nordamerikanischen Literatur wird überhaupt nicht zwischen beiden Krankheitsbildern differenziert, sondern jede viral bedingte pulmonale Obstruktion bis zum 2. Lebensjahr als akute Bronchiolitis bezeichnet.^{106,107} Dies erschwert sowohl den Vergleich mit Studien aus dem deutschsprachigen Raum als auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Hinzu kommt, dass die Diagnosestellung eines Asthma bronchiale im Vorschulalter in der klinischen Praxis oft schwierig ist und international nicht empfohlen wird, da die phänotypischen Ausprägungen der Symptome in diesem Alter noch starken Schwankungen unterliegen und eine Persistenz der Erkrankung nicht gesichert ist.^{105,108}

Reflektiert man vor diesem Hintergrund die Fragen zu den genannten Erkrankungen, die wir den Eltern unserer Probanden gestellt haben, könnten diese diagnostischen Schwierigkeiten einen Einfluss auf die Aussagekraft unserer Ergebnisse haben. Die Verteilung der teilnehmenden Kliniken und Probanden über ganz Deutschland und die Abfrage von nicht nachzuverfolgenden Laieninformationen macht eine einheitliche Definition, der von uns erfragten Symptomkomplexe, die als obstruktive Bronchitis bezeichnet werden sollen, quasi unmöglich.

Dennoch konnten wir signifikante Ergebnisse erzielen und es wird im folgenden Abschnitt versucht diese mit der vorhandenen Literatur zu vergleichen.

Wie wir zeigen konnten, korreliert ein genetischer Summenscore im unteren SD-Bereich (Gruppe 1) mit schlechteren Lungenfunktionsparametern in der Kindheit (siehe Tabelle 2). Möglicherweise resultiert daraus bereits früh eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen des Respirationstraktes, die die Bildung von Episoden obstruktiver Bronchitiden begünstigen. Vor allem Infektionen mit dem Respiratory-Synzytial-Virus (RSV) und verschiedenen Rhinoviren führen zu Bronchiolitis und Bronchitis.¹⁰⁹

Bei mit RSV-Infektionen in der frühen Kindheit betroffenen Schulkindern, zeigten sich schlechtere Lungenfunktionsparameter und häufiger Episoden mit obstruktivem Giemen als bei gesunden Kontrollkindern.¹¹⁰

Frühgeborene stellen eine eigene Risikogruppe für frühkindliche Infektionen des Respirationstraktes dar und sind häufiger betroffen als Reifgeborene.^{34,107} Zu erörtern wäre, ob diese Assoziation durch strukturelle oder funktionelle Einschränkungen oder auf Grund von immunologischen Defiziten besteht. Wenn die genetischen Voraussetzungen zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Bronchitiden darstellen können, sollte bei der klinischen Versorgung und langfristigen Betreuung ein besonders starkes Augenmerk auf die Vermeidung von ursächlichen Infektionen gelegt werden. Stichtenoth et al. konnten bereits zeigen, dass die standardmäßige Sechsfach- und Pneumokokkenimpfung (hexavalent/pneumococci) zwei Monate nach der Geburt bei VLBW Kindern mit und ohne zusätzlicher Immunprophylaxe gegen RSV (Palivizumab) eine signifikante Reduktion der Bronchitis-Rate im Vergleich zu nicht geimpften Kindern bewirkt.¹¹¹

Die chronische Lungenerkrankung bei Frühgeborenen (chronic lung disease of prematurity (CLDP)) konnte als Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion identifiziert und mit steigenden inflammatorischen Markern assoziiert werden, während die Kombinationsgabe von Surfactant und Budesonid bei schwerem RDS die BPD-Inzidenz reduzierte und weniger inflammatorische Mediatoren im Trachealsekret nachweisen ließ.^{112,113}

Ob geringere Ausgangswerte von inflammatorischen Mediatoren die Entwicklung einer RSV-Infektion und resultierenden Erkrankungsschwere positiv beeinflussen könnte, wäre klinisch interessant zu untersuchen und sollte weiterverfolgt werden.

Lee et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen bestimmten SNPs und dem Auftreten einer chronischen Bronchitis im Rahmen einer COPD bei Erwachsenen Patienten. Die SNPs die sich am besten mit einer chronischen Bronchitis assoziieren ließen, fanden sich hauptsächlich auf Chromosom 11. Nur einer der untersuchten SNPs (*rs13141641*) findet sich auch in unserer Studie wieder und dieser ist bei Lee et al. nicht signifikant assoziierbar.¹¹⁴ Meteran et al. beschrieben bei homozygoten weiblichen Zwillingspaaren eine Assoziation zwischen Vererbung und dem Auftreten von chronischer Bronchitis im Alter von 50 bis 71 Jahren. Allerdings nicht bei Männern.¹¹⁵ Diese Studien wurden jedoch an Erwachsenen Probanden durchgeführt und machen eine Übertragung auf das Kindesalter schwierig. Studienergebnisse zur chronischen Bronchitis beim erwachsenen Patienten lassen sich nur schwer mit der obstruktiven Bronchitis im Kindesalter vergleichen. Eine prädiktive genetische Grundlage für die Entwicklung einer chronischen Bronchitis im Erwachsenenalter lässt nur Spekulationen über frühe Bronchitis-Episoden in der Kindheit zu.

Eine erhöhte Anfälligkeit für virale Bronchitiden, deren Schwere und nachfolgende pulmonale Defizite konnten bei Kleinkindern und Schulkindern mit dem Vorliegen spezifischer SNPs in verschiedenen Subtypen der Toll-Like-Rezeptor(TLR)-Familie assoziiert werden.^{116,117} Beim Vergleich mit den von uns untersuchten SNPs gibt es keine Überschneidungen. In COPD Patienten konnte eine verstärkte Genexpression von TLR2 und TLR4 in neutrophilen Granulozyten im Blut nachgewiesen werden.¹¹⁸

Ob die in der erwähnten Studie von Alvarez et al. und Lauhkonen et al. untersuchten SNPs einen Einfluss auf die Anfälligkeit von Bronchitiden und die langfristige pulmonale Entwicklung von Frühgeborenen haben, könnte Gegenstand weiterer Forschung werden.

Infektionen des unteren Respirationstraktes während einer RSV-Infektion konnten bereits mehrfach mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Asthma bronchiale in der Kindheit assoziiert werden.^{109,119,120} Genetische Analysen ergaben Übereinstimmungen zwischen Genen, die mit viralen Bronchitiden assoziiert wurden und denen, die bei Asthma bronchiale eine Rolle spielen.¹⁰⁹

Karaca et al. replizierten in ihrer Studie bereits bekannte SNPs, die mit Asthma und der Lungenfunktion assoziiert werden können und ermittelten dabei phänotypische

Ausprägungen dieser SNPs. Viele der SNPs ließen sich neben der phänotypischen Ausprägung des Asthmas auch mit permanent verringerten Lungenfunktionsparametern oder „wheezing“-Episoden assoziieren. Beim Vergleich der aussagekräftigsten SNPs dieser Arbeitsgruppe mit den von uns untersuchten SNPs findet sich nur eine Übereinstimmung (*rs6501431*), die mit der Lungenfunktion aber nicht mit Asthma assoziiert werden konnte. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es Überschneidungen zwischen SNPs, welche die Ausprägung von Lungenfunktionsparametern beeinflussen und denen, die ein Asthma bronchiale begünstigen können, gibt.¹²¹ Doch die SNPs, die wir in dieser Arbeit analysiert haben, scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Asthma bronchiale zu haben.

Wenn Bronchitiden auf dem Boden von viralen Infektionen der Lunge entstehen und diese prädisponierend für die Entstehung von Asthma bronchiale sind, bleibt ungeklärt, warum sich Asthma einerseits so selten in unserer Kohorte zeigt und wir andererseits auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen konnten.

Die Arbeit von Karaca et al. könnte eine Grundlage für weitere Analysen an unserer Frühgeborenen Kohorte werden, um gezielter eine mögliche Assoziation zwischen Genetik und Asthma bronchiale in dieser vulnerablen Gruppe zu finden.

4.3 Klinische und sozioökonomische Faktoren und Lungenfunktion

Unabhängig von der genetischen Ausgangslage untersuchten wir, ob es klinische und sozial-ökonomische Faktoren gibt, die eine Assoziation mit der Lungenfunktion im Alter von fünf bis sieben Jahren aufweisen. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen guten Lungenfunktionsergebnissen und der Ernährung mit Muttermilch im Säuglingsalter, maternalem Nichtrauchen, dem Fehlen einer BPD und einem höheren Gestationsalter feststellen.

Das Geschlecht des Kindes, eine Wachstumsretardierung bei Geburt, definiert als Größe <10. Perzentile nach Voigt,⁸⁹ sowie die Herkunft und der Schulabschluss der Mutter zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Lungenfunktion.

4.3.1 Ernährung mit Muttermilch

Kinder die gestillt oder mit abgepumpter Muttermilch ernährt wurden, zeigen in unseren Ergebnissen signifikant häufiger ein Lungenfunktionsergebnis mit einer FEV1 >80% vom Soll, als Kinder die keine Muttermilch erhielten oder bei denen keine Angaben gemacht wurden (siehe Tabelle 4). Muttermilch scheint einen quantifizierbar positiven Effekt auf die Entwicklung der Lunge im Kindesalter zu haben. Dies könnte mit der reduzierten Anfälligkeit für Infektionen des Respirationstraktes im Vergleich zu nicht gestillten Kindern zusammenhängen.¹²²⁻

¹²⁷ Mehrere Studien zeigten außerdem ein Fehlen oder eine Verzögerung von „wheezing“-Episoden in der Kindheit und legten dar, dass stillen vor infektionsbedingten Asthma-ähnlichen Symptomen schützen kann.¹²⁵

Dieser bereits untersuchte Effekte der Muttermilch könnte protektiv für die Lungenentwicklung in der frühen Kindheit sein und ein Erklärungsansatz für unsere Ergebnisse darstellen.

Zusätzlich untersuchten wir den Einfluss der Ernährung mit Muttermilch auf die Lungenfunktion und eine zusätzliche mögliche Assoziation mit den verschiedenen Gruppierungen des genetischen Summenscore. Es zeigten sich in allen drei Gruppen signifikant höhere Mittelwerte der FEV1(%) bei einer Ernährung mit Muttermilch im Säuglingsalter sowie häufiger eine FEV1 >80% in den Gruppen 1 und 2 im Vergleich zu keiner Muttermilchgabe (siehe Abbildung 1 und Tabelle 4.1). Unabhängig vom genetischen Status profitieren alle untersuchten Kinder von einer Ernährung mit Muttermilch im Säuglingsalter. Möglicherweise werden potenziell schädigende Einflüsse wie beispielsweise Infektionserkrankungen durch Muttermilchgabe verringert oder die allgemeine Resilienz gegenüber Umwelteinflüssen wird gestärkt.

Pannaraj et al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass das kindliche Darmmikrobiom mehr Ähnlichkeiten zum Mikrobiom der Muttermilch und der Haut des mütterlichen Brustwarzenvorhofs aufweist als zur Milch und Haut einer fremden Frau.¹²⁸ Die Muttermilch scheint einen wichtigen Beitrag zur Besiedelung des Darms zu leisten und es könnte von Interesse sein zu untersuchen, ob es außerdem Auswirkungen auf das pulmonale Mikrobiom geben könnte.

Das Stillen beziehungsweise die Gabe von Muttermilch sollte klinisch weiterhin empfohlen und gefördert werden, da es lungenprotektive Auswirkungen zu geben

scheint, die besonders für die vulnerable Gruppe der frühgeborenen Kinder essentiell sein könnten. Welchen Einfluss die Genetik des Kindes auf die Verarbeitung der Muttermilch, das immunologische Ansprechen oder den Akt des Stillens hat, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.3.2 Maternales Rauchverhalten während der Schwangerschaft

Den zweiten signifikanten Zusammenhang konnten wir zwischen maternalem Rauchen in der Schwangerschaft und den Auswirkungen auf die Lungenfunktion im Kindesalter feststellen.

Die Kinder, deren Mütter nicht geraucht hatten zeigen häufiger eine FEV1 >80% und im Mittel signifikant höhere FEV1(%), als Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten (siehe Tabelle 4.2). Mit diesem Ergebnis haben wir gerechnet.

Das maternales Rauchen während und nach der Schwangerschaft einen negativen Effekt auf die pulmonale Reifung und Entwicklung der kindlichen Lunge hat, ist ein beschriebener Fakt. Es konnte bereits eine verminderte Lungenfunktion bis in das Erwachsenenalter als eine Auswirkung der intrauterinen Tabakexposition beobachtet werden.^{57,129} Intrauterine Tabakexposition ist assoziiert mit vermehrten „wheezing“-Episoden im Vorschulalter und gilt als größter additiver Risikofaktor für die Entwicklung einer BPD bei Frühgeborenen.^{26,130} Außerdem benötigen Kinder längere respiratorische Unterstützungsmaßnahmen und mechanische Beatmung und das Risiko für spätere respiratorische Erkrankungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter mit Prädisposition für die Entwicklung einer COPD wird erhöht.^{38,131} In Kombination mit weiteren als nachteilig festgestellten Faktoren wie mütterlichem und väterlichem Asthma, kindlichem Asthma, mütterlicher Hypertonie und respiratorischen Infektionen konnte maternales Rauchen mit massiven Lungenfunktionsdefiziten assoziiert werden.^{81,129} In verschiedenen Tierstudien führte Tabakrauch-Exposition in der Schwangerschaft zu Lungenhypoplasien, einer verminderten Anzahl von vergrößerten Sacculi, erhöhte Kollagenablagerungen, verlängerten Luftwegen mit schmalerem Durchmesser und Schleim-Hypersekretion bei den neugeborenen Tieren.¹³²⁻¹³⁵

Das Rauchen untersuchten wir ebenfalls in Kombination mit dem genetischen Summenscore. Innerhalb der Gruppen 2 und 3 kommt bei Tabakexposition

signifikant häufiger eine FEV1 <80% als >80% vor und es zeigen sich signifikant geringere Mittelwerte der FEV1(%) im Vergleich zu fehlender Rauchexposition (siehe Tabelle 4.3 und Abbildung 2).

Das maternale Rauchen scheint ein negativer Prädiktor für die Lungenentwicklung bei mittlerer bis besserer genetischer Grundlage zu sein. Bei schlechter geschätzter genetischer Ausgangslage der Lungenfunktion besteht keine zusätzliche Assoziation.

Beim Vergleich der Gruppen untereinander sieht man, dass in der Gruppe der Kinder mit der genetisch besser geschätzten Lungenfunktion (Gruppe 3) und intrauteriner Tabakexposition prozentual seltener eine FEV1 >80% vorkommt als in der Gruppe der Kinder mit einer genetisch schlechter geschätzten Lungenfunktion (Gruppe 1) und keinem maternalen Nikotinabusus in der Vorgeschichte (siehe Tabelle 4.3). Daraus lässt sich spekulativ vermuten, dass intrauterine Tabakexposition auf die Lunge von Kindern, die genetisch ein hohes Potential für eine normale bis gute pulmonale Entwicklung hätten einen stark negativen Effekt haben könnte, wodurch dieser potenziell prädiktiv positive Umstand verloren geht. Maternales Rauchen bereits während der Schwangerschaft lässt vermuten, dass es auch im weiteren Verlauf der Kindheit zu Zigarettenrauchexposition durch das soziale Umfeld gekommen sein könnte. Welchen zusätzlichen Einfluss dies auf die postnatale Lungenentwicklung der Frühgeborenen hat bleibt durch unsere Ergebnisse ungeklärt. Wir können keine Rückschlüsse auf die Auswirkungen von isolierter intrauteriner Tabakexposition ziehen, sondern sehen in unseren Ergebnissen mit großer Wahrscheinlichkeit die Summe aus frühester und langanhaltender passiver Nikotinexposition. Dies macht die Interpretation der Ergebnisse schwierig.

Wenn, wie durch die erwähnten Tierstudien beobachtet, bereits postnatal sekretorische und strukturelle Veränderungen vorliegen, erscheint intra- und postuterine Tabakexposition bei der vulnerablen pulmonalen Ausgangslage eines Frühgeborenen sehr ungünstig. Fraglich bleibt außerdem, wie groß der Einfluss von als sozial erwünscht erachteten Antworten bei der Frage nach dem Nikotinkonsum in der Schwangerschaft war und ob unsere Ergebnisse vor diesem Hintergrund valide sind.

Primär sollte weiterhin Prävention betrieben werden und über die Wichtigkeit der Nikotinkarenz in der Schwangerschaft aufgeklärt werden, vor allem vor dem

Hintergrund, dass über Empfehlungen für Nikotinersatztherapeutika in der Schwangerschaft Uneinigkeit und Unklarheit herrscht.^{136,137}

Falls diese Maßnahmen nicht angenommen werden, könnte es langfristig sinnvoll sein, Kinder sowohl reif- als auch frühgeboren, von rauchenden Müttern/Eltern frühzeitig und regelmäßig pulmologisch anzubinden und zu begleiten, um Folgeschäden frühestmöglich zu erkennen und eventuell durch therapeutische Maßnahmen zu mildern.

4.3.3 Postnatale BPD

Frühgeborene ohne eine BPD haben häufiger eine FEV1 >80% vom Soll und die Werte der FEV1 in % vom Soll sind größer (siehe Tabelle 4.5).

Die BPD scheint nicht nur kurzfristig einzuschränken, sondern einen nachhaltigen Einfluss auf die Lungenentwicklung zu haben und die Lungenfunktion zu verringern. Diese Auswirkung ist bereits viel untersucht und beschrieben worden.

Wie bereits beschrieben, gibt es mittlerweile viele Studien, die sich mit der pulmonalen Entwicklung im Kindesalter auseinandergesetzt haben und alle, mit unterschiedlichen Rahmenbedingungen (bezüglich der Gestationswochen, Grad der BPD oder der Kohortengröße), zu übereinstimmenden Ergebnissen gekommen sind. Eine BPD im Säuglingsalter bedingt verringerte Lungenfunktionsparameter im Alter von 7 bis 20 Jahren, im Vergleich zu Kindern ohne BPD und reifgeborenen Kindern. Im Verlauf nehmen die Lungenfunktionswerte bis zur Pubertät tendenziell ab, um danach stetig anzusteigen. Diesen Verlauf zeigen auch Kinder mit BPD, allerdings mit deutlicher Differenz in den Werten im Vergleich zu Kindern ohne BPD.^{32,36,58–66,68–80,102,103,138}

Die Mittelwerte der FEV1(%) unserer untersuchten Kinder im frühen Schulalter lassen sich in die Studienlage einordnen und zeigen eine ähnliche Differenz zwischen dem Vorhandensein und Fehlen einer BPD (siehe Tabelle 4.5). Der Schweregrad der BPD spielt bei der individuellen Lungenfunktionsentwicklung eine Rolle, ändert aber nichts an der generell bestehenden Differenz zu Kindern ohne BPD und reifgeborenen Kindern.^{68,69,103} Selbst mit der zur Zeit bestmöglichen und schonendsten neonatalen Versorgung, bleibt eine BPD weiterhin die wichtigste Ursache für kurz- und langfristige Morbidität von Frühgeborenen.¹³⁹

Des Weiteren bestehen Assoziationen zwischen der initialen Schwere der BPD und dem Zeitraum maschineller Beatmungsunterstützung, Sauerstoffgabe und pulmonal bedingten Rehospitalisierungen im Kleinkindalter.¹⁴⁰

Unsere Ergebnisse in Verbindung mit den Erkenntnissen aus der Literatur geben Grund zu der Annahme, dass die Prävention einer Bronchopulmonalen Dysplasie das wichtigste Ziel bei der Versorgung von Frühgeborenen sein sollte. Diverse Studien haben sich bereits mit verschiedenen Ansätzen zur Prävention dieser Erkrankung auseinandergesetzt.

Die postnatale intensivmedizinische Versorgung spielt bei der Vermeidung von exogenen Lungenschädigungen eine wichtige Rolle. Es ist bekannt, dass nasale CPAP-Beatmung weniger häufig mit einer BPD und geringerer Sterblichkeit assoziiert ist als endotracheale Intubation.¹⁴¹ Eine weniger invasive Surfactant Applikation über einen dünnen Katheter (LISA), anstelle einer intubationsgestützten Applikation, ist mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer BPD sowie der geringeren Notwendigkeit für eine maschinelle Beatmung assoziiert.^{95,97,142}

Baker und Alvira et al. ermittelten Zellen, die bei der pulmonalen Gefäßentwicklung eine Rolle spielen und bei Kindern mit einer BPD beeinträchtigt sind. Endothelial progenitor cells (EPCs) und mesenchymal stroma cells (MSCs) konnten im Tierexperiment bei neugeborenen Nagern zu einer Prävention von experimentell induzierter BPD beitragen. Balena-Borneman et al. assoziierten den Spiegel des Proteins Clusterin im Urin in den ersten vier Lebenstagen mit der Sterblichkeit und der Wahrscheinlichkeit eine BPD zu entwickeln. Dies könnte ein Ansatz für eine Früherkennung sein und sollte weiterverfolgt werden.¹⁴³

Das Mikrobiom der Luftwege scheint ebenfalls einen Einfluss auf die postnatale pulmonale Entwicklung von Frühgeborenen zu haben. Beim Vergleich des Mikrobioms der Luftwege zum Zeitpunkt der Geburt können individuelle Unterschiede in der Vielfalt der Besiedelung beobachtet werden. Es zeigte sich, dass die Kinder, die im späteren Verlauf eine BPD entwickelten, eine geringere bakterielle Vielfalt bei Geburt aufwiesen als Kinder ohne BPD-Progression und als Reifgeborene. Dieser Unterschied in der mikrobiellen Vielfalt konnte bis in das Erwachsenenalter hinein beobachtet werden.¹⁴⁴

4.3.4 Gestationsalter und Geburtsgröße

Das Gestationsalter in vollendeten Wochen zeigt ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen der Spirometrie im Kindesalter. Der Mittelwert der FEV1(%) ist signifikant höher beim Vergleich der Gestationswochen 30-36 mit 22/23, 24 und 25 (siehe Abbildung 3). Dieses Ergebnis haben wir erwartet, da ein höheres Gestationsalter mit einer weiter fortgeschrittenen Lungenreifung bei Geburt und geringerer pulmonaler Vulnerabilität einhergeht.²⁵

Lombardi et al. untersuchten bei ehemals Frühgeborenen im Vorschulalter, die zwischen der 22. und 31. Gestationswoche geboren wurden, einige Lungenfunktionsparameter, die ohne aktive Mitarbeit der Kinder erhoben werden können. Sie konnten nachweisen, dass mit geringerem Gestationsalter auch die Werte aller erhobenen Lungenfunktionsparameter abnehmen.¹⁴⁵ Eine andere Studie untersuchte die Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen (23.-27+6. SSW) im Kontext der heutigen therapeutisch vorherrschenden nicht-invasiven Beatmungsmethoden bei Frühgeborenen. Die Entstehung einer moderaten bis schweren BPD konnte signifikant mit einem niedrigen Gestationsalter und Geburtsgewicht assoziiert werden.¹⁴⁶ Die erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln einer BPD bei niedrigerem Gestationsalter könnte einer der vorherrschenden Gründe für das schlechtere Lungenoutcome im Kindesalter sein.

Interessanterweise stellte sich bei unseren Untersuchungen eine Wachstumsverzögerung, mit einer Geburtsgröße unterhalb der 10. Perzentile, die in der Literatur als small for gestational age (SGA) bezeichnet wird, nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Lungenfunktion mit fünf bis sieben Jahren heraus.¹

Thunqvist et al. untersuchten die Lungenfunktion von extrem untergewichtigen Frühgeborenen (Geburt vor der 27. SSW) einer schwedischen Kohorte im Alter von 6,5 Jahren. Sie fanden zwar signifikant niedrigere Lungenfunktionswerte im Vergleich zur termingeborenen Kontrollgruppe, doch zwischen SGA bei Geburt und den späteren Spirometrieergebnissen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang herstellen.¹⁴⁷ Briana et al. beschreiben in ihrem Review kontroverse Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen die die Auswirkungen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) auf das postnatale Lungenwachstum und die

Lungenfunktion bis in das Erwachsenenalter hinein untersucht hatten und konnten dadurch keine eindeutige Tendenz geben.¹⁴⁸ Einige Arbeiten berichten über niedrigere Lungenfunktionswerten und bronchiale Hyperreagibilität in der frühen Kindheit bei reifgeborenen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern.^{149–151} Kotecha et al. zeigten, dass reifgeborene Kinder (≥ 37 .SSW) mit einer IUGR im Alter von acht bis neun Jahren signifikant niedrigere Lungenfunktionswerte in der Spirometrie (FEV1, FVC, FEV0,5) erzielen als Kinder ohne IUGR. Dennoch zeigten Kinder, denen ein altersentsprechendes Aufholwachstum gelungen war, bessere Werte als Kinder denen dies nicht gelungen war, allerdings ohne Signifikanz.¹⁵² Das Lungenwachstum könnte durch die allgemeine Wachstumsretardierung verzögert werden und die Lungenfunktion scheint bei fehlendem Aufschluss auf Gleichaltrige defizitär zu bleiben.

Beim Vergleich dieser Studie mit unseren Ergebnissen lässt sich darüber spekulieren, ob es bei den frühgeborenen Kindern, die zusätzlich mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung zur Welt gekommen sind, innerhalb der frühgeburtlich-bedingten Einbußen zu einem Aufholwachstum der Lunge gekommen ist. Dies würde erklären, warum wir keine Unterschiede zwischen SGA und nicht-SGA Kindern finden konnten. Des Weiteren ist es möglich, dass eine Wachstumsretardierung bei frühgeborenen Kindern keinen zusätzlichen Einfluss auf die Lungenentwicklung hat. Dafür würden auch die Ergebnisse von Thunqvist et al. sprechen.¹⁴⁷

4.3.5 Kindliches Geschlecht

Das Geschlecht stellte sich bei uns nicht als Einflussfaktor auf die Lungenfunktion mit fünf bis sieben Jahren heraus (siehe Tabelle 4). In der Literatur findet man viele Studien, die den Einfluss des Geschlechts auf das allgemeine und respiratorische Outcome von Frühgeborenen untersucht haben. Glass et al. untersuchten die Outcomes von extrem Frühgeborenen und stellten fest, dass Mädchen im Allgemeinen ein besseres Outcome als Jungen zeigen.¹³⁹ Es konnte eine Assoziation zwischen männlichem Geschlecht und einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie vermehrt negativem Outcome wie beispielsweise verlängerter Sauerstoffabhängigkeit, bei Neugeborenen die bis zur 26. SSW zur Welt kommen, hergestellt werden.^{153,154} Keller et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht von Frühgeborenen (23+0–

28+7) und bis zum Alter von 12 Monaten anhaltenden respiratorischen Problemen, definiert unter anderem mit Rehospitalisierungen, Medikation und Sauerstofftherapie im häuslichen Umfeld auf Grund respiratorischer Probleme.¹⁵⁵

Außerdem beschreiben mehrere Studien eine signifikant erhöhte Prävalenz für die Entstehung einer BPD, häufiger in moderater bis schwerer Ausprägung, bei frühgeborenen Jungen.^{153,156,157}

Im postnatalen Verlauf ist männliches Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für eine Krankenhauswiederaufnahme auf Grund von Bronchiolitis und Bronchitis bei moderate bis late preterm (32+0–36+6 GA) geborenen Kindern assoziiert.³⁴

Mögliche Gründe für das postnatal schlechtere pulmonale Outcome von männlichen Frühgeborenen wurden teilweise mittels Tierexperimenten gesucht. Ein Fokus liegt dabei auf der Zusammensetzung des Surfactant. Ishak et al. verglichen die Morphologie und Zusammensetzung der Lunge von frühgeborenen Schaffeten. Sie konnten weder geschlechtsspezifische Unterschiede in der Morphologie, noch in der Zusammensetzung der bedeutendsten Surfactant-Phospholipide finden.¹⁵⁸

Zu einem anderen Ergebnis ist die Arbeitsgruppe Sozo et al. gekommen. Sie untersuchten die Zusammensetzung der Surfactant-Phospholipide im Magenaspirat von Neugeborenen jeden Gestationsalters. Dabei fanden Sie verringerte Werte einer Komponente, des für die Herabsetzung der alveolären Oberflächenspannung am bedeutsamsten Phosphatidylcholins, in männlichen Frühgeborenen im Alter von 25. Wochen im Vergleich zu weiblichen Frühgeborenen. Dieses Verhältnis der Zusammensetzung kehrte sich allerdings bei Kindern mit einem Geburtsalter von 27. Wochen um. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass sich die Surfactant-Protein-Zusammensetzung zwischen männlichen und weiblichen extrem frühgeborenen Kindern je nach Geschlecht und Gestationsalter unterscheidet.¹⁵⁹

Es ist denkbar, dass zu diesem Zeitpunkt noch ineffektiveres Surfactant in männlichen extrem Frühgeborenen zu erhöhten Beatmungsdrücken oder Sauerstoffkonzentrationen in der Versorgung führt, was die Entwicklung einer BPD begünstigt.¹⁶⁰

Dies ist ein Erklärungsansatz für die kurzfristigen postnatalen Unterschiede, wie die beschriebene erhöhte BPD-Anfälligkeit in Jungen,¹⁵⁷ zwischen männlichen und weiblichen Frühgeborenen.

Welche langfristigen Auswirkungen eine postnatale Sauerstofftherapie auf die Lunge haben kann und ob es bei diesen geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, wurde ebenfalls tierexperimentell untersucht.^{161,162}

Namba et al. und Lingappan et al. untersuchten jeweils die Langzeiteffekte von postnataler Hyperoxie an Mäusen und konnten signifikante Lungenstrukturveränderungen bei den Hyperoxie-exponierten im Vergleich zu den Normoxie-exponierten Tieren beobachten. Bei dem Vergleich der Geschlechter zeigen sich konträre Ergebnisse zwischen den beiden Arbeitsgruppen. Es ist vor diesem Hintergrund nicht möglich eine eindeutige Aussage über die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Konsequenz von Hyperoxie-Exposition zu machen, sowie auf unterschiedliche pulmonale Anfälligkeit zu schließen. Dennoch zeigen beide Studien die negativen Auswirkungen von zu hohen Sauerstoffkonzentrationen auf die kurz- und längerfristige Lungenentwicklung.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen, gibt es weitere Studien, die keinen signifikanten Geschlechterunterschied in der pulmonalen Entwicklung und Funktion feststellen konnten. Morrow et al. konnten bei dem Versuch pränatale Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine BPD einhergehen, zu identifizieren, keinen Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht herstellen.³⁸

Beim Blick auf den längerfristigen Einfluss des Geschlechts, beschreiben Collaco et al. bei Kindern die ≤ 36 . SSW geboren wurden und eine BPD hatten, bis zum Alter von drei Jahren keine Unterschiede in der pulmonalen Entwicklung zwischen Jungen und Mädchen.¹⁶³

Bei den Arbeiten die eine Assoziation zwischen dem Geschlecht der Kinder und dem pulmonalen Outcome finden konnten, handelt es sich mehrheitlich um kurzfristige Beobachtungen.^{139,153,154,157} Das männliche Geschlecht wird mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer BPD assoziiert, die sich in der Neonatalperiode manifestiert.¹⁶⁴ Keller et al. beispielsweise verfolgten die frühgeborenen Kinder nur bis zu einem Alter von 12 Monaten.¹⁵⁵

Es ist denkbar, dass frühgeborene Jungen eine schlechtere pulmonale Ausgangslage haben und die neonatale Versorgung größere Risiken für diese Kohorte birgt. Unsere gemessenen Unterschiede sind zwar nicht signifikant, dennoch zeigt sich ein leichter Trend hinsichtlich einer schlechteren Lungenfunktion von Jungen auch im Vorschulalter. Möglicherweise kommt es im

Laufe der Kindheit zu einer verstärkten Entwicklung der männlichen Lunge, was zu einem sich Angleichen der Lungenfunktion an die Lungenfunktion frühgeborener Mädchen führt. Interessant zu untersuchen wäre, welche Faktoren diese Entwicklung begünstigen und Kinderärzt*innen damit die Möglichkeit zu geben, gezielte Empfehlungen für bestimmte Aktivitäten oder Therapeutika machen zu können. Für bessere Erklärungsansätze unserer Ergebnisse sollte weitere Forschung betrieben werden.

4.3.6 Maternale Herkunft und Schulabschluss

Unsere Ergebnisse zeigen keine Assoziation zwischen der Lungenfunktion im Vorschulalter und der Herkunft oder dem Schulabschluss der Mutter (siehe Tabelle 4.4). Mit dieser Untersuchung wollten wir ermitteln, ob diese sozioökonomischen Faktoren die pulmonale Entwicklung der Frühgeborenen positiv oder negativ beeinflussen können.

Beim Blick in die Literatur lassen sich Studien finden, die explizit die Schulbildung der Mutter mit dem Risiko für eine Frühgeburt in Verbindung bringen konnten. Eine Arbeitsgruppe in Spanien konnte verschiedene Faktoren mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten assoziieren. Als signifikant stellten sich unter anderem ein Alter der Frauen <19 Jahren, Immigration und ein Schulabschluss früher als die Sekundarstufe heraus.¹⁶⁵ Des Weiteren konnten sowohl das Risiko für Frühgeburtlichkeit, als auch für SGA Kinder, mit dem mütterlichen Bildungsstatus invers assoziiert werden.^{166,167}

Doch nicht nur maternale Bildung scheint eine Rolle bei der peri- und postnatalen Entwicklung zu spielen, auch der Einfluss des väterlichen Bildungsstatus wurde untersucht. Ein niedriger Bildungsstatus des Vaters erhöht das Risiko für negative Geburtsoutcomes wie beispielsweise Frühgeburt, SGA oder Kindersterblichkeit unabhängig von maternalen Kriterien.¹⁶⁸ Diese Studien beziehen sich nur auf das prä- bzw. perinatale Risiko der Kinder und geben keine Ausblicke auf die weitere Entwicklung, speziell auf die pulmonale Entwicklung.

Die Ethnie konnte dagegen bereits mehrfach sowohl mit dem Risiko für Frühgeburtlichkeit als auch mit dem pulmonalen Outcome von Kindern assoziiert werden. Frauen mit dunkler Hautfarbe haben ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko im Vergleich zu weißen, nicht-hispanischen Frauen eine Frühgeburt zu erleiden. In den

USA scheint außerdem mütterliche Bildung einen großen Anteil zu diesem Ungleichgewicht beizutragen.^{169,170} In der bereits erwähnten, in Norwegen lokalisierten, Studie von Oftedal et al. hatten Frauen aus Asien ein höheres Risiko für eine Frühgeburt als norwegischstämmige Frauen.¹⁶⁷ Keller et al. beschrieben ein signifikant vermehrtes Vorkommen von post-frühgeburtlichen respiratorischen Erkrankungen bei niedrigem maternalem Bildungsstatus sowie Ethnien der Kinder, die nicht der Referenzgruppe ‚weiß, nicht-hispanisch‘ entsprechen. Am deutlichsten war der Unterschied zu Afro-Amerikanern.¹⁵⁵ Direkte Unterschiede bei den Lungenfunktionsparametern zwischen Kindern verschiedener Ethnien im Schulalter zeigen sich auch in der Spirometrie.^{171,172}

Erklärungsansätze für den Einfluss der Ethnie werden in unterschiedlichem Körperbau gesucht.^{173,174}

All diese Studien lassen jedoch nur sekundär einen Rückschluss auf die Ethnie der Mutter zu, die bei unterschiedlichen Ethnien beider Elternteile von der des Kindes abweichen kann. Daher sind diese Ergebnisse nur bedingt mit denen unserer Arbeit vergleichbar. Ein Grund für fehlende Unterschiede zwischen den Lungenfunktionsergebnissen unserer Kohorte, mit dem Fokus auf der mütterlichen Herkunft, könnte die relativ kleine Vergleichsgruppe von nur 84 nicht-europäisch stämmigen Müttern sein. Außerdem wurde von uns nicht weiter differenziert, um welche außer-europäischen Herkunftsländer es sich handelte.

Eine Rolle bei der Bewertung speziell dieser Ergebnisse spielt der Umstand, dass die Rückläufigkeit und vollständige Beantwortung der Fragebögen unter anderem von den soziokulturellen Strukturen der einzelnen Familien abhängig zu sein scheint. Um die Fragebögen beantworten zu können, muss mindestens ein Elternteil oder ein Kind der Familie der deutschen Sprache mächtig sein sowie diese lesen und schreiben können. Da wir die Fragebögen sowie die Einladungen zu den 5-Jahres-Nachuntersuchungen nur in deutscher Sprache verschicken, fehlen uns Informationen über Familien und Kinder, die aus diesem Grund nicht weiter an der Studie teilnehmen können. Auch wenn die primäre Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme in der jeweiligen Muttersprache der Eltern vorlag, erschwert eine Sprachbarriere die Teilnahme über den langen Zeitraum von 5-7 Jahren erheblich. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, werden über 60% der weltweiten Frühgeborenen in Afrika und Südasien geboren. Auf Grund steigender Zahlen an Flüchtlingen auf der ganzen Welt, wäre es interessant

zu verfolgen, wie sich die Frühgeborenen-Rate und das Outcome der Kinder je nach Ethnie in den jeweiligen Asylländern verhält.^{2,175} Die GNN-Studie bietet eine gute Möglichkeit frühgeborene Kinder aus immigrierten Familien in Deutschland zu begleiten und die Chance mögliche Defizite der Entwicklung noch vor dem Schulstart aufzudecken, um eine gezielte Förderung zu initiieren. Damit dies gelingen kann sollte Sprachbarrieren auch von unserer Seite aus verstärkt entgegengewirkt werden.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die genetische Prädisposition mit dem Fokus auf bekannte pulmonal assoziierte single nucleotide polymorphism's (SNPs) die längerfristige Lungenentwicklung von frühgeborenen Kindern beeinflusst. Dafür wurde DNS aus Nabelschnüren isoliert und das Genom der eingeschlossenen Kinder auf 264 spezifische SNPs getestet, aus denen ein genetischer Summenscore errechnet wurde. Im Rahmen einer 5-Jahresnachuntersuchung wurde eine Spirometrie durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Assoziation zwischen der genetischen Prädisposition und den Ergebnissen der Spirometrie im Vorschulalter gibt. Insbesondere beim direkten Vergleich der Gruppen mit besonders niedrigen bzw. hohen genetischen Risikoscores, zeigten sich jeweils kongruente Lungenfunktionsergebnisse in der Spirometrie. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass verschiedene exogene Faktoren (maternales Rauchenverhalten, Ernährung mit Muttermilch) je nach Ausprägung des genetischen Summenscores unterschiedliche Effekte auf die Lungenfunktion haben können. Dies macht deutlich, dass nicht nur Frühgeburtlichkeit alleine und die darauffolgenden unterstützenden medizinischen Maßnahmen und Erkrankungen prädiktive Risikofaktoren für eine verringerte Lungenfunktion sind,^{26,33} sondern dass das pulmonale Potential bereits vor der Geburt determiniert zu sein scheint.

Aus diesem Wissen könnten sich erweiterte Möglichkeiten für neue individuelle Therapien dieser vulnerablen Patientengruppe ergeben. Diese Chance sollte genutzt werden und Gegenstand weiterer Forschung sein.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics. S2k-Leitlinie: Intrauterine growth restriction. AWMF-Leitlinien-Registernummer: 015-080, October 2016 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html> (accessed 2020 -09 -05).
- (2) Blencowe, H.; Cousens, S.; Oestergaard, M. Z.; Chou, D.; Moller, A.-B.; Narwal, R.; Adler, A.; Vera Garcia, C.; Rohde, S.; Say, L.; Lawn, J. E. National, Regional, and Worldwide Estimates of Preterm Birth Rates in the Year 2010 with Time Trends since 1990 for Selected Countries: A Systematic Analysis and Implications. *The Lancet* **2012**, 379 (9832), 2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4).
- (3) World Health Organisation [WHO]. WHO: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to the Perinatal Period and Use of a New Certificate for Cause of Perinatal Deaths. Modifications Recommended by FIGO as Amended October 14, 1976. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **1977**, 56 (3), 247–253.
- (4) Obladen, M. Normale und gestörte Adaptation. In *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*; Maier, R. F., Obladen, M., Stiller, B., Eds.; Springer: Berlin, **2017**; pp 1–32.
- (5) United Nations. *World Population Prospects 2019 - Volume II: Demographic Profiles*; UN, 2020. <https://doi.org/10.18356/7707d011-en>.
- (6) Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen [IQTIG]. Qualitätsreport 2019. **2019**, 143–146. https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf.
- (7) Schleußner, E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch. Aerzteblatt Online* **2013**. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0227>.
- (8) Carolan, M.; Frankowska, D. Advanced Maternal Age and Adverse Perinatal Outcome: A Review of the Evidence. *Midwifery* **2011**, 27 (6), 793–801. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2010.07.006>.
- (9) Jolly, M. The Risks Associated with Pregnancy in Women Aged 35 Years or Older. *Hum. Reprod.* **2000**, 15 (11), 2433–2437. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.11.2433>.
- (10) Pinheiro, R. L.; Areia, A. L.; Mota Pinto, A.; Donato, H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Médica Port.* **2019**, 32 (3), 219. <https://doi.org/10.20344/amp.11057>.
- (11) Blomberg, M.; Tyrberg, R. B.; Kjølhede, P. Impact of Maternal Age on Obstetric and Neonatal Outcome with Emphasis on Primiparous Adolescents and Older Women: A Swedish Medical Birth Register Study. *BMJ Open* **2014**, 4 (11), e005840. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005840>.
- (12) Delpisheh, A.; Brabin, L.; Attia, E.; Brabin, B. J. Pregnancy Late in Life: A Hospital-Based Study of Birth Outcomes. *J. Womens Health* **2008**, 17 (6), 965–970. <https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0511>.
- (13) Kenny, L. C.; Lavender, T.; McNamee, R.; O'Neill, S. M.; Mills, T.; Khashan, A. S. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. *PLOS ONE* **2013**, 8 (2), e56583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056583>.
- (14) Klemetti, R.; Gissler, M.; Sainio, S.; Hemminki, E. At What Age Does the Risk for Adverse Maternal and Infant Outcomes Increase? Nationwide Register-based Study on First Births in Finland in 2005–2014. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2016**, 95 (12), 1368–1375. <https://doi.org/10.1111/aogs.13020>.
- (15) Statistisches Bundesamt Deutschland. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=3&levelid=1619528280849&downloadname=12612-0005#abreadcrumb> (accessed 2021 -04 -27).
- (16) Barbuscia, A.; Martikainen, P.; Myrskylä, M.; Remes, H.; Somigliana, E.; Klemetti, R.; Goisis, A. Maternal Age and Risk of Low Birth Weight and Premature Birth in Children Conceived through Medically Assisted Reproduction. Evidence from Finnish Population

- Registers. *Hum. Reprod.* **2020**, 35 (1), 212–220. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez275>.
- (17) De Geyter, C.; Calhaz-Jorge, C.; Kupka, M. S.; Wyns, C.; Mocanu, E.; Motrenko, T.; Scaravelli, G.; Smeenk, J.; Vidakovic, S.; Goossens, V.; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: Results Generated from European Registries by ESHRE: The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **2018**, 33 (9), 1586–1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>.
- (18) Singer, D. Langzeitüberleben von Frühgeborenen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **2012**, 55 (4), 568–575. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1453-z>.
- (19) Blencowe, H.; Cousens, S.; Chou, D.; Oestergaard, M.; Say, L.; Moller, A.-B.; Kinney, M.; Lawn, J. Born Too Soon: The Global Epidemiology of 15 Million Preterm Births. *Reprod. Health* **2013**, 10 (Suppl 1), S2. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
- (20) Liu, L.; Johnson, H. L.; Cousens, S.; Perin, J.; Scott, S.; Lawn, J. E.; Rudan, I.; Campbell, H.; Cibulskis, R.; Li, M.; Mathers, C.; Black, R. E. Global, Regional, and National Causes of Child Mortality: An Updated Systematic Analysis for 2010 with Time Trends since 2000. *The Lancet* **2012**, 379 (9832), 2151–2161. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
- (21) United Nations International Children’s Emergency Fund [UNICEF]. Child Mortality <https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/> (accessed 2021 -03 -25).
- (22) Phibbs, C. S.; Baker, L. C.; Caughey, A. B.; Danielsen, B.; Schmitt, S. K.; Phibbs, R. H. Level and Volume of Neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 356 (21), 2165–2175. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065029>.
- (23) Dong, Y.; Yu, J.-L. An Overview of Morbidity, Mortality and Long-Term Outcome of Late Preterm Birth. *World J. Pediatr.* **2011**, 7 (3), 199–204. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0290-8>.
- (24) Moster, D.; Terje, L. R.; Trond, M. Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *N Engl J Med* **2008**, 359 (3), 262–273. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706475>.
- (25) Rohen, J. W.; Lütjen-Drecoll, E. Körperhöhlen und Organsysteme. In *Funktionelle Embryologie: die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus*; Schattauer: Stuttgart, **2017**; pp 67–122.
- (26) McGrath-Morrow, S. A.; Collaco, J. M. Bronchopulmonary Dysplasia: What Are Its Links to COPD? *Thor. Adv. Respir. Dis.* **2019**, 13. <https://doi.org/10.1177/1753466619892492>.
- (27) Speer, C. P. Neonatologie. In *Pädiatrie*; Speer, C. P., Gahr, M., Dötsch, J., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2019**; pp 77–133.
- (28) Flemmer, A. W.; Neumann, R.; Thomas, W.; Speer, C. P.; Schulzke, S. M. Respiratorische Erkrankungen des Früh- und Neugeborenen. In *Pädiatrische Pneumologie*; von Mutius, E., Gappa, M., Eber, E., Frey, U., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2013**; pp 331–354. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-34827-3>.
- (29) Gortner, L.; Herting, E. S2k Leitlinie: Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS). AWMF-Leitlinien-Registernummer: 024/021 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-021l_S2k_Surfactanttherapie_2017-04_01-abgelaufen.pdf (accessed 2021 -03 -25).
- (30) Speer, C. P. Lungenkrankheiten bei Früh- und Neugeborenen. In *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*; Hoffmann, G. F., Lentze, M. J., Spranger, J., Zepp, F., Berner, R., Eds.; Springer Reference Medizin; Springer: Berlin, Heidelberg, **2020**; pp 573–590. https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0_57.
- (31) Jobe, A. H.; Bancalari, E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**, 163, 1723–1729. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.
- (32) Hove, M. vom; Prenzel, F.; Uhlig, H. H.; Robel-Tillig, E. Pulmonary Outcome in Former Preterm, Very Low Birth Weight Children with Bronchopulmonary Dysplasia: A

- Case-Control Follow-Up at School Age. *J. Pediatr.* **2014**, *164* (1), 40-45.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.045>.
- (33) Greenough, A. Long Term Respiratory Outcomes of Very Premature Birth (<32 Weeks). *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **2012**, *17* (2), 73-76. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.009>.
- (34) Haataja, P.; Korhonen, P.; Ojala, R.; Hirvonen, M.; Korppi, M.; Gissler, M.; Luukkaala, T.; Tammela, O. Hospital Admissions for Lower Respiratory Tract Infections in Children Born Moderately/Late Preterm. *Pediatr. Pulmonol.* **2018**, *53* (2), 209-217. <https://doi.org/10.1002/ppul.23908>.
- (35) Odibo, I. N.; Bird, T. M.; McKelvey, S. S.; Sandlin, A.; Lowery, C.; Magann, E. F. Childhood Respiratory Morbidity after Late Preterm and Early Term Delivery: A Study of Medicaid Patients in South Carolina: Childhood Respiratory Morbidity after Late Preterm and Early Term Birth. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **2016**, *30* (1), 67-75. <https://doi.org/10.1111/ppe.12250>.
- (36) Vrijlandt, E. J. L. E.; Kerstjens, J. M.; Duiverman, E. J.; Bos, A. F.; Reijneveld, S. A. Moderately Preterm Children Have More Respiratory Problems during Their First 5 Years of Life Than Children Born Full Term. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *187* (11), 1234-1240. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2070OC>.
- (37) Narang, I.; Bush, A. Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **2012**, *17* (2), 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.002>.
- (38) Morrow, L. A.; Wagner, B. D.; Ingram, D. A.; Poindexter, B. B.; Schibler, K.; Cotten, C. M.; Dagle, J.; Sontag, M. K.; Mourani, P. M.; Abman, S. H. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *196* (3), 364-374. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2414OC>.
- (39) Noël, A.; Xiao, R.; Perveen, Z.; Zaman, H.; Le Donne, V.; Penn, A. Sex-Specific Lung Functional Changes in Adult Mice Exposed Only to Second-Hand Smoke in Utero. *Respir. Res.* **2017**, *18*. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0591-0>.
- (40) Patel, N.; Trumph, C. D.; Bodas, M.; Vij, N. Role of Second-Hand Smoke (SHS)-Induced Proteostasis/Autophagy Impairment in Pediatric Lung Diseases. *Mol. Cell. Pediatr.* **2017**, *4* (1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40348-017-0069-7>.
- (41) Soriano, J. B.; Kendrick, P. J.; Paulson, K. R.; Gupta, V.; Abrams, E. M.; Adedoyin, R. A.; Adhikari, T. B.; Advani, S. M.; Agrawal, A.; Ahmadian, E.; Alahdab, F.; Aljunid, S. M.; Altirkawi, K. A.; Alvis-Guzman, N.; Anber, N. H.; Andrei, C. L.; Anjomshoa, M.; Ansari, F.; Antó, J. M.; Arabloo, J.; Athari, S. M.; Athari, S. S.; Awoke, N.; Badawi, A.; Banoub, J. A. M.; Bennett, D. A.; Bensenor, I. M.; Berfield, K. S. S.; Bernstein, R. S.; Bhattacharyya, K.; Bijani, A.; Brauer, M.; Bukhman, G.; Butt, Z. A.; Cámara, L. A.; Car, J.; Carrero, J. J.; Carvalho, F.; Castañeda-Orjuela, C. A.; Choi, J.-Y. J.; Christopher, D. J.; Cohen, A. J.; Dandona, L.; Dandona, R.; Dang, A. K.; Daryani, A.; Courten, B. de; Demeke, F. M.; Demoz, G. T.; Neve, J.-W. D.; Desai, R.; Dharmaratne, S. D.; Diaz, D.; Douiri, A.; Driscoll, T. R.; Duken, E. E.; Eftekhari, A.; Elkout, H.; Endries, A. Y.; Fadhil, I.; Faro, A.; Farzadfar, F.; Fernandes, E.; Filip, I.; Fischer, F.; Foroutan, M.; Garcia-Gordillo, M. A.; Gebre, A. K.; Gebremedhin, K. B.; Gebremeskel, G. G.; Gezae, K. E.; Ghoshal, A. G.; Gill, P. S.; Gillum, R. F.; Goudarzi, H.; Guo, Y.; Gupta, R.; Hailu, G. B.; Hasanzadeh, A.; Hassen, H. Y.; Hay, S. I.; Hoang, C. L.; Hole, M. K.; Horita, N.; Hosgood, H. D.; Hostiuc, M.; Househ, M.; Ilesanmi, O. S.; Ilic, M. D.; Irvani, S. S. N.; Islam, S. M. S.; Jakovljevic, M.; Jamal, A. A.; Jha, R. P.; Jonas, J. B.; Kabir, Z.; Kasaeian, A.; Kasahun, G. G.; Kassa, G. M.; Kefale, A. T.; Kengne, A. P.; Khader, Y. S.; Khafaie, M. A.; Khan, E. A.; Khan, J.; Khubchandani, J.; Kim, Y.-E.; Kim, Y. J.; Kisa, S.; Kisa, A.; Knibbs, L. D.; Komaki, H.; Koul, P. A.; Koyanagi, A.; Kumar, G. A.; Lan, Q.; Lasrado, S.; Lauriola, P.; Vecchia, C. L.; Le, T. T.; Leigh, J.; Levi, M.; Li, S.; Lopez, A. D.; Lotufo, P. A.; Madotto, F.; Mahotra, N. B.; Majdan, M.; Majeed, A.; Malekzadeh, R.; Mamun, A. A.; Manafi, N.; Manafi, F.; Mantovani, L. G.; Meharie, B. G.; Meles, H. G.; Meles, G. G.; Menezes, R. G.; Mestrovic, T.; Miller, T. R.; Mini, G. K.; Mirrakhimov, E. M.; Moazen, B.; Mohammad, K. A.; Mohammed, S.; Mohebi, F.; Mokdad,

- A. H.; Molokhia, M.; Monasta, L.; Moradi, M.; Moradi, G.; Morawska, L.; Mousavi, S. M.; Musa, K. I.; Mustafa, G.; Naderi, M.; Naghavi, M.; Naik, G.; Nair, S.; Nangia, V.; Nansseu, J. R.; Nazari, J.; Ndwandwe, D. E.; Negoj, R. I.; Nguyen, T. H.; Nguyen, C. T.; Nguyen, H. L. T.; Nixon, M. R.; Ofori-Asenso, R.; Ogbo, F. A.; Olagunju, A. T.; Olagunju, T. O.; Oren, E.; Ortiz, J. R.; Owolabi, M. O.; A, M. P.; Pakhale, S.; Pana, A.; Panda-Jonas, S.; Park, E.-K.; Pham, H. Q.; Postma, M. J.; Pourjafar, H.; Poustchi, H.; Radfar, A.; Rafiei, A.; Rahim, F.; Rahman, M. H. U.; Rahman, M. A.; Rawaf, S.; Rawaf, D. L.; Rawal, L.; Jr, R. C. R.; Reitsma, M. B.; Roeber, L.; Ronfani, L.; Roro, E. M.; Roshandel, G.; Rudd, K. E.; Sabde, Y. D.; Sabour, S.; Saddik, B.; Safari, S.; Saleem, K.; Samy, A. M.; Santric-Milicevic, M. M.; Jose, B. P. S.; Sartorius, B.; Satpathy, M.; Savic, M.; Sawhney, M.; Sepanlou, S. G.; Shaikh, M. A.; Sheikh, A.; Shigematsu, M.; Shirkoobi, R.; Si, S.; Siabani, S.; Singh, V.; Singh, J. A.; Soljak, M.; Somayaji, R.; Soofi, M.; Soyiri, I. N.; Tefera, Y. M.; Temsah, M.-H.; Tesfay, B. E.; Thakur, J. S.; Toma, A. T.; Tortajada-Girbés, M.; Tran, K. B.; Tran, B. X.; Car, L. T.; Ullah, I.; Vacante, M.; Valdez, P. R.; Boven, J. F. M. van; Vasankari, T. J.; Veisani, Y.; Violante, F. S.; Wagner, G. R.; Westerman, R.; Wolfe, C. D. A.; Wondafrash, D. Z.; Wondmieneh, A. B.; Yonemoto, N.; Yoon, S.-J.; Zaidi, Z.; Zamani, M.; Zar, H. J.; Zhang, Y.; Vos, T. Prevalence and Attributable Health Burden of Chronic Respiratory Diseases, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8* (6), 585–596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3).
- (42) Hirche, T. O.; Kroegel, C.; Rembert Koczulla, A.; Matthys, H.; Vogelmeier, C.; Wagner, T. O. F. Erkrankungen der unteren Atemwege. In *Klinische Pneumologie*; Matthys, H., Seeger, W., Eds.; Springer Medizin: Heidelberg, **2008**; pp 229–297.
- (43) Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. pp 4-19
https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (accessed 2020 -04 -26).
- (44) Kessler, R.; Partridge, M. R.; Miravitlles, M.; Cazzola, M.; Vogelmeier, C.; Leynaud, D.; Ostinelli, J. Symptom Variability in Patients with Severe COPD: A Pan-European Cross-Sectional Study. *Eur. Respir. J.* **2011**, *37* (2), 264–272. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051110>.
- (45) Strnad, P.; McElvaney, N. G.; Lomas, D. A. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382* (15), 1443–1455. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.
- (46) Wain, L. V.; Shrine, N.; Miller, S.; Jackson, V. E.; Ntalla, I.; Artigas, M. S.; Billington, C. K.; Kheirallah, A. K.; Allen, R.; Cook, J. P.; Probert, K.; Obeidat, M.; Bossé, Y.; Hao, K.; Postma, D. S.; Paré, P. D.; Ramasamy, A.; Mägi, R.; Mihailov, E.; Reinmaa, E.; Melén, E.; O’Connell, J.; Frangou, E.; Delaneau, O.; Freeman, C.; Petkova, D.; McCarthy, M.; Sayers, I.; Deloukas, P.; Hubbard, R.; Pavord, I.; Hansell, A. L.; Thomson, N. C.; Zeggini, E.; Morris, A. P.; Marchini, J.; Strachan, D. P.; Tobin, M. D.; Hall, I. P. Novel Insights into the Genetics of Smoking Behaviour, Lung Function, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UK BiLEVE): A Genetic Association Study in UK Biobank. *Lancet Respir. Med.* **2015**, *3* (10), 769–781. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00283-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00283-0).
- (47) Salvi, S. S.; Barnes, P. J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Non-Smokers. *The Lancet* **2009**, *374* (9691), 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9).
- (48) Bossé, Y.; Lamontagne, M.; Gaudreault, N.; Racine, C.; Levesque, M.-H.; Smith, B. M.; Auger, D.; Clemenceau, A.; Paré, M.-È.; Laviolette, L.; Tremblay, V.; Maranda, B.; Morissette, M. C.; Maltais, F. Early-Onset Emphysema in a Large French-Canadian Family: A Genetic Investigation. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7* (5), 427–436. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30056-6).
- (49) Hobbs, B. D.; de Jong, K.; Lamontagne, M.; Bossé, Y.; Shrine, N.; Artigas, M. S.; Wain, L. V.; Hall, I. P.; Jackson, V. E.; Wyss, A. B.; London, S. J.; North, K. E.; Franceschini, N.; Strachan, D. P.; Beaty, T. H.; Hokanson, J. E.; Crapo, J. D.; Castaldi, P. J.; Chase, R. P.; Bartz, T. M.; Heckbert, S. R.; Psaty, B. M.; Gharib, S. A.; Zanen, P.; Lammers, J. W.; Oudkerk, M.; Groen, H. J.; Locantore, N.; Tal-Singer, R.; Rennard, S. I.; Vestbo, J.; Timens, W.; Paré, P. D.; Latourelle, J. C.; Dupuis, J.; O’Connor, G. T.; Wilk, J. B.; Kim, W. J.; Lee,

- M. K.; Oh, Y.-M.; Vonk, J. M.; de Koning, H. J.; Leng, S.; Belinsky, S. A.; Tesfaigzi, Y.; Manichaikul, A.; Wang, X.-Q.; Rich, S. S.; Barr, R. G.; Sparrow, D.; Litonjua, A. A.; Bakke, P.; Gulsvik, A.; Lahousse, L.; Brusselle, G. G.; Stricker, B. H.; Uitterlinden, A. G.; Ampleford, E. J.; Bleecker, E. R.; Woodruff, P. G.; Meyers, D. A.; Qiao, D.; Lomas, D. A.; Yim, J.-J.; Kim, D. K.; Hawrylkiewicz, I.; Sliwinski, P.; Hardin, M.; Fingerlin, T. E.; Schwartz, D. A.; Postma, D. S.; MacNee, W.; Tobin, M. D.; Silverman, E. K.; Boezen, H. M.; Cho, M. H.; COPDGene Investigators; ECLIPSE Investigators; LifeLines Investigators; SPIROMICS Research Group; International COPD Genetics Network Investigators; UK BiLEVE Investigators; International COPD Genetics Consortium. Genetic Loci Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap with Loci for Lung Function and Pulmonary Fibrosis. *Nat. Genet.* **2017**, *49* (3), 426–432. <https://doi.org/10.1038/ng.3752>.
- (50) Shrine, N.; Understanding Society Scientific Group; Guyatt, A. L.; Erzurumluoglu, A. M.; Jackson, V. E.; Hobbs, B. D.; Melbourne, C. A.; Batini, C.; Fawcett, K. A.; Song, K.; Sakornsakolpat, P.; Li, X.; Boxall, R.; Reeve, N. F.; Obeidat, M.; Zhao, J. H.; Wielscher, M.; Weiss, S.; Kentistou, K. A.; Cook, J. P.; Sun, B. B.; Zhou, J.; Hui, J.; Karrasch, S.; Imboden, M.; Harris, S. E.; Marten, J.; Enroth, S.; Kerr, S. M.; Surakka, I.; Vitart, V.; Lehtimäki, T.; Allen, R. J.; Bakke, P. S.; Beaty, T. H.; Bleecker, E. R.; Bossé, Y.; Brandsma, C.-A.; Chen, Z.; Crapo, J. D.; Danesh, J.; DeMeo, D. L.; Dudbridge, F.; Ewert, R.; Gieger, C.; Gulsvik, A.; Hansell, A. L.; Hao, K.; Hoffman, J. D.; Hokanson, J. E.; Homuth, G.; Joshi, P. K.; Joubert, P.; Langenberg, C.; Li, X.; Li, L.; Lin, K.; Lind, L.; Locantore, N.; Luan, J.; Mahajan, A.; Maranville, J. C.; Murray, A.; Nickle, D. C.; Packer, R.; Parker, M. M.; Paynton, M. L.; Porteous, D. J.; Prokopenko, D.; Qiao, D.; Rawal, R.; Runz, H.; Sayers, I.; Sin, D. D.; Smith, B. H.; Soler Artigas, M.; Sparrow, D.; Tal-Singer, R.; Timmers, P. R. H. J.; Van den Berge, M.; Whittaker, J. C.; Woodruff, P. G.; Yerges-Armstrong, L. M.; Troyanskaya, O. G.; Raitakari, O. T.; Kähönen, M.; Polasek, O.; Gyllensten, U.; Rudan, I.; Deary, I. J.; Probst-Hensch, N. M.; Schulz, H.; James, A. L.; Wilson, J. F.; Stubbe, B.; Zeggini, E.; Jarvelin, M.-R.; Wareham, N.; Silverman, E. K.; Hayward, C.; Morris, A. P.; Butterworth, A. S.; Scott, R. A.; Walters, R. G.; Meyers, D. A.; Cho, M. H.; Strachan, D. P.; Hall, I. P.; Tobin, M. D.; Wain, L. V. New Genetic Signals for Lung Function Highlight Pathways and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associations across Multiple Ancestries. *Nat. Genet.* **2019**, *51* (3), 481–493. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0321-7>.
- (51) UK BiLEVE; Artigas, M. S.; Wain, L. V.; Miller, S.; Kheirallah, A. K.; Huffman, J. E.; Ntalla, I.; Shrine, N.; Obeidat, M.; Trochet, H.; McArdle, W. L.; Alves, A. C.; Hui, J.; Zhao, J. H.; Joshi, P. K.; Teumer, A.; Albrecht, E.; Imboden, M.; Rawal, R.; Lopez, L. M.; Marten, J.; Enroth, S.; Surakka, I.; Polasek, O.; Lyytikäinen, L.-P.; Granell, R.; Hysi, P. G.; Flexeder, C.; Mahajan, A.; Beilby, J.; Bossé, Y.; Brandsma, C.-A.; Campbell, H.; Gieger, C.; Gläser, S.; González, J. R.; Grallert, H.; Hammond, C. J.; Harris, S. E.; Hartikainen, A.-L.; Heliövaara, M.; Henderson, J.; Hocking, L.; Horikoshi, M.; Hutri-Kähönen, N.; Ingelsson, E.; Johansson, Å.; Kemp, J. P.; Kolcic, I.; Kumar, A.; Lind, L.; Melén, E.; Musk, A. W.; Navarro, P.; Nickle, D. C.; Padmanabhan, S.; Raitakari, O. T.; Ried, J. S.; Ripatti, S.; Schulz, H.; Scott, R. A.; Sin, D. D.; Starr, J. M.; Viñuela, A.; Völzke, H.; Wild, S. H.; Wright, A. F.; Zemunik, T.; Jarvis, D. L.; Spector, T. D.; Evans, D. M.; Lehtimäki, T.; Vitart, V.; Kähönen, M.; Gyllensten, U.; Rudan, I.; Deary, I. J.; Karrasch, S.; Probst-Hensch, N. M.; Heinrich, J.; Stubbe, B.; Wilson, J. F.; Wareham, N. J.; James, A. L.; Morris, A. P.; Jarvelin, M.-R.; Hayward, C.; Sayers, I.; Strachan, D. P.; Hall, I. P.; Tobin, M. D. Sixteen New Lung Function Signals Identified through 1000 Genomes Project Reference Panel Imputation. *Nat. Commun.* **2015**, *6* (1). <https://doi.org/10.1038/ncomms9658>.
- (52) Wain, L. V.; Understanding Society Scientific Group; Shrine, N.; Artigas, M. S.; Erzurumluoglu, A. M.; Noyvert, B.; Bossini-Castillo, L.; Obeidat, M.; Henry, A. P.; Portelli, M. A.; Hall, R. J.; Billington, C. K.; Rimington, T. L.; Fenech, A. G.; John, C.; Blake, T.; Jackson, V. E.; Allen, R. J.; Prins, B. P.; Campbell, A.; Porteous, D. J.; Jarvelin, M.-R.; Wielscher, M.; James, A. L.; Hui, J.; Wareham, N. J.; Zhao, J. H.; Wilson, J. F.; Joshi, P. K.; Stubbe, B.; Rawal, R.; Schulz, H.; Imboden, M.; Probst-Hensch, N. M.; Karrasch, S.; Gieger, C.; Deary, I. J.; Harris, S. E.; Marten, J.; Rudan, I.; Enroth, S.; Gyllensten, U.; Kerr, S. M.; Polasek, O.; Kähönen, M.; Surakka, I.; Vitart, V.; Hayward, C.; Lehtimäki, T.;

Raitakari, O. T.; Evans, D. M.; Henderson, A. J.; Pennell, C. E.; Wang, C. A.; Sly, P. D.; Wan, E. S.; Busch, R.; Hobbs, B. D.; Litonjua, A. A.; Sparrow, D. W.; Gulsvik, A.; Bakke, P. S.; Crapo, J. D.; Beaty, T. H.; Hansel, N. N.; Mathias, R. A.; Ruczinski, I.; Barnes, K. C.; Bossé, Y.; Joubert, P.; van den Berge, M.; Brandsma, C.-A.; Paré, P. D.; Sin, D. D.; Nickle, D. C.; Hao, K.; Gottesman, O.; Dewey, F. E.; Bruse, S. E.; Carey, D. J.; Kirchner, H. L.; Jonsson, S.; Thorleifsson, G.; Jonsdottir, I.; Gislason, T.; Stefansson, K.; Schurmann, C.; Nadkarni, G.; Bottinger, E. P.; Loos, R. J. F.; Walters, R. G.; Chen, Z.; Millwood, I. Y.; Vaucher, J.; Kurmi, O. P.; Li, L.; Hansell, A. L.; Brightling, C.; Zeggini, E.; Cho, M. H.; Silverman, E. K.; Sayers, I.; Trynka, G.; Morris, A. P.; Strachan, D. P.; Hall, I. P.; Tobin, M. D. Genome-Wide Association Analyses for Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identify New Loci and Potential Druggable Targets. *Nat. Genet.* **2017**, *49* (3), 416–425. <https://doi.org/10.1038/ng.3787>.

(53) Moll, M.; Sakornsakolpat, P.; Shrine, N.; Hobbs, B. D.; DeMeo, D. L.; John, C.; Guyatt, A. L.; McGeachie, M. J.; Gharib, S. A.; Obeidat, M.; Lahousse, L.; Wijnant, S. R. A.; Brusselle, G.; Meyers, D. A.; Bleecker, E. R.; Li, X.; Tal-Singer, R.; Manichaikul, A.; Rich, S. S.; Won, S.; Kim, W. J.; Do, A. R.; Washko, G. R.; Barr, R. G.; Psaty, B. M.; Bartz, T. M.; Hansel, N. N.; Barnes, K.; Hokanson, J. E.; Crapo, J. D.; Lynch, D.; Bakke, P.; Gulsvik, A.; Hall, I. P.; Wain, L.; Weiss, S. T.; Silverman, E. K.; Dudbridge, F.; Tobin, M. D.; Cho, M. H.; Soler Artigas, M.; Jackson, V. E.; Strachan, D. P.; Hui, J.; James, A. L.; Kerr, S. M.; Polasek, O.; Vitart, V.; Marten, J.; Rudan, I.; Kähönen, M.; Surakka, I.; Gieger, C.; Karrasch, S.; Rawal, R.; Schulz, H.; Deary, I. J.; Harris, S. E.; Enroth, S.; Gyllenstein, U.; Imboden, M.; Probst-Hensch, N. M.; Lehtimäki, T.; Raitakari, O. T.; Langenberg, C.; Luan, J.; Wareham, N.; Zhao, J. H.; Hayward, C.; Murray, A.; Porteous, D. J.; Smith, B. H.; Jarvelin, M.-R.; Wielscher, M.; Joshi, P. K.; Kentistou, K. A.; Timmers, P. R.; Wilson, J. F.; Cook, J. P.; Lind, L.; Mahajan, A.; Morris, A. P.; Ewert, R.; Homuth, G.; Stubbe, B.; Weiss, S.; Zeggini, E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Phenotypes: Polygenic Risk Scores in Population-Based and Case-Control Cohorts. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8* (7), 696–708. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30101-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30101-6).

(54) Baraldi, E.; Marco, F. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med* **2007**, *357*, 1946–1955. <https://doi.org/10.1056/NEJMra067279>.

(55) Fletcher, C.; Peto, R. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction. *Br. Med. J.* **1977**, *1* (6077), 1645–1648.

(56) Lange, P.; Celli, B.; Agustí, A.; Boje Jensen, G.; Divo, M.; Faner, R.; Guerra, S.; Marott, J. L.; Martinez, F. D.; Martinez-Camblor, P.; Meek, P.; Owen, C. A.; Petersen, H.; Pinto-Plata, V.; Schnohr, P.; Sood, A.; Soriano, J. B.; Tesfaigzi, Y.; Vestbo, J. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373* (2), 111–122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411532>.

(57) Martinez, F. D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375* (9), 871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>.

(58) Baraldi, E.; Bonetto, G.; Zacchello, F.; Filippone, M. Low Exhaled Nitric Oxide in School-Age Children with Bronchopulmonary Dysplasia and Airflow Limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *171* (1), 68–72. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-298OC>.

(59) Doyle, L.; Cheung, M.; Ford, G.; Olinsky, A.; Davis, N.; Callanan, C. Birth Weight <1501 g and Respiratory Health at Age 14. *Arch. Dis. Child.* **2001**, *84* (1), 40–44. <https://doi.org/10.1136/adc.84.1.40>.

(60) Doyle, L. W.; Faber, B.; Callanan, C.; Freezer, N.; Ford, G. W.; Davis, N. M. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics* **2006**, *118* (1), 108–113. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2522>.

(61) Doyle, L. W.; Adams, A.-M.; Robertson, C.; Ranganathan, S.; Davis, N. M.; Lee, K. J.; Cheong, J. L.; Victorian Infant Collaborative Study Group. Increasing Airway Obstruction from 8 to 18 Years in Extremely Preterm/Low-Birthweight Survivors Born in the Surfactant Era. *Thorax* **2017**, *72* (8), 712–719. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208524>.

(62) Doyle, L. W.; Victorian Infant Collaborative Study Group. Respiratory Function at

- Age 8-9 Years in Extremely Low Birthweight/Very Preterm Children Born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr. Pulmonol.* **2006**, 41 (6), 570-576. <https://doi.org/10.1002/ppul.20412>.
- (63) Fawke, J.; Lum, S.; Kirkby, J.; Hennessy, E.; Marlow, N.; Rowell, V.; Thomas, S.; Stocks, J. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, 182 (2), 237-245. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1806OC>.
- (64) Fortuna, M.; Carraro, S.; Temporin, E.; Berardi, M.; Zanconato, S.; Salvadori, S.; Lago, P.; Frigo, A. C.; Filippone, M.; Baraldi, E. Mid-Childhood Lung Function in a Cohort of Children with "New Bronchopulmonary Dysplasia." *Pediatr. Pulmonol.* **2016**, 51 (10), 1057-1064. <https://doi.org/10.1002/ppul.23422>.
- (65) Giacoia, G. P.; Venkataraman, P. S.; West-Wilson, K. I.; Faulkner, M. J. Follow-up of School-Age Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **1997**, 130 (3), 400-408. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70231-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70231-2).
- (66) Gross, S. J.; Iannuzzi, D. M.; Kveselis, D. A.; Anbar, R. D. Effect of Preterm Birth on Pulmonary Function at School Age: A Prospective Controlled Study. *J. Pediatr.* **1998**, 133 (2), 188-192. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70219-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70219-7).
- (67) Hakulinen, A. L.; Heinonen, K.; Länsimies, E.; Kiekara, O. Pulmonary Function and Respiratory Morbidity in School-Age Children Born Prematurely and Ventilated for Neonatal Respiratory Insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.* **1990**, 8 (4), 226-232. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950080404>.
- (68) Halvorsen, T.; Skadberg, B. T.; Eide, G. E.; Røksund, O. D.; Carlsen, K. H.; Bakke, P. Pulmonary Outcome in Adolescents of Extreme Preterm Birth: A Regional Cohort Study. *Acta Paediatr.* **2004**, 93 (10), 1294-1300. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb02926.x>.
- (69) Hirata, K.; Nishihara, M.; Kimura, T.; Shiraishi, J.; Hirano, S.; Kitajima, H.; Fujimura, M. Longitudinal Impairment of Lung Function in School-Age Children with Extremely Low Birth Weights. *Pediatr. Pulmonol.* **2017**, 52 (6), 779-786. <https://doi.org/10.1002/ppul.23669>.
- (70) Jacob, S. V.; Lands, L. C.; Coates, A. L.; Davis, G. M.; MacNeish, C. F.; Hornby, L.; Riley, S. P.; Outerbridge, E. W. Exercise Ability in Survivors of Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1997**, 155 (6), 1925-1929. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.6.9196097>.
- (71) Kennedy, J. D.; Edward, L. J.; Bates, D. J.; Martin, A. J.; Dip, S. N.; Haslam, R. R.; McPhee, A. J.; Staugas, R. E.; Baghurst, P. Effects of Birthweight and Oxygen Supplementation on Lung Function in Late Childhood in Children of Very Low Birth Weight. *Pediatr. Pulmonol.* **2000**, 30 (1), 32-40.
- (72) Kilbride, H. W.; Gelatt, M. C.; Sabath, R. J. Pulmonary Function and Exercise Capacity for ELBW Survivors in Preadolescence: Effect of Neonatal Chronic Lung Disease. *J. Pediatr.* **2003**, 143 (4), 488-493. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00413-X](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00413-X).
- (73) Korhonen, P.; Laitinen, J.; Hyödynmaa, E.; Tammela, O. Respiratory Outcome in School-Aged, Very-Low-Birth-Weight Children in the Surfactant Era. *Acta Paediatr.* **2004**, 93 (3), 316-321. <https://doi.org/10.1080/08035250410023593>.
- (74) Mitchell, S. H.; Teague, W. G. Reduced Gas Transfer at Rest and during Exercise in School-Age Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1998**, 157 (5), 1406-1412. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9605025>.
- (75) Northway, W. H. J.; Moss, R. B.; Carlisle, K. B.; Parker, B. R.; Popp, R. L.; Pitlick, P. T.; Eichler, I.; Lamm, R. L.; Brown, B. W. J. Late Pulmonary Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* **1990**, 323 (26), 1793-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJM199012273232603>.
- (76) Pelkonen, A.; Hakulinen, A. L.; Turpeinen, M. Bronchial Lability and Responsiveness in School Children Born Very Preterm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1997**, 156 (4), 1178-1184. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.9610028>.
- (77) Pianosi, P. T.; Fisk, M. Cardiopulmonary Exercise Performance in Prematurely Born Children. *Pediatr. Res.* **2000**, 47 (5), 653-658. <https://doi.org/10.1203/00006450-200005000-00016>.

- (78) Ronkainen, E.; Dunder, T.; Peltoniemi, O.; Kaukola, T.; Marttila, R.; Hallman, M. New BPD Predicts Lung Function at School Age: Follow-up Study and Meta-Analysis. *Pediatr. Pulmonol.* **2015**, *50* (11), 1090–1098. <https://doi.org/10.1002/ppul.23153>.
- (79) Saarenpää, H.-K.; Tikanmäki, M.; Sipola-Leppänen, M.; Hovi, P.; Wehkalampi, K.; Siltanen, M.; Väärasmäki, M.; Järvenpää, A.-L.; Eriksson, J. G.; Andersson, S.; Kajantie, E. Lung Function in Very Low Birth Weight Adults. *Pediatrics* **2015**, *136* (4), 642–650. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2651>.
- (80) Santuz, P.; Baraldi, E.; Zaramella, P.; Filippone, M.; Zacchello, F. Factors Limiting Exercise Performance in Long-Term Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**, *152* (4 Pt 1), 1284–1289. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.4.7551383>.
- (81) Postma, D. S.; Bush, A.; van den Berge, M. Risk Factors and Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet* **2015**, *385* (9971), 899–909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60446-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60446-3).
- (82) Narang, I.; Rosenthal, M.; Cremonesini, D.; Silverman, M.; Bush, A. Longitudinal Evaluation of Airway Function 21 Years after Preterm Birth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178* (1), 74–80. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-701OC>.
- (83) Ziegler, A.; Koenig, I. R.; Pahlke, F. Genetic Markers. In *A statistical approach to genetic epidemiology: with access to e-learning platform by Friedrich Pahlke; [concepts and applications]*; Wiley-VCH-Verl: Weinheim, **2010**; pp 47–66.
- (84) Hadchouel, A.; Durrmeyer, X.; Bouzigon, E.; Incitti, R.; Huusko, J.; Jarreau, P.-H.; Lenclen, R.; Demenais, F.; Franco-Montoya, M.-L.; Layouni, I.; Patkai, J.; Bourbon, J.; Hallman, M.; Danan, C.; Delacourt, C. Identification of SPOCK2 as a Susceptibility Gene for Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *184* (10), 1164–1170. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0548OC>.
- (85) Leong, M. Genetic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. *NeoReviews* **2019**, *20* (5), 272–279. <https://doi.org/10.1542/neo.20-5-e272>.
- (86) Wang, H.; St Julien, K. R.; Stevenson, D. K.; Hoffmann, T. J.; Witte, J. S.; Lazzeroni, L. C.; Krasnow, M. A.; Quaintance, C. C.; Oehlert, J. W.; Jelliffe-Pawlowski, L. L.; Gould, J. B.; Shaw, G. M.; O'Brodivich, H. M. A Genome-Wide Association Study (GWAS) for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* **2013**, *132* (2), 290–297. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0533>.
- (87) Parad, R. B.; Winston, A. B.; Kalish, L. A.; Gupta, M.; Thompson, I.; Sheldon, Y.; Morey, J.; Van Marter, L. J. Role of Genetic Susceptibility in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **2018**, *203*, 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.099>.
- (88) Robert Koch-Institut [RKI]. KiGGS - Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Erhebungsinstrumente der KiGGS-Basiserhebung <https://www.kiggs-studie.de/deutsch/studie/kiggs-basiserhebung/instrumente.html> (accessed 2020 -08 -22).
- (89) Voigt, M.; Fusch, C.; Olbertz, D.; Hartmann, K.; Rochow, N.; Renken, C.; Schneider, K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **2006**, *66* (10), 956–970. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924458>.
- (90) Fuchs, S.; Fuchs, O.; Riedler, J.; Horak, F.; Zacharasiewicz, A.; Barker, M. Lungenfunktionsdiagnostik. In *Pädiatrische Pneumologie*; von Mutius, E., Gappa, M., Eber, E., Frey, U., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2013**; pp 127f. https://doi.org/10.1007/978-3-642-34827-3_11.
- (91) Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. S2k Leitlinie: Spirometrie. AWMF-Leitlinien-Registernummer: 020-017 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf (accessed 2021 -04 -28).
- (92) Zapletal, A.; Chalupová, J. Forced Expiratory Parameters in Healthy Preschool Children (3–6 Years of Age): Forced Ventilatory Parameters in Preschoolers. *Pediatr. Pulmonol.* **2003**, *35* (3), 200–207. <https://doi.org/10.1002/ppul.10265>.

- (93) ndd Medizintechnik AG, CB. Application Note: Reference Predicted Normal Values <https://d3cumwfln92soa.cloudfront.net/bb5a55a8d55124bc906179871de6098d8448dd8a/AppNote-ReferencePredicted-V34.pdf> (accessed 2021 -04 -03).
- (94) Marchini, J.; Howie, B. Genotype Imputation for Genome-Wide Association Studies. *Nat. Rev. Genet.* **2010**, *11* (7), 499–511. <https://doi.org/10.1038/nrg2796>.
- (95) Aldana-Aguirre, J. C.; Pinto, M.; Featherstone, R. M.; Kumar, M. Less Invasive Surfactant Administration versus Intubation for Surfactant Delivery in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2017**, *102* (1), 17–23. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310299>.
- (96) Balany, J.; Bhandari, V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front. Med.* **2015**, *2*, 90. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00090>.
- (97) Göpel, W.; Kribs, A.; Härtel, C.; Avenarius, S.; Teig, N.; Groneck, P.; Olbertz, D.; Roll, C.; Vochem, M.; Weller, U.; von der Wense, A.; Wieg, C.; Wintgens, J.; Preuss, M.; Ziegler, A.; Roth, B.; Herting, E.; for the German Neonatal Network (GNN). Less Invasive Surfactant Administration Is Associated with Improved Pulmonary Outcomes in Spontaneously Breathing Preterm Infants. *Acta Paediatr.* **2015**, *104* (3), 241–246. <https://doi.org/10.1111/apa.12883>.
- (98) Ranjan, A.; Singh, A.; Walia, G. K.; Sachdeva, M. P.; Gupta, V. Genetic Underpinnings of Lung Function and COPD. *J. Genet.* **2019**, *98*, 76. <https://doi.org/10.1007/s12041-019-1119-9>.
- (99) Halliday, H. L. The Fascinating Story of Surfactant. *J. Paediatr. Child Health* **2017**, *53* (4), 327–332. <https://doi.org/10.1111/jpc.13500>.
- (100) Quanjer, P. H.; Stanojevic, S.; Cole, T. J.; Baur, X.; Hall, G. L.; Culver, B. H.; Enright, P. L.; Hankinson, J. L.; Ip, M. S. M.; Zheng, J.; Stocks, J.; Initiative, the E. G. L. F. Multi-Ethnic Reference Values for Spirometry for the 3–95-Yr Age Range: The Global Lung Function 2012 Equations. *Eur. Respir. J.* **2012**, *40* (6), 1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
- (101) Quanjer, P. H.; Stanojevic, S.; Stocks, J.; Cole, T. J. GLI-2012 All-Age Multi-Ethnic Reference Values for Spirometry <https://www.ers-education.org/lrmedia/2012/pdf/266696.pdf> (accessed 2021 -04 -03).
- (102) Cazzato, S.; Ridolfi, L.; Bernardi, F.; Faldella, G.; Bertelli, L. Lung Function Outcome at School Age in Very Low Birth Weight Children. *Pediatr. Pulmonol.* **2013**, *48* (8), 830–837. <https://doi.org/10.1002/ppul.22676>.
- (103) Vollsæter, M.; Røksund, O. D.; Eide, G. E.; Markestad, T.; Halvorsen, T. Lung Function after Preterm Birth: Development from Mid-Childhood to Adulthood. *Thorax* **2013**, *68* (8), 767–776. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202980>.
- (104) Deutsche Rentenversicherung Nord [DRV Nord]; Berufsverband der Kinder und Jugendärzte e.V [BVKJ] Baden-Württemberg; Allgemeine Ortskrankenkasse [AOK] Baden-Württemberg. Hintergrundinformation zur Checkliste stationäre Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche https://www.medi-verbund.de/wp-content/uploads/2020/12/Anlage_14_Anhang4_Hintergrundpapier_01.02.18_final.pdf (accessed 2021 -04 -01).
- (105) Roth, S.; Barrazone, C.; Barben, J.; Casaulta, C.; Eigenmann, P.; Eng, P.; Guinand, S.; Hafen, G.; Moeller, A.; Lauener, R.; Wildhaber, J. Empfehlungen zur Behandlung der -obstruktiven Atemwegserkrankungen -im Kindesalter (SGPP/PIA-CH 2009). *Paediatrica* **2009**, *20* (3), 44–51.
- (106) Schorlemer, C.; Eber, E. Akute virale Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis bei Kindern. *Monatsschr. Kinderheilkd.* **2020**, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00993-x>.
- (107) Hancock, D. G.; Charles-Britton, B.; Dixon, D.-L.; Forsyth, K. D. The Heterogeneity of Viral Bronchiolitis: A Lack of Universal Consensus Definitions. *Pediatr. Pulmonol.* **2017**, *52* (9), 1234–1240. <https://doi.org/10.1002/ppul.23750>.
- (108) Brand, P. L. P.; Baraldi, E.; Bisgaard, H.; Boner, A. L.; Castro-Rodriguez, J. A.;

- Custovic, A.; Blic, J. de; Jongste, J. C. de; Eber, E.; Everard, M. L.; Frey, U.; Gappa, M.; Garcia-Marcos, L.; Grigg, J.; Lenney, W.; Souëf, P. L.; McKenzie, S.; Merkus, P. J. F. M.; Midulla, F.; Paton, J. Y.; Piacentini, G.; Pohunek, P.; Rossi, G. A.; Seddon, P.; Silverman, M.; Sly, P. D.; Stick, S.; Valiulis, A.; Alderen, W. M. C. van; Wildhaber, J. H.; Wennergren, G.; Wilson, N.; Zivkovic, Z.; Bush, A. Definition, Assessment and Treatment of Wheezing Disorders in Preschool Children: An Evidence-Based Approach. *Eur. Respir. J.* **2008**, *32* (4), 1096–1110. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002108>.
- (109) Larkin, E. K.; Hartert, T. V. Genes Associated with RSV Lower Respiratory Tract Infection and Asthma: The Application of Genetic Epidemiological Methods to Understand Causality. *Future Virol.* **2015**, *10* (7), 883–897. <https://doi.org/10.2217/fvl.15.55>.
- (110) Fjaerli, H.-O.; Farstad, T.; Rød, G.; Ufert, G. K.; Gulbrandsen, P.; Nakstad, B. Acute Bronchiolitis in Infancy as Risk Factor for Wheezing and Reduced Pulmonary Function by Seven Years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr.* **2005**, *5*, 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-31>.
- (111) Stichtenoth, G.; Haertel, C.; Spiegler, J.; Dördelmann, M.; Moeller, J.; Wieg, C.; Orlikowsky, T.; Stein, A.; Herting, E.; Göpel, W. Increased Risk for Bronchitis after Discharge in Non-Vaccinated Very Low Birth Weight Infants. *Klin. Padiatr.* **2015**, *227* (2), 80–83. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396865>.
- (112) Tabarani, C. M.; Bonville, C. A.; Suryadevara, M.; Branigan, P.; Wang, D.; Huang, D.; Rosenberg, H. F.; Domachowske, J. B. Novel Inflammatory Markers, Clinical Risk Factors and Virus Type Associated with Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2013**, *32* (12), 437–442. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182a14407>.
- (113) Yeh, T. F.; Chen, C. M.; Wu, S. Y.; Husan, Z.; Li, T. C.; Hsieh, W. S.; Tsai, C. H.; Lin, H. C. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *193* (1), 86–95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0861OC>.
- (114) Lee, J. H.; Cho, M. H.; Hersh, C. P.; McDonald, M.-L. N.; Crapo, J. D.; Bakke, P. S.; Gulsvik, A.; Comellas, A. P.; Wendt, C. H.; Lomas, D. A.; Kim, V.; Silverman, E. K. Genetic Susceptibility for Chronic Bronchitis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Res.* **2014**, *15* (1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0113-2>.
- (115) Meteran, H.; Backer, V.; Kyvik, K. O.; Skytthe, A.; Thomsen, S. F. Heredity of Chronic Bronchitis: A Registry-Based Twin Study. *Respir. Med.* **2014**, *108* (9), 1321–1326. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.06.010>.
- (116) Alvarez, A. E.; Marson, F. A. L.; Bertuzzo, C. S.; Bastos, J. C. S.; Baracat, E. C. E.; Brandão, M. B.; Tresoldi, A. T.; das Neves Romanelli, M. T.; Almeida, C. C. B.; de Oliveira, T.; Schlodtmann, P. G.; Corrêa, E.; de Miranda, M. L. F.; dos Reis, M. C.; De Pieri, J. V.; Arns, C. W.; Ribeiro, J. D. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in TLR4, TLR2, TLR9, VDR, NOS2 and CCL5 Genes with Acute Viral Bronchiolitis. *Gene* **2018**, *645*, 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.022>.
- (117) Lauhkonen, E.; Koponen, P.; Vuononvirta, J.; Teräsjärvi, J.; Nuolivirta, K.; Toikka, J. O.; Helminen, M.; He, Q.; Korppi, M. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors and Lung Function at Five to Seven Years of Age after Infant Bronchiolitis. *PLoS One* **2016**, *11* (1), e0146526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146526>.
- (118) Tripathi, P. M.; Kant, S.; Yadav, R. S.; Kushwaha, R. A. S.; Prakash, V.; Rizvi, S. H. M.; Parveen, A.; Mahdi, A. A.; Ahmad, I. Expression of Toll-like Receptor 2 and 4 in Peripheral Blood Neutrophil Cells from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oman Med. J.* **2017**, *32* (6), 477–485. <https://doi.org/10.5001/omj.2017.92>.
- (119) Feldman, A. S.; He, Y.; Moore, M. L.; Hershenson, M. B.; Hartert, T. V. Toward Primary Prevention of Asthma. Reviewing the Evidence for Early-Life Respiratory Viral Infections as Modifiable Risk Factors to Prevent Childhood Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191* (1), 34–44. <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0901PP>.
- (120) Jackson, D. J.; Gangnon, R. E.; Evans, M. D.; Roberg, K. A.; Anderson, E. L.; Pappas, T. E.; Printz, M. C.; Lee, W.-M.; Shult, P. A.; Reisdorf, E.; Carlson-Dakes, K. T.; Salazar, L. P.; DaSilva, D. F.; Tisler, C. J.; Gern, J. E.; Lemanske, R. F. Wheezing Rhinovirus

- Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178* (7), 667–672. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-309OC>.
- (121) Karaca, M.; Atceken, N.; Karaca, Ş.; Civelek, E.; Şekerel, B. E.; Polimanti, R. Phenotypic and Molecular Characterization of Risk Loci Associated With Asthma and Lung Function. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **2020**, *12* (5), 806. <https://doi.org/10.4168/aaair.2020.12.5.806>.
- (122) Duijts, L.; Jaddoe, V. W. V.; Hofman, A.; Moll, H. A. Prolonged and Exclusive Breastfeeding Reduces the Risk of Infectious Diseases in Infancy. *Pediatrics* **2010**, *126* (1), 18–25. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3256>.
- (123) Fisk, C. M.; Crozier, S. R.; Inskip, H. M.; Godfrey, K. M.; Cooper, C.; Roberts, G. C.; Robinson, S. M.; Southampton Women's Survey Study Group. Breastfeeding and Reported Morbidity during Infancy: Findings from the Southampton Women's Survey. *Matern. Child. Nutr.* **2011**, *7* (1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00241.x>.
- (124) Hanson, L. A. Session 1: Feeding and Infant Development Breast-Feeding and Immune Function. *Proc. Nutr. Soc.* **2007**, *66* (3), 384–396. <https://doi.org/10.1017/S0029665107005654>.
- (125) Hörnell, A.; Lagström, H.; Lande, B.; Thorsdottir, I. Breastfeeding, Introduction of Other Foods and Effects on Health: A Systematic Literature Review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr. Res.* **2013**, *57*. <https://doi.org/10.3402/fnr.v57i0.20823>.
- (126) Kramer, M. S.; Kakuma, R. Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *2012* (8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003517.pub2>.
- (127) Tromp, I.; Kiefte-de Jong, J.; Raat, H.; Jaddoe, V.; Franco, O.; Hofman, A.; de Jongste, J.; Moll, H. Breastfeeding and the Risk of Respiratory Tract Infections after Infancy: The Generation R Study. *PLoS ONE* **2017**, *12* (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172763>.
- (128) Pannaraj, P. S.; Li, F.; Cerini, C.; Bender, J. M.; Yang, S.; Rollie, A.; Adisetiyo, H.; Zabih, S.; Lincez, P. J.; Bittinger, K.; Bailey, A.; Bushman, F. D.; Sleasman, J. W.; Aldrovandi, G. M. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* **2017**, *171* (7), 647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
- (129) Svanes, C.; Sunyer, J.; Plana, E.; Dharmage, S.; Heinrich, J.; Jarvis, D.; de Marco, R.; Norback, D.; Raheison, C.; Villani, S.; Wjst, M.; Svanes, K.; Anto, J. M. Early Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* **2010**, *65* (1), 14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.112136>.
- (130) Isayama, T.; Shah, P. S.; Ye, X. Y.; Dunn, M.; Da Silva, O.; Alvaro, R.; Lee, S. K. Adverse Impact of Maternal Cigarette Smoking on Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study. *Am. J. Perinatol.* **2015**, *32* (12), 1105–1111. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548728>.
- (131) Savran, O.; Ulrik, C. S. Early Life Insults as Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adult Life. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2018**, *13*, 683–693. <https://doi.org/10.2147/COPD.S153555>.
- (132) Collins, M. H.; Moessinger, A. C.; Kleinerman, J.; Bassi, J.; Rosso, P.; Collins, A. M.; James, L. S.; Blanc, W. A. Fetal Lung Hypoplasia Associated with Maternal Smoking: A Morphometric Analysis. *Pediatr. Res.* **1985**, *19* (4), 408–412. <https://doi.org/10.1203/00006450-198519040-00018>.
- (133) Fu, X. W.; Wood, K.; Spindel, E. R. Prenatal Nicotine Exposure Increases GABA Signaling and Mucin Expression in Airway Epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2011**, *44* (2), 222–229. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0109OC>.
- (134) Sekhon, H. S.; Keller, J. A.; Proskocil, B. J.; Martin, E. L.; Spindel, E. R. Maternal Nicotine Exposure Upregulates Collagen Gene Expression in Fetal Monkey Lung. Association with Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2002**, *26* (1), 31–41. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.1.4170>.
- (135) Wongtrakool, C.; Wang, N.; Hyde, D. M.; Roman, J.; Spindel, E. R. Prenatal Nicotine Exposure Alters Lung Function and Airway Geometry through A7 Nicotinic Receptors. *Am.*

- J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2012**, 46 (5), 695–702. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0028OC>.
- (136) Rustler, C.; Petersen, K. U.; Hering, T.; Kotz, D.; Ulbricht, S.; Weissinger, V.; Mons, U. S3 Leitlinie: Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung. AWMF-Leitlinien-Registernummer: 076-006 <http://link.springer.com/10.1007/BF02588242> (accessed 2021 -04 -04).
- (137) Bar-Zeev, Y.; Lim, L. L.; Bonevski, B.; Gruppetta, M.; Gould, G. S. Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation during Pregnancy. *Med. J. Aust.* **2018**, 208 (1), 46–51. <https://doi.org/10.5694/mja17.00446>.
- (138) Narayanan, M.; Beardsmore, C. S.; Owers-Bradley, J.; Dogaru, C. M.; Mada, M.; Ball, I.; Garipov, R. R.; Kuehni, C. E.; Spycher, B. D.; Silverman, M. Catch-up Alveolarization in Ex-Preterm Children. Evidence from 3He Magnetic Resonance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, 187 (10), 1104–1109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1850OC>.
- (139) Glass, H. C.; Costarino, A. T.; Stayer, S. A.; Brett, C.; Cladis, F.; Davis, P. J. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth. Analg.* **2015**, 120 (6), 1337–1351. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>.
- (140) Landry, J. S.; Chan, T.; Lands, L.; Menzies, D. Long-Term Impact of Bronchopulmonary Dysplasia on Pulmonary Function. *Can. Respir. J.* **2011**, 18 (5), 265–270. <https://doi.org/10.1155/2011/547948>.
- (141) Baker, C. D.; Alvira, C. M. Disrupted Lung Development and Bronchopulmonary Dysplasia: Opportunities for Lung Repair and Regeneration. *Curr. Opin. Pediatr.* **2014**, 26 (3), 306–314. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000095>.
- (142) Göpel, W.; Kribs, A.; Ziegler, A.; Laux, R.; Hoehn, T.; Wieg, C.; Siegel, J.; Avenarius, S.; von der Wense, A.; Vochem, M.; Groneck, P.; Weller, U.; Möller, J.; Härtel, C.; Haller, S.; Roth, B.; Herting, E. Avoidance of Mechanical Ventilation by Surfactant Treatment of Spontaneously Breathing Preterm Infants (AMV): An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet* **2011**, 378 (9803), 1627–1634. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60986-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60986-0).
- (143) Balena-Borneman, J.; Ambalavanan, N.; Tiwari, H. K.; Griffin, R. L.; Halloran, B.; Askenazi, D. Biomarkers Associated with Bronchopulmonary Dysplasia/Mortality in Premature Infants. *Pediatr. Res.* **2017**, 81 (3), 519–525. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.259>.
- (144) Gentle, S. J.; Lal, C. V. Predicting BPD: Lessons Learned From the Airway Microbiome of Preterm Infants. *Front. Pediatr.* **2020**, 7 (564). <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00564>.
- (145) Lombardi, E.; Fainardi, V.; Calogero, C.; Puglia, M.; Voller, F.; Cuttini, M.; Rusconi, F. Lung Function in a Cohort of 5-Year-Old Children Born Very Preterm. *Pediatr. Pulmonol.* **2018**, 53 (12), 1633–1639. <https://doi.org/10.1002/ppul.24179>.
- (146) Sharma, A.; Xin, Y.; Chen, X.; Sood, B. G. Early Prediction of Moderate to Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants. *Pediatr. Neonatol.* **2020**, 61 (3), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.12.001>.
- (147) Thunqvist, P.; Tufvesson, E.; Bjermer, L.; Winberg, A.; Fellman, V.; Domellöf, M.; Melén, E.; Norman, M.; Hallberg, J. Lung Function after Extremely Preterm Birth-A Population-Based Cohort Study (EXPRESS). *Pediatr. Pulmonol.* **2018**, 53 (1), 64–72. <https://doi.org/10.1002/ppul.23919>.
- (148) Briana, D. D.; Malamitsi-Puchner, A. Small for Gestational Age Birth Weight: Impact on Lung Structure and Function. *Paediatr. Respir. Rev.* **2013**, 14 (4), 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.10.001>.
- (149) Dezateux, C.; Lum, S.; Hoo, A.; Hawdon, J.; Costeloe, K.; Stocks, J. Low Birth Weight for Gestation and Airway Function in Infancy: Exploring the Fetal Origins Hypothesis. *Thorax* **2004**, 59 (1), 60–66.
- (150) Hoo, A.-F.; Stocks, J.; Lum, S.; Wade, A. M.; Castle, R. A.; Costeloe, K. L.; Dezateux, C. Development of Lung Function in Early Life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2004**, 170 (5), 527–533. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1552OC>.

- (151) Wjst, M.; Popescu, M.; Trepka, M. J.; Heinrich, J.; Wichmann, H.-E. Pulmonary Function in Children with Initial Low Birth Weight. *Pediatr. Allergy Immunol.* **1998**, *9* (2), 80–90. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1998.tb00308.x>.
- (152) Kotecha, S. J.; Watkins, W. J.; Heron, J.; Henderson, J.; Dunstan, F. D.; Kotecha, S. Spirometric Lung Function in School-Age Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *181* (9), 969–974. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0897OC>.
- (153) Binet, M.; Bujold, E.; Lefebvre, F.; Tremblay, Y.; Piedboeuf, B.; Canadian Neonatal Network™. Role of Gender in Morbidity and Mortality of Extremely Premature Neonates. *Am. J. Perinatol.* **2011**, *29* (3), 159–166. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284225>.
- (154) Costeloe, K.; Hennessy, E.; Gibson, A. T.; Marlow, N.; Wilkinson, A. R. The EPICure Study: Outcomes to Discharge from Hospital for Infants Born at the Threshold of Viability. *Pediatrics* **2000**, *106* (4), 659–671. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.659>.
- (155) Keller, R. L.; Feng, R.; DeMauro, S. B.; Ferkol, T.; Hardie, W.; Rogers, E. E.; Stevens, T. P.; Voynow, J. A.; Bellamy, S. L.; Shaw, P. A.; Moore, P. E.; Alexander, B.; Chougnnet, C.; Gratton, T.; Greenberg, J. M.; Grisby, C.; Jobe, A. H.; Koch, B.; McDowell, K.; Thornton, K.; Bates, P.; Cleveland, C.; Hamvas, A.; Hoffmann, J.; Holland, M. R.; Kemp, J.; Levy, P. T.; Linneman, L.; Sicard-Su, J.; Simpson, G.; Singh, G. K.; Warner, B.; Ballard, P. L.; Ballard, R. A.; Durand, D. J.; Eichenwald, E. C.; Khan, A. M.; Lusk, L.; Merrill, J. D.; Nielson, D. W.; Asselin, J. M.; Balan, S.; Burson, K.; Chapin, C.; Josiah-Davis, E.; Garcia, C.; Horneman, H.; Hinojosa, R.; Johnson, C.; Kelley, S.; Knowles, K. L.; Lillie, M. L.; Martin, K.; Martin, S.; Arldt-McAlister, J.; McDavid, G. E.; Pacello, L.; Rodgers, S.; Sperry, D. K.; Aschner, J.; Beller, A. B.; Fike, C.; Guthrie, S.; Hartert, T.; Maitre, N.; O’Hunt, M.; Rogers, T. J.; Settles, O. L.; Steele, S.; Summar, M.; Wadley, S.; D’Angio, C.; Kumar, V.; Mariani, T.; Pryhuber, G.; Ren, C.; Reynolds, A. M.; Ryan, R. M.; Scheible, K.; Huyck, H.; Lungler, V.; Castiglione, S.; Horan, A.; Maffet, D.; O’Donnell, J.; Sacilowski, M.; Scalise, T.; Werner, E.; Zayac, J.; Bordeaux, K.; Brown, P.; Epping, J.; Flattery-Walsh, L.; Germuga, D.; Jenks, N.; Platt, M.; Popplewell, E.; Prentice, S.; Ciccio, K.; Cotten, C. M.; Fisher, K.; Sharp, J.; Clem, C.; Davis, S.; Gunn, S.; Jewett, L.; Poindexter, B.; Blanco, M.; Cifelli, D.; Ellenberg, J.; Fernando, M.; Panitch, H.; Schmidt, B.; Tierney, A.; Taussig, L. M.; Blaisdell, C. J. Bronchopulmonary Dysplasia and Perinatal Characteristics Predict 1-Year Respiratory Outcomes in Newborns Born at Extremely Low Gestational Age: A Prospective Cohort Study. *J. Pediatr.* **2017**, *187*, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.026>.
- (156) Farstad, T.; Bratlid, D.; Medbø, S.; Markestad, T. Bronchopulmonary Dysplasia – Prevalence, Severity and Predictive Factors in a National Cohort of Extremely Premature Infants. *Acta Paediatr.* **2011**, *100* (1), 53–58. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01959.x>.
- (157) Trembath, A.; Laughon, M. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* **2012**, *39* (3), 585–601. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.06.014>.
- (158) Ishak, N.; Sozo, F.; Harding, R.; De Matteo, R. Does Lung Development Differ in Male and Female Fetuses? *Exp. Lung Res.* **2014**, *40* (1), 30–39. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.858197>.
- (159) Sozo, F.; Ishak, N.; Bhatia, R.; Davis, P. G.; Harding, R. Surfactant Phospholipid Composition of Gastric Aspirate Samples Differs between Male and Female Very Preterm Infants. *Pediatr. Res.* **2017**, *82* (5), 839–849. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.147>.
- (160) Principi, N.; Di Pietro, G. M.; Esposito, S. Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Aspects and Preventive and Therapeutic Strategies. *J. Transl. Med.* **2018**, *16* (1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>.
- (161) Namba, F.; Ogawa, R.; Ito, M.; Watanabe, T.; Dennery, P. A.; Tamura, M. Sex-Related Differences in Long-Term Pulmonary Outcomes of Neonatal Hyperoxia in Mice. *Exp. Lung Res.* **2016**, *42* (2), 57–65. <https://doi.org/10.3109/01902148.2016.1141264>.
- (162) Lingappan, K.; Jiang, W.; Wang, L.; Moorthy, B. Sex-Specific Differences in Neonatal Hyperoxic Lung Injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2016**, *311* (2), 481–493. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00047.2016>.
- (163) Collaco, J. M.; Aherrera, A. D.; McGrath-Morrow, S. A. The Influence of Gender on Respiratory Outcomes in Children with Bronchopulmonary Dysplasia during the First 3

- Years of Life. *Pediatr. Pulmonol.* **2017**, *52* (2), 217–224. <https://doi.org/10.1002/ppul.23520>.
- (164) Thekkeveedu, R. K.; Guaman, M. C.; Shivanna, B. Bronchopulmonary Dysplasia: A Review of Pathogenesis and Pathophysiology. *Respir. Med.* **2017**, *132*, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.014>.
- (165) Hidalgo-Lopezosa, P.; Jiménez-Ruz, A.; Carmona-Torres, J. M.; Hidalgo-Maestre, M.; Rodríguez-Borrego, M. A.; López-Soto, P. J. Sociodemographic Factors Associated with Preterm Birth and Low Birth Weight: A Cross-Sectional Study. *Women Birth* **2019**, *32* (6), 538–543. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2019.03.014>.
- (166) Bushnik, T.; Yang, S.; Kaufman, J. S.; Kramer, M. S.; Wilkins, R. Socioeconomic Disparities in Small-for-Gestational-Age Birth and Preterm Birth. *Health Rep.* **2017**, *28* (11), 3–10.
- (167) Oftedal, A.-M.; Busterud, K.; Irgens, L. M.; Haug, K.; Rasmussen, S. Socio-Economic Risk Factors for Preterm Birth in Norway 1999–2009. *Scand. J. Public Health* **2016**, *44* (6), 587–592. <https://doi.org/10.1177/1403494816653288>.
- (168) Shapiro, G. D.; Bushnik, T.; Sheppard, A. J.; Kramer, M. S.; Kaufman, J. S.; Yang, S. Paternal Education and Adverse Birth Outcomes in Canada. *J. Epidemiol. Community Health* **2017**, *71* (1), 67–72. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-206894>.
- (169) Kramer, M. R.; Hogue, C. R. What Causes Racial Disparities in Very Preterm Birth? A Biosocial Perspective. *Epidemiol. Rev.* **2009**, *31*, 84–98. <https://doi.org/10.1093/ajerev/mxp003>.
- (170) Thoma, M. E.; Drew, L. B.; Hirai, A. H.; Kim, T. Y.; Fenelon, A.; Shenassa, E. D. Black–White Disparities in Preterm Birth: Geographic, Social, and Health Determinants. *Am. J. Prev. Med.* **2019**, *57* (5), 675–686. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.07.007>.
- (171) Lum, S.; Bountziouka, V.; Sonnappa, S.; Wade, A.; Cole, T. J.; Harding, S.; Wells, J. C.; Griffiths, C.; Treleaven, P.; Bonner, R.; Kirkby, J.; Lee, S.; Raywood, E.; Legg, S.; Sears, D.; Cottam, P.; Feyerabend, C.; Stocks, J. Lung Function in Children in Relation to Ethnicity, Physique and Socio-Economic Factors. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46* (6), 1662–1671. <https://doi.org/10.1183/13993003.00415-2015>.
- (172) Whittaker, A.; Sutton, A.; Beardsmore, C. Are Ethnic Differences in Lung Function Explained by Chest Size? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2005**, *90* (5), 423–428. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062497>.
- (173) Harik-Khan, R. I.; Muller, D. C.; Wise, R. A. Racial Difference in Lung Function in African-American and White Children: Effect of Anthropometric, Socioeconomic, Nutritional, and Environmental Factors. *Am. J. Epidemiol.* **2004**, *160* (9), 893–900. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh297>.
- (174) Whitrow, M. J.; Harding, S. Ethnic Differences in Adolescent Lung Function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *177* (11), 1262–1267. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-867OC>.
- (175) Vereinte Nationen [UNO]. Flüchtlingszahlen: Flüchtlinge weltweit - Global Trends 2020 <https://www.uno-fluechtlingshilfe.de/informieren/fluechtlingszahlen/> (accessed 2020-12-01).

7. Anhang

Anhang 1: Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Universitätsklinikum Lübeck
Klinik I

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

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre/n ich/wir meine/unsere Einwilligung zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____

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

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

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

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

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

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

Ort, Datum

Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Aufklärender Arzt/Ärztin (Name)

Aufklärender Arzt/Ärztin (Unterschrift)

Version II 01.02.2017

Anhang 2: Dokumentationsbögen des postnatalen Klinikaufenthaltes (1-3)

Stand: 01.01.2017

	Name Kind:										
	Name Mutter:										
Straße; Nr.:											
PLZ; Wohnort:											
Einschluss 1 / 3											
Geb. Kind: 											
PE Labor: 											
EV ? : <input type="checkbox"/> Klinik: HL 1											

1. Einschluss ja nein

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

2. Geschlecht: weiblich männlich

3. Mehrling nein ja

Nr. des Mehrlings: von Mehrlingen

Fetofetales Transfusionssyn.? nein ja ja, mit Laser

4. Informationen zur Geburt nein ja

Blasensprung vor Wehen?

Datum: Uhrzeit: : :

Geburtsmodus:

Spontangeburt Sectio Notsectio

APGAR 5 Minuten

APGAR 10 Minuten

Nabelarterien-ph: , ;

Nabelarterien BE (+/-): , ;

5. Geburtsdaten / Gestationsalter (GA)

GG: g Körpertemp.: °C

KL: cm GA: +

KU: cm

6. Erstversorgung - Uhrz. Geb.: : :

Versorgung in den ersten 60 Minuten:

Sustained Inflation Pufferung

LISA Volumensubstitut. (10 ml/kg KG)

Surfactant über Tubus Adrenalin

Intubation Herzdruckmassage

Keine d. Maßnahmen

7. CRIB-Score (erste 12h)

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

mmol/l % %

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

8. Schwere Fehlbildungen oder Chromosomopathien

nein ja

9. Niedrigster MAD (innerhalb der ersten 24 h)

Manschette Arterie mmHg

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

Von Lübeck auszufüllen: **FB1V7** Eingabe Monitor korr. Eingabe

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

11. Lungenreifebeh. v. Geburt nein ja

Betamethason

Dexamethason

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

12. Tokolysebehandlung v. Geburt nein ja

Magnesium intravenös Nifedipin (Adalat®)

Fenoterol (Partusisten®) Sonstiges:

Atosiban (Tractocile®)

13. Weitere Maßnahmen? nein ja

Cerclage in SSW:

Pessar in SSW:

Progesteron seit SSW:

stationärer Aufenthalt der Mutter > 1 Woche SSW:

14. Antenat. Antibiotische Therapie nein ja

Cephalosporine

Metronidazol (Clont®)

Ampicillin und andere Penicilline

Imipenem/Meropenem

15. Ursache der zu frühen Geburt

unhemmbare Wehen patholog. CTG

V.a. Amnioninfektion Wachstumsretard./patholog. Doppler

EPH-Gestose Placentallösung

HELLP Anhydramnie / BS > 5 Tage

 Fruchtblasenprolaps

16. Alter und Herkunft der Mutter Alter: Jahre

Deutschland Asien

übriges Europa Afrika

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

17. Schulabschluss der Mutter

Hochschulreife Realschule Sonstiges/ Kein Abschluss

18. Vorausgegangene Geburten? nein ja

Wenn ja: keine römischen Zahlen

Gravida: (ohne diese Geburt)

Para: (ohne diese Geburt)

Frühgeburten vor 37 + 0 SSW?: nein ja

(ohne diese Geburt)

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "1") neben das Textfeld setzen !!!

	<h2 style="margin: 0;">Behandlung 2 / 3</h2>	<p>Name Kind: _____</p>
<p>_____</p>	<p>Geburtsdag: _____</p>	<p>Klinik: HL Nr.: 1</p>

1. Prophylaktische Medikamente nein ja

Vitamin K : nein ja oral i.m. i.v. s.c.

Teicoplanin/Vanco zur Sepsis-Prophylaxe

Fluconazol zur Pilzsepsis-Prophylaxe

Indomethacin zur Prophylaxe der IVH

Erythropoetin zur Anämie-Prophylaxe

Vorgegebene Auswahl nicht streichen! -> Textfeld verwenden

2. Antibiotische Therapie nein ja

Amikacin <input type="checkbox"/>	Clarithromycin <input type="checkbox"/>	Meropenem <input type="checkbox"/>
AmphotericinB <input type="checkbox"/>	Erythromycin <input type="checkbox"/>	Metronidazol <input type="checkbox"/>
Ampi/Amoxicillin <input type="checkbox"/>	Flocloraxill. <input type="checkbox"/>	Mezlocillin <input type="checkbox"/>
Ampi/Sulbactam <input type="checkbox"/>	Fluconazol <input type="checkbox"/>	Piperacillin <input type="checkbox"/>
Cefazolin <input type="checkbox"/>	Fosfomycin <input type="checkbox"/>	Tazobactam <input type="checkbox"/>
Cefotaxim <input type="checkbox"/>	Gentamicin <input type="checkbox"/>	Teicoplanin <input type="checkbox"/>
Ceftazidim <input type="checkbox"/>	Imipenem <input type="checkbox"/>	Tobramycin <input type="checkbox"/>
Cefuroxim <input type="checkbox"/>	Linezolid <input type="checkbox"/>	Vancomycin <input type="checkbox"/>

3. Katecholamin-Therapie nein ja

Dopamin Dobutamin

Noradrenalin Adrenalin

4. Analgetika u. Sedativa nein ja

Paracetamol <input type="checkbox"/>	Midazolam <input type="checkbox"/>	Piritramid <input type="checkbox"/>
Morphin <input type="checkbox"/>	Fentanyl <input type="checkbox"/>	Sulfentanil <input type="checkbox"/>
Thiopental <input type="checkbox"/>	Phenobarbital <input type="checkbox"/>	Propofol <input type="checkbox"/>
Pentobarbital <input type="checkbox"/>	Chloralhydrat <input type="checkbox"/>	Diazepam <input type="checkbox"/>

Andere

5. Surfactantgabe nein ja

Wenn ja, bitte Anzahl und Darreichungsform angeben: _____ X

mit Sonde / Spontanatmung

mit Tubus

6. Diuretika nein ja

Furosemid (Lasix)

Hydrochlorothiazid

Spirolonacton (Aldactone)

7. Inhalative Medikamente nein ja

Salbutamol <input type="checkbox"/>	Budesonid <input type="checkbox"/>	Atrovent <input type="checkbox"/>
Furosemid <input type="checkbox"/>	Sultanol <input type="checkbox"/>	Flutide <input type="checkbox"/>
NO <input type="checkbox"/>		Pulmicort <input type="checkbox"/>

8. Transfusionen "bitte komplett ausfüllen" nein ja

	Keine	1x	2x	3x	Anzahl bei > 3 x :	
Blut (EK):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		X
FFP:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		X
TK:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		X

9. Atemanalept. Medikamente nein ja

Coffein Theophyllin Doxapram

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 3 (grün) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.: Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

10. Sonstige Medikamente nein ja

Acetylcystein <input type="checkbox"/>	Hydrocortison <input type="checkbox"/>	Omeprazol <input type="checkbox"/>
Ambroxol <input type="checkbox"/>	Ibuprofen <input type="checkbox"/>	Phosphat <input type="checkbox"/>
Ca-Gluconat <input type="checkbox"/>	Indomethacin <input type="checkbox"/>	Prednisolon <input type="checkbox"/>
Ca-Glycerolph. <input type="checkbox"/>	Insulin <input type="checkbox"/>	Ranitidin <input type="checkbox"/>
Calcium <input type="checkbox"/>	L_Thyroxin <input type="checkbox"/>	Sildenafil <input type="checkbox"/>
Ca-Phosph. <input type="checkbox"/>	Na-Gluconat <input type="checkbox"/>	Ursodesoxych.-Säure <input type="checkbox"/>
Dexamethason <input type="checkbox"/>	Na-Glyceroph. <input type="checkbox"/>	Vitamine-nicht D <input type="checkbox"/>
Eisen <input type="checkbox"/>	Na-bicarbonat <input type="checkbox"/>	Zink <input type="checkbox"/>
Glucose <input type="checkbox"/>	NaCl <input type="checkbox"/>	Kalium/KCl <input type="checkbox"/>

11. Probiotika nein ja

Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B. Inflan®)

Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®)

E-coli (z.B. Mutaflor®)

12. Impfungen (stationär) nein ja

6-fach-Impfstoff (TDP;HiB,IPV,HB)

Pneumokokken-Konjugat

RSV passiv (Palivizumab)

Rotaviren: → Rotarix

→ RotaTeq

13. Medik. Wg. NW abgesetzt? nein ja

_____ wg. _____

14. Zentr.-venöse Katheter nein ja

Katheterart: ZVK NVK Silastik

Komplikationen?: _____

15. Arterielle Katheter nein ja

Nabel-Arterienkatheter

periphere Arterienkatheter

⇒ Extremitätennekrosen? nein ja

16. Nahrungsaufbau

Beginn Nahrungsaufbau am _____ . Lebenstag

Erstmals vollständig oral (150 ml/kg) _____ . Lebenstag

Anzahl der Tage mit iv-Zugang _____ Tage

Nahrung

bei Entlassung	während des Aufenthalts.
Muttermilch <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spenderinnenmilch <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FG-Nahrung (z.B. HuO) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pre-Nahrung <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vorgegebene Auswahl nicht streichen! Verwenden Sie zur Angabe v. z.B. "Neocate" das Textfeld "andere Nahrung" unten.

Nahrungszusätze : ↓ ↓

Zusätze auf Station: _____

Zusätze bei Entlassung: _____

andere Nahrung (Entl. | St.) _____

→ Felder frei lassen, wenn keine Zusätze !

Von Lübeck auszufüllen:	FB2V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

Bitte nicht über die Bezeichnung FB2V6 stempeln!
 Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
 Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

GNN **Verlauf 3 / 3**

Name Kind: _____

Geburtsdag: _____

Klinik: **HL** Nr.: **1**

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn : . .

Endg. Beendigung: . .

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

2. Atemhilfe nein ja

CPAP

CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)

HFO - CPAP

Highflow

3. Beatmungsmodus nein ja

Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.)

Hochfrequenzoszillation (HFO)

4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmg. bei OP) nein ja

1. Beatmg. vom . . bis . .

2. Beatmg. vom . . bis . .

3. Beatmg. vom . . bis . .

4. Beatmg. vom . . bis . .

5. Beatmg. vom . . bis . .

6. Beatmg. vom . . bis . .

7. Beatmg. vom . . bis . .

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "?") neben das Textfeld setzen !!!

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

Beatmung bei Entlassung? nein ja

5. Pneumothorax / PIE nein ja

PIE

Pneumothorax mit Drainage Lebensdag

- unter trachealer Beatmung

- unter CPAP

- Spontanatmung

6. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ja

Beginn innerhalb 72h ?

!!! Erreger in Blutkultur? ↓

Erreger-Nr.: Datum Erregernachweis:

1. Sepsis: → .

2. Sepsis: → .

3. Sepsis: → .

Andere Sepsiserreger: _____ →

Erregerkatalog:

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

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

7. Pneumonie / NEC (Kriterien NEO-KISS)

Pneumonie: nein ja vor 72 h nach 72h

NEC II / III (auch ohne OP):

8. Schädelsonogramm nein ja

IVH Grad: I II III IV

PVL

9. Hüftsono nein ja

Hüftgelenksdyspl. >= 2 nach Graf

10. Ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: → Ziffern 0 bis 5; 0 entspricht 0

Bevacizumab (Bsp.: Avastin) Datum: links rechts bds.

Laser

Kryo

11. Apparatives Hörscreening nein ja

unauffällig → auffällig →

12. Operationen nein ja

PDA-OP	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	Datum
NEC-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. .
FIP-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. .
VP-Shunt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. .
Herniotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. .
Sonst. OPs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. .

Art der OP (Freitext in Druckbuchstaben): _____

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ja

O2-Bedarf < 30% (moderat)

O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer)

14. Entlassung/Verlegung (ohne Wiederaufnahme!)

!!! Datum Entlassung: . .

Gewicht: Gramm

KU: , cm KL: , cm

nach Hause

Verlegt → Grund: _____

Tod in Klinik → Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen: **FB3V7** Eingabe Monitor korr. Eingabe

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Anhang 3: 5-Jahres-Elternfragebogen (Fokus auf Frage 18 und 24) und Arztgespräch (siehe Seite 77)

18 Hat Ihr Kind eine oder mehrere lang andauernde, chronische Krankheiten Oder Gesundheitsprobleme?

Chronische Krankheiten sind lang andauernde Erkrankungen, die regelmäßiger Behandlung und Kontrolle bedürfen, zum Beispiel Asthma, Epilepsie, Diabetes oder Herzerkrankungen.

Ja Nein

24 Welche der folgenden Krankheiten hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten und wie oft?

Falls Ihr Kind keine dieser Krankheiten hatte, tragen Sie bitte jeweils eine "0" ein.

Erkältung, grippaler Infekt	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Angina (Mandelentzündung)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Herpes-Infektion: Bläschen an Lippen und/oder Nase, Mundfäule (Stomatitis aphthosa)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Bronchitis (nicht bei Asthma)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Pseudokrupp/Kruppsyndrom	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Durchfall, Magen-Darm-Infektion	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Blasen- und/oder Harnwegsentzündung	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Eitrige Bindehautentzündung (bakterielle Konjunktivitis)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Lungenentzündung(Pneumonie)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal
Mittelohrentzündung (Otitis media)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mal

Fragen im Arztgespräch der 5-JNU:

Krankheiten Bitte Barcode einscannen t e s t

Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind Heuschnupfen, allergischen Schnupfen oder allergische Bindehautentzündung festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind Neurodermitis, atopische Dermatitis oder ein endogenes Ekzem festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind Asthma bronchiale festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind ein allergisches Kontaktekzem festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind obstruktive Bronchitis festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind eine Herzerkrankung festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind einen Fieberanfall festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind einen Krampfanfall, epileptischen Anfall festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind einen Diabetes mellitus, d.h. eine Zuckerkrankheit festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind Migräne festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Wurde bei Ihrem Kind jemals eine angeborene Fehlbildung festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat ein Arzt/Ärztin jemals bei Ihrem Kind eine bisher nicht genannte chronische Erkrankung festgestellt?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat Ihr Kind eine Operation oder mehrere Operationen?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Hat Ihr Kind jemals Medikamente zur Beruhigung/zum Schlafen erhalten?	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>
Lag ein O2-Bedarf des Kindes, nach Entlassung nach Hause aus dem stationären Aufenthalt, vor? (nach Geburt)	<input type="button" value="Ja"/>	<input type="button" value="Nein"/>	<input type="button" value="Weiß nicht"/>

Anhang 4: Protokoll zum Isolierungsvorgang von DNS aus Nabelschnurgewebe
(nach Gentra® Puregene® Tissue Kit – Protokoll)

1. Nabelschnur ca. 100mg kleingeschnitten
+ 3 mL Cell Lysis Solution (→ auf Eis pipettieren)
+ 30 µL Puregene Proteinase K (→ vortexen)
Über Nacht bei 55 °C im Thermoschüttler inkubieren, Speed 600
2. + 15 µL RNase A Solution (→ vortexen)
1 Stunde bei 37 °C im Thermoschüttler inkubieren, Speed 600
3. 3 Minuten auf Eis herunterkühlen
4. + 1 ml Protein Precipitation Solution und sofort 20 Sekunden hochtourig vortexen
5. 10 Minuten bei 5.000 rpm zentrifugieren: Die Proteine sollen sich jetzt in Form eines festen Pellets am Boden des Röhrchen befinden.
6. DNS-Überstand in ein neues Röhrchen mit 1 mL Protein Precipitation Solution überführen und die Proteinfällung wiederholen (→ auf Eis pipettieren)
7. 3 mL Isopropanol 100% in ein neues Röhrchen pipettieren
8. DNS-Überstand dazugeben und das Röhrchen vorsichtig über Kopf schwenken
9. 5 Minuten bei 5.000 rpm zentrifugieren: DNS sollte sich jetzt als Pellet am Boden des Röhrchens befinden
10. Überstand vorsichtig abgießen und das Röhrchen kopfüber auf sauberem Papier abtropfen lassen, dabei auf Pellet achten
11. + 3 mL Ethanol 70%, Probe vorsichtig durchspülen, um das DNS-Pellet zu waschen
12. 5 Minuten bei 5.000 rpm zentrifugieren
13. Alkohol vorsichtig abgießen, Röhrchen kopfüber auf Papier abtropfen lassen
14. Ethanolwaschschritte wiederholen (→ 11.-13.)
15. Röhrchen kopfüber auf sauberem Papier für ca. 2 Stunden lufttrocknen lassen
16. + 150 µL DNS Hydratation Solution, vorsichtig mit Pipette durchspülen
17. Inkubation über Nacht bei 25 °C im Thermoschüttler, Speed 300
18. DNS-Konzentrationsmessung: Einstellung auf 50-70 ng/µL

Anhang 5: Material und Programme

5- Jahres Nachuntersuchung (deutschlandweit)

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence I-III (WPSSI I-III)
- Test Heft Movement ABC-2 (Andreas Bohmann)
- Spirometrie: Easy on-PC Spirometrie System mit dem TrueFlow™ Sensor; Firma: ndd Medizintechnik AG (Schweiz, Zürich)

Elternfragebogen

- Frage 18: Hat Ihr Kind eine oder mehrere lang andauernde, chronische Krankheiten oder Gesundheitsprobleme? (z.B. Asthma, Epilepsie, Diabetes oder Herzerkrankungen) – Ja / Nein
- Frage 24: Welche der folgenden Krankheiten hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten und wie oft? – Auswahlmöglichkeit: Bronchitis (nicht bei Asthma)

Arztgespräch

- Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind Asthma bronchiale festgestellt?
- Hat ein Arzt/eine Ärztin jemals bei Ihrem Kind obstruktive Bronchitis festgestellt?

DNS-Isolierung (Lübeck)

- Gentra® Puregene® Tissue Kit der Firma QIAGEN (Hilden, Deutschland)

Chip-Genotypisierung

Kiel:

- Infinium Global Screening Array 24-v1.0 BeadChip der Firma Illumina® (Deutschland, Berlin)
- iScan® System
- Reference panel: Haplotype Reference Consortium 1.1 (HRC)
- EPACTS (Efficient and Parallelizable Association Container Toolbox)

Köln:

- Axiom® Genom-Wide CEU 1 Array Plate 2.0 der Firma Affymetrix
- Reference panel: 1000 Genome Project Phase 3
- Impute2

Lübeck:

- Genotype calling: GenomeStudio 2.0.3

Statistik/Abbildungen

- SPSS[®] statistic software version 25.0 (IBM, New York, NY, USA)
- GraphPad Prism 8.3.1 (332)

8. Danksagung und Widmung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Herting und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Göpel für die Ermöglichung, eine Dissertation in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin zu schreiben und der Bereitstellung benötigter Materialien und Arbeitsplätze bedanken. Die Möglichkeit, mich mit den langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und der Lungenfunktion im Speziellen zu beschäftigen, hat mich vor dem Hintergrund meiner persönlichen Geschichte als ehemaliges „Frühchen“ sehr bereichert.

Herrn Prof. Göpel danke ich für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung unserer Ergebnisse, für seine Ratschläge und Unterstützung während des Schreibprozesses und seine unerschöpfliche, inspirierende Begeisterung für die Thematik.

Mein großer Dank gilt allen Mitarbeitern des GNN Teams für die herzliche Aufnahme in das Team und die kompetente Hilfe bei allen Fragestellungen. Im Einzelnen möchte ich Stefanie Sawall danken, die mir mit ihrer kompetenten Unterstützung und ihrer liebenswerten Art meine Arbeit im Labor verschönert hat. Des Weiteren danke ich Tanja Rausch, für ihre Fähigkeit und Bereitschaft komplizierte Sachverhalte verständlich zu erklären und Licht ins Dunkle zu bringen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die immer an mich glauben und denen ich diese Arbeit widmen möchte. Meiner Mutter, die so unglaublich stark und in vielerlei Hinsicht mein Vorbild ist. Meinem Vater, der durch seine beinahe wöchentlichen Fragen nach der Fertigstellung dieser Dissertation meine Motivation auch in schwierigen Phasen hochgehalten hat.

Zuletzt danke ich jenen besonderen Menschen, die mir mit ihrem Zuspruch, ihren Ratschlägen, ihrer Expertise und dem Standhalten meiner Emotionen nicht nur auf diesem Wege zur Seite stehen.

9. Lebenslauf

Name	Hinsenbrock
Vorname	Svenja
Geburtsdatum	29.05.1996
Geburtsort	Neuss

Universitäre Ausbildung

04/2018 - 03/2023	Doktorandin im German Neonatal Network (GNN) der Universitätsklinik Lübeck (UKSH), Neonatologie Doktorvater: Prof. Dr. Wolfgang Göpel
25.11.2022	Approbation als Ärztin
10/2015 - 11/2022	Studium der Humanmedizin; Universität zu Lübeck
01 - 03/2020	Universität in Bergen, Norwegen